

REUMATIZAM

Volumen 61

Broj 2

Godina 2014.



UDK 616-002.77

ISSN 0374-1338

Slika na naslovnici
Cover image

Paul Klee
Park Bei Lu
1938.

Paul Klee (1879.-1940.) bio je njemačko-švicarski slikar. Razvio je poseban, metaforičan likovni jezik nadrealistično-apstraktnoga nadahnuća. Bolovao je od skleroderme koja je snažno utjecala na njegov osobni razvoj i umjetničku kreativnost te prouzročila njegovu smrt 29. lipnja 1940.

Paul Klee (1879-1940) was a German-Swiss painter. He developed a distinctive, metaphorical art language of the surreal-abstract inspiration. He suffered from scleroderma, which strongly influenced his personal development and artistic creativity, and caused his death on June 29, 1940.

REUMATIZAM

Volumen 61

Broj 2

Godina 2014.

UDK 616-002.77

ISSN 0374-1338

REUMATIZAM

Glasilo Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a

Izdavač
Publisher

HRVATSKO REUMATOLOŠKO DRUŠTVO HLZ-a ♦ Zagreb

Glavni urednici
Editors-in Chief

Drago Čop (od 1954. do 1963.), **Theodor Dürriegl** (od 1963. do 1990.), **Ivo Jajić** (od 1991. do 1998.), **Goran Ivanišević** (od 1999. do 2013.)

Glavni urednik
Editor-in-Chief

Simeon Grazio

Gost - urednik
Guest Editor

Goran Ivanišević

Urednica
Editor

Nadica Laktašić-Žerjavić

Tajnica redakcije
Secretary

Hana Skala Kavanagh

Urednički odbor
Editorial Board

Branimir Anić, Đurđica Babić-Naglić, Nada Čikeš, Marija Glasnović, Frane Grubišić, Marija Jelušić, Tatjana Kehler, Ivan Malčić, Daniela Marasović Krstulović, Miroslav Mayer, Jasminka Milas-Ahić, Joško Mitrović, Dušanka Martinović Kaliterna, Jadranka Morović-Vergles, Srđan Novak, Porin Perić, Višnja Prus, Mislav Radić, Tea Schnurrer-Luke Vrbanić, Tonko Vlak

Urednički savjet
Editorial Council

Božidar Ćurković, Theodor Dürriegl, Zoja Gnjidić, Andrija Kaštelan, Ladislav Krapac, Želimir Maštrović, Zmago Turk

Adresa uredništva
Editorial address

REUMATIZAM

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju ♦ KBC Sestre milosrdnice ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb ♦ Hrvatska

Lektor za hrvatski jezik
Language editor for Croatian language

Ina Rogošić Blagojević

Grafički dizajn i tisak
Graphic design and printing

RUKUBA d.o.o. ♦ Zagreb

Naklada
Circulation

520

		Program	
		Programme	
Šesnaesti godišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a			5
Sixteenth annual congress of the Croatian Society for Rheumatology of the CMA			
25. edukacijski tečaj za medicinske sestre i fizioterapeute			10
25th education course for nurses and physiotherapists			
Sastanak predstavnika udruga bolesnika			12
Meeting of patients' associations representatives			
		Pregledni radovi	
		Review papers	
		Branimir Anić	
Epidemiologija upalnih reumatskih bolesti			13
Epidemiology of inflammatory rheumatic diseases			
		Branimir Anić, Miroslav Mayer	
Patogeneza reumatoidnog artritisa			19
Pathogenesis of rheumatoid arthritis			
Dijana Perković, Dušanka Martinović Kaliterna, Daniela Marasović Krstulović, Ivona Božić, Katarina Borić, Mislav Radić			
Klinički pristup bolesniku s reumatoidnim artritismom			24
Clinical approach to a patient with rheumatoid arthritis			
		Silva Pukšić, Jadranka Morović-Vergles	
Komorbiditet u bolesnika s reumatoidnim artritismom			31
Comorbidities in patients with rheumatoid arthritis			
		Kristina Potočki, Dubravko Bajramović	
Primjena radioloških metoda u reumatoidnom artritismu			37
Application of radiological imaging in rheumatoid arthritis			
		Porin Perić	
Uloga dijagnostičkog ultrazvuka šaka i stopala u bolesnika s reumatoidnim artritismom			43
The role of diagnostic ultrasound of hands and feet in the patients with rheumatoid arthritis			
		Đurđica Babić-Naglić	
Liječenje reumatoidnog artritisa			55
The treatment of rheumatoid arthritis			
		Tatjana Kehler	
Epidemiologija osteoporoze i osteoporotičnih prijeloma			60
Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures			
		Jasminka Milas-Ahić, Višnja Prus, Željka Kardum, Ivana Kovačević	
Patofiziologija osteoporoze			65
Pathophysiology of osteoporosis			
		Marija Punda, Simeon Grazio	
Denzitometrija skeleta - zlatni standard za dijagnozu osteoporoze			70
Bone densitometry - the gold standard for diagnosis of osteoporosis			
		Darko Perović, Igor Borić	
Dijagnostika i liječenje osteoporotskih prijeloma kralježaka			75
Diagnostics and treatment of osteoporotic vertebral fractures			
		Nadica Laktašić-Žerjavić	
Uloga vitamina D i kalcija u liječenju osteoporoze			80
The role of vitamin D and calcium in the management of osteoporosis			

Srđan Novak

89 Antiresorptivni lijekovi u liječenju osteoporoze

Antiresorptive agents in the treatment of osteoporosis

Simeon Grazio

95 Osteoanabolici i lijekovi koji će se primjenivati u liječenju osteoporoze

Osteoanabolics and the forthcoming drugs for the treatment of osteoporosis

Tonko Vlak, Jure Aljinović

100 Nefarmakološko liječenje osteoporoze: mit ili stvarnost?

Non-pharmacological treatment of osteoporosis: myth or reality?

Branimir Anić, Miroslav Mayer

105 Glukokortikoidima izazvana osteoporoza

Glucocorticoid induced osteoporosis

113 Sažetci usmenih priopćenja i postera
Abstracts of oral presentations and posters

149 Sponzorirana priopćenja
Sponsored communications

152 Sažetci edukacijskog tečaja
Abstracts of the education course

172 Sažetci sastanka udruga bolesnika
Abstracts of patients' associations meeting

183 Kazalo autora
Index of authors

Upute
Instructions

185 Upute autorima

188 Instructions for authors

ŠESNAESTI GODIŠNJI KONGRES HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA HLZ-a

Šibenik - Solaris ♦ 23.-26. listopada 2014.

Organizator

Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a

Mjesto održavanja

Hoteli Solaris

Šibenik

Organizacijski odbor

Predsjednica

Đurđica Babić-Naglić

Tajnik

Goran Ivanišević

Blagajnik

Porin Perić

Članovi

Nada Čikeš, Božidar Ćurković, Simeon Grazio, Dušanka Martinović Kaliterna

Mjesni organizacijski odbor

Goran Ivanišević, Ivor Ivanišević, Jakov Ivković, Nikolino Žura

Četvrtak ♦ 23. listopada 2014.

14:00 – 18:00 **Prijava sudionika**

18:00 – 19:00 **Simpozij Eli Lilly**

Perspektiva suradnje u liječenju osteoporotičnih prijeloma

Moderator: Tonko Vlak

Tedi Cicvarić

Osteoporotični prijelomi u traumatološkoj praksi

– želimo li cjeloviti pristup u liječenju?

Tonko Vlak

Što možemo učiniti u sekundarnoj prevenciji osteoporotičnih prijeloma?

Jadranka Morović-Vergles

Vrijednost osteoanaboličkog liječenja u prevenciji sljedećih osteoporotičnih prijeloma

19:00 – 19:15 **Otvorenje Kongresa**

19:15 – 20:00 **Predavanje u spomen Dragi Čopu**

Branimir Anić

Epidemiologija upalnih reumatskih bolesti

20:00 **Druženje**

- 08:00 – 11:00 **Prijava sudionika**
- 08:30 – 12:00 **Reumatoidni artritis**
Moderatori: Branimir Anić, Đurđica Babić-Naglić,
Daniela Marasović Krstulović, Jadranka Morović-Vergles
- 08:30 – 08:50 Branimir Anić, Miroslav Mayer
Patogeneza reumatoidnog artritisa
- 08:50 – 09:10 Dijana Perković, Dušanka Martinović Kaliterna,
Daniela Marasović Krstulović, Ivona Božić, Katarina Borić, Mislav Radić
Klinički pristup bolesniku s reumatoidnim artritismom
- 09:10 – 09:30 Silva Pukšić, Jadranka Morović-Vergles
Komorbiditet u bolesnika s reumatoidnim artritismom
- 09:30 – 09:50 Kristina Potočki, Dubravko Bajramović
Primjena radioloških metoda u reumatoidnom artritisu
- 09:50 – 10:00 **Rasprava**
- 10:00 – 10:30 **Stanka**
- 10:30 – 10:50 Porin Perić
Uloga dijagnostičkog ultrazvuka šaka i stopala u bolesnika s reumatoidnim artritismom
- 10:50 – 11:10 Đurđica Babić-Naglić
Liječenje reumatoidnog artritisa
- 11:10 – 12:00 **Rasprava i izabrani radovi**
Višnja Prus, Ines Drenjančević, Martina Mihalj, Jasminka Milas-Ahić, Roberta Višević
Karakteristike bolesnika s reumatoidnim artritismom
Joško Mitrović, Melanie-Ivana Čulo, Silva Pukšić, Ana Gudelj Gračanin, Jadranka Morović-Vergles
Povratni polihondritis – rana manifestacija reumatoidnog artritisa?
Ivan Padjen, Miroslav Mayer, Mario Habek, Snježana Dotlić, Branimir Anić
Meningitis kao prva manifestacija reumatoidnog artritisa
Sylejman Rexhepi, Afrim A. Gashi, Idriz Berisha, Vjollca Sahatçiu-Meka, Mjellma Rexhepi, Blerta Rexhepi,
Ali Lahu, Avni Kryeziu, Jehona Ismaili, Arta Baftiu, Arian Brovina, Ismet Bajraktari, Bastri Durmishi
Učinkovitost i sigurnost liječenja tocilizumabom u reumatoidnom artritisu
Marijan Frković, Ika Brkić, Iva Rukavina, Ivan Malčić, Marija Jelušić
Nuspojave biološke terapije u djece oboljele od reumatskih bolesti – petogodišnja studija
- 12:00 – 13:00 **Simpozij Roche**
Personalizirani pristup bolesniku s reumatoidnim artritismom – nova saznanja i nove mogućnosti
Moderatorica: Jadranka Morović-Vergles
Jadranka Morović-Vergles
Uvod
Branimir Anić
Novosti u patogenezi reumatoidnog artritisa i uloga tocilizumaba
Srđan Novak
Potrebe za biološkom monoterapijom i odabir liječenja
Đurđica Babić-Naglić
Primjena tocilizumaba u ranoj fazi
Dušanka Martinović Kaliterna
Novi oblik tocilizumaba – nove mogućnosti u liječenju reumatoidnog artritisa
- 13:00 – 15:00 **Odmor**
- 15:00 – 16:30 **UZ radionica**
Voditelji: Porin Perić, Nadica Laktašić-Žerjavić, Miroslav Mayer, Silva Pukšić

- 16:30 – 17:00 **Stanka**
- 17:00 – 17:30 **Simpozij Alvogen & Hospira**
Moderator: Branimir Anić
Anthony Gerard Wilson, Srđan Novak, Branimir Anić
Primjena biosličnog infliksimaba u liječenju upalnih reumatskih bolesti
- 17:30 – 18:30 **Razgledavanje postera**
Voditelji: Božidar Ćurković, Branimir Anić
Miljenko Cvjetičanin, Zrinka Jajić
Kvalitativna analiza dermatoglifa digitopalmarnog kompleksa u dvadeset bolesnica s klasičnim psorijatičnim artritismom
Miljenko Cvjetičanin, Zrinka Jajić
Kvalitativna analiza dermatoglifa digitopalmarnog kompleksa u dvadeset bolesnika sa simetričnim psorijatičnim poliartritismom
Miljenko Cvjetičanin, Zrinka Jajić
Kvalitativna analiza dermatoglifa digitopalmarnog kompleksa u dvadeset bolesnica sa psorijatičnim spondilitisom
Miljenko Cvjetičanin, Zrinka Jajić
Kvalitativna analiza dermatoglifa digitopalmarnog kompleksa u dvadeset bolesnika sa psorijatičnim oligoartritismom
Mario D. Cordero, Ognjen Čulić
Uloga AMPK u patogenezi fibromialgije: nove mogućnosti liječenja
Vesna Budišin, Leopold Bienenfeld
Važnost komorbiditeta u liječenju uričnog artritisa – prikaz bolesnika
Aida Filipčić, Branimira Pašalić
Složena rehabilitacija bolesnice s kontrakturom ramena nakon totalne mastektomije s transpozicijom M. latissimus dorsi te kemoterapije i zračenja
Marijana Pavlinović, Dušanka Martinović Kaliterna, Dijana Perković, Katarina Borić
Pojavnost i klinička obilježja Sjögrenova sindroma u Dalmaciji
Ivona Božić, Dušanka Martinović Kaliterna, Dijana Perković, Katarina Borić, Daniela Marasović Krstulović, Mislav Radić
Prikaz bolesnice sa sistemskom sklerozom i planocelularnim karcinomom pluća
Darko Perović, Karlo Houra
Perkutana intradiskalna primjena diskogela kod hernije diska
Dubravka Bosnić, Boris Karanović, Mirna Sentić, Branimir Anić
Prikaz bolesnice sa sarkoidozom jetre i bubrega te demijelinizacijom mozga
Davorka Rosić, Vesna Budišin, Dragica Vrabec-Matković
Osteoporoza u oboljelih od Parkinsonove bolesti
Gordana Kokanović
Osteoporoza i lumbosakralna bol
- 18:30 – 19:00 **Simpozij Pfizer**
Srđan Novak
Utjecaj imunogeničnosti na kliničku učinkovitost inhibitora TNF-alfa

Subota ♦ 25. listopada 2014.

- 08:00 – 10:00 **Prijava sudionika**
- 08:30 – 12:00 **Osteoporoza**
Moderatori: Simeon Grazio, Tatjana Kehler, Jasminka Milas-Ahić, Srđan Novak
- 08:30 – 08:45 Tatjana Kehler
Epidemiologija osteoporoze i osteoporotičnih prijeloma

- 08:45 – 09:00 Jasminka Milas-Ahić, Višnja Prus, Željka Kardum, Ivana Kovačević
Patofiziologija osteoporoze
- 09:00 – 09:15 Marija Punda, Simeon Grazio
Denzitometrija skeleta – zlatni standard za dijagnozu osteoporoze
- 09:15 – 09:30 Darko Perović, Igor Borić
Dijagnostika i liječenje osteoporotskih prijeloma kralježaka
- 09:30 – 09:45 Nadica Laktašić-Žerjavić
Uloga vitamina D i kalcija u liječenju osteoporoze
- 09:45 – 10:00 **Rasprava**
- 10:00 – 10:30 **Stanka**
- 10:30 – 10:45 Srđan Novak
Antiresorptivni lijekovi u liječenju osteoporoze
- 10:45 – 11:00 Simeon Grazio
Osteoanabolici i lijekovi koji će se primjenivati u liječenju osteoporoze
- 11:00 – 11:15 Tonko Vlák, Jure Aljinović
Nefarmakološko liječenje osteoporoze: mit ili stvarnost?
- 11:15 – 11:30 Branimir Anić, Miroslav Mayer
Glukokortikoidima izazvana osteoporoza
- 11:30 – 12:00 **Rasprava i izabrani radovi**
Simeon Grazio, Aljoša Matejčić, Dragan Đurđević,
Tatjana Nikolić, Marija Punda, Diana Balen, Gordana Tajsic
**Sekundarna prevencija u bolesnika s niskoenergetskim prijelomom kuka
– program Kliničkog bolničkog centra “Sestre milosrdnice”, Zagreb**
Ana Gudelj Gračanin, Ivan Marković, Majda Golob, Melanie-Ivana Čulo,
Silva Pukšić, Joško Mitrović, Anamarija Sutić, Jadranka Morović-Vergles
Poremećaj koštane mase kod sistemskog eritemskog lupusa
Simeon Grazio, Branimir Anić, Đurđica Babić-Naglić,
Frane Grubišić, Dubravka Bobek, Hana Skala Kavanagh,
Marija Bakula, Andrea Tešija Kuna, Selma Cvijetić
**Aktivnost bolesti i mineralna gustoća kosti
u bolesnika s reumatoidnim artritismom i psorijatičnim artritismom**
- 12:00 – 13:00 **Simpozij Amgen**
Denosumab
Moderator: Srđan Novak
Simeon Grazio
Denosumab: osam godina kliničke prakse
Đurđica Babić-Naglić
Denosumab djeluje na kortikalnu i trabekularnu kost
Srđan Novak
Denosumab u switch studijama; učinkovitost, sigurnost i adherencija
- 13:00 – 14:30 **Reumatlon**
Hrvatsko reumatološko društvo & Desetljeće kostiju i zglobova
- 14:30 – 15:30 **Odmor**
- 15:30 – 16:30 **Mlada reumatologija**
Moderatori: Marko Barešić, Melanie-Ivana Čulo, Marin Petrić, Mislav Radić, Iva Žagar
Marin Petrić, Dušanka Martinović Kaliterna,
Dijana Perković, Mislav Radić, Daniela Marasović Krstulović
Povezanost anksioznosti i depresije s oblicima upalnih reumatskih bolesti
Tatjana Zekić, Mladen Defranceschi, Srđan Novak, Ronald Antulov, Igor Antončić
**Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije
u mlade SLE bolesnice liječene ciklofosamidom**

Ivan Padjen, Mislav Cerovec, Miroslav Mayer, Branimir Anić
**Artritis nakon intravezikalnog liječenja karcinoma mokraćnog mjehura
bacilom Calmette-Guerin (BCG)**

Majda Golob, Neno Zovko, Davorin Šakić, Jadranka Morović-Vergles
Mislimo li dovoljno na neuropatsku komponentu boli u osteoartritisu koljena?

Marija Bakula, Mislav Cerovec, Branimir Anić, Nada Čikeš
Gigantocelularni aortitis dijagnosticiran PET-CT-om

– paraneoplastički sindrom u bolesnice s karcinomom pluća

Marko Barešić, Dubravka Bosnić, Mirna Sentić, Miroslav Mayer, Mislav Cerovec, Branimir Anić
Sindrom aktivacije makrofaga induciran relapsom Stillove bolesti odrasle dobi

liječen glukokortikoidima, intravenoznim imunoglobulinom, ciklosporinima i anakinrom

Jakov Ivković, Helena Kolar Mitrović, Goranka Radmilović, Tena Sopić,

Lana Šepec, Igor Perković, Nadica Laktašić-Žerjavić, Đurđica Babić-Naglić

Procjena ravnoteže u hospitaliziranih bolesnika s reumatoidnim artritismom

16:30 – 17:00 **Stanka**

17:00 – 17:15 Nada Čikeš

Reumatologija u Europi 2015. godine

17:15 – 18:30 **Slobodne teme**

Moderatori: Marija Glasnović, Zoja Gnjidić, Marino Hanih, Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić

Nikolina Ljubičić Marković, Marija Mlinarić, Biljana Bunjevac Horvatić

Infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV)

kao oponašatelj sistemskih bolesti vezivnog tkiva – prikaz bolesnice

Šekib Sokolović

Vodič za primjenu nesteroidnih antireumatika

Marijan Frković, Ivan Malčić, Vojko Rožmanić, Karmen Markičević,

Nevenka Turjak, Alenka Gargo, Marija Jelušić

Demografske, kliničke i laboratorijske karakteristike djece

oboljele od juvenilnog dermatomiozitisa u Republici Hrvatskoj od 1990. do 2013. godine

Mandica Vidović, Miroslav Mayer, Marija Perica, Lovro Lamot,

Lana Tambić Bukovac, Branimir Anić, Miroslav Harjaček

Tranzicijska reumatološka ambulanta – naša prva iskustva

Davorka Rosić, Tomislav Badel, Ladislav Krapac, Marinka Mravak Stipetić, Dijana Zadravec

Zahvaćenost temporomandibularnog zgloba u reumatskim bolestima

Simeon Grazio, Frane Grubišić, Tomislav Nemčić, Vladimir Knež

Oksikodon u liječenju jake kronične mišićno-koštano-zglobne boli – naša iskustva

Katarina Borić, Dušanka Martinović Kaliterna, Dijana Perković,

Daniela Marasović Krstulović, Ivona Božić, Mislav Radić

Gastrointestinalne manifestacije sistemske skleroze

18:45 – 19:15 **Sastanak redakcije i uredničkog odbora časopisa Reumatizam**

20:30 **Svečano druženje**

Nedjelja ♦ 26. listopada 2014.

10:00 **Završetak Kongresa**

25. EDUKACIJSKI TEČAJ ZA MEDICINSKE SESTRE I FIZIOTERAPEUTE

Šibenik - Solaris ♦ 23.-26. listopada 2014.

Organizatori

Hrvatska udruga medicinskih sestara

Društvo medicinskih sestara u reumatologiji i rehabilitaciji

Hrvatski zbor fizioterapeuta - Reumatološko društvo

Organizacijski odbor

Ana Obidić, Vesna Barbarić, Nada Ivrlač

Četvrtak ♦ 23. listopada 2014.

- 17:00 – 18:00 **Prijava sudionika**
19:00 – 19:15 **Otvorenje Kongresa**
19:15 – 20:00 **Predavanje u spomen Dragi Čopu**

Petak ♦ 24. listopada 2014.

- 08:00 – 11:00 **Prijava sudionika**
09:15 – 13:30 **Usmena priopćenja**
Moderatorice: Vesna Barbarić, Nada Ivrlač, Verica Oreščanin
09:15 – 09:35 Ivana Papić, Marija Vešliga, Marica Petričević
Smanjena mogućnost brige o sebi u oboljelih od reumatoidnog artritisa
09:35 – 09:50 Perinka Dabić
Učestalost monoterapije biološkim lijekovima u liječenju reumatoidnog artritisa – iskustva iz svijeta
09:50 – 10:10 Vesna Barbarić, Marica Petričević
Upitnik za bolesnike koji uzimaju metotreksat
10:10 – 10:30 **Stanka**
10:30 – 10:50 Renata Tomić
Psorijatični artritis
10:50 – 11:20 Marija Medved, Josipa Vujanić
Prevenција pada u bolničkih bolesnika
11:20 – 11:40 Rajna Pelivan
Šake – najvažnija regija zahvaćena reumatoidnim artritisom
11:40 – 12:00 Ana Jurin, Verica Oreščanin
Biološki lijekovi u liječenju reumatoidnog artritisa
12:00 – 12:20 Perinka Dabić, Ivanka Jakovac
Primjena paratiroidnog hormona u liječenju osteoporoze nastale glukokortikoidnim liječenjem

- 12:20 – 13:00 Jasminka Godinić, Josipa Kaurić
Osteoporoza i uloga medicinske sestre u edukaciji bolesnika
- 13:00 – 13:30 **Rasprava i zaključci**
- 13:30 – 15:00 **Odmor**
- 15:00 – 17:00 **Usmena priopćenja**
Moderatorice: Nevenka Rihtarić, Mateja Znika
- 15:00 – 15:30 Nevenka Rihtarić
Osteoporoza: prevencija prijeloma i liječenje
- 15:30 – 16:00 Iva Lončarić
Osteoporoza i primarna prevencija
- 16:00 – 16:20 Ilijana Pranjić, Nikolino Žura, Kristina Curiš,
Andreja Matijević, Marija Jovanovac, Narcisa Mandić Cafuta
Učinkovitost desetodnevne fizioterapije na snagu šaka bolesnika s reumatoidnim artritism
- 16:20 – 16:40 Mateja Znika, Lukrecija Jakuš, Valentina Matijević, Iva Šklempe Kokić
Pozitivni utjecaj vježbanja u prevenciji i liječenju osteoporoze
- 16:40 – 17:00 **Rasprava i zaključci**

Subota ♦ 25. listopada 2014.

- 08:00 – 10:00 **Prijava sudionika**
- 09:00 – 11:50 **Usmena priopćenja**
Moderatorice: Verica Oreščanin, Iva Perčin, Marica Petričević
- 09:00 – 09:30 Iva Perčin
Patofiziologija reumatoidnog artritisa i mehanizam djelovanja supkutanog tocilizumaba
- 09:30 – 10:00 Petra Burić
Pojavnost ulceracija u oboljelih od sistemske skleroze
- 10:00 – 10:30 **Stanka**
- 10:30 – 10:50 Sabina Bis, Živko Stojčić
Zdravstveni turizam i njegov utjecaj na sestrinstvo
- 10:50 – 11:20 Nada Ivrlač
Timski rad u rehabilitaciji osoba s amputacijom
- 11:20 – 11:50 **Rasprava i zaključci**
- 11:50 – 13:00 **Odmor**
- 13:00 – 14:30 **Reumatlon**
- 14:30 – 15:30 **Odmor**
- 15:30 – 16:30 **Skupština**
- 20:30 **Svečano druženje**

Nedjelja ♦ 26. listopada 2014.

- 10:00 **Povratak u Zagreb**

SASTANAK PREDSTAVNIKA UDRUGA BOLESNIKA

Subota ♦ 25. listopada 2014.

- 15:30 – 15:40 **Pozdravni govori**
Đurđica Babić-Naglić
predsjednica 16. godišnjeg kongresa Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a
Frane Grubišić
predsjednik Hrvatske lige protiv reumatizma
- 15:40 – 16:20 **Usmena priopćenja**
Moderatorica: Zoja Gnjiđić
- 15:40 – 15:50 Zoja Gnjiđić
Sportsko-rekreativne aktivnosti u bolesnika s osteoporozom
- 15:50 – 16:00 Iva Žagar
Sportsko-rekreacijske aktivnosti u bolesnika oboljelih od upalnih reumatskih bolesti
- 16:00 – 16:10 Frane Grubišić
Sportsko-rekreativne aktivnosti u oboljelih od spondiloartritisa
- 16:10 – 16:20 Dubravka Bobek
Sportsko-rekreativne aktivnosti osoba oboljelih od degenerativne bolesti zglobova i kralježnice
- 16:20 – 16:30 **Stanka**
- 16:30 – 17:50 **Usmena priopćenja**
Moderatori: Nenad Horvat, Antun Jović
- 16:30 – 16:45 Nenad Horvat
Predstavljanje akcije "Vraćen život"
- 16:45 – 16:55 Jadranka Andreić, Antun Andreić
Tai chi kod bolesnika s koštano-mišićnim oboljenjima
- 16:55 – 17:05 Antun Jović
Reumatske bolesti i rizik za kardiovaskularne bolesti
- 17:05 – 17:15 Jadranka Brozd
Nužnost manualne terapije i terapijsko-rekreativnih aktivnosti u oboljelih od progresivne sistemske skleroze
- 17:15 – 17:25 Jadranka Delija
Sportsko-rekreacijske aktivnosti u osoba s kolagenozama
- 17:25 – 17:35 Goran Ivanišević
Prirodni ljekoviti činitelji u liječenju reumatskih bolesnika
- 17:35 – 17:50 Simeon Grazio
Nove mogućnosti liječenja bolesnika s reumatoidnim artritismom

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

Branimir Anić

Epidemiologija upalnih reumatskih bolesti

Epidemiology of inflammatory rheumatic diseases

Adresa za dopisivanje:

prof. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12 • 10000 Zagreb • Hrvatska

Sažetak

Kronične upalne nezarazne bolesti postaju tema središnjeg javnozdravstvenog interesa. Produljenje očekivanog životnog vijeka bolesnika zahvaljujući boljoj dijagnostici te boljoj i djelotvornijoj terapiji rezultiralo je povećanjem broja bolesnika s kroničnih upalnim reumatskim bolestima u populaciji. Svako ozbiljnije promišljanje o

nekom zdravstvenom problemu zahtijeva primjerenu epidemiološku analizu. U tekstu je ukratko prikazana problematika deskriptivnih i analitičkih epidemioloških studija. Ukratko su spomenuti rezultati hrvatskih epidemioloških studija upalnih reumatskih bolesti u posljednjih desetak godina.

Ključne riječi

reumatske bolesti; epidemiologija

Summary

Chronic inflammatory rheumatic diseases are becoming one of the central problems of public health services. Prolongation of expected life span due to better diagnostics and better and more efficacious therapeutic procedures resulted in increasing number of patients with chronic inflammatory diseases in population. Any seri-

ous consideration about health problem must include adequate epidemiologic analysis. This text briefly covers the problems of descriptive and analytic epidemiological studies and shortly addresses results of Croatian epidemiological studies of inflammatory rheumatic diseases in the last ten years.

Keywords

rheumatic diseases; epidemiology

Razvojem medicinske struke i dizanjem razine zdravstvene zaštite diljem svijeta glavnina javnozdravstvenih

interesa prelazi na kronične bolesti. Kronične upalne nezarazne bolesti poput upalnih reumatskih ili sustav-

nih autoimunih bolesti svakako su dobar primjer za spomenutu tvrdnju. Produljenje očekivanog životnog vijeka bolesnika zahvaljujući boljoj dijagnostici i prije svega boljoj i djelotvornijoj terapiji rezultiralo je povećanjem broja bolesnika s kroničnih upalnim reumatskim bolestima u populaciji. Svako ozbiljnije promišljanje o nekom zdravstvenom problemu, nekoj pojavi ili bolesti polazi od prikupljanja i analize podataka o konkretnom problemu. Prikupljaju se podaci o broju bolesnika, njihovoj spolnoj i dobnoj raspodjeli, etničkom podrijetlu, mjestu rođenja i prebivalištu. Prikupljanje takvih i sličnih podataka zadatak je epidemioloških istraživanja. Epidemiološke istraživačke metode dijele se na deskriptivne i analitičke metode.

Deskriptivna epidemiologija opisuje određene fenomene ne tražeći nikakve posebne uzročno-posljedične veze među njima. Analitičkim epidemiološkim istraživanjima treba ustanoviti povezanost između pojedinih događaja i obilježja te pojave bolesti. Analitička epidemiologija ustanovljava uzroke pojave bolesti, faktore rizika za pojavu bolesti te procjenjuje stupnjeve rizika u različitim populacijama na osnovi podataka dobivenih deskriptivnim epidemiološkim istraživanjima. Moglo bi se reći da se iz podataka dobivenih metodom deskriptivne epidemiologije stvaraju hipoteze koje se metodama analitičke epidemiologije provjeravaju. Na osnovi podataka dobivenih deskriptivnim metodama nije moguće zaključiti o uzročno-posljedičnim vezama.

Prvo pitanje na koje deskriptivna epidemiologija treba odgovoriti jest broj bolesnika koji boluju od određene bolesti – drugim riječima treba ustanoviti prevalenciju na definiranom području. Potom treba ustanoviti broj novooboljelih osoba (novih slučajeva bolesti) u nekom razdoblju, što znači određivanje incidencije bolesti.

Precizna procjena podataka o incidenciji i prevalenciji neke bolesti ovisi o načinu prikupljanja epidemioloških podataka. Važno je pritom ujednačiti stručnu terminologiju, primjenjivati standardiziranu nomenklaturu. Uočavanje potrebe za standardiziranom nomenklaturom rezultiralo je različitim oblicima stručnih dogovora i konsenzusa. Na općemedicinskoj razini takav oblik dogovora predstavlja Međunarodna klasifikacija bolesti (skr. MKB) u kojoj su bolesti i stanja grupirani na osnovi zahvaćanja pojedinih organa. Međunarodna klasifikacija tijekom vremena doradivana je i osuvremenjivana, a trenutačno je u uporabi deseta inačica klasifikacije (MKB-10).

Reumatske bolesti – upalne i neupalne – također imaju svoje mjesto u MKB. Klasificiranje prema kategorijama u MKB-10 služi u svakodnevnom radu, u pisanju otpusnih pisama, financijskim obračunima u bolnicama. No, način na koji je bolest definirana prema kategorijama MKB-10 nije primjeren za svakodnevni rad reumatologa, odnosno za postavljanje dijagnoze, procjenu prognoze, određivanje terapije i ocjenu učinka liječenja. Da bi se mo-

gla ujednačiti istraživanja u reumatologiji, predložen je niz, uglavnom klasifikacijskih kriterija. Većina klasifikacijskih kriterija razvijena je tako da se može prepoznati jedna homogena populacija bolesnika pogodna za epidemiološko praćenje i kliničke studije. Kriteriji se sastoje od skupa različitih kliničkih i laboratorijskih podataka. Podatci koji se prikupljaju određeni su na osnovi dogovora eksperata na ekspertnim sastancima. Nije naodmet napomenuti da je zlatni standard za uključivanje pojedinih parametara gotovo uvijek bio ekspertno mišljenje reumatologa. Nakon ustanovljavanja skupine parametara koji će se prikupljati, potrebno je konsenzusom procijeniti osjetljivost i specifičnost razvijenih klasifikacijskih kriterija. Svrha određivanja klasifikacijskih kriterija prije svega je razlikovanje zdravih od bolesnih pojedinaca te razlikovanje skupine bolesnika sa specifičnom bolesti od drugih bolesnika sa sličnim poremećajima (primjerice, razlikovanje reumatoidnog i reaktivnog artritisa). Riječ je o klasifikacijskim, a ne dijagnostičkim kriterijima. To znači da njihova namjena nije postavljanje dijagnoze u pojedinog bolesnika. Dugotrajnom su se primjenom neki klasifikacijski kriteriji pokazali vrlo korisnima u svakodnevnoj reumatološkoj praksi. Neka su strukovna udruženja predložila kriterije koji služe i za klasifikaciju (u istraživanjima) i za postavljanje dijagnoze u rutinskom radu. Klasifikacijski kriteriji za različite poremećaje uglavnom se susreću sa sličnim problemima. Nerijetko se bolesnici s blagom bolesti ne mogu uklopiti u kriterije. S druge strane, treba voditi računa da u kriterije budu izabrani parametri koje je moguće odrediti u različitim dijelovima svijeta te da budu podjednako dostupni liječnicima u zdravstvenim sustavima nejednakog stupnja razvoja. Uvođenje novih (novouvedenih) dijagnostičkih postupaka u kriterije onemogućuje njihovu retrogradnu primjenu na povijesne kohorte bolesnika (na osnovi uvida u medicinsku dokumentaciju).

Uobičajeno je da se svakih nekoliko godina kriteriji revidiraju i po potrebi osuvremenjuju. Primjeri za navedene tvrdnje su stari i novi klasifikacijski kriteriji Američkoga reumatološkog udruženja za reumatoidni artritis (tablice 1 i 2) i klasifikacijski kriteriji za sustavni eritemski lupus (tablice 3 i 4) (1 – 5).

Kriteriji za reumatoidni artritis i za sustavni eritemski lupus razvijeni su analizom bolesnika s aktivnom bolesti. Stari dijagnostički kriteriji razvijeni su na skupini bolesnika s dugotrajnom bolesti i nisu bili prikladni za brzo postavljanje dijagnoze (1, 3, 4). Drugim riječima, tek novi kriteriji za reumatoidni artritis koji omogućuju brzo postavljanje dijagnoze u bolesti kratkog trajanja i bez uočljivih erozija zglobova omogućuju precizniju procjenu incidencije reumatoidnog artritisa (2). Nadalje, kriteriji koji promatraju samo bolesnike s aktivnom bolesti nisu dobri za ustanovljavanje ukupnog broja oboljelih (tj. prevalencije) (1 – 5).

Epidemiološkim istraživanjem katkada je vrlo teško procijeniti vrijeme kad je bolest počela. U praktičnoj primjeni klasifikacijskih kriterija za SLE, za vrijeme početka bolesti uzima se trenutak kad je bolesnik kumulativno ispunio 4 klasifikacijska kriterija (što znači da ne moraju svi biti simultano izraženi) (3). Ako je kriterij za dijagnozu morfološki, kao primjerice radiološka promjena, onda je teško odrediti vrijeme nastanka.

Izvori podataka za epidemiološke studije su različiti. Podaci se rutinski prikupljaju iz medicinske dokumentacije koju bolesnici dobivaju nakon hospitalizacije (iz otpisanih pisama gdje su šifrirano navedene bolesti). Osobito važan izvor podataka za većinu bolesti jesu potvrde o smrti. No, to nije slučaj s reumatskim bolestima (6). Upalne reumatske bolesti rijetko su uzrok smrti te se često izostavljaju na potvrdama o smrti (primjerice reumatoidni artritis). One pak upalne reumatske bolesti koje su češće izravni uzrok smrti izuzetno su rijetke (primjerice miozitis). Upravo stoga teško je na osnovi analize podataka dobivenih iz rutinski ispunjanih potvrda ustanoviti stopu smrtnosti za neku upalnu reumatsku bolest (6). Precizne podatke moguće je dobiti prospektivnim praćenjem odabranih skupina registriranih bolesnika (7).

Registri bolesnika oboljelih od određenih bolesti najčešće se povezuju s popisima bolesnika s rakom. U posljednjih nekoliko godina brojne su zemlje razvile i uvele registre za pojedine reumatske bolesti. Organizacija registara razlikuje se ovisno o namjeni pojedinog registra (praćenje incidencije, terapije, potrošnje i ukupnih troškova zdravstvene zaštite). Pravilnom organizacijom i primjerenim korištenjem podataka o individualnom bolesniku/osiguraniču trebalo bi biti moguće povezati podatke iz različitih registara (više registara bolesnika oboljelih od različitih bolesti s registrima umrlih ili registrom korisnika mirovine i slično). U nekim su se dijelovima svijeta povezali i centralno pohranili svi dostupni medicinski podaci o stanovnicima. Naravno, relativno ograničen broj stanovnika znatno je olakšao i omogućio provedbu ovog zahvata. Vrijednost povezivanja dvaju različitih registara može se vidjeti iz izračunavanja veće stope rizika za pojavu limfoma u bolesnika s primarnim Sjögrenovim sindromom.

Prikupljanjem epidemioloških podataka moguće je ustanoviti incidenciju i prevalenciju bolesti u određenom razdoblju u određenoj zajednici. Moguće je prepoznati faktore koji utječu na pojavu neke bolesti, faktore koji pridonose težem kliničkom tijeku ili pak protektivne faktore. Praćenjem podataka dobivenih epidemiološkim istraživanjima mogu se predložiti mjere za rješavanje problema, a mogu se ustanoviti djelotvornost i opravdanost pojedinih postupaka zdravstvene zaštite. Naravno, moguće je pretpostaviti koja je količina novca potrebna za zdravstvenu zaštitu pojedine populacije.

Tablica 1. Revidirani klasifikacijski kriteriji Američkoga reumatološkog udruženja iz 1987.

Table 1. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria

Nalaz	Kriterij
Anamneza	■ jutarnja zaočuenost (> 1 sat)
Fizikalni	■ artritis na 3/14 mogućih zglobnih područja ■ artritis na barem 1 zglobnom području šaka (RC, MCP, PIP) ■ simetrični artritis (simetričnost zglobne razine) ■ reumatoidni čvorići
Laboratorijski	■ reumatoidni faktor u serumu
Radiološki	■ rendgenski nalaz (erozije, paraartikularna osteoporoz)

Bolest se može klasificirati kao reumatoidni artritis ako je kumulativno ispunjeno $\geq 4/7$ kriterija s time da kriteriji moraju biti izraženi minimalno 6 tjedana te da otekline zglobova mora objektivizirati liječnik.

Kriteriji imaju senzitivnost 91 % i specifičnost 89 %.

The disease can be classified as rheumatoid arthritis if $\geq 4/7$ criteria are cumulatively fulfilled, provided that the criteria must be present for at least 6 weeks and the swelling of the joints must be objectivised by a doctor.

Criteria have a sensitivity of 91 % and specificity of 89 %.

Tablica 2. Novi klasifikacijski/dijagnostički kriteriji ACR-a i EULAR-a za reumatoidni artritis (2)

Table 2. New ACR and EULAR classification/diagnostic criteria for rheumatoid arthritis (2)

Trajanje simptoma	0-1 bodova
< 6 tjedana	0
≥ 6 tjedana	1
Distribucija zglobova	0-5 bodova
1 veliki zglob	0
2-10 velikih zglobova	1
1-3 mala zglobova	2
4-10 malih zglobova	3
> 10 zglobova (najmanje jedan mali)	5
Reaktanti akutne faze	0-1 bodova
normalni CRP i normalna SE	0
povišen CRP ili ubrzana SE	1
Serologija	0-3 bodova
negativan RF i negativan CCP	0
slabo pozitivan RF ili slabo pozitivan CCP	2
jako pozitivan RF ili jako pozitivan CCP	3

Dijagnoza reumatoidnog artritisa može se postaviti ako bolest/bolesnik ostvaruje kumulativno 6 bodova. Za postavljanje dijagnoze nije potrebno dokazati radiološke (erozivne) promjene.

The diagnosis of rheumatoid arthritis can be set if the disease/patient achieved cumulatively 6 points. For the diagnosis it is not necessary to prove radiological (erosive) changes.

Kakva je kvaliteta epidemioloških podataka za bolesnike s reumatskim, a napose s upalnim reumatskim bolestima u Hrvatskoj? Provede li se primjerena epidemiološka istraživanja u Hrvatskoj?

Podatci kojima se barata i o kojima se govori uglavnom su podaci koji se u velikoj mjeri temelje na starim izvorima

Tablica 3. **Revidirani kriteriji Američkoga reumatološkog društva za sustavni eritemski lupus (3)**

Table 3. **The revised criteria of the American Rheumatology Association for systemic lupus erythematosus (3)**

Klasifikacijski kriterij	Definicija
Leptirasti osip	makulopapulozni osip na korijenu nosa i obrazima
Diskoidni osip	crveni uzdignuti plakovi na koži tijela prekriveni keratotičnim ljuskama
Fotosenzitivnost	abnormalna reakcija na sunčevo svjetlo koje prouzročuje ili pojačava kožni osip (iz anamneze ili prilikom pregleda liječnika)
Oralne ulceracije	bezbolne ulceracije u nosu ili ustima koje mora evidentirati liječnik
Neerozivni artritis	neerozivni artritis koji zahvaća ≥ 2 zgloba bez razaranja paraartikularne kosti
Serozitis	pleuritis - pleuritička bol u anamnezi ili klinički dokaz pleuralnog izljeva perikarditis - dokumentiran EKG-om ili klinički dokaz perikardijalnog izljeva
Bubrežne promjene	proteinurija ($> 0,5$ mg/dan ili 3+ na test traci) i/ili stanični cilindri (abnormalni sastojci urina, eritrocitni ili leukocitni ili tubulocitni)
Neurološki/psihijatrijski poremećaj	epilepsija (tipa grand mal) i/ili psihoza u odsutnosti lijekova i metaboličkih poremećaja koji bi mogli prouzročiti ta stanja (npr. uremija, ketoacidoza, elektrolitski disbalans)
Hematološki poremećaj	<ul style="list-style-type: none"> ■ hemolitička anemija s retikulocitozom, ili ■ leukopenija ($L < 4 \times 10^3/\text{mm}^3$), ili ■ limfopenija ($ly < 1,5 \times 10^3/\text{mm}^3$), ili ■ trombocitopenija ($\text{trc} < 100 \times 10^3/\text{mm}^3$) leukopenija i trombocitopenija moraju postojati u dva ili više mjerenja bez uporabe lijekova koji bi je mogli prouzročiti
Imunološki poremećaj	<ul style="list-style-type: none"> ■ dokaz anti-dsDNK protutijela, ili ■ dokaz anti-Sm protutijela, ili ■ dokaz antikardiolipinskih protutijela, pozitivan LAC ili lažno pozitivan test VDRL
Antinuklearna protutijela (ANA)	pozitivan test na antinuklearna protutijela bez uporabe lijekova koji bi ga mogli prouzročiti

iz bivše države. Svjedoci smo da je nakon Domovinskog rata došlo do velikih migracija i promjene demografske slike. Podaci o incidenciji i prevalenciji reumatskih bolesti mahom su stari, dobiveni su starom tehnologijom i temelje se na pomalo anakronim dijagnostičkim/klasifikacijskim kriterijima. Većina domaćih radova navodi podatke iz stranih izvora kao referentne podatke.

U posljednjih nekoliko godina počeli su se uočavati pomaci. Tako su prije nekoliko godina objavljeni prvi podaci o incidenciji sustavne skleroze na osnovi podataka iz bolničkog registra. Unatoč tome što ovakvo istraživanje ima brojna ograničenja, ostaje činjenica da je riječ o prvim takvim podacima u nas (8).

Prve velike deskriptivne epidemiološke studije o bolesnicima sa sustavnim eritemskim lupusom u Hrvatskoj objavljene su prije nekoliko godina (9 - 11). Na osnovi rezultata tih studija nastavljeno je praćenje epidemiološke slike bolesnika sa sustavnim eritemskim lupusom uvedenih u bolnički registar u KBC-u Zagreb i KB-u Osijek. Pri kraju su studije prevalencije tumora, tuberkuloze i metaboličkog sindroma u bolesnika sa sustavnim eritemskim lupusom te validacija klasifikacijskih kriterija na osnovi analize spomenute skupine bolesnika (vlastiti podaci). Podaci su prikupljeni analizom medicinske bolničke dokumentacije i formirani su bolnički registri. U tekstu je već spomenuto da se reumatske bolesti rijetko navode među uzro-

cima smrti. Godine 2012. publicirani su podaci o načinima praćenja bolesnika sa sustavnim eritemskim lupusom vrlo specifičnom i izvornom metodologijom (6). U tijeku je analiza podataka 10-godišnje studije uzroka smrti u bolesnika sa sustavnim eritemskim lupusom u tercijarnom centru (12). Konačno, nezaobilazno je spomenuti prvu pravu hrvatsku multicentričnu analitičko-epidemiološku studiju o prevalenciji hipertenzije u bolesnika s upalnim i neupalnim reumatskim bolestima (13).

U našem je Zavodu organiziran tečaj „Racionalni pristup upalnim artropatijama” namijenjen edukaciji liječnika obiteljske medicine koji gravitiraju našoj ustanovi. U kratkom teorijskom dijelu polaznici se u malim skupinama (8 - 12 polaznika) upoznaju s osnovama dijagnostičkog i terapijskog postupka s bolesnicima koji imaju rani artritis i u kojih se sumnja na reumatoidni artritis. Tako educiranim polaznicima nakon tečaja se omogućuje da ubrzanim postupkom upućuju svoje bolesnike na pregled u ambulantu za rani artritis (7). Tečaj ima nekoliko ciljeva. Prvi je cilj neposredni - dodatnom edukacijom obiteljskih liječnika postiže se da reumatološki bolesnici koji zahtijevaju brzu (ne hitnu) obradu budu stvarno dobro probрани i upućeni u tercijarnu ustanovu. Dodatno se omogućuje racionalno korištenje kapaciteta tercijarne ustanove i užih specijalista. Konačni i dugoročni cilj tečaja jest pokušaj ustanovljavanja incidencije novonastalih artritisa u

Tablica 4. **Klinički i imunološki kriteriji u klasifikacijskom sustavu SLICC (5)**
 Table 4. **Clinical and immunological criteria in the SLICC classification system (5)**

Klinički kriteriji
<ul style="list-style-type: none"> ■ akutni ili subakutni kožni lupus ■ kronični kožni lupus ■ oralne ulceracije ■ neožiljkasta alopecija ■ sinovitis ≥ 2 zgloba obilježen oteklinom i/ili izljevom ili osjetljivost ≥ 2 zgloba ili jutarnja zakočenost od najmanje 30 minuta ■ serozitis - pleuritis ili perikarditis ■ renalna afekcija - proteinurija i/ili abnormalni sastojci urina ■ neurološki (konvulzije, mononeuritis, mijelitis, periferna ili kranijalna neuropatija, akutno konfuzno stanje) i/ili psihijatrijski (psihoza) u odsustvu mogućih drugih uzroka ■ hemolitička anemija ■ leukopenija ($\leq 4\,000/\text{mm}^3$ najmanje jednom) ili limfopenija ($\leq 1\,000/\text{mm}^3$ najmanje jednom) ■ trombocitopenija ($\leq 100\,000/\text{mm}^3$) najmanje jednom
Imunološki kriteriji
<ul style="list-style-type: none"> ■ titar ANA iznad granice normale za laboratorij ■ anti-dsDNK iznad granice normale za laboratorij (ili više od $2\times$ povećanje mjereno metodom ELISA) ■ anti-Sm (prisutnost protutijela na antigen Sm) ■ antifosfolipidna protutijela dokazana kao pozitivan lupusni antikoagulans test ili kao lažno pozitivan test RPR ili kao srednje visok/visok titar aCL protutijela ili kao pozitivan test na beta2-glikoprotein I ■ snižen komplement u serumu (sniženi C3 ili C4 ili CH50) ■ pozitivan izravni Coombsov test u nepostojanju hemolitičke anemije

Kriteriji ne trebaju biti simultano prisutni, trebaju biti kumulativno ispunjeni.
 The criteria need not be simultaneously present, should be cumulatively fulfilled.

definiranoj populaciji - na osnovi broja osiguranika koje svaki obiteljski liječnik ima u svojoj praksi i broja upućenih bolesnika s novim artritismom (7). U tri godine trajanja tečaja obuhvaćeno je oko 250 liječnika obiteljske medicine i oko 40 liječnika različitih profila (specijalizirana interne ili fizikalne medicine i rehabilitacije, stažista).

Osnivanje registara trebala bi biti dodatna pomoć u radu. Registar reumatskih bolesnika (bolesti) Hrvatskoga reumatološkog društva suočen je s nizom problema i „porođajnih” muka. Jedan od osnovnih problema je ne-

jasno definirano ime registra (koje sve reumatske bolesti/bolesti obuhvaća) i koja je njegova osnovna svrha. No, svakako treba podržati ideju stvaranja registra. Registrima bi trebalo obuhvatiti sve najčešće reumatske entitete, ali i one rijetke da bi se podaci kumulirali.

Konačno, u maloj zemlji poput naše domovine potrebno je racionalno iskoristiti resurse i intelektualne, stručne i materijalne kapacitete pokušati ekonomično rasporediti. Osnivanje više referentnih centara u polju reumatologije trebalo bi biti sljedeći korak.

Izjava o sukobu interesa

Autor izjavljuje da nije u sukobu interesa.

Literatura

1. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, i sur. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315-24.
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, i sur. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569-81.
3. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, i sur. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1271-7.
4. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725-34.
5. Petri M, Orbai AM, Alarcon Segovia G, i sur. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012; 64:2677-86.
6. Mayer M. Model praćenja sustavnog eritemskog lupusa (SLE) u populaciji Republike Hrvatske analizom bolničkog morbiditeta te specifičnog mortaliteta mapi-

- ranjem [disertacija]. [Zagreb]: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2012. 74 str.
7. Aletaha D, Huizinga TW. The use of data from early arthritis clinics for clinical research. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:117-23.
8. Radić M, Martinović Kaliterna D, Fabijanić D, Radić J. Prevalence of systemic sclerosis in Split-Dalmatia county in Southern Croatia. *Clin Rheumatol.* 2010;29:419-21.
9. Prus V. Epidemiologija sistemskog eritemskog lupusa u istočnoj Hrvatskoj [disertacija]. [Osijek]: Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku; 2011. 95 str.
10. Cerovec M. Obilježja bolesnika oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa u Republici Hrvatskoj [disertacija]. [Zagreb]: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2012.
11. Cerovec M, Anić B, Padjen I, Čikeš N. Prevalence of the American College of Rheumatology classification criteria in a group of 162 systemic lupus erythematosus patients from Croatia. *Croat Med J.* 2012;53:149-54.
12. Padjen I. Causes of death of 103 patients with systemic lupus erythematosus - retrospective analysis of death certificates of patients deceased from 2002 to 2009 in Croatia. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2014.
13. Morović-Vergles J, Šalamon L, Marasović Krstulović D, i sur. Is the prevalence of arterial hypertension in rheumatoid arthritis and osteoarthritis associated with the disease? *Rheumatol Int.* 2013;33:1185-92.

Branimir Anić
Miroslav Mayer

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

Patogeneza reumatoidnog artritisa

Pathogenesis of rheumatoid arthritis

Adresa za dopisivanje:

prof. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12 • 10000 Zagreb • Hrvatska

Sažetak

Reumatoidni artritis (RA) sustavna je autoimuna bolest koja primarno zahvaća zglobove, kompleksne etiologije i složene patogeneze u kojoj su zabilježeni poremećaji na razini brojnih vrsta stanica i tkiva poput makrofaga, T- i B-stanica, fibroblasta, kondrocita i dendritičkih stanica.

Unatoč dokumentirane uloge pojedinih gena i epigenetskih modifikacija u nastanku i patogenezi bolesti, u mnogih oboljelih predispozicija nije jasna. Od okolinjskih čimbenika uključenih u nastanak i razvoj RA navode se sastojci dima cigareta, industrijski polutanti poput silikata, poremećaji mikrobionta, osobito desni i crijeva, ali i pluća, pojedine bakterije i virusi te njihovi produkti.

U inicijalnoj fazi bolesti, uz predispoziciju i okolinske nokse dolazi do kvalitativnih i kvantitativnih promjena citrulinacije, ali i drugih modifikacija proteina sluznica. Aktiviraju se imunopredočne stanice (makrofazi i dendritičke stanice) te sinoviociti nalik fibroblastu (FLS). Neki mikrobi mogu potaknuti ove procese aktivacijom imunopredočnih stanica i sinoviocita. U drugom koraku imunopredočne stanice pokreću humo-

ralni odgovor B-stanica koji se očituje nastankom specifičnih autoantitijela i autoreaktivnih T-stanica. Nasljedno ili stečeno poremećeni regulatorni mehanizmi autoimunog odgovora B- i T-stanica potaknutog opetovanim aktivacijama urođenog imunskog odgovora, uz nedostatak ili proboj tolerancije, dovode do kronične autoimune upale, primarno sinovijalnih membrana uz nastanak staničnog panusa. Patološkom aktivacijom osteoklasta i oslobađanjem efektornih molekula imunskih stanica i proteolitičkih enzima dolazi do oštećenja strukture i sastava zglobnih hrskavica, kosti i tetiva te udaljenih organa i tkiva.

Perzistentna upala složenim mehanizmima rezultira brojnim sustavnim manifestacijama i ekstraartikularnim očitovanjima RA na gotovo svim organskim sustavima te razvojem teških komorbiditeta i komplikacija poput reumatoidnih pluća, karditisa, vaskulitisa, kaheksije, anemije, ubrzane ateroskleroze, infarkta miokarda, inzulta, limfoma, osteoporoze, depresije i sličnim. Kumuliranje komplikacija i komorbiditeta rezultira u konačnici razvojem invaliditeta, socijalne disfunkcije i preuranjenom smrću.

Ključne riječi

reumatoidni artritis; patogeneza; etiologija; pušenje

Summary

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune systemic disease that primarily affects joints. Etiology and the pathogenesis of RA are complex, involving many types of cells, among others macrophages, T and B cells, fibroblasts, chondrocytes and dendritic cells.

Despite well documented role of many genes and epigenetic modifications in the development and evolution of the disease, in most RA patients there is no clear predisposing factor present. Environmental factors involved in RA pathogenesis are cigarette smoke, industrial pollutants like silica crystals, disturbances of intestinal, lung, and oral microbiota and some specific bacterial and viral infectious agents and their components.

In the initial disease stage there are qualitative and quantitative disturbances of peptide citrullination as well as other protein modifications, followed by antigen presenting cell (APC) (macrophages and dendritic cells) and fibroblast like synoviocytes (FLS) activation. Some microbes foster this processes by APC and FLS direct and indirect activation.

In the second stage APC's elicit specific humoral B cell response resulting in specific antibodies production and T cell autoreactivity. Inherited and acquired defects in T and B cell responses caused by repeated activation of innate immunity as well as loss of tolerance, elicit chronic autoimmune inflammation, primarily of synovial membranes, and development of cellular panus. Pathologic activation of the osteoclasts and release of the immune system effector molecules and the proteolytic enzymes damage the cartilage, bone and tendons composition and structure.

Persistent inflammation through its complex mechanisms results in many systemic and extraarticular RA manifestations of almost all organ systems, resulting in severe complications and comorbidities such as rheumatoid lung, carditis, vasculitis, cachexia, anemia, accelerated atherosclerosis, myocardial and cerebrovascular vascular disease, lymphoma, osteoporosis, depression etc. Accumulated complications and comorbidities finally result in handicap, social dysfunction and premature death.

Keywords

rheumatoid arthritis; pathogenesis; etiology; smoking

Etiologija reumatoidnog artritisa

Genska predispozicija

Epidemiološki podaci o učestalosti reumatoidnog artritisa kod jednojajčanih blizanaca oboljelih od RA (stopa konkordancije 12 do 15%), kao i u pojedinim izoliranim populacijama (1) te razlika učestalosti bolesti među spolovima, jasan je pokazatelj da postoji nasljedna predispozicija za razvoj RA. Smatra se da je nasljeđe čini oko 60% u nastanku bolesti. Među genskim sustavima koji utječu na pojavnost i težinu bolesti, najviše su istraživani geni glavnog kompleksa tkivne podudarnosti klase II (MHC) za koje je još 1970-ih godina dvadesetog stoljeća potvrđena značajna uloga u nastanku bolesti (HLA DR4, DR1, DR14). Razvojem laboratorijske tehnike otkriveno je da se sklonost RA može povezati s tzv. dijeljenim epitopom u trećoj hipervarijabilnoj regiji beta lanca navedenih HLA molekula. Najčvršće povezani beta lanci s RA su DRB*0401, DRB*0404, DRB*0101 i DRB*1402. Uzevši u obzir navedenu strukturu, 96% bolesnika s RA ima dijeljeni epitop u nekim populacijama, dok kod nekih etničkih skupina ne igra bitnu ulogu (2). Prijelazni epitop povezuje se s težim oblicima bolesti uz više ekstraartikularnih manifestacija (3). Patogenetska uloga dijeljenog epitopa nije jasna do danas. Čini se da utječe na hiperreaktivnost imunološkog sustava, ali nije jasno vezan uz prijelaz iz nediferenciranog ranog artritisa u RA. Neki DR aleli čini se da imaju pak protektivnu ulogu. Prošireni haplotipovi

središnjeg dijela MHC-kompleksa poput HLA B8/DR3 povezuju se ne samo s RA već s mnogim autoimunim sistemskim bolestima. Rezultat je toga oko 50 gena u tom području koji imaju utjecaja na regulatorne funkcije imunološkog sustava (4). U brojnim studijama polimorfizma kodirajućih i nekodirajućih gena za molekule koje su uključene u upalne procese u reumatoidnom artritisu od gena koji kodiraju druge molekule nađene su asocijacije s RA na različitim segmentima gena za produkciju pojedinih proinflammatoryh i regulatornih citokina, kemokina i signalnih molekula (TNF-alfa, IL1, IL6, IL10, IL12, IL3, IL4, IFN-gama, CCTL4...).

Od mnogih necitokinskih i ne-MHC genskih poveznica opisanih kod RA, možda su najznačajnije one povezane s deaminazom peptidil arginaze (PADI) odgovorne za posttranslacijsku citrulinaciju. Neki PADI haplotipovi znatno povećavaju sintezu PADI proteina (5). Od važnijih asocijacija također se navode promjene pojedinačnih nukleotida u različitim dijelovima gena za protein tirozin fosfataze-22 (PTPN22), čija je točna uloga nepoznata, ali zna se da može utjecati na fosforilaciju pojedinih signalnih kinaza (Lck, ZAP) i mijenjati prag osjetljivosti receptora T-stanica (TCR) (6).

Spol na različite načine utječe na tijek i aktivnost RA. Dobro je poznato da žene obolijevaju od RA 2 do 3 puta češće od muškaraca. Estradiol može pomoći B-stanicama

da izbjegnju toleranciji tako što stanice čini otpornijima na apoptozu. Učinak na T-stanice nije lako povezati s RA jer estrogenu pomiču T staničnu diferencijaciju prema Th2 fenotipu. Estrogenski receptori na FLS mogu aktivirani potaknuti proizvodnju metaloproteinaza u sinovijumu. U makrofazima estrogenu potiču proizvodnju TNFalfa. Tijekom trudnoće povišena razina protuupalnih citokina poput IL10, izloženost očinskom HLA haplotipu uz disparitet te drugi mogući utjecaji dovode do redukcije aktivnosti bolesti osobito u trećem trimestru (7, 8).

Epigenetske modifikacije

U novijim se studijama nalazi sve više argumenata da su epigenetske modifikacije važne za razvoj reumatoidnog artritisa. Tako je, primjerice, utvrđena znatna razlika u metilaciji DNA FLS oboljelih od RA u odnosu na OA. Zabilježena je hipometilacija ključnih gena za RA poput CHI3L1, CASP1, STAT3, MAP3K5, MEFV i WISP3 i hipermetilacija TGFBR2 and FOXO1. Hipometilacija dovodi do pojačane ekspresije gena. Hipometilacija je postojala u brojnim genima puteva koji se odnose na staničnu migraciju, uključujući fokalnu i staničnu adheziju, transendotelnu migraciju i interakcije s ekstracelularnim matriksom (9). Mikro RNK i promjene histona još su dva epigenetska sustava regulacije koji su sigurno važni u RA, kao i u drugim autoimunim bolestima i utječu na posttranskripcijsku i transkripcijsku regulaciju sinteze upalnih molekula (10).

Okolinski čimbenici u nastanku RA

Brojna istraživanja utvrdila su da se čitav niz okolinskih čimbenika može povezati s nastankom RA. Pušenje duhana, zagađenja silikatima, pojedini mikrobi, socioekonomski status, prehrana, uporaba alkohola, uporaba pojedinih lijekova mogu utjecati na nastanak i tijek RA (11).

Pušenje je pojedinačno najvažniji poznati okolinski čimbenik rizika za RA (12), a prospektivni podaci sugeriraju da relativni rizik RA raste s količinom popušanih cigareta (13). Pušenje izravno pridonosi citrulinaciji proteina i po-

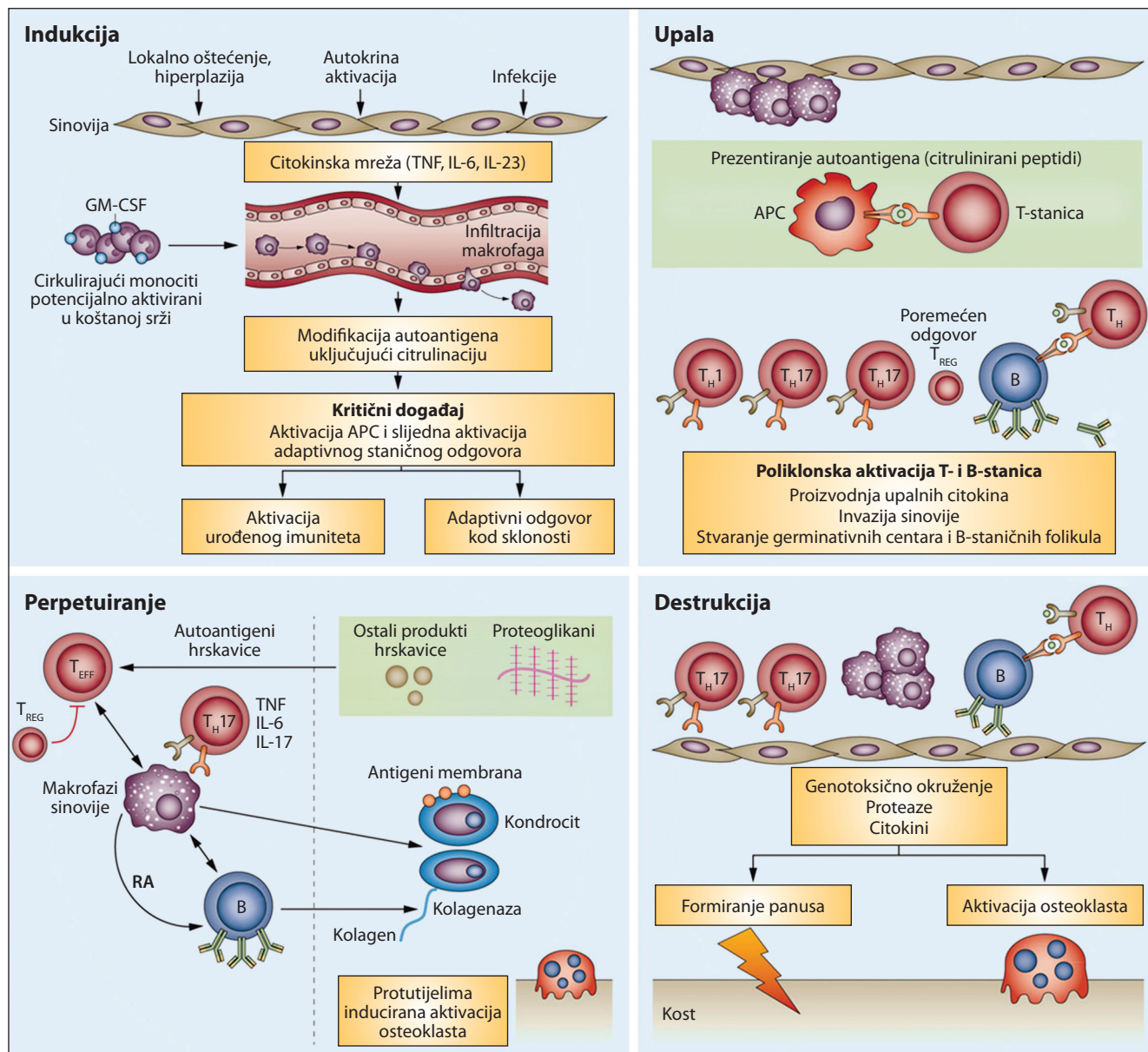
vezano je s reumatoidnim faktorom i CCP protutijelima. Pojedini bolesnici s određenim alelima prijelaznog lokusa imaju veću vjerojatnost da će oboljeti od RA ako su pušači. U pušača su učestalije i respiratorne te urinarne infekcije i periodontitis, dok je narušena citokinska mreža. U radu Baka i suradnika detaljno je prikazana uloga pušenja u nastanku RA (14). Izloženost pojedinim polutantima, kao što su sumpordioksid i dušikov oksid te sastojcima ispušnih plinova može povećati rizik od RA (15). Utjecaj prehrane u nastanku bolesti sigurno je znatan, ali još nedovoljno istražen. Pretilost je dobro poznati činitelj rizika za težinu bolesti i slab odgovor na terapiju. Primjenom metoda poput kvantitativnog testa polimerazne lančane reakcije, kojim se može kvantificirati udio pojedinih bakterija ili skupina bakterija u stolici, otvorio se novi prozor prema etiologiji i patogenezi RA. U interakciji čovjeka i ukupne mikrobiološke flore koja nastanjuje sluznice probavnog, respiratornog i urogenitalnog sustava krije se moćan imunoregulatorni mehanizam. Osobito se na crijevnoj sluznici te u limfnom aparatu crijeva odigravaju brojne interakcije bakterija, substrata i produkata bakterija koje mogu znatno utjecati na regulacijske stanice T i B koje u konačnici igraju vrlo važnu ulogu u perifernoj i centralnoj toleranciji te reakcijama hipersenzitivnosti. Do danas je opisan niz utjecaja sastavnica mikrobioma crijeva na nastanak sustavnih autoimunih i alergijskih bolesti. Manjak komenzala poput bifidobakterija i *B. fragilis* te višak *Prevotella copri* u stolici zabilježeni su u neliječenih bolesnika s RA (16). Brojni se živi uzročnici povezuju u različitim izvorima s nastankom RA (EBV, virus rubeole, parvo B19, mikoplazme, proteus, mikobakterije, retrovirusi), pri čemu su molekularna mimikrija, aktivacija urođene imunosti (TLR, inflammasomi) te narušavanje tolerancije i utjecaj na regulatorne stanice T i B najčešće spominjani mehanizmi nastanka bolesti (17). Periodontitis je detektiran kao važan činitelj u nastanku RA, pri čemu ključnu ulogu igra *Porphyromonas gingivalis* koji eksprimira citrulinirane peptide (18).

Patogeneza reumatoidnog artritisa

Prema današnjim spoznajama, reumatoidni artritis u svojoj zglobnoj formi manifestacija je patogenetskog procesa koji započinje i više od 10 godina prije kliničkog početka bolesti (19). Može se pretpostaviti da inicijalno u fazi indukcije pod utjecajem urođenih činitelja sklonosti prilikom postojanja okolinskih noksi i infekcija te poremećaja regulatornih mehanizama dolazi do pojačane posttranskripcijske modifikacije osobito citrulinacije peptida (20). Slijedi loše regulirani serološki odgovor B-stanica na citrulinirane i modificirane vlastite peptide. U početku su protutijela na citrulinirane peptide više marker hipersenzitivnosti humoralnog odgovora. Nerijetko se godinama prije početka jasnog sinovitisa javljaju protutijela na Fc fragment protutijela, takozvani reuma faktor (RF)

koji može biti IgM, IgG a katkada i IgE klase. RF gotovo sigurno ima patogenetsku ulogu i može aktivirati mehanizme stanične imunosti te stvarati cirkulirajuće i in situ imunokomplekse uz aktivaciju sustava komplementa. Protutijela na CCP koreliraju s određenim haplotipovima HLA, a mogu pojačavati imunološki odgovor na određene autoantigene koje nalazimo u RA. Uz pojavu CCP i RF već postoji neravnoteža citokinske mreže uz porast proinflatornih citokina (21). Najvjerojatnije pod opetovanim ili kroničnim utjecajem vanjske nokse poput infekta dolazi do aktivacije endotela i dilatacije te povećane propusnosti mikrovaskulature zgloba uz lučenje prostaglandina i oligoklonalne ekspanzije FLS u intimi sinovije koja postaje propusnija. U isto vrijeme, pod utjecajem makro-

Slika 1. Shematski prikaz mogućeg scenarija patogeneze reumatoidnog artritisa (25)
 Figure 1. Schematic representation of the possible scenario of the pathogenesis of rheumatoid arthritis (25)



faga i dendritičkih stanica te T-stanica, dolazi do pojačanog lučenja proinflamatornih citokina, invazije T-stanica u sinoviji, a potom i neutrofila zbog lučenja kemoatraktanta. Urođeni i stečeni poremećaji imunoregulacije T i B omogućuju perpetuiranje i kronifikaciju upalnog procesa. Zbog narušene ravnoteže membranskog transporta, povećane propusnosti kapilara, intraartikularne sinteze upalnih proteina i porasta osmotskog tlaka te poremećene propusnosti novostvorenog krvotoknog spleta, nakuplja se progresivno izljev u zglobnoj tekućini. Zbog jake metaboličke aktivacije stanica sinovije i upalnih stanica, proliferacije panusa i porasta tkivnog tlaka i tlaka sinovijalne tekućine, nastaje marginalna tkivna ishemija koja, uz druge proangiogenetske molekule koje se luče tijekom upalnog procesa i hipoksije, dovodi do izdašne neoangiogeneze i kompenzatorne rubne hiperemije (22). Citokinska stimulacija, osobito interleukin 1 (IL1) do-

vodi u sljedećem koraku do invazivnog ponašanja FLS. Uz to, pod utjecajem proupalnih citokina dolazi do mobilizacije prekursora osteoklasta iz koštane srži, njihove migracije u upaljene zglobove, diferencijacije i aktivacije te povećane osteoklastičke aktivnosti (23). U isto vrijeme nastaje i edem subhondralne kosti i kosti priležeće panusu. Pod utjecajem litičkih enzima dolazi do destrukcije hrskavičnog matriksa, a potom i destrukcije podležće kosti. Trajanjem upale sve je izraženiji T i B stanični odgovor, uz trajnu aktivnost makrofaga i sinoviocita, što se očituje produkcijom sve većih količina proinflamatornih citokina, pogotovo TNF-alfa, IL-6 i IL-1, kao i autoantitijela. U produkciji upalnih citokina prednjače sinoviociti i makrofagi. U citiranom radu detaljno je opisana citokinska interakcija i produkcija sinoviocita i makrofaga (17). Brojni udaljeni učinci i ekstrartikularne manifestacije RA proizlaze iz udaljenih učinaka citokina i au-

toreaktivnih protutijela i stanica te katkada imunokompleksa. Mehanizmi upale preklapaju se s mehanizmima koagulacijskog sustava i mehanizmima nastanka ateroskleroze, ali i brojnih malignih bolesti. Hiperstimulacija limfatičkog sustava dovodi nerijetko do oligoklonalne

i potom monoklonalne maligne ekspanzije limfocita tj. razvoja limfoma (24).

Slika prikazuje pojednostavljeno mogući scenarij etiopatogenetskog razvoja RA kako ga vide Burmester i suradnici (25).

Izjava o sukobu interesa

Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

Literatura

1. Del Puente A, Knowler WC, Pettitt DJ, Bennett PH. High incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians. *Am J Epidemiol.* 1989;129:1170-8.
2. Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, Goronzy JJ. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 1992;117:801-6.
3. Calin A, Elswood J, Klouda PT. Destructive arthritis, rheumatoid factor, and HLA-DR4. Susceptibility versus severity, a case-control study. *Arthritis Rheum.* 1989;32:1221-5.
4. Jawaheer D, Li W, Graham RR, i sur. Dissecting the genetic complexity of the association between human leukocyte antigens and rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet.* 2002;71:585-94.
5. Suzuki A, Yamada R, Chang X, i sur. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2003;34:395-402.
6. Begovich AB, Carlton VEH, Honigberg LA, i sur. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet.* 2004;75:330-7.
7. Lang TJ. Estrogen as an immunomodulator. *Clin Immunol.* 2004;113:224-30.
8. Nelson JL, Hughes KA, Smith AG, Nisperos BB, Branchaud AM, Hansen JA. Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy-induced amelioration of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 1993;329:466-71.
9. Nakano K, Whitaker JW, Boyle DL, Wang W, Firestein GS. DNA methylome signature in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:110-7.
10. Santis MD, Selmi C. The therapeutic potential of epigenetics in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;42:92-101.
11. Deane KD. Can rheumatoid arthritis be prevented? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013;27:467-85.
12. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, i sur. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:70-81.
13. Giuseppe DD, Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(2):R61.
14. Baka Z, Buzas E, Nagy G. Rheumatoid arthritis and smoking: putting the pieces together. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:238.
15. Hart JE, Kallberg H, Laden F, i sur. Ambient air pollution exposures and risk of rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:888-94.
16. Kosiewicz MM, Dryden GW, Chhabra A, Alard P. Relationship between gut microbiota and development of T cell associated disease. *FEBS Lett.* 2014. U tisku.
17. Firestein GS, Kelley WN, urednici. Kelley's textbook of rheumatology. 9. izd. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2013.
18. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, i sur. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev.* 2010;233:34-54.
19. Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW, i sur. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* 2004;50:380-6.
20. Baka Z, Buzas E, Nagy G. Rheumatoid arthritis and smoking: putting the pieces together. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:238.
21. Hughes-Austin JM, Deane KD, Derber LA, i sur. Multiple cytokines and chemokines are associated with rheumatoid arthritis-related autoimmunity in first-degree relatives without rheumatoid arthritis: Studies of the Aetiology of Rheumatoid Arthritis (SERA). *Ann Rheum Dis.* 2013;72:901-7.
22. Paleolog EM. The vasculature in rheumatoid arthritis: cause or consequence? *Int J Exp Pathol.* 2009;90:249-61.
23. Schwarz EM, Looney RJ, Drissi MH, i sur. Autoimmunity and Bone. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1068:275-83.
24. Starkebaum G. Rheumatoid arthritis and lymphoma: risky business for B cells. *J Rheumatol.* 2007;34:243-6.
25. Burmester GR, Feist E, Dörner T. Emerging cell and cytokine targets in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:77-88.

Dijana Perković
Dušanka Martinović Kaliterna
Daniela Marasović Krstulović
Ivona Božić
Katarina Borić
Mislav Radić

Klinički odjel za reumatologiju i imunologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split
Split • Hrvatska

Klinički pristup bolesniku s reumatoidnim artritismom

Clinical approach to a patient with rheumatoid arthritis

Adresa za dopisivanje:
prim. Dijana Perković, dr. med.
Klinički odjel za reumatologiju i imunologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split
Šoltanska 1 • 21000 Split • Hrvatska
dijana.perkovic@hotmail.com

Sažetak

Reumatoidni artritis (RA) kronična je, progresivna upalna reumatska bolest koja dovodi do oštećenja zglobova, funkcionalnog ograničenja i smanjenja kvalitete života. Bolest je potrebno što prije prepoznati, u fazi ranog artritisa, dok postoji „prozor mogućnosti” u kojem se primjenom adekvatnog liječenja mogu prevenirati strukturna oštećenja. Kako klinička prezentacija nije uvijek tipična, rano prepoznavanje zahtijeva umješnost, kliničko iskustvo te suradnju reumatologa, liječnika obiteljske medicine i samog bolesnika. Liječenje treba započeti odmah, a odluku o načinu liječenja donosi reumatolog individualnim pristupom i u suradnji s bolesnikom. Potrebno je prepoznati bolesnike s rizikom težeg tijeka bolesti, naročito one s visokim titrom protutijela na cikličke citrulinirane peptide (anti-CCP) te ranom pojavom erozija jer ti bolesnici zahtijevaju agresiv-

niji pristup u liječenju. Cilj liječenja je postizanje remisije ili barem niske aktivnosti bolesti. U liječenju se koriste lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti (DMARD) sintetski i biološki, nesteroidni protuupalni lijekovi, glukokortikoidi i analgetici te iznimno citostatici. RA ima fluktuirajući tijek s izmjenama faza pogoršanja i remisije bolesti, a vrlo je važno pravodobno prepoznati pogoršanje radi intenziviranja liječenja ili promijene terapijske sheme. Poseban problem predstavlja glukokortikoidima inducirana osteoporoza (GIO) koju treba prevenirati preparatima kalcija i vitamina D, a liječiti antiresorptivnim i osteoanabolnim lijekovima. U skrbi bolesnika s RA važno je uz liječenje osnovne bolesti sagledati i zbrinjavati komorbiditete, neželjene učinke liječenja, komplikacije bolesti te psihosocijalne aspekte kronične bolesti.

Ključne riječi

reumatoidni artritis; klinički pristup; rana dijagnoza; multidisciplinarna skrb

Summary

Rheumatoid arthritis (RA) is chronic inflammatory rheumatic disease which leads to joint damage, functional impairment and reduced quality of life. The disease should be recognized early when there is a „window of opportunity” to apply adequate treatment which may prevent structural damage. As clinical presentation of RA is not always typical, great knowledge and clinical experience, including collaboration of rheumatologist, general practitioner and patient, are required. The treatment should be started immediately upon the diagnosis, while the choice of modality of treatment depends on the rheumatologist in accordance with the patient. The RA patients with the higher risk of aggressive disease need to be recognized because they require more aggressive treatment from the start. The goal of the treatment is remission or at least

low disease activity. Current treatment of RA includes disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) synthetics and biologics, nonsteroidal antirheumatic drugs (NSAIDs), glucocorticoids, analgesics, and rarely cytostatics. The course of disease is usually fluctuating with the exchange of relapses and remissions. Recognition of the relapsing patient on time enables treatment intensification or modifications in treatment scheme. Special issue in RA represents glucocorticoid-induced osteoporosis (GIO) which should be prevented by usage of calcium and vitamin D supplements and treated by antiresorptive or osteoanabolic agents. Besides the treatment of the primary disease, the care of RA patients should consider comorbidities, side effects of treatment, complications of disease, and psychosocial aspects of chronic disease.

Keywords

rheumatoid arthritis; clinical approach; early diagnosis; multidisciplinary care

Reumatoidni artritis (RA) kronična je, progresivna upalna reumatska bolest koja dovodi do oštećenja zglobova, funkcionalnog ograničenja i smanjenja kvalitete života (1, 2). Najčešće se javlja u dobi od 40 do 70 godina, a trostruko je češća u žena. U odrasloj populaciji prevalencija je bolesti 0,5 do 1 % (3). Bolest obično počinje jutarnjom zakačenosti, bolnošću i simetričnim otokom malih zglobova šaka i stopala. Umor, opća slabost, depresija i subfebrilitet često prethode pojavi zglobnih simptoma. Upalni proces može zahvatiti bilo koji zglob, no rijetko su zahvaćeni distalni interfalangealni zglobovi, sakroilijakalni zglobovi i lumbalni dio kralježnice. Kronični sinovitis dovodi do strukturnih oštećenja zglobova s posljedičnim gubitkom funkcije. Očekivani životni vijek bolesnika s RA je kraći za 3 do 18 godina, a povezan je s povećanim mortalitetom (4, 5). Petogodišnje preživljenje bolesnika s RA u kojih je zahvaćeno više od 20 zglobova osamdeset postotnim ograničenjem uobičajenih aktivnosti jest 40 do 60 %, što je usporedivo s preživljenjem bolesnika s trostrukom koronarnom prenosnicom ili IV. stadijem Hodgkinove bolesti. Polovica bolesnika postaje radno nesposobnima tijekom 10 godina trajanja bolesti, a nakon 20 godina trajanja bolesti u 80 % bolesnika razvija se invalidnost. Bolesnici s RA imaju trostruko veće izravne medicinske troškove te učestalije hospitalizacije i izostajanje s posla u odnosu na opću populaciju (6, 7). Gotovo 60 % bolesnika mlađih od 65 godina postaju radno nesposobni, što je uglavnom posljedica loše liječene bolesti (8, 9). Čimbenici koji utječu na prognozu bolesti jesu ženski spol, pozitivna protutijela na cikličke citrulinirane peptide (anti CCP), visoke vrijednosti sedimentacije eritrocita (SE) i reumatoidnog faktora klase IgM (IgM RF) (10).

Navedene činjenice nameću potrebu što ranijeg postavljanja dijagnoze bolesti te preciznu procjenu aktivnosti bolesti i funkcionalnog statusa. Naime, početna aktivnost bolesti i aktivnost u prva tri mjeseca određuje ishod bolesti nakon godinu dana, dok je aktivnost tijekom prva tri do šest mjeseci presudna za dugoročni ishod i zahtijeva aktivni terapijski pristup (11, 12). Oko 93 % bolesnika s RA u dvije godine razvija radiološke promjene, a erozije se MR-om mogu naći već u prva četiri mjeseca bolesti (13, 14). Stupanj progresije znatno je brži u prvoj godini u odnosu na drugu ili treću godinu bolesti (15). Stoga je liječenje bolesti lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti (engl. DMARD) potrebno započeti prva tri mjeseca od početka simptoma bolesti. No, samo 31 % bolesnika započinje terapiju u navedenom razdoblju (16, 17). Cilj liječenja RA u idealnim uvjetima jest postizanje remisije primjenom optimalne terapije te intenzivnim praćenjem bolesnika. Klinička remisija definirana je kao nepostojanje znakova i simptoma upalne aktivnosti bolesti (18). Postizanjem remisije ostvaruju se i drugi ciljevi liječenja koji uključuju ublažavanje simptoma umora, psihičkih poremećaja, sprečavanje destrukcije zglobova, deformiteta i gubitka funkcije te poboljšanje kvalitete života. Rano postizanje prve remisije udruženo je sa smanjenjem rizika smrti (19). No, postizanje niske aktivnosti bolesti također je prihvatljiv cilj liječenja RA. Odluku o cilju liječenja donosi kliničar pojedinačno za svakog bolesnika, uzimajući u obzir težnje samog bolesnika, komorbiditete i druge individualne čimbenike (20).

Za postizanje zadanih ciljeva i poboljšanje prognoze RA potrebno je razviti model za dijagnozu ranog RA. Prema EULAR-ovim preporukama bolesnik sa simptomima

Tablica 1. **Klasifikacijski kriteriji ACR-a/EULAR-a za reumatoidni artritis iz 2010.**

Table 1. **2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis**

Zahvaćenost zglobova	0-5 bodova
1 veliki zglob	0
2-10 velikih zglobova	1
1-3 mala zglobova (veliki zglobovi se ne ubrajaju)	2
4-10 malih zglobova	3
>10 zglobova (najmanje 1 mali zglob)	5
Serologija	0-3 bodova
negativan reumatoidni faktor i negativna protutijela na cikličke citrulinirane peptide	0
niski titar reumatoidnog faktora ili niski titar protutijela na cikličke citrulinirane peptide	2
visoki titar reumatoidnog faktora ili visoki titar protutijela na cikličke citrulinirane peptide	3
Trajanje simptoma	0-1 bodova
<6 tjedana	0
≥6 tjedana	1
Reaktanti akutne faze	0-1 bodova
normalan C-reaktivni protein ili sedimentacija eritrocita	0
povišeni C-reaktivni protein ili sedimentacija eritrocita	1

Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, i sur. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569-81.

ma RA trebao bi doći do liječnika u razdoblju od šest tjedana od početka simptoma (21). Budući da bolesnik prvi kontakt ostvaruje s liječnikom obiteljske medicine, neobično je važna pozitivna suradnja liječnika obiteljske medicine i reumatologa. Jedan od preduvjeta za takvu suradnju, a radi prepoznavanja bolesti u ranoj fazi, jest edukacija liječnika obiteljske medicine, kao i bolesnika. Važnu ulogu u edukaciji imaju udruge bolesnika. Naime, rani stadij bolesti može biti obilježen nejasnim simptomima kao što su umor, blagi znaci sinovitis ili nepostojanje sinovitis, promjenjivi intenzitet boli te zahvaćenost manjeg broja zglobova. Stoga je klinička prezentacija jedan od ključnih čimbenika koji utječu na brzinu javljanja liječniku. Bolesnici s blažim početkom bolesti znatno kasnije javljaju se liječniku od onih s naglim početkom bolesti. Žene i bolesnici starije životne dobi također dulje odgađaju posjet liječniku (16, 22).

Novi kriteriji EULAR-a (European League Against Rheumatism) i ACR (American College of Rheumatology) iz 2010. bitno olakšavaju dijagnozu RA (tablica 1). Za dijagnozu RA potrebno je 6 bodova (23). U prepoznavanju ranog RA može pomoći testiranje anti-CCP protutijela (24).

Prije započinjanja liječenja, uz potpuni klinički pregled i analizu upalnih laboratorijskih parametara, bolesnicima s RA potrebno je objektivno odrediti aktivnost bolesti i funkcionalni status. Za utvrđivanje aktivnosti bolesti rabe se indeksi poput Disease Activity Score (DAS), Simplified Disease Activity Score (SDAI) i Clinical Disease Activity index (CDAI). Funkcionalno oštećenje najčešće se procjenjuje s pomoću Health assesment questionnaire (HAQ) upitnika (25, 26).

Na početku bolesti važno je utvrditi postojanje radioloških strukturnih oštećenja zglobova. Osnovna je metoda u dijagnostici i praćenju radioloških promjena zglobova konvencionalna radiografija, no ona ne registrira najranije promjene u RA. U prepoznavanju ranih promjena može pomoći magnetska rezonancija (MR) te muskuloskeletni ultrazvuk (MSUZ). No, ove metode ne bi trebale zamijeniti konvencionalni radiogram (27).

Jednako je važno na vrijeme utvrditi nedjelotvornost terapije. Stoga bolesnici koji nisu u remisiji zahtijevaju kontrole u razmacima ne duljima od tri mjeseca, a u slučajevima pogoršanja što prije. Čak i uz dobru kontrolu upale, postoje razdoblja pogoršanja bolesti (eng. flare). Međutim, veliki problem predstavlja nedostatak standardizirane definicije pogoršanja RA (28). Prema izvještaju OMERACT grupe, kliničari su skloni definirati sinovitis kao jedini znak pogoršanja. S druge strane, bolesnici smatraju da uz sinovitis, sistemski i drugi simptomi također mogu biti znak pogoršanja bolesti (29).

Ako nije postignut zadani cilj liječenja, potrebno je promijeniti terapiju. U bolesnika s lošim prognostičkim čimbenicima treba razmotriti primjenu bioloških lijekova. U slučaju izostanka učinka jednog biološkog lijeka indicirana je zamjena drugim, odnosno biološkim lijekom drugog mehanizma djelovanja. Češće kontrole su neophodne i zbog fluktuirajućeg tijeka bolesti (30).

Konačno, potrebno je naglasiti da cilj liječenja RA više nije prevencija nesposobnosti već povratak na posao, a zadani cilj potrebno je održavati.

Bolest je obilježena brojnim komorbiditetima, među kojima su najčešće infekcije, kardiovaskularne, gastrointestinalne i maligne bolesti (31). Budući da komorbi-

diteti mogu utjecati na odabir terapije te ishod bolesti, neophodna je njihova evaluacija na početku bolesti te redovito praćenje (32). Povećana sklonost infekcijama nameće potrebu redovitog cijepljenja u skladu s nacionalnim planom cijepljenja. Prije započinjanja liječenja DMARD-ima ili biološkim lijekovima, preporučuje se cijepljenje mrtvim vakcinama (protiv pneumokoka, virusa influence i hepatitisa B), rekombinantnim cjepivom protiv humanog papiloma virusa (HPV) i živim atenuiranim cjepivom protiv herpes zoster (33 - 35). Ako nisu cijepljeni, tijekom terapije DMARD-ima i biološkim lijekovima preporučuje se cijepljenje mrtvim vakcinama (protiv pneumokoka, virusa influence i hepatitisa B) te rekombinantnim cjepivom protiv HPV-a, dok se cijepljenje protiv herpes zoster može provesti u bolesnika samo tijekom terapije DMARD-ima (36, 37).

Bolest ima veliku psihološku i socijalnu važnost. Uz povećane medicinske troškove i razvoja radne nesposobnosti, oko 50 % bolesnika osjeća se beznažno ili ima druge psihološke poremećaje. Često je prisutna nesposobnost održavanja socijalnih odnosa. Stoga je neobično važno omogućiti psihosocijalnu pomoć od stručnih osoba te kroz organizirane udruge bolesnika. Pokazano je da psihosocijalni pristup poboljšava učinak klasične medicinske skrbi (38, 39). Pomaže u suočavanju s bolesti i povećava vjeru u vlastite sposobnosti, smanjuje psihološku uznemirenost te smanjuje bol barem nakratko. Bol je jedan od najvažnijih simptoma RA. Nekoliko čimbenika, uključujući anksioznost, utječe na razinu boli. S obzirom na multifaktorijalne uzroke boli skrb ovih bolesnika zahtijeva multidisciplinarni pristup (40). Tim bi trebao uključivati, uz liječnika obiteljske medicine i reumatologa, psihoterapeuta, okupacijskog terapeuta te socijalnog radnika. Vodeću ulogu u timu bi svakako trebao imati bolesnik (41). Uz klasičnu analgetsku terapiju, u smanjenju boli, psihosocijalnih poremećaja te poboljšanju suočavanja s bolešću može pomoći bihevioralno-kognitivna terapija (42 - 44). Kirurško liječenje igra važnu ulogu u bolesnika s neprihvatljivom razinom bolova te znatnim gubitkom funkcije i pokretljivosti prouzročenih oštećenjem zglobova i pripadajućih struktura (41).

RA je kronična bolest koja zahtijeva uzimanje većeg broja lijekova te su bolesnici zbog nuspojava često skloni prekinuti liječenje. Prema literaturi 33 do 75 % bolesnika s RA smatra da hrana ima važnu ulogu u težini njihove bolesti, a 20 do 50 % pokušalo ih je dijetetskim mjerama ublažiti tegobe (45 - 47). Epidemiološke studije pokazale su da je smanjen unos antioksidansa udružen s učestalošću RA (48). Postoje spoznaje o povezanosti slobodnih radikala s upalom i zglobovima oštećenjem u RA te o protektivnoj ulozi antioksidansa koji umanjuju oštećenja nastala djelovanjem slobodnih radikala. Stoga se dodavanje antioksidansa, uključujući vitamin A i vitamin E već dulje koristi kao dodatak u liječenju RA (49 - 51).

Pokazalo se da „mediteranska dijeta” koja je bogata antioksidansima i nezasićenim masnim kiselinama smanjuje upalnu aktivnost, poboljšava funkcionalni status i vitalnost u bolesnika s RA (52). To podrazumijeva da u skrbi bolesnika s RA trebaju sudjelovati dijetetičari i farmaceuti (41).

Znatan dio bolesnika s RA na terapiji je glukokortikoidima. Oko 0,5 % opće populacije ima povećan rizik vertebralnih i nevertebralnih prijeloma dok 30 do 50 % bolesnika koji uzimaju glukokortikoide dulje od tri mjeseca ima povećan rizik prijeloma. Najmanja doza glukokortikoida koja povećava rizik prijeloma jest 5 mg/d-ekvivalent prednizolona (53). Kod istih vrijednosti mineralne gustoće kosti (BMD), rizik prijeloma veći je u bolesnika koji uzimaju glukokortikoide u odnosu na postmenopausalnu ili senilnu osteoporozu (54). Stoga bi preventivnu terapiju glukokortikoidima inducirane osteoporoze (GIO) trebalo primijeniti u svih bolesnika s RA starijih od 65 godina te u mlađih s prijelomom u anamnezi. Bolesnike mlađe od 65 godina bez prethodnih prijeloma potrebno je podvrći denzitometriji (DXA). Prvi korak u prevenciji GIO je primjena pripravaka kalcija i D vitamina, a prema nekim preporukama i bisfosfonata. Liječenje uključuje primjenu bisfosfonata i anabolika (55). Pokazano je da kalcij i D vitamin znatno poboljšavaju BMD lumbalne kralježnice i radijusa, ali nemaju znatniji učinak na femur i učestalost prijeloma (56).

Gotovo dvije trećine bolesnika s RA imaju smanjenje aktivnosti bolesti u trudnoći. Hormonske i imunološke promjene u trudnoći objašnjavaju taj učinak, no točan mehanizam njihova djelovanja nije potpuno jasan. Prije trudnoće potrebno je prilagoditi terapiju tj. izostaviti teratogene lijekove poput metotreksata (MTX) i leflunomida (LEF), uz održavanje aktivnosti bolesti pod kontrolom. U trudnoći se mogu primijeniti klorokin, sulfasalazin, azatioprin, nesteroidni antireumatici u prvoj polovini trudnoće te glukokortikoidi u dozi manjoj od 15 mg/d (57). Anti-TNF lijekovi mogu se primijeniti u razdoblju od izostavljanja teratogenih lijekova do začeća, pa čak i u prvom trimestru trudnoće u bolesnika s agresivnom bolešću. No, zbog nedostatka podataka, ove lijekove bolje je izostaviti prije začeća (58). Isto se preporučuje za ostale biološke lijekove (tocilizumab, abatacept, rituksimab) iako nema jasnih dokaza o teratogenom učinku (59, 60). Tijekom laktacije mogu se primijeniti nesteroidni antireumatici, glukokortikoidi i sulfasalazin. Također, smatra se da liječenje azatioprinom i klorokinom nije potrebno prekidati tijekom laktacije. Biološki lijekovi ne preporučuju se za vrijeme dojenja (61 - 63).

Zaključno možemo reći da je RA progresivna upalna reumatska bolest koja, ako je neadekvatno liječena, dovodi do znatnih funkcionalnih oštećenja i smanjenja kvalitete života. Bolest je opterećena velikim izravnim i neizravnim medicinskim troškovima te znatnim psihoso-

cijalnim problemima. Rano prepoznavanje i započinjanje liječenja poboljšava prognozu i sprečava komplikacije bolesti. S obzirom na brojne komorbiditete, komplikacije terapije i specifičnosti svakog bolesnika, pristup

treba biti individualan te multidisciplinarnan. Stoga je u skrbi bolesnika s RA, uz zdravstvene radnike različitih specijalnosti, potrebno uključiti i same bolesnike kroz organizirane udruge.

Izjava o sukobu interesa

Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

Literatura

1. Dominick KL, Ahern FM, Gold CH, Heller DA. Health-related quality of life among older adults with arthritis. *Health QualLife Outcomes*. 2004;2:5.
2. Yelin E, Lubeck D, Holman H, Epstein W. The impact of rheumatoid arthritis and osteoarthritis: the activities of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis compared to controls. *J Rheumatol*. 1987;14:710-7.
3. Silman AJ, Hochberg MC. *Epidemiology of the Rheumatic Diseases*. 2. izd. New York: Oxford University Press; 2001.
4. Koopman WJ. *Arthritis and allied conditions: A textbook of rheumatology*. 13. izd. Vol. I. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997.
5. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001;358:903-11.
6. Felts W, Yelin E. The economic impact of the rheumatic diseases in the United States. *J Rheumatol*. 1989;16:867-84.
7. Lipsky PE, Kavanaugh A. The impact of pharmacoeconomic considerations on the utilization of novel anti-rheumatic therapies. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(Supl 2):41-44.
8. Keating GM, Jarvis B. Management of rheumatoid arthritis: defining the role of Etanercept. *Disease Management & Health Outcomes*. 2002;10:17-39.
9. Lubeck DP. The economic impact of arthritis. *Arthritis Care Res*. 1995;8:304-10.
10. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL, i sur. High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:212-7.
11. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, i sur. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007;56:3226-35.
12. Van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, i sur. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet*. 2012;379:1712-20.
13. Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, i sur. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol*. 1989;16:585-91.
14. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, i sur. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:350-6.
15. Van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, i sur. Radiographic progression on radiographs of hands and feet during the first 3 years of rheumatoid arthritis measured according to Sharp's method (van der Heijde modification). *J Rheumatol*. 1995;22:1792-6.
16. Van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, i sur. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3537-46.
17. Gremese E, Salaffi F, Bosello SL, i sur. Very early rheumatoid arthritis as a predictor of remission: a multicentre real life prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:858-62.
18. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, i sur. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631-7.
19. Scirè CA, Lunt M, Marshall T, i sur. Early remission is associated with improved survival in patients with inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1677-82.
20. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, i sur. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2625-36.
21. 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.
22. Chan KW, Felson DT, Yood RA, Walker AM. The lag time between onset of symptoms and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994;37:814-20.
23. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, i sur. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1580-8.
24. Kokkonen H, Mullazehi M, Berglin E, i sur. Antibodies of IgG, IgA and IgM isotypes against cyclic citrullin-

- nated peptide precede the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R13.
25. Fransen J, Moens HB, Speyer I, van Riel PL. Effectiveness of systematic monitoring of rheumatoid arthritis disease activity in daily practice: a multicentre, cluster randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1294-8.
26. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Supl 39):S100-8.
27. Ostergaard M, Szkudlarek M. Imaging in rheumatoid arthritis - why MRI and ultrasonography can no longer be ignored. *Scand J Rheumatol.* 2003;32:63-73.
28. van der Heijde DM, van 't Hof M, van Riel PL, van de Putte LB. Development of a disease activity score based on judgement in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol.* 1993;20:579-81.
29. Bingham CO 3rd, Pohl C, Woodworth T, i sur. Developing a standardized definition for disease "flare" in rheumatoid arthritis (OMERACT 9 Special Interest Group). *J Rheumatol.* 2009;36:2335-41.
30. Welsing PM, Fransen J, van Riel PL. Is the disease course of rheumatoid arthritis becoming milder? Time trends since 1985 in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2616-24.
31. Wasko MC. Comorbid conditions in patients with rheumatic diseases: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16:109-13.
32. Stoffer MA, Smolen JS, Woolf A, i sur. Development of patient-centred standards of care for rheumatoid arthritis in Europe: the eumusc.net project. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:902-5.
33. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:623-5.
34. Elkayam O, Paran D, Caspi D, i sur. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clin Infect Dis.* 2002;34:147-53.
35. Fomin I, Caspi D, Levy V, i sur. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:191-4.
36. Glück T, Müller-Ladner U. Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1459-65.
37. Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, i sur. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:414-22.
38. Keefe FJ, France CR. Pain: Biopsychosocial mechanisms and management. *Curr Dir Psychol Sci.* 1999;8:137-41.
39. Keefe FJ, Abernethy AP, Campbell LC. Psychological approaches to understanding and treating disease-related pain. *Annu Rev Psychol.* 2005;56:601-30.
40. Odegård S, Finset A, Mowinckel P, Kvien TK, Uhlig T. Pain and psychological health status over a 10-year period in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1195-201.
41. Kennedy T, McCabe C, Struthers G, i sur. BSR guidelines on standards of care for persons with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:553-6.
42. Zautra AJ. Comment on "Stress-vulnerability factors as long-term predictors of disease activity in early rheumatoid arthritis". *J Psychosom Res.* 2003;55:303-4.
43. Simon LS, Lipman AG, Jacox AK, i sur. Pain in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and juvenile chronic arthritis. 2. izd. Glenview: American Pain Society; 2002.
44. Gettings L. Psychological well-being in rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Musculoskeletal Care.* 2010;8:99-106.
45. 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;69:964-75.
46. Martin RH. The role of nutrition and diet in rheumatoid arthritis. *Proc Nutr Soc.* 1998;57:231-4.
47. Salminen E, Heikkilä S, Poussa T, i sur. Female patients tend to alter their diet following the diagnosis of rheumatoid arthritis and breast cancer. *Prev Med.* 2002;34:529-5.
48. Knekt P, Heliövaara M, Aho K, i sur. Serum selenium, serum alpha-tocopherol, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology.* 2000;11:402-5.
49. Stone J, Doube A, Dudson D, i sur. Inadequate calcium, folic acid, vitamin E, zinc, and selenium intake in rheumatoid arthritis patients: results of a dietary survey. *Semin Arthritis Rheum.* 1997;27:180-5.
50. Canter PH, Wilder B, Emst E. The antioxidant vitamins A, C, E and selenium in the treatment of arthritis: a systematic review of randomized clinical trials. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1223-33.
51. Hagfors L, Leanderson P, Sköldstam L, Andersson J, Johansson G. Antioxidant intake, plasma antioxidants and oxidative stress in a randomized, controlled, parallel, Mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis. *Nutr J.* 2003;2:5.
52. Sköldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:208-14.
53. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002;13:777-87.
54. Kaji H, Yamauchi M, Chihara K, Sugimoto T. The threshold of bone mineral density for vertebral fracture

- in female patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocr J*. 2006;53:27-34.
55. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1496-503.
56. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000952.
57. Hazes JM, Coulie PG, Geenen V, i sur. Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1955-68.
58. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euler-Ziegler L. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:695-8.
59. Østensen M, Förger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nature reviews. Rheumatology (Oxford)*. 2009;5:382-90.
60. Partlett R, Roussou E. The treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Rheumatol Int*. 2010;31:445-9.
61. Østensen M, Motta M. Therapy insight: the use of antirheumatic drugs during nursing. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3:400-6.
62. Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35:112-21.
62. Fischer-Betz RE, Schneider M. Biologics during pregnancy and breast-feeding. *Z Rheumatol*. 2010;69:780-7.

Silva Pukšić
Jadranka Morović-Vergles

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinička bolnica Dubrava
Zagreb • Hrvatska

Komorbiditet u bolesnika s reumatoidnim artritismom

Comorbidities in patients with rheumatoid arthritis

Adresa za dopisivanje:

Silva Pukšić, dr. med.

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinička bolnica Dubrava
Avenija G. Šuška 6 • 10000 Zagreb • Hrvatska

Sažetak

Komorbiditet u bolesnika s reumatoidnim artritismom (RA) otežava i/ili ograničava liječenje primarne bolesti te negativno utječe na cjelokupnu kvalitetu života bolesnika, kao i na ishode bolesti. Kardiovaskularni komorbiditet vodeći je uzrok povećanog mortaliteta u ovih bolesnika i do dva puta je veći u odnosu na opću populaciju. Povišenom mortalitetu pridonose i infekcije, plućna bolest i malignomi dok kroničan umor, depresija i osteoporoza

pridonose smanjenoj kvaliteti života. Osim adekvatnog liječenja reumatoidnog artritisa (postizanje remisije ili najmanje niske aktivnosti bolesti) u svakodnevnom kliničkom radu potrebno je činiti i probir na komorbidity koje su vrlo česte i s primarnom bolesti kompleksno uzročno-posljedično povezane. Takav pristup omogućuje bolju kvalitetu života i u konačnici ishod u bolesnika s reumatoidnim artritismom i komorbidity.

Ključne riječi

komorbiditet; reumatoidni artritis; kardiovaskularne bolesti; osteoporoza; depresija; infekcije

Summary

Comorbidity in rheumatoid arthritis (RA) patients significantly impairs and limits management of primary disease, decreases general quality of life, and worsens outcomes. Cardiovascular comorbidity is the leading cause of excess mortality in RA patients, which is up to two times higher compared to the general population. Infections, pulmonary disease and malignant diseases

also contribute to excess mortality, while fatigue, depression and osteoporosis are related to decreased quality of life. Adequate management of RA patients should therefore, besides tight control of disease activity, also include comorbidity screening and management. This approach should improve both RA and comorbidity related outcomes.

Keywords

comorbidity; rheumatoid arthritis; cardiovascular diseases; osteoporosis; depression; infections

Uvod

Komorbidityet predstavlja jednu ili više bolesti (ili poremećaja) koji su suudruženi s primarnom bolesti u pojedinog bolesnika. Te suudružene bolesti (stanja) mogu biti prisutne simultano, ali neovisno o osnovnoj bolesti, ili pak mogu biti povezane s njom na uzročno-posljedični način ili nekom drugom poveznicom (1). Komorbidityet se može definirati i kao zbrojni učinak svih ostalih bolesti (i/ili poremećaja) od kojih bolesnik može bolovati uz primarnu bolest (1). Zbog ubrzanog razvoja medicina je tijekom vremena postala skup usko specijaliziranih struka te se danas takvim pristupom primarno sagledavaju i bolesnici. No holistički pristup, koji je bio osnova u samim počecima medicine, danas ponovno sve više dobiva na važnosti jer u kroničnih bolesnika nužno se postavlja pitanje kako razumijeti sve njihove udružene poremećaje i bolesti i njihovu međusobnu povezanost i, u konačnici, kako na najbolji način liječiti te bolesnike. Američki epidemiolog A. R. Feinstein 1970-ih godina prošlog stoljeća prvi je skovao izraz „komorbidityet” promatrajući bolesnike s reumatskom vrućicom, zaključivši da bolesnici koji imaju više udruženih bolesti imaju generalno težu bolest (2). Komorbidityet, zapravo, predstavlja vrlo heterogeni poremećaj i teško ga se može jasno definirati odnosno mjeriti. Znamo da je to danas vrlo često stanje i da bolesnici s više komorbidityeta obično imaju ozbiljniju prognozu jer komorbidityet ne-

gativno utječe na cjelokupnu kvalitetu života bolesnika i otežava ili ograničava liječenje primarne bolesti. U tih bolesnika zabilježen je veći broj hospitalizacija i općenito se za njihovo liječenje izdvajaju i veća sredstva (3). Komorbidityet često dovodi do polipragmazije, što opet utječe na ekonomski aspekt, ali i znatno smanjuje adherenciju liječenju. U takvih bolesnika češće su moguće i neželjene interakcije među lijekovima, što otežava praćenje učinkovitosti liječenja i općenito otežava liječenje (4). Činjenica je da bolesnici s više komorbidityeta uglavnom nisu uključeni u randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja, pa je na medicinska pitanja koja se postavljaju u svakodnevnoj kliničkoj praksi teško naći odgovore koji bi se temeljili na medicini zasnovanoj na dokazima. Liječenje takvih bolesnika uglavnom se zasniva na ekspertnom stavu i znanju liječnika. Prosječni bolesnik s reumatoidnim artritismom ima oko 1,6 komorbidityeta, a broj se povećava s dobi (5) te je stoga važno prepoznati komorbidityete i uzeti ih u obzir u svakodnevnoj brizi za bolesnika.

U ovom radu, baveći se čestim komorbidityetima u RA, istaknut ćemo maligne bolesti, infekcije, plućnu bolest, osteoporozu s posebnim osvrtom na kardiovaskularni (KV) komorbidityet s obzirom na to da je upravo KV komorbidityet odgovoran za znatno povećanje mortaliteta u bolesnika s reumatoidnim artritismom.

Kardiovaskularni komorbidityet

Mortalitet u bolesnika s reumatoidnim artritismom povećan je u odnosu na opću populaciju. Standardizirani mortalitetni omjer kreće se od 1,3–3,0, a u nedavno objavljenim meta-analizama nešto je niži i kreće se od 1,2 do 1,7 (6). Povećani mortalitet uglavnom je posljedica kardiovaskularnih bolesti, ponajprije ishemične bolesti srca (6). U prospektivnoj nizozemskoj studiji (CARRE studija) utvrđeno je da je KV rizik u RA povišen do te razine da se može usporediti s KV rizikom bolesnika od šećerne bolesti (7). To je nedavno potvrđeno i u velikoj danskoj studiji (8) prema kojoj je rizik od infarkta miokarda u RA bolesnika usporediv sa 10 godina starijim bolesnicima koji ne boluju od RA. I druga istraživanja pokazala su da bolesnici od RA imaju 2 do 4 puta viši rizik od razvoja infarkta miokarda (6). Također, važno je istaknuti, da bolesnici koji razvijaju infarkt miokarda imaju dvostruko veću mogućnost da već imaju i razvijenu višežilnu koronarnu bolest, što upućuje na ubranu aterosklerozu u bolesnika od RA (6). Bolesnici od RA, ne samo da imaju povišen rizik za znatan broj komorbidityeta već je i ishod tih komorbidityeta lošiji nego u bolesnika bez RA. Gabriel SE i sur. (5) pokazali su da je mortalitet nakon infarkta miokarda znatno viši u odnosu

na bolesnike koji nisu bolovali od RA (HR 1,46 95 % CI: 1,01–2,1), a slični podatci su i za mortalitet u bolesnika nakon zatajenja srca. Žene koje boluju od RA imaju 2–3 puta veći rizik od infarkta miokarda čak i u nepostojanju tradicionalnih rizičnih čimbenika (9). Upravo stoga je u smjernicama Američkog kardiološkog društva za prevenciju kardiovaskularnih bolesti u žena iz 2011. godine (10) reumatoidni artritis uključen u glavne rizične čimbenike za KV bolest. U ovim smjernicama postoji i preporuka da se ženama s novootkrivenim KV bolestima treba učiniti probir na autoimune bolesti, uključivši i RA. Uz povećanje incidencije i smrtnosti u odnosu na opću populaciju, kardiovaskularne bolesti u bolesnika od RA imaju i neka specifična obilježja. Bolesnici od RA imaju manju učestalost anginoznih bolova i 2 puta češće razvijaju tzv. „nijemi infarkt” i naglu srčanu smrt (6). Aterosklerotski plakovi u bolesnika od RA češće su nekalcificirani i stoga vulnerabilniji (11).

Uz infarkt miokarda neovisno o dobi, incidencija zatajenja srca u bolesnika od RA također je približno dva puta veća u odnosu na opću populaciju (12). Bolesnici od RA sa zatajenjem srca imaju češće održanu sistoličku funkciju lijeve klijetke u odnosu na opću populaciju

i rjeđe su preteli ili hipertenzivni u odnosu na opću populaciju (12).

Uzroci povećanog kardiovaskularnog rizika

Važnost tradicionalnih rizičnih čimbenika za KV bolesti prepoznat je u novim EULAR-ovim smjernicama o zbrinjavanju KV rizika u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima. Unatoč ovom prepoznavanju KV rizika, nedavni podatci upućuju na nisku adherenciju u primarnim i sekundarnim preventivnim mjerama u ovih bolesnika (13, 14, 15). U nekim zemljama nedovoljno se prepoznaje i posljedično liječi arterijska hipertenzija (16), no multicentrično istraživanje u RH o prevalenciji hipertenzije u bolesnika od RA pokazalo je znatno manje neprepoznatih bolesnika s hipertenzijom, a time i neliječenih, u odnosu na zemlje EU (17).

Povišeni KV rizik u reumatoidnom artritisu može se tek djelomično objasniti postojanjem isključivo tradicionalnih rizičnih čimbenika za KV bolesti. Smatra se da važnu ulogu ima kronična sistemska upala (18). Upala je povezana s endotelnom disfunkcijom i ubrzanom aterosklerozom, a s druge strane utječe i na promjene u već potvrđenim tradicionalnim rizičnim čimbenicima, kao što su lipidi i inzulinska rezistencija (18), što dodatno otežava njihovo prepoznavanje i liječenje. Struktura i antiaterogena funkcija HDL čestice mijenja se u kontekstu kronične upale (19) tako da ona posljedično ima znatno smanjenu sposobnost poticanja izlaska kolesterola iz stijenke krvne žile (19). Istraživanja o profilu lipida u bolesnika od RA upućuju na inverzni odnos razine lipida i aktivnosti bolesti – što je veća aktivnost bolesti, niži je ukupni kolesterol, ali je još više snižen i HDL, što rezultira većim (neželjenim) aterogenim indeksom (ukupni kolesterol/HDL) i posljedično ubrzanom aterosklerozi (6).

Tradicionalni rizični čimbenici ne ponašaju se na isti način u bolesnika s RA i u općoj populaciji. Myasoedova i suradnici (20) prateći kohortu bolesnika s RA uočili su paradoksalnu inverziju uobičajenog odnosa između razine lipida (ukupni kolesterol i LDL) i KV rizika, što je nazvano „lipidnim paradoksom”. Ta opažanja upućuju na to da tradicionalna interpretacija lipidnog profila, na kojem se zasniva procjena KV rizika u općoj populaciji, može biti otežana i čak zbunjujuća u bolesnika s aktivnim RA. Razlog ovom paradoksu nije do kraja jasan, no moguće je da prekomjerno stvaranje reaktanata akutne faze upale negativno utječe na stvaranje kolesterola u jetri ili pak utječe na njegov usporen „promet” (18).

Giles i suradnici (21) opisali su povećanu citrulinaciju miokarda u bolesnika od RA, a to, čini se, predstavlja mogući novi mehanizam kojim RA utječe na povećani KV rizik, ali to zahtijeva daljnja detaljna istraživanja.

U genetskim istraživanjima utvrđeno je da su HLA-DRB1*0101/*0401 i 0404/*0404 genotipovi bili najjači prediktori mortaliteta (HR 5,1 i HR 7,6) od ishemične

bolesti srca (22). Rizik se dodatno povećavao ako je uz genetsku podlogu postojala udruženost pušenja i postojanje protutijela anti-CCP.

Markeri povećanog mortaliteta opisani u literaturi su i postojanje RF i anti-CCP kao i teža bolest s ekstraartikularnim manifestacijama te su ovi parametri uključeni i u nove EULAR-ove smjernice za procjenu KV rizika u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima (23).

Utjecaj lijekova na kardiovaskularni rizik

Upravo zbog velike uloge upale na povišen KV rizik, u bolesnika s RA postavlja se pitanje je li danas KV rizik niži nego prije i to zbog novih učinkovitijih lijekova, ponajprije bioloških. Brojna su istraživanja na tom području u tijeku ali i dalje s ponešto oprečnim rezultatima.

Liječenje upale tradicionalnim DMARD-ima dovodi do porasta ukupnog kolesterola, ali je više izražen porast HDL-kolesterola, što rezultira povoljnijim aterogenim indeksom (18, 24). Na isti način primjena anti-TNF-alfa lijekova povezana je sa znatnijim porastom HDL-a, triglicerida i ukupnog kolesterola, no većina njih pokazala je da tzv. aterogeni indeks nije signifikatno promijenjen, odnosno da je taj porast tek umjeren (<25%) (18). Nedavno objavljena meta-analiza 20 studija čini se da ipak potvrđuje da anti-TNF-alfa lijekovi sveukupno smanjuju mogućnost za kardiovaskularnu bolest, ali su potrebna daljnja istraživanja za jasna saznanja (25). Meta-analiza šest japanskih studija s tocilizumabom je pokazala da se u prvoj godini primjene tocilizumaba povisuje ukupni kolesterol, HDL i LDL no poslije bez dodatnog porasta i sa stabilnim aterogenim indeksom (26). Potrebna su dodatna istraživanja da bismo bolje razumijeli koliko je ovaj porast kolesterola samo odraz demaskiranja vrijednosti prije početka utjecaja upale, a koliko nuspojava samih lijekova.

Primjena glukokortikoida u prolongirano višoj dozi od 7,5 mg/dan može potaknuti razvoj arterijske hipertenzije, dislipidemije, inzulinske rezistencije i dijabetesa, što su sve čimbenici rizika za kardiovaskularne bolesti, s druge strane smatra se da glukokortikoidi u niskoj dozi mogu imati povoljan učinak (16).

Procjena kardiovaskularnog rizika u RA

S obzirom na važnost kardiovaskularnog komorbiditeta u RA, da bi se na adekvatniji način dijagnosticirali i liječili ovi bolesnici, razvijene su nove EULAR-ove smjernice za procjenu i zbrinjavanje kardiovaskularnog rizika u RA koje se baziraju na SCORE-modelu procjene 10-godišnjeg KV rizika (23). Da bismo dobili adekvatniju procjenu tog rizika u bolesnika od RA (trajanje bolesti > 10 godina, pozitivan RF/antiCCP, postojanje ekstraartikularne bolesti) ovaj izračunati rizik potom se množi s dogovorenim faktorom 1,5. Smjernice dodatno naglašavaju iznimnu važnost adekvatne kontrole upalne bolesti u snižavanju KV rizika. No i ove preporuke mogu podcijeniti ukupni KV rizik u RA bolesnika bez obzira

na taj umnožak jer ne uzimaju u obzir zbunjujući učinak upale na profil lipida tzv. lipidni paradoks, a s druge strane, danas postoje istraživanja koja dokazuju da

je povišen kardiovaskularni rizik prisutan i u ranoj fazi bolesti kao i u pretkliničkoj fazi, a ne tek u razvijenoj i dugotrajnoj bolesti (18).

Maligne bolesti

Maligne bolesti nakon kardiovaskularnih drugi su najčešći uzrok mortaliteta u bolesnika s reumatoidnim artritismom (5). U recentnoj meta-analizi 13 studija, ukupna standardizirana stopa incidencije za tumore u RA je iznosila 1,05 (95 % CI: 1,01 - 1,09) (27). Taj blago povišen rizik u odnosu na opću populaciju uglavnom je vezan samo za određene maligne bolesti i to limfome, karcinom pluća i karcinom kože, dok je nasuprot tome zabilježen smanjen ri-

zik od kolorektalnog karcinoma i raka dojki. U odnosu na opću populaciju, bolesnici od RA imaju približno dva puta veći rizik od limfoma (SIR 2,08 95 % CI: 1,8 - 2,39). Taj rizik korelira s težinom same bolesti. Nema dokaza da anti-TNF- α terapija dodatno povećava taj rizik (28). Biološka terapija je dokazano povezana s povećanom incidencijom melanoma i nemelanomskih tumora kože pa je zato kod tih bolesnika potreban redoviti pregled kože (28).

Infekcije

Bolesnici od reumatoidnog artritisa imaju povećan rizik od infekcija, prije svega dišnog i mokraćnog sustava (29). Ovaj povećan rizik korelira s aktivnosti i težinom bolesti. Dodatni čimbenici rizika su dob, aktivnost bolesti te plućni i kardiovaskularni komorbiditet (29). Primjena lijekova može dodatno povisiti taj rizik. Liječenje glukokortikoidima ponajviše je vezano uz povišen rizik ozbiljnih bakterijskih infekcija (5). Za anti-TNF- α lijekove postoje nekonzistentni podatci, no općenito se ipak smatra da oni povisuju rizik od infekcija u počet-

ku liječenja, dok se u dugotrajnoj primjeni taj rizik smanjuje. Rizik od reaktivacije TBC-a dokazano je udružen s primjenom ovih lijekova (5). Kako bi se smanjio rizik od infekcija, u EULAR-ovim smjernicama za cijepljenje bolesnika s autoimunim upalnim reumatskim bolestima iz 2011. godine postoji snažna preporuka za sezonsko cijepljenje protiv gripe, kao i za cijepljenje pneumokoknim cjepivom s obzirom na to da se pneumokok smatra jednim od glavnih patogena u respiratornim infekcijama.

Plućna bolest

Prema studijama prevalencija ILD-a u reumatoidnom artritisu kreće se od 19 do 44 % (30). Smatra se da je ILD uzrokom 6 % ukupnog mortaliteta u bolesnika od RA (30). ILD je jedna od komplikacija reumatoidnog artri-

tisa kojoj progresivno raste prevalencija - moguće je da je to zbog veće primjene DMARD-a koji su gotovo svi povezani s rizikom od razvoja ove bolesti, uključivši i biološki DMARD - infliximab (5).

Osteoporozna

Reumatoidni artritis kao kronična upalna bolest pospješuje gubitak koštane mase koji korelira s težinom i aktivnosti bolesti. Dodatni rizični čimbenik jest kronična primjena glukokortikoida, kao i smanjenje fizičke aktivnosti koja je udružena s aktivnom bolesti i s njenim kroničnim posljedicama na muskuloskeletnom sustavu (5). U jednoj norveškoj studiji utvrđena je dva puta veća učestalost osteoporoze u žena od RA u dobi od 20 do 70 godina u odnosu na opću populaciju, a također je nađen znatno povišen rizik od fraktura u osteoporo-

zi vezanoj uz reumatoidni artritis (30). Smatra se da od osteopenije i osteoporoze boluje čak 50 % svih bolesnika s reumatoidnim artritismom (16). Rizik od osteoporotičnog prijeloma kuka i kraljenice gotovo je dva puta veći nego u općoj populaciji, a čak tri puta veći ako su bolesnici na kroničnoj glukokortikoidnoj terapiji (5). Osteoporozna udružena s povećanim rizikom od vertebralnih i nevertebralnih fraktura posebno negativno utječe na kvalitetu života u bolesnika s reumatoidnim artritismom.

Depresija

Depresija ima povećanu prevalenciju u svim kroničnim bolestima i nema podataka da je prevalentnija u populaciji s reumatoidnim artritismom u odnosu na druge kronične bolesti, no njeno postojanje znatno utječe na

kvalitetu života ovih bolesnika (5). Bolesnici s depresijom imaju općenito lošiji dugotrajni ishod, više komorbiditeta, a depresija pridonosi i povišenom mortalitetu (5).

Zaključak

Možemo istaknuti da je u pristupu našem bolesniku od RA važno i potrebno činiti probir na moguće česte komorbiditete, od kojih je najvažniji kardiovaskularni komorbiditet jer kardiovaskularne bolesti povećavaju smrtnost u bolesnika od RA. Pri probiru na tradicionalne KV rizič-

ne čimbenike, treba imati na umu da se oni ne „ponašaju” jednako kao u općoj populaciji. Pristup bolesniku od RA mora biti holistički jer jedino sprečavanjem i liječenjem komorbiditeta, kao i osnovne bolesti, na vrijeme osiguravamo kvalitetu života i bolji ishod naših bolesnika.

Napomena

Rad je nastao iz projekta Jadranka Morović-Vergles „Patogeneza sustavnih poremećaja u reumatoidnom artriti-

su” br. 198-1081874-0183 odobrenom od Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta RH.

Izjava o sukobu interesa

Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

Literatura

1. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med*. 2009;7:357-63.
2. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*. 1970;23:455-68.
3. Muñoz E, Rosner F, Friedman R, Stermann H, Goldstein J, Wise L. Financial risk, hospital cost, and complications and comorbidities in medical non-complications and comorbidity-stratified diagnosis-related groups. *Am J Med*. 1988;84(5):933-9.
4. Treharne GJ, Douglas KM, Iwaszko J, i sur. Polypharmacy among people with rheumatoid arthritis: the role of age, disease duration and comorbidity. *Musculoskeletal Care*. 2007;5:175-90.
5. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:229.
6. Nurmohamed MT. Atherosclerotic disease in patients with inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis) and systemic lupus erythematosus. EULAR on-line course on rheumatic diseases - module n27. EULAR 2007-2012.
7. van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE, i sur. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1395-400.
8. Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, i sur. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:929-34.
9. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, i sur. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;107:1303-7.
10. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, i sur. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women - 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1404-23.
11. Karpouzas GA, Malpeso J, Choi TY, i sur. Prevalence, extent and composition of coronary plaque in patients with rheumatoid arthritis without symptoms or prior diagnosis of coronary artery disease. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1797-804.
12. Davis JM 3rd, Roger VL, Crowson CS, i sur. The presentation and outcome of heart failure inpatients with rheumatoid arthritis differs from that in the general population. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2603-11.
13. Charles-Schoeman C. Cardiovascular disease and rheumatoid arthritis: an update. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14:455-62.
14. Toms TE, Panoulas VF, Douglas KM, i sur. Statin use in rheumatoid arthritis in relation to actual cardiovascular risk: evidence for substantial undertreatment of lipid-associated cardiovascular risk? *Ann Rheum Dis*. 2010;69:683-8.
15. Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, i sur. Initiation and adherence to secondary prevention pharmacotherapy after myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1496-501.
16. Pereira IA, Mota LM, Cruz BA, i sur. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus on the management of comorbidities in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52:474-95.
17. Morović-Vergles J, Salamon L, Marasović-Krstulović D, i sur. Is the prevalence of arterial hypertension in rheumatoid arthritis and osteoarthritis associated with disease? *Rheumatol Int*. 2013;33:1185-92.

18. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, Szekanecz Z, Nurmohamed M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2014. U tisku.
19. Watanabe J, Charles-Schoeman C, Miao Y, i sur. Proteomic profiling following immunoaffinity capture of HDL: association of acute phase proteins and complement factors with pro-inflammatory HDL in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1828-37.
20. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, i sur. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:482-7.
21. Giles JT, Fert-Bober J, Park J, i sur. Myocardial citrullination in rheumatoid arthritis: a correlative histopathologic study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R39.
22. Matthey DL, Thomson W, Ollier WE, i sur. Association of DRB1 shared epitope genotypes with early mortality in rheumatoid arthritis: results of eighteen years of followup from the early rheumatoid arthritis study. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1408-16.
23. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, i sur. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:325-31.
24. Navarro-Millan I, Charles-Schoeman C, Yang S, i sur. Changes in lipoproteins associated with methotrexate or combination therapy in early rheumatoid arthritis: results from the treatment of early rheumatoid arthritis trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65:143-08.
25. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, i sur. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:518-31.
26. Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. *Mod Rheumatol*. 2010;20:222-32.
27. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:R45.
28. Damjanov N, Nurmohamed MT, Szekanecz Z. Biologics, cardiovascular effects and cancer. *BMC Med*. 2014 Mar 18;12:48.
29. Kelly C, Malik S, Barnes J, Gertig H, Hamilton J. Identification and treatment of comorbidity in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Rheumatol*. 2013;8:557-68.
30. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County rheumatoid arthritis register. *Arthritis Rheum*. 2000;43:522-30.

Kristina Potočki
Dubravko Bajramović

Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

Primjena radioloških metoda u reumatoidnom artritisu

Application of radiological imaging in rheumatoid arthritis

Adresa za dopisivanje:

prof. dr. sc. Kristina Potočki, dr. med.

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

Sažetak

Tehnološki napredak i razvoj radioloških uređaja pruža veće mogućnosti u dijagnostičkom postupku. Dijagnosticiranu bolest potrebno je stupnjevati da bismo promjene pojedinih zglobova lakše pratili, bilo da su uvjetovane progresijom bolesti ili regresijom zbog terapije. Opisane su mogućnosti slikovne obrade ko-

štano-mišićnog sustava. U dijagnostičkom postupku koristimo standardnu radiološku obradu, kompjuteriziranu tomografiju, magnetsku rezonanciju, ultrazvuk, te kolor-dopler. Važan je podatak i koštana mineralna gustoća pa rutinski snimamo i denzitometriju kostiju.

Ključne riječi

radiološke metode; MR; UZV; kolor-dopler; skor; DXA

Summary

Advancement in technology and development in the field of radiological equipment provides us with a variety of diagnostic possibilities. Once diagnosed, further grading of pathologic condition is needed in order to monitor the changes of affected joints, either progression due to the course of the disease or remission due to the

applied therapy. Different methods used in imaging of musculoskeletal system are discussed, including use of standard radiography, computed tomography, magnetic resonance, ultrasound and Color Doppler imaging. Bone mineral density results add much additional data so densitometry scanning is performed routinely.

Keywords

radiological imaging; MR; ultrasound; Color Doppler; scoring; DXA

Uvod

Reumatoidni artritis (RA) kronična je multisustavna upalna autoimuna bolest. Češće obolijevaju žene, a može

nastupiti u srednjoj, no i mlađoj životnoj dobi kada dijagnosticiramo juvenilni idiopatski artritis (JIA). Reumato-

idni artritis zahvaća sinovijalne i to male zglobove, obično simetrično i bilateralno (1, 2, 3). Neki autori upućuju na to da je sinovitis možda sekundarni procesu koji započinje u medularnoj kosti kao primarni upalni infiltrat (4-7), no to su tvrdnje koje još nisu potpuno razjašnjene i prihvaćene (8). Ostendorf i suradnici (6-9) opisali su nalaz scintigrafije i pojačane koštane pregradnje u nekih bolesnika s RA, no bez korelacije s nalazom MR-a, dok u većine bolesnika postoji korelacija između scintigrafskog nakupljanja i promjena nađenih MR-om.

U dijagnostičkom postupku primjena radioloških metoda od velike je važnosti, no retrogradna analiza i validacija dijagnostičkih kriterija za RA iz 2010. godine, prema American College of Rheumatology i European League against Rheumatism, gdje je uzeta u obzir procjena zahvaćenosti zglobne površine, laboratorijski podatci i vrijeme trajanja simptoma, nije radiološku obradu uvrstila kao dio primarne procjene, što se razlikuje od prethodnih kriterija i to zato što standardni rendgenogrami nisu dovoljno osjetljivi za rane upalne promjene (10-16).

Ultrazvuk

Ultrazvuk je metoda koja je sve češća, neinvazivna je, bez ionizirajućeg zračenja, dostupna i jeftina. Napredak tehnologije i medicinske industrije doveo je do razvoja visokofrekvencijske linearne sonde što je omogućilo korištenje (17, 18) ultrazvuka za analizu promjena lokomotornog sustava. Metoda je osjetljiva, ali nespecifična, no za početne promjene bitno osjetljivija od standardne radiološke obrade. Ultrazvuk može prikazati intraartikularne strukture, primjerice oblik i konture artikulacijskih ploha, može mjeriti debljinu artikulacijske hrskavice i „vidjeti” oštećenja na njoj. Može prikazati širinu i izgled sinovijalne membrane, postojanje sinovijalnog izljeva i njegovu ehogenost. Važno je da se može odmah uključiti i u dijagnostičko terapijski postupak aspiracijom zglobnog sadržaja. Poznato je da možemo prikazati promjene u mekim tkivima oko zgloba, mišićima, tetivama i tetivnim ovojnica te na krvnim žilama.

Kolor-dopler od koristi je u razlikovanju ciste, primjerice Bakerove ciste od poplitealne arterijske i formirane aneurizme. Ruptura poplitealne ciste ili krvarenje u nju

Magnetska rezonancija

Magnetska rezonancija (MR) osjetljiva je metoda za analizu upalnih promjena neovisno o tome je li riječ o mekim tkivima ili o kosti. Omogućuje odličan kontrastni prikaz tkiva neinvazivnim načinom. MR-om je moguće prikazati početne upalne promjene i početne erozivne promjene, pa je tako od velike pomoći u postavljanju rane dijagnoze i praćenju progresije bolesti i efekta terapije. Primjena

Klasična radiološka obrada važna je u praćenju bolesti, no valja imati na umu da nije dostatno osjetljiva za male promjene. Rendgenogrami šaka ili stopala koji su mjesta prvih promjena, s početkom bolesti, u pravilu imaju urednu koštanu strukturu i uredan položaj kongruentnih zglobova. Pod ranim nalazom podrazumijevamo paraartikularni otok mekih tkiva uobičajeno praćen paraartikularnom osteopenijom pa osteoporozom. Zglobni prostor je širi zbog sinovitisa i izljeva.

S napretkom bolesti nastanu erozije, destruktivne promjene koje mijenjaju izgled zglobova, pa tako nastaju deformiteti sa subluksacijom i luksacijom zglobnih tijela. Hrskavična destrukcija za sada je ireverzibilno stanje te iako je možda reumatoidni artritis zaustavljen, nastane sekundarni osteoartritis.

U posljednjih nekoliko godina novi uređaji i nove metode postali su izazov u reumatološkoj radiologiji. Rana detekcija bolesti i mogućnost praćenja terapijskog efekta predstavljaju poboljšanje u liječenju reumatskih upalnih bolesti.

imitirat će duboku vensku trombozu, koju razlučimo doplerskim pregledom. Upalna aktivnost bolesti, vaskularizacija sinovije i periartikularnog mekog tkiva ispituje se doplerom. Dopler je pogodan za pregled tkiva s niskom brzinom krvnog protoka, kakva je sinovija, pa tako i možemo dijagnosticirati sinovitis.

Ultrazvukom se dobro mogu prikazati mali zglobovi šaka, a relativno jednostavno i brzo mogu se pregledati burze i enteze.

To je metoda koja se, kao i druge radiološke metode, može kombinirati s kontrastnim sredstvom, no to nije nužno i obvezno u svakodnevnom rutinskom radu jer je uglavnom pitanje od interesa postoji li upala ili ne postoji, a manje je važno s početkom bolesti kvantificirati je.

Ako uspoređujemo podatke dobivene UZV-om s onima dobivenim MR-om, za mnogo kliničkih upita možemo se koristiti UZV-om, ali pitanje medule ostaje polje MR-a. Je li UZ ili MR osjetljiviji ili je specifičan za sinovitis ili erozije u pregledu zgloba nije potpuno jasno, jer je komparacija problematična zbog nedostatno definiranog „zlatnog standarda” (13).

kontrastnog sredstva, posebice u ranoj fazi bolesti, povećat će osjetljivost za male promjene kao što je tenosinovitis, promjene sinovije te promjene medularnog kanala.

EULAR - *The European League Against Rheumatism*, publicirao je atlas koji pokazuje promjene (18-21) na zglobovima snimljene MR-om jer reumatolozi sami interpretiraju nalaze MR-a i UZ-a. Pri uporabi MR-a, reumato-

lozi se koriste STIR-tehnikom i T1 s kontrastom, zane-marujući standardnu T1 sekvenciju, što pravi pomutnju u publiciranim radovima s obzirom na to da se radiolozi i reumatolozi koriste različitim sekvencijama za istu bolest. OMERACT - *The Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials*, sugerira obradu MR-om u dvije ravnine, T1 w prije i nakon i. v. aplikacije kontrasta, te primjenu sekvencija osjetljivih na tekućinu, kao što je fat. T2 ili STIR. Preporučena debljina sloja je 3 do 4 mm, s razmakom od 10 %. Ako MR radimo za procjenu destruktivnih koštanih lezija, tada nije obvezno aplicirati kontrastno sredstvo. Valja znati da će svaki proces koji sadrži ili pravi povećanu količinu tekućine imati povišen signal na sekvencijama osjetljivim za tekućinu, a to su T2 fat sat i STIR i nizak signal na T1 sekvenciji.

Magnetska rezonancija ne bi se trebala koristiti kao „skri-ning” metoda kod bolnog zgloba, što je prije svega uvjetovano cijenom pretrage kao i njenom dostupnošću. Takav oblik „indikacije” sprečava kvalitetnu i brzu obradu bolesnika kojima je MR potreban. Pregled MR-om potrebno je brzo organizirati ako postoji razlika ili nepodudarnost uobičajene radiološke obrade i kliničkog i laboratorijskog nalaza. Tada je MR metoda koja, uz ostale kliničke parametre, ubrzava donošenje pravilne dijagnoze i omogućuje izbor terapije.

Obrada magnetskom rezonancijom trebala bi biti obvezna u slučaju sumnje na zahvaćenost densa aksisa i ligamenata kranio-cervikalnog prijelaza koji vode u po život opasne i često ireverzibilne neurološke simptome, zbog atlantoaksijalnog instabiliteta. To je područje gdje je klasična radiološka obrada nedostatna. Erozijske artikulacijskih površina malih zglobova, fasetni artritis, stepeničasto formira stražnju interkorporalnu liniju i temelj je instabiliteta vratne kralježnice.

Glavno poboljšanje u dijagnostici reumatskih upalnih bolesti magnetskom rezonancijom jest mogućnost vizualizacije sinovije, sinovitis i edema medularne kosti. Standardnom radiološkom obradom analizirali smo indirektno početne

znakove, primjerice policiklizam mekih česti, paraartikularni otok ili osteopeniju. MR-om pokazujemo i razlikujemo panus od izljeva, sinoviju i njenu hipertrofičnu površinu, edem medule koji predstavlja preerozivnu promjenu. Bolest možemo pratiti u njenoj progresiji ili regresiji u dobrom odgovoru na primijenjenu terapiju. Znamo da panus oštećuje i artikulacijsku hrskavicu i dovodi do njezine degeneracije i stvaranja destruktivnih koštanih promjena. Proliferacija sinovije i izljev dovode do promjena na kapsuli zgloba, što u konačnici formira sinovijalne ciste, često oko velikih zglobova. Promjene u položaju zglobnih tijela nastaju kao posljedice promjena zglobnih površina, kapsula zgloba te tetiva i tetivnih ovojnica. Terminalno nestaje artikulacijska hrskavica i nastane fibrozna ankiloza koja s vremenom prelazi u koštanu ankilozu. Ova je faza bolesti praćena znatnom osteoporozom i mišićnom atrofijom.

Magnetska rezonancija trebala bi postati „zlatni standard” za prikaz sinovije jer je tom metodom moguće pravodobno vidjeti promjene u strukturi mekih tkiva zgloba, koje se ne vide nijednom drugom radiološkom metodom.

Imbibicija MCP i PIP zglobova kontrastom gadolinijem apliciranim i. v. predstavlja pozitivan dijagnostički kriterij (8). Dva su znaka koji upućuju na upalu sinovije, a to su imbibicija sinovije po aplikaciji kontrastnog sredstva i volumen imbibiranih sinovijalnih stanica.

Uporaba dinamičkog pregleda zahtijeva obradu MR-om i to u različitim vremenskim intervalima po aplikaciji kontrastnog sredstva, opetovanim snimanjem, a omogućuje prikaz krivulje imbibicije i procjenu uzorka imbibicije kontrastnog sredstva. Snimanje se vrši prije i neposredno po aplikaciji kontrastnog sredstva. Suptrakcija tih anatomskih snimaka i prikaz kontrasta u regiji interesa omogućuje procjenu brzine imbibicije i intenziteta kontrasta. Tako je moguće procijeniti aktivnosti bolesti. Postkontrastna imbibicija sinovije ovisi o krvnom protoku, o intraartikularnom tlaku i volumenu sinovijalne tekućine U svakodnevnom radu takav oblik pregleda je skuplji i dulje traje te nije potreban u rutinskoj obradi (10).

Scintigrafija

Vaskularizacija i difuzija pokazuju postoji li upala, no koštane promjene manje su specifične i obično zahtijevaju korelaciju s radiološkim nalazom. SPECT je visoko rezolucijska fotonska emisijska kompjuterizirana tomografija koja je daleko bolje prostorne rezolucije i omogućuje prepoznavanje koštanih erozija i promjena na kostima. Ostendorf i sur. (9) opisali su povećanu aktivnost u nekih bolesnika s normalnim MR-om, iako nije

definirano jesu li to bolesnici koji će u budućnosti dobiti RA (20). Ozgul i sur. (32) opisali su ograničenu vrijednost scintigrafije u otkrivanju i predikciji ranih promjena u RA, dok su Duer i sur. (23) našli da je trofazni koštani sken učinjen u bolesnika s nediferenciranim artritismom imao prediktivnu vrijednost postojanja ili odsutnosti RA dvije godine poslije, što je potkrijepljeno nalazom MR-a (21, 22).

Pozitronska emisijska tomografija - PET

Pozitronska emisijska tomografija temelji se na emisiji pozitrona iz radioaktivne smjese, koju čini izotop flu-

orodeoksiglukoze ¹⁸F-FDG. Izotop je pogodan za ispitivanje metabolizma i zbog dobre prostorne rezolucije

koja se postiže pozitronskom tomografijom. Medularna kost slabo prihvaća FDG. Nalaz FDG u medularnoj kosti znatniji je u mlade populacije, dok meka tkiva

oko zgloba nakupljaju više FDG sa starošću. Upotreba je ograničena zbog velike cijene uvjetovane nužnošću postojanja ciklotrona.

Kompjuterizirana tomografija

U posljednjih 20-ak godina napredak tehnologije i razvoj uređaja za kompjuteriziranu tomografiju povećali su potrebu i korištenja CT-a u obradi bolesnika s upalnim bolestima. Najveća prednost je kratko vrijeme obrade i mogućnost postavljanja dijagnoze brzo, kada nejasni klinički znaci otežavaju jasnu diferencijaciju bolesti.

Od velike je koristi u dijagnozi nalaz promjena vratne kralježnice, njezinog koštanog dijela, koji nam katkada nije posve dostupan drugim dijagnostičkim metodama. CT je odlična metoda za prikaz velikih zglobova jer mogućnost aksijalnih slojeva i rekonstrukcije postprocesingom u veći broj ravnina od koristi su kirurškom ili ortopedskom pristupu. CT koristimo za analizu komplikacija upalne bolesti i za preoperativnu pripremu. Kompjuteriziranom tomografijom jasno ćemo prikazati postojanje koštanih promjena, bilo erozija bilo nekroze. Metoda je dobra za analizu položaja zglobnih tijela, njihov međusobni odnos i mogućnost „plastičnog” prikaza u rekonstrukcijama 3D. CT-om se dobiva odličan prikaz kortikalne kosti i njezinih promjena, postojanje defekta ili periostalne reakcije.

Glavna mana CT-a je količina zračenja kojom je pretraga opterećena, pa valja postaviti pravilnu indikaciju za pregled, treba razlučiti potrebitost koštanog prikaza, koji je CT-om najbolji. Valja imati na umu da bolesnici s RA

često imaju implantirane proteze. Implantati prave artefakte i otežavaju analizu koštanih struktura. Prikaz je moguć uz znatan trud radiologa, no artefakti postoje. Artefakti postoje i u MR-u, bez obzira na to koji je materijal implantiran. Podatak o postojanju protetskog materijala od velike je važnosti za pretragu, kako izvedbu tako i analizu dobivenih slojeva.

Druga važna manjkavost jest nemogućnost prikaza edema kosti, ali se može pokazati izljev oko zgloba, a atenuacijske vrijednosti pokazuju kakav je sadržaj, rijetki tekući ili gušći ili je riječ o gnoju ili krvi. Ti podatci mogu biti od velike koristi ako je potrebna hitna obrada jer pregled traje kratko, a informacije su važne.

Da sumiramo: radiološka obrada šake započela je s otkrićem rendgenskih zraka, 1895. godine. Sljedeći korak je početak uporabe CT-a 1973. godine. U medicinsku uporabu stigla je i magnetska rezonancija koja je omogućila bolji prikaz mekih tkiva, oko zgloba i u zglobu uz prikaz medularne kosti. No, oskudna je osjetljivost za početak bolesti na molekularnoj i staničnoj razini jer, kada postane vidljiva CT-om i MR-om, napreduje i teže se liječi. Praćenje efekta terapije zahtijeva i funkcionalni prikaz, znači krvni protok, biokemijske i metaboličke aktivnosti normalnog i patološki promijenjenog tkiva. To je omogućio PET i SPECT (20–23).

Koštana denzitometrija (DXA)

Denzitometrija je precizna i dobra metoda za mjerenje koštane mineralne gustoće koja predstavlja količinu kalcija i minerala u mjerenom dijelu kosti. Metoda koja ima malu dozu zračenja od oko 1/10 standardnog rendgena toraksa. Razlikujemo centralno mjerenje kralježnice i kukova od perifernog pDXA koji mjeri zapešće, petu ili falangu prsta.

Denzitometrija je metoda kojom se dijagnosticira osteopenija i osteoporoza. Važno ju je indicirati u osoba sta-

rije dobi onda kada je nastala fraktura u minornoj povredi ili kada bolesnik boluje od upalne bolesti, primjerice RA, ili kronične bubrežne bolesti ili ima poremećaj prehrane. Važan je podatak u bolesnika liječenih kortikosteroidnom terapijom, pušača, kod primjene hormonalne terapije u bolesnika s malignom bolesti prostate ili dojke. Podatci DXA su „T scor” i „Z scor” koji upućuju na normalan nalaz, osteopeniju ili osteoporozu (24–26).

Metode radiološke kvantifikacije u reumatologiji

Reumatske bolesti kronične su upalne bolesti varijabilnog tijeka koje zahvaćaju sve dobne skupine, s patološkim promjenama koje variraju od diskretnih u ranim fazama do mutilirajućih promjena osteoartikularnog sustava u kasnim fazama bolesti.

Rutinska uporaba rendgenograma omogućila je detekciju znakova upalnog oštećenja zglobova i adekvatnu dijagnozu različitih patoloških stanja unutar ove skupine

bolesti. Serijskim snimanjima rendgenograma moguće je pratiti dinamiku bolesti, kao i utjecaj primijenjene terapije. Procjena stupnja oštećenja zglobova tijekom vremena neophodna je u procjeni učinkovitosti liječenja bolesnika s upalnim artritisom.

Pojava lijekova koji utječu na tijek i prognozu bolesti stvorila je potrebu za objektivnim praćenjem dinamike razvoja patoloških promjena, prije svega u kliničkim ispi-

tivanjima. Pedesetih godina prošlog stoljeća u radovima pionira u području, poput Steinbröckera ili Kelgreena, postavljeni su temelji razvoja semikvantitativnih i kvantitativnih ljestvica bodovanja, odnosno stupnjevanja bolesti na temelju stupnja oštećenja više zglobova, prije svega šaka, zapešća i stopala.

„Skoriranje” ili bodovanje patoloških promjena obavlja se tako da se određenom stupnju patološke promjene pridodaje odgovarajuća brojčana vrijednost. Bodovne ljestvice i zglobovi na kojima se obavlja bodovanje variraju između različitih autora, no za analizu su najpogodniji mali zglobovi šaka i stopala koji su među prvima zahvaćeni upalnim procesom, a patološke promjene postoje su u relativno ranijoj fazi bolesti. Opseg ukupnog zglobnog oštećenja zglobova šaka i zapešća dobro korelira i može biti indikativan opsegu ukupnog zglobnog oštećenja, kao i stupnju progresije. Sedamdesetih i osamdesetih godina razvijene su metode po Sharpu i Larsenu, kojima se uz mnogobrojne modifikacije do danas najčešće koristimo.

Rendgenogrami šaka i stopala pogodni su za bodovanje jer služe kao trajni zapis, jeftini su, široko dostupni i jednostavni za izradu. Nedostatke uporabe rendgenograma, od kojih su najvažniji zanemarivanje upalnih promjena mekih tkiva te nemogućnost detekcije znakova ranog oštećenja, otklonila je uporaba magnetske rezonancije koja multiplanarnim prikazom omogućuje analizu svih zglobnih i paraartikularnih struktura.

Iako je MR dio standardne radiološke obrade još od osamdesetih godina prošlog stoljeća, sustavi bodovanja patoloških promjena uporabom MR-a nastali su tek početkom ovog stoljeća djelovanjem OMERACTA (iz engl. Outcome Measures in Rheumatology). Razvijen je RAMRIS (Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies), semikvantitativni MR bodovni sustav koji uz bodovanje promjena mekih tkiva uzima u obzir i preerzivne promjene, poput edema koštane srži, vidljivog isključivo metodom MR-a. Edem koštane srži smatra se ključnim prediktorom progresije erozija i funkcionalnog oštećenja. Unatoč pojedinim nedostacima, RAMRIS služi kao temelj za razvoj svih budućih metoda bodovanja korištenjem magnetske rezonancije. Glavni nedostatak korištenja MR-a predstavlja još uvijek relativna nedostupnost pretrage te visoka cijena koja se može kompenzirati otkrivanjem u ranoj fazi bolesti onih bolesnika kod kojih skupo liječenje ima učinka.

Osim reumatoidnog artritisa, za procjenu kojeg je predloženo i razvijeno najviše metoda bodovanja, razvijene su i metode bodovanja drugih upalnih bolesti, poput seronegativnih spondiloartropatija. Bodovanjem radioloških promjena u reumatoidnom artritisu koristimo se na rendgenogramima šaka i stopala, i to van der Heijdeovom modifikacijom Sharpove metode te bodovnim sustavom RAMRIS na osnovi snimki magnetske rezonancije (27–35).

Izjava o sukobu interesa

Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

Literatura

1. Michel BA, Bloch DA, Wolfe F, Fries JF. Fractures in rheumatoid arthritis: an evaluation of associated risk factors. *J Rheumatol.* 1993;20:1666-9.
2. Winalski CS, Palmer WE, Rosenthal DL, Weissman BN. Magnetic resonance imaging of rheumatoid arthritis. *Radiol Clin North Am.* 1996;34:243-58.
3. Arnett FC. Rheumatoid arthritis. U: Goldman L, Claude Bennett J, urednici. *Cecil textbook of medicine.* 21. izd. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000.
4. McQueen FM. Magnetic resonance imaging in early inflammatory arthritis: what is its role? *Rheumatology.* 2000;39:700-6.
5. Narváez JA, Narváez J, De Lama E, De Albert M. MR Imaging of Early Rheumatoid Arthritis 1. *Radiographics.* 2010;30:143-65.
6. Jimenez-Boj E, Nöbauer-Huhmann I, Hanslik-Schnabel, i sur. Bone erosions and bone marrow edema as defined by magnetic resonance imaging reflect true bone marrow inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1118-24.
7. McQueen FM, Ostendorf B. What is MRI bone oedema in rheumatoid arthritis and why does it matter? *Arthritis Res Ther.* 2006;8:222.
8. Dalbeth N, Smith T, Gray S, i sur. Cellular characterisation of magnetic resonance imaging bone oedema in rheumatoid arthritis; implications for pathogenesis of erosive disease. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:279-82.
9. Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, i sur. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:64-71.
10. Ostendorf B, Mattes-Gyorgy K, Reichelt DC, i sur. Early detection of bony alterations in rheumatoid and erosive arthritis of finger joints with high-resolution single photon emission computed tomography, and differentiation between them. *Skeletal Radiol.* 2010;39:55-61.
11. Hermann KG, Backhaus M, Schneider U, i sur. Rheumatoid arthritis of the shoulder joint: comparison of conventional radiography, ultrasound, and dynamic con-

- trast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3338-49.
12. Kirwan JR. The relationship between synovitis and erosions in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1997;36:225-8.
 13. McGonagle D, Conaghan PG, O'Cooner P, i sur. The relationship between synovitis and bone changes in early untreated rheumatoid arthritis: a controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1706-11.
 14. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, i sur. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals progression of erosions despite clinical improvement. *Ann Rheum Dis.* 1999;58:156-63.
 15. Sugimoto H, Takeda A, Masuyama J, Furuse M. Early-stage rheumatoid arthritis: diagnostic accuracy of MR imaging. *Radiology.* 1996;198:185-92.
 16. Savnik Amalmskov H, Thomsen HS, Graff LB, i sur. MRI of wrist and finger joints in inflammatory joint diseases at one-year interval: MRI features to predict bone erosions. *Eur Radiol.* 2002;12:1203-10.
 17. Lehtinen A, Paimela L, Kreula J, Leirisalo-Repo M, Taavitsainen M. Painful ankle region in rheumatoid arthritis analysis of soft-tissue changes with ultrasonography and MR imaging. *Acta Radiol.* 1996;37:572-7.
 18. El-Miedany YM, Housny IH, Mandour HM, Mopurad HG, Mehanna AM, Megeed MA. Ultrasound versus MRI in the evaluation of juvenile idiopathic arthritis of the knee. *Joint Bone Spine.* 2001;68:222-30.
 19. Stewart NR, McQueen FM, Crabbe JP. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis, a pictorial essay. *Australas Radiol.* 2001;45:268-73.
 20. Alavi A. PET Imaging I. *Radiol Clin North Am.* 2004;42(6):xi-xiii. doi: 10.1016/j.rcl.2004.09.002. PubMed PMID: 15488552.
 21. Šantić A. Biomedicinska elektronika. Zagreb: Školska knjiga; 1995.
 22. Ozgul A, Yaser E, Arslan N, i sur. The comparison of ultrasonographic and scintigraphic findings of early arthritis in revealing rheumatoid arthritis according to criteria of American College of Rheumatology. *Rheumatol Int.* 2009;29:765-8.
 23. Duer A, Ostegaard M, Horslev-Peterson K, i sur. Magnetic resonance imaging and bone scintigraphy in the differential diagnosis of unclassified arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:48-51.
 24. National osteoporosis foundation clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington: National Osteoporosis Foundation. 2013.
 25. Berry SD, Samelson EJ, Pencina MJ, i sur. Repeat bone mineral density screening and prediction of hip and major osteoporotic fracture. *JAMA.* 2013;310:1256-62.
 26. Potočki K, Durriegl T. Klinička reumatološka radiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
 27. Gaffney KL, Cookson J, Blades S, Coumbe A, Blake D. Quantitative assessment of the rheumatoid synovial microvascular bed by gadolinium-DTPA enhanced magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis.* 1998;57:152-7.
 28. Brower AC. Use of the radiograph to measure the course of rheumatoid arthritis, the gold standard versus fool's gold. *Arthritis Rheum.* 1990;33:316-24.
 29. Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA.* 1949;140:659-65.
 30. Kellgren JH, Bier F. Radiological signs of rheumatoid arthritis: a study of observer differences in the reading of hand films. *Ann Rheum Dis.* 1956;15:55-60.
 31. Sharp JT, Lidsky MD, Collins LC, Moreland J. Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis. Correlation of radiologic, clinical and laboratory abnormalities. *Arthritis Rheum.* 1971;14:706-20.
 32. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn (Stockh).* 1977;18:481-91.
 33. McQueen F, Lassere M, Edmonds J, i sur. OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging studies. Summary of OMERACT 6 MR imaging module. *J Rheumatol.* 2003;30:1387-92.
 34. Van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, i sur. 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.
 35. Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, i sur. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:804-14.

Porin Perić

Uloga dijagnostičkog ultrazvuka šaka i stopala u bolesnika s reumatoidnim artritismom

The role of diagnostic ultrasound of hands and feet in the patients with rheumatoid arthritis

Adresa za dopisivanje:
doc.dr.sc. Porin Perić, dr.med.
Petrova 47 • 10000 Zagreb • Hrvatska
porin.peric@gmail.com

Sažetak

Dijagnostički ultrazvuk (UZV) muskuloskeletnog sustava posljednjih 10-ak godina revolucionarno je promijenio pristup liječenju reumatoloških bolesnika, posebice s upalnim reumatskim bolestima. Potrebni su dodatni naponi kako bi se ta metoda još više uvriježila u svakodnevnoj reumatološkoj praksi. Ključan je dobar trening i standardizacija treninga, a posljednjih godina na tom planu vid-

ljivi su znatni pomaci. Glavni nedostatak primjene je nedostatak vremena za provođenje metode. Ostaju otvorena pitanja validnosti i reproducibilnosti metode, a iz godine u godinu i ta pitanja se postupno rješavaju. U reumatologiji potencijal za korištenje dijagnostičkog ultrazvuka leži u mogućnosti rane i točne dijagnostike artritisa, praćenju bolesti i provođenju ultrazvučno vođenih intervencija.

Ključne riječi

dijagnostički ultrazvuk; reumatoidni artritis; rani artritis; mali zglobovi šaka i stopala

Summary

In the past decade diagnostic musculoskeletal ultrasound (US) has revolutionized the approach of treating the patients with inflammatory rheumatic conditions. There is still need for further efforts in establishing the US as a standard tool in everyday rheumatologic practice. Appropriate education and training is essential to standardize the method. Main limitation of the method is the lack

of time for performing US examination because the US is time consuming. Concerns regarding the validity and reproducibility are being addressed. Nowadays in rheumatology, potential in using US lies in its possibility for early and accurate diagnosis of arthritis, monitoring of the disease and conduction of US-lead interventions in rheumatology.

Keywords

diagnostic ultrasound; rheumatoid arthritis; early arthritis; small joints of hands and feet

Dijagnostički ultrazvuk u reumatoidnom artritisu

Dijagnostički ultrazvuk (UZV) u reumatoidnom artritisu posljednjih godina doživljava znatnu ekspanziju i sve je veći broj radova iz toga područja u postojećoj literaturi. Primjena muskuloskeletnog ultrazvuka, posebice u području malih zglobova šaka i stopala, znatno je unaprijedila dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika s reumatoidnim artritisom. Posljednjih nekoliko godina dogodila su se važna poboljšanja i korekcije vezane uz izvođenje same tehnike, strukture koje mogu biti prikazane kroz „ultrazvučni prozor“, definiciju patoloških promjena te najvažnije – kvantifikaciju i standardizaciju UZV-procedure. Razvijen je poseban sustav bodovanja UZV-promjena, posebice u pogledu sinovitisa i erozija. Razmatra se i mogućnost implementacije ultrazvuka kao obveznog sredstva u provođenju kliničkih pokusa (1,2).

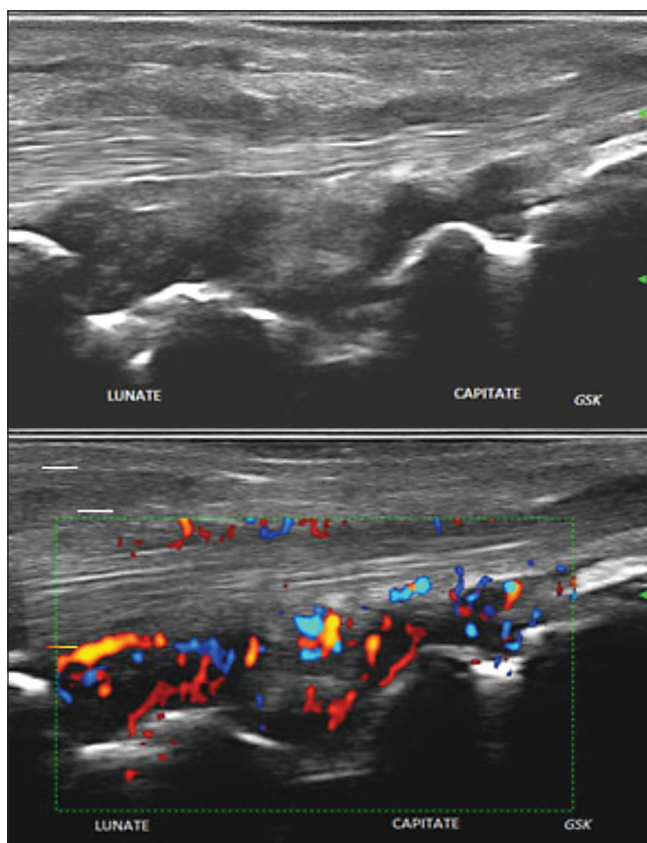
Danas je primjena ultrazvuka obvezni dio poslijediplomske edukacije u većini europskih zemalja, u Hrvatskoj još uvijek samo fakultativan. Tečajevi i različiti programi ve-

zani za primjenu muskuloskeletnog ultrazvuka provode se u većini europskih zemalja i u Americi. U Hrvatskoj se posljednje tri godine održava međunarodni tečaj ultrazvuka pod pokroviteljstvom EULAR-a (European League Against Rheumatism). U 2005. godini oko 93 % engleskih reumatologa upotrebljavalo je ultrazvuk u liječenju i dijagnostici svojih bolesnika, a 33 % reumatologa samostalno je izvodilo ultrazvučnu pretragu (3).

Ultrazvučna pretraga izvodi se u stvarnom vremenu (real-time pretraga) u bolničkim i vanbolničkim uvjetima. UZV-pretraga neinvazivna je, bez ionizirajućeg zračenja i omogućuje pregled više zglobova u relativno kratkom periodu. Pretraga je jeftina i nije ovisna o postojanju različitih metala u tijelu, kao što je slučaj s magnetskom rezonancijom (MR) ili kompjutoriziranom tomografijom (CT). UZV također omogućuje bolju komunikaciju između liječnika i bolesnika i direktnu vizualnu edukaciju bolesnika o vlastitoj bolesti.

Slika 1. **Uzdunji prikaz ručnoga zgloba sa sinovitisom na sivoj skali - B-mode (gore) i na Power Doppleru (dolje)**

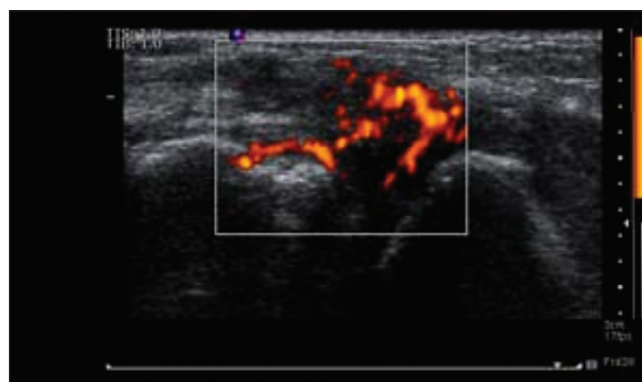
Figure 1. **Longitudinal view of the wrist revealing active synovitis on gray scale - B mode (upper), and Power Doppler (lower)**



Arthritis and pain clinic

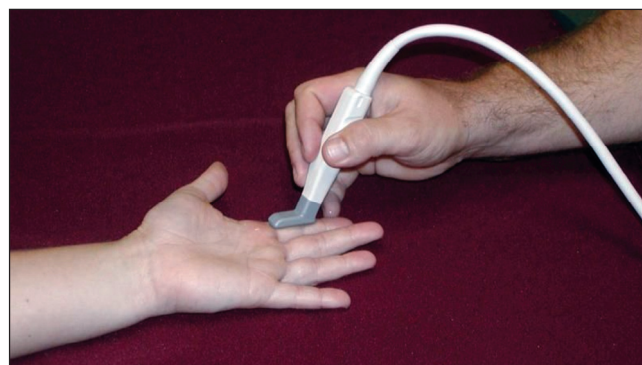
Slika 2. **Longitudinalni dorzalni prikaz MCP-zgloba šake u RA: sinovitis, neovaskularizacija na Power Doppleru III. stupnja i početna erozija u području glavice MCP-kosti**

Figure 2. **Longitudinal dorsal view of MCP joint in RA: synovitis, neovascularisation on Power Doppler grade III and early erosion of metacarpal head**



Slika 3. **Korištenje sonde poput hokejaškog štapa**

Figure 3. **US of the hands using hockey stick probe**



Ultrasoundpaedia

Nedostatci su pretrage inicijalno visoki troškovi nabave UZV-aparata, vrijeme i troškovi edukacije liječnika

te vjerojatno glavni nedostatak - nedostatak vremena za izvođenje pretrage zbog ionako pretrpanih raspore-

Slika 4. **Aktivni sinovitis MCP-zgloba uz veliku eroziju u području glave MC-kosti**

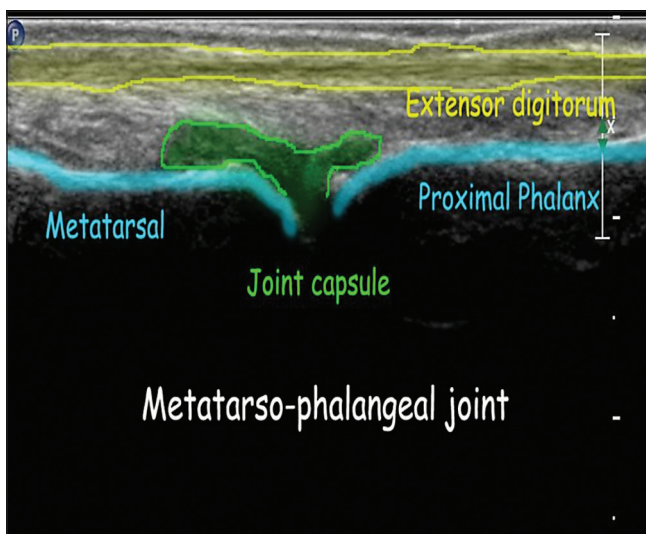
Figure 4. **Active synovitis of the metacarpal joint, overlying a large metacarpal head erosion**



Arthritis and pain clinic

Slika 5. **Ultrazvuk u području MTP-zglobova s dorzalne strane (uzdužni prikaz)**

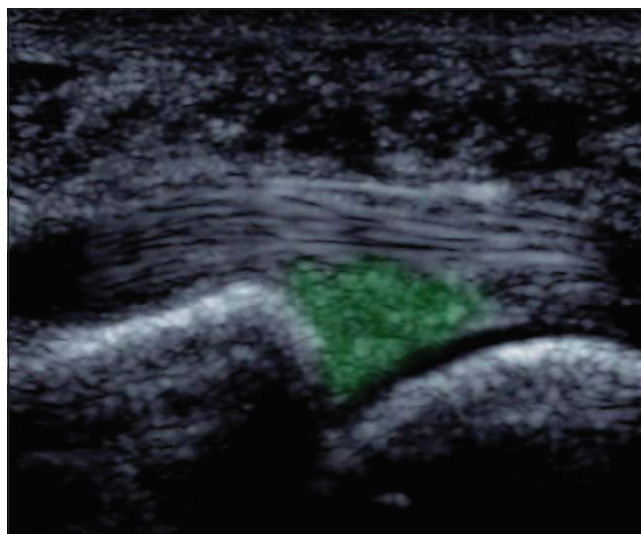
Figure 5. **Ultrasound of anterior forefoot - metatarsophalangeal joint (dorsal side - longitudinal scan)**



Ultrasoundpaedia

Slika 6. **Ultrazvuk u području MTP-zglobova s plantarne strane (prikaz plantarne ploče - longitudinalno)**

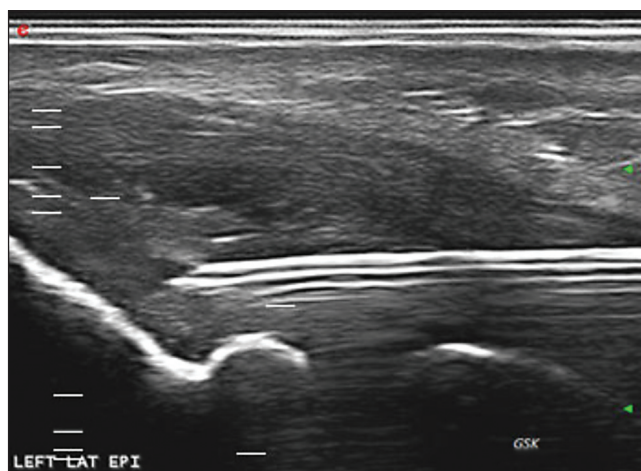
Figure 6. **Ultrasound of anterior forefoot from plantar side (plantar plate longitudinally)**



Ultrasoundpaedia

Slika 7. **Ultrazvučno vođena injekcija zajedničke tetive ekstenzora šake**

Figure 7. **Ultrasound guided injection of common extensor tendon origin**



Arthritis and pain clinic

da liječnika u bolnicama i reumatološkim ambulanta-
ma. UZV-pretraga ne omogućuje vizualizaciju unutar
koštanih struktura, ima ograničenu rezoluciju za prikaz
dubljih struktura kao npr. zglobova kuka. Postoje također i
različiti načini interpretacije i standardizacije UZV-nala-
za od različitih izvođača UZV-pretrage te nedovoljno ja-
sni kriteriji za procjenu i dobivanje certifikata za izvođe-
nje UZV-pretrage. Posljednjih nekoliko godina na razini
Europske Unije, u Kanadi i Japanu aktivna je inicijativa
pod nazivom TUI (engl. Targeted Ultrasound Initiative)
te u Europi i edukacija u sklopu EULAR-a koja nastoji
standardizirati način edukacije liječnika koji se žele bavi-
ti UZV-dijagnostikom s točno programiranim načinom
edukacije, polaganjem određenih praktičnih i usmenih
ispita te dobivanjem certifikata za bavljenje UZV-dija-
gnostikom (<http://targetedultrasound.net/>) (4).

Svrha ovog pregleda jest prikaz primjene dijagnostičkog
ultrazvuka u reumatoidnom artritisu, s posebnim osvrt-
om na kvantifikaciju pojedinih zglobnih promjena.

Liječenje reumatoidnog artritisa znatno je poboljšano
posljednjih 20-ak godina, a dva su ključna razloga za to.
Prvi je razlog rana i intenzivna primjena klasičnih lije-
kova koji utječu na tijek i prognozu bolesti u samom po-
četku bolesti, vrlo često i u kombinacijama radi što rani-
jeg zaustavljanja progresije bolesti. Drugi je razlog poja-
va novih lijekova koje danas poznajemo pod zajednič-
kim nazivom- biološki lijekovi.

Promijenjena je i strategija liječenja bolesnika s reuma-
toidnim artritisom. Terapija je usmjerena prema svakom
bolesniku individualno s korekcijom doze i primjenom
različitih lijekova radi postizanja niske aktivnosti bole-
sti ili po mogućnosti remisije u određenom periodu vre-
mena. Takav način liječenja koji uključuje češće kontro-

le i praćenje bolesnika (engl. tight control) nazvan je li-
ječenjem usmjerenim prema cilju (engl. treat to target),
a cilj je, kao što je već spomenuto, remisija ili barem ni-
ska aktivnost bolesti.

Poznata je činjenica da nakon početka reumatoidnog
artritisa postoji određeni vremenski period kada je mo-
guće učinkovitom farmakoterapijom dugoročno promi-
jeniti sam tijek bolesti. Taj period poznat je u literaturi
kao prozor mogućnosti (engl. window of opportunity).
Preduvjet za takav scenarij jest promptna i pravodobna
dijagnoza reumatoidnog artritisa, a u tome nam poma-
žu novi klasifikacijski kriteriji za rani artritis koji su do-
neseni 2010. godine (5). Godinu dana poslije publicira-
ni su i novi kriteriji za remisiju (6).

U novim klasifikacijskim kriterijima apostrofirana je i
važnost dijagnostičkog ultrazvuka u dijagnostici klinički
suspektnih zglobova na artritis (5). S druge strane, odre-
đeni broj bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su u
kliničkoj remisiji pokazuju znatnu razinu upalne aktiv-
nosti na dijagnostičkom ultrazvuku zglobova (7-9). Ove
činjenice samo dodatno naglašavaju važnost primjene
dijagnostičkog ultrazvuka u dijagnostici ranog artritisa
i praćenju bolesnika tijekom bolesti i u remisiji.

Primjena dijagnostičkog ultrazvuka u kombinaciji s teh-
nikom Power Doppler (PD) u reumatoidnim artritisu
danas se svodi se na nekoliko osnovnih indikacija (10):
1. otkrivanje sinovitisa i subkliničkog sinovitisa (slika
1,2, 3 i 4); 2. otkrivanje koštanih erozija, katkada nevid-
ljivih na klasičnim radiogramima (slika 2 i 4); 3. deta-
ljan pregled tetiva, tetivnih ovojnica i burzi (slika 1, 5 i
6); 4. ultrazvučno vođene injekcije i aspiracije zglobova
i mekih tkiva (slika 7); 5. praćenje uspješnosti klasične
i biološke terapije.

Tehnika pregleda šaka ultrazvukom

Standardni način pregleda ručnih zglobova i malih zglo-
bova šaka provodi se u sjedećem položaju bolesnika s ru-
kama položenim na stol ispred njega. Najčešće se koriste
visokofrekventne linearne sonde, frekvencija od 12-18
MHz. Katkad se koristi i manja sonda - tzv. sonda po-
put hokejaškog štapa (engl. hockey stick) za prikaz ma-
lih zglobova radi boljeg prilijeganja takve sonde uz ne-
pravilne površine u području prstiju šaka (slika 3). Treba
izbjegavati kompresiju sonde na promatrana tkiva, pose-
bice pri korištenju PD-a, zbog gubitka PD-signala i laž-
no negativnog rezultata. Ultrazvučni pregled obvezno se
provodi obostrano zbog komparacije nalaza.

Pri provođenju PD-tehnike, koristimo se standardnim
preporukama: učestalost ponavljanja impulsa - PRF (en-
gl. Pulse Repetition Frequency) od 500 do 1000 Hz, zidni
filtrar (engl. wall filter) na najnižoj mogućoj razini, najve-
ći mogući GAIN (stupanj jasnosti - odnos svijetlog i ta-
mnog na slici) uz dopler frekvencije od 7 MHz ili više.

UZV upotrebljava reflektirane pulseve visokofrekven-
tnog zvuka za analizu mekih tkiva, hrskavice, koštanih
površina i različitih cističnih struktura koje sadrže razli-
čite tekućine. Osnovni princip ultrazvuka baziran je na
činjenici da gušće strukture kroz koje prolazi ultrazvuk
više reflektiraju UZV-valove i na taj način prikazuju se
kao svjetlije (ili ehogene strukture). Voda slabo reflekti-
ra UZV-valove koji bez većih poteškoća prolaze kroz nju
i stoga se takve „vodene” strukture prikazuju kao tamne
ili crne (odnosno anehogene) strukture na ekranu. Siva
skala ili tzv. B-mod ultrazvuka prikazuje različite inten-
zitet odjeka u crnoj, bijeloj i različitim sivim bojama.
Ispitivanje stupnja vaskularizacije vrši se primjenom po-
lukvantitativnog stupnjevanja putem tehnike Power Do-
ppler (PD) od 0-3 pri, čemu se stupanj odnosi na broj
krvnih žila ili postotak vaskularnog područja unutar
zgljoba na sljedeći način (slika 1 i 2) (11): stupanj 0 - ne-
ma dopler signala; stupanj 1 - signal prisutan u < 10 %

zglobnog područja; stupanj 2 – signal prisutan u 10 – 50 % područja; stupanj 3 – signal prisutan u > 50 % područja. Ultrazvučna pretraga uvijek se izvodi u 2 različita prikaza. **Poprečni** (transverzalni) prikaz ili prikaz u kraćoj osi (slično aksijalnim prikazima na CT/MR-u). Važna je orijentacija pri pohrani ultrazvučnih slika. Pri izvođenju poprečnog prikaza većina ultrasoničara preporučuje prikaz medijalnih struktura u tijelu na lijevoj strani ekrana te lateralnih struktura na desnoj strani ekrana. Drugi preferiraju prikaz lijeve strane bolesnika na lijevoj strani ekrana. Ispravan je i jedan i drugi način i vezan je uz osobne preferencije izvođača pretrage.

Uzdužni (longitudinalni) prikaz ili prikaz duž dulje osi. Uzdužni prikaz prikazuje proksimalne dijelove tijela na lijevoj strani, a distalne dijelove na desnoj strani ekrana. Potrebno je odrediti veličinu i frekvenciju ultrazvučne sonde koja ovisi o veličini i dubini zglobova koji se pregledava. Većina novijih ultrazvučnih aparata ima već ugrađene prilagođene parametre (engl. presets) za različite zglobove koji uključuju gain, fokus, dubinu, zoom, ali moguće je i individualno prilagođavanje za svakog bolesnika.

Postoji nekoliko artefakata o kojima treba voditi računa pri izvođenju UZV-pretrage.

Anizotropija je svojstvo određenih tkiva koja mijenjaju svoju reflektivnost pri promjeni kuta ultrazvučnog vala. Ako UZV-snop nije striktno okomit prema tkivu koje se pregledava, UZV-valovi raspršuju se u okolna tkiva umjesto refleksije natrag prema sondi. To dovodi do pojave da promatrana struktura izgleda tamnije nego što bi trebala biti, što može biti pogrešno protumačeno kao ruptura tetive ili postojanje tendinoze kojih zapravo nema.

Reverberacija se događa kada se UZV-snop ponavljano odbija prema naprijed i straga između dvije bliske reflektivne površine, poput igle s dvije strane. Multipli odjeci stvaraju paralelne artefakte ispod površine igle. Ovaj učinak može biti koristan pri izvođenju ultrazvučno vođenih punkcija.

Akustično zasjenjenje se pojavljuje kada se UZV-snop odbija od visoko reflektivnih površina, poput kosti, zračka ili kalcificiranog tkiva. Područje ispod reflektirane površine pojavljuje se kao anehogeno (crno) ili intenzivno hipoehogeno ako nekoliko UZV-valova prođe kroz navedenu strukturu.

Refraktilno zasjenjenje ili rubni artefakt je pojava anehogenih (crnih) linija koje se mogu vidjeti na rubovima sferičnih struktura, poput tetiva ili nakupina tekućine.

Analiza Power Doppler aktivnosti: potreban je oprez jer je procedura izrazito ovisna o izvođaču i aparatu na kojem se izvodi. Doppler signal vrlo je osjetljiv na minimalne pomake UZV-sonde, ali i prejak pritisak sondom na određeno tkivo može dovesti do zatvaranja malih krvnih žila i na taj način do pojave lažno negativnih rezultata. Hiperekstenzija ili hiperfleksija zglobova također može dovesti do lažno negativnih rezultata zbog rastezanja zglobne čahure i kompresije pripadajućih vaskularnih struktura (11-13).

Za potpuno svladavanje izvođenja UZV-tehnike potrebno je sljedeće: 1. trajno izvođenje UZV-pretrage; 2. osnovno znanje iz fizike ultrazvučnih valova; 3. dobro poznavanje anatomije; 4. sposobnost uklapanja UZV-nalaza u kliničku sliku bolesnika; 5. dostupnost UZV-uređaja; 6. odgovarajuća oprema za UZV malih zglobova (visokofrekventne sonde, sonda poput hokejaškog štapa); 7. mogućnost konzultacije s mentorom.

Primjena ultrazvuka u reumatologiji i standardizacija nalaza

Dijagnostički ultrazvuk (UZV) u današnje je vrijeme prilično rasprostranjena pretraga u rutinskoj fizijatrijsko-reumatološkoj praksi. Primjenom UZV-a moguće je utvrditi opseg anatomske oštećenja i razinu upale u ranom artritisu, pratiti tijek bolesti u upalnim reumatskim bolestima, odrediti učinkovitost različitih farmakoloških modaliteta, posebice biološke terapije te provoditi ultrazvučno vođene punkcije zglobova i mekih tkiva.

UZV je dokazano uspješniji u odnosu na klinički pregled na različitim zglobnim lokacijama, pa čak i pri izvođenju osnovnih kliničkih vještina, poput otkrivanja izljeva u koljenskom zglobu (14, 15). Naravno to ne znači da UZV zamjenjuje klinički pregled, nego samo predstavlja korisnu nadopunu kliničkom pregledu u svakodnevnom radu.

Važna prednost UZV-a u odnosu na preostale slikovne metode, poput CT-a, MR ili scintigrafije, jest mogućnost direktnog prikaza patološkog područja ili područja od

kliničkog interesa putem dijagnostičkog ultrazvuka odmah nakon kliničkog pregleda, što je, naravno, neizvedivo za preostale tri spomenute metode. Na taj način znatno se poboljšava mogućnost kliničkog rasuđivanja, dobiva se bolji uvid u regionalnu i funkcionalnu anatomiju, što u konačnici dovodi do boljeg razumijevanja patofizioloških procesa i poboljšanja procesa liječenja (16).

Dapače, primjenom UZV moguće je ostvariti i neke novosti vezane uz dijagnostiku i liječenje različitih reumatskih bolesti. Do prije nekoliko godina, polimialgija reumatika smatrana je tipičnim primjerom ekstraartikularne bolesti, ali se primjenom UZV-a uspješno pokazalo da se u navedenoj bolesti događa i sinovitis u području ramena i kukova te afekcija subakromijalne burze u gotovo 68 do 100 % bolesnika, a nalazi su naknadno potvrđeni primjenom MR-a (17). Navedene UZV-promjene ušle su u nove klasifikacijske kriterije iz 2012. godine za polimialgiju reumatiku (18).

Standardizacija primjene i dobivanje slike na točno određenim mjestima prema predloženim standardima preduvjet je primjene dijagnostičkog UZV-a. Budući minimalni pomaci UZV-sonde mogu davati dramatično različite UZV-slike, standardizacija omogućuje pojavu takvih fenomena. Na taj način omogućena je usporedba nalaza između različitih izvodača, različitih bolesnika te nalaza dobivenih u različito vrijeme na istom mjestu u istoga bolesnika. Utvrđene su standardne referentne vrijednosti za veličinu i oblik normalnih anatomskih struktura da bi se pomoglo pri razlikova-

nju normalnih i patoloških struktura (19). Noviji moderniji UZV-aparati mogu otkriti sinovijalnu tekućinu u zglobovima normalnih, zdravih ljudi. Pojava hipoehogena odjeka unutar zglobova, oko tetiva ili tekućina u burzama u području glave humerusa mogu biti normalni nalazi u posve zdravih osoba. 2005. OMERACT radna grupa (engl. Outcome Measurement in Rheumatoid Arthritis and Connective Tissue) publicirala je prve definicije o ultrazvučnoj patologiji. Detalji navedeni u ovom prikazu izvedeni su iz tih preporuka i nekih recentnih studija (20).

Ultrazvučna anatomija normalnih struktura i nekih patoloških stanja

Proširenje zglobnog prostora obilježje je upale zgloba. UZV može razlučiti zglobni izljev, sinovijalnu hipertrofiju i homogenu zadebljanje sinovijalne membrane.

Zglobni izljev

Sinovijalna je tekućina kompresibilna, a pritiskom UZV-sonde mijenja svoju poziciju. UZV omogućuje točnu vizualizaciju tekućine unutar zgloba i na taj način omogućuje bolju aspiraciju tekućine pri punkciji zgloba, a to je osobito važno u dubljim zglobovima poput zgloba kuka. U većini slučajeva UZV ne može utvrditi o kakvom tipu izljeva je riječ: o upalnom, infektivnom ili hemoragijskom izljevu. U tom slučaju aspiracija zgloba ključni je dijagnostički postupak za određivanje vrste izljeva (slika 1).

Izljev u burzi

UZV prikazuje burze kao anehogene ili hipoehogene strukture između dvije hiperehogene linije. Najčešće analizirane burze jesu subakromijalno/subdeltoidna i semimembranozna (Bakerova cista) burza.

Hipertrofija sinovijalne membrane - sinovitis

UZV može pouzdano razlikovati upalnu od neupalne reumatske bolesti (slike 1, 2 i 4). Sinovijalna membrana

normalno se ne prikazuje u zdravim zglobovima. Postojanje izljeva u zglobu, burzama ili tetivnim ovojnica može upućivati na inflamaciju, ali u nepostojanju izljeva sinovitis se dijagnosticira postojanjem abnormalno zadebljane sinovijalne membrane unutar zgloba. UZV može otkriti sinovitis koji nije vidljiv na kliničkom pregledu (14, 21) Ovakav subklinički sinovitis može predvidjeti radiografsku progresiju bolesti (22). Power Doppler (PD) pregled postao je iznimno važan dio UZV-pregleda sinovitisa. PD može otkriti minimalne poraste u prokrvljenosti sinovije, što je usporedivo s dinamičkim MR-om (11). Power Doppler signal vrlo dobro korelira s histološkim promjenama mikrovaskularne gustoće sinovijalne membrane (12) Power Doppler (PD) signal smanjen je nakon intraartikularne infiltracije glukokortikoida i liječenja lijekovima koji utječu na tijek i prognozu bolesti, poput metotreksata (21). Intra- i inter-observer varijabilnost umjerena je za PD pretragu i kreće se od K vrijednosti od 0,72 i 0,57 primjenom skale od 0 do 3 (13, 23). MR je usporediv glede senzitivnosti u procjeni zglobne inflamacije, ali visoki troškovi i dostupnost uređaja limitiraju uporabu.

Dijagnostički ultrazvuk malih zglobova šaka i tetiva u reumatoidnom artritisu

Tetive

Tetive se prikazuju na uzdužnim i poprečnim presjecima, primjenom visokofrekventnih sonda i dinamičkim pregledom, da bi se što bolje prikazala normalna fibrilarna struktura tetiva. Treba voditi računa o tzv. anizotropiji - pojavi kada se pri minimalnoj promjeni kuta sonde u odnosu na tetivu mogu pojaviti artefakti koji pogrešno mogu biti protumačeni kao patologija, poput rupture tetive. Stoga UZV-pregled mora biti dinamički izveden vodeći računa o tome da je UZV-snop okomito usmjeren u odnosu na promatranu strukturu u položaju od 90 stupnjeva (24).

Treba naglasiti da ekstenzorne tetive u području ručnoga zgloba imaju svoju tetivnu ovojnicu samo u razini zgloba, dok fleksorne tetive s palmarne strane imaju tetivne

ovojnice u razini ručnoga zgloba, ali se nastavljaju prema prstima (slika 1).

Tetivne ovojnice ultrazvučno se prikazuju kao tanke hiperehogene linije koje sadrže određeni sadržaj tekućine što okružuje normalnu tetivu.

Promatrano s dorzalne strane, u razini ručnoga zgloba nalazi se šest ekstenzornih kanala, ispod ekstenzornog retinakuluma s radijalne strane prema ularnoj kako slijedi: u prvom ekstenzornom kanalu nalaze se priljubljene dvije tetive: ekstenzor pollicis brevis i abductor pollicis longus tetiva, u drugom ekstenzornom kanalu također dvije tetive: ekstenzor karpi radialis longus i brevis tetiva, u trećem kanalu samo jedna tetiva dugog ekstenzora palca. U četvrtom kanalu nalazi se zajednička tetiva ostalih ekstenzora šake, u petom jedna tetiva ek-

Tablica 1. **Normalne strukture i patološka stanja u upalnim reumatskim bolestima i odgovarajući ultrazvučni (UZV) nalaz**
(prilagođeno prema referenciji 24)

Table 1. **Normal structures and pathologic conditions in inflammatory rheumatic diseases and related ultrasound (ultrasound) findings**
(adjusted from reference 24)

Stanje	UZV nalaz
Sinovitis	<ul style="list-style-type: none"> ■ homogeno ehogeno proširenje zglobnog prostora (sinovijalna proliferacija) koje se pojavljuje kao iregularna nakupina nježnih odjeka ■ zadebljanje sinovijalne membrane (sinovijalna proliferacija) vidljivo ultrazvučno kao hipoehogena ili hiperehogena struktura unutar područja zahvaćenog izljevom ■ nekompresibilno hipoehogeno intrakapsularno područje ■ ehogeno nekompresibilno intraartikularno tkivo unutar sinovijalnog prostora ■ postojanje abnormalnog hipoehogenog odjeka unutar zglobnog prostora koje predstavlja hipertrofiju sinovije, nekompresibilno na pritisak sonde, različito od jastučića masnog tkiva unutar zgloba ■ proširenje zglobnog prostora s nakupinama „mekanih“ odjeka (čupavi ili vilozni) i/ili homogeno zadebljanje sinovije
Zglobni izljev	<ul style="list-style-type: none"> ■ intraartikularno anehogeno (crno) područje ■ anehogeno homogeno proširenje zglobnog prostora ■ kompresibilno, anehogeno intrakapsularno područje ■ hipoehogeni ili anehogeni kompresibilni materijal unutar zgloba (zglobnih recesusa) ■ postojanje abnormalnih, kompresibilnih, anehogenih područja unutar zgloba ■ anehogeno proširenje zglobnog prostora
Tenosinovitis	<ul style="list-style-type: none"> ■ 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 hipoehogeno ili anehogeno zadebljanje tetivne ovojnice (eksudativni tenosinovitis) ■ zadebljanje tetivne ovojnice zbog nepravilne proliferacije sinovijalnog tkiva (proliferativni tenosinovitis) ■ hipoehogeno ili anehogeno zadebljanje tetivne ovojnice s izljevom ili bez njega, vidljivo u dva okomita prikaza (uz mogući pozitivan dopler signal) ■ postojanje tekućine u tetivnoj ovojnici, zadebljanje tetivne ovojnice, zadebljanje tetive
Entezitis	<ul style="list-style-type: none"> ■ zadebljanje tetivnog hvatišta za kost, pojava erozija na koštanom dijelu hvatišta, stvaranje entezofita - koštanih zadebljanja u blizini hvatišta, upala priležećih burzi, pojačana prokrvljenost tetiva na Power Doppleru
Hrskavica	<ul style="list-style-type: none"> ■ normalna hrskavica prikazuje se kao anehogena struktura; degenerativno promijenjena hrskavica ima povećanu ehogenost i nepravilne rubove; znak dvostruke konture hrskavice tipičan je za giht (zbog taloženja kristala natrijeva monourata u površnim slojevima hrskavice); za hondrokalcinozu tipična je pojava hiperehogenih linearnih kalcifikata unutar hrskavice (zbog taloženja kalcijevog pirofosfata unutar same hrskavice)
Erozije	<ul style="list-style-type: none"> ■ prekid koštane površine vidljiv u 2 prikaza ■ promjene koštane površine koja priliježe 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	<ul style="list-style-type: none"> ■ diskontinuitet tetive prikazan ultrazvučnim snopom okomito na tijek tetive ■ fragmentacija malih skupina tetivnih fibrila, koja pokazuje tipičan gubitak normalne fibrilarne ehoteksture tetiva
Daktilitis	<ul style="list-style-type: none"> ■ tenosinovitis, sinovitis, tendinitis i potkožni edem u području prsta
Kosti	<ul style="list-style-type: none"> ■ vidljive su površine konture kosti i periostalna reakcija u stanjima poput neoplazmi, osteomijelitisa ili fraktura kosti; strukture ispod površine kosti nije moguće prikazati
Periferni živci	<ul style="list-style-type: none"> ■ jednostavno i lako se prikazuje primjenom UZV-a; osobito je korisna primjena u dijagnostici sindroma karpalnog kanala (prikaz vanjskih uzroka kompresije na živac poput tenosinovitisa, anatomskih abnormalnosti li gangliona) ■ mjerenja debljine medianusa na poprečnim prikazima uz povećanje površine mjerenog živca sugeriraju dijagnozu sindroma karpalnog kanala

stenzora za mali prst, dok se u šestom kanalu nalazi još jedna tetiva ekstenzor karpi ulnarisa. Za lakšu orijentaciju pomaže nam postojanje tzv. Listerova tuberkla koji prominira na dorzalnoj strani ručnoga zgloba i razdvaja drugi i treći kanal međusobno.

S karpalne strane u razini ručnoga zgloba nalaze se tetive m. fleksor pollicis longusa (izvan karpalnog kanala) te 4 duboke i 4 površne tetive fleksora za prste unutar karpalnog kanala, prekrivene fleksornim retinakulumom. S radijalne strane nalazi se tetiva m. fleksor karpi radialisa i s ultarne strane istovjetna tetiva m. fleksor karpi ulnarisa u zasebnim odjeljcima (25).

Ultrazvučne sonde za tzv. "male zglobove i tetive" imaju frekvencije više od 12 MHz (najčešće 15 i 18 MHz) te omogućuju znatno bolju evaluaciju izrazito površnih struktura mekih tkiva. Često se koristi i sonda poput hokejaškog štapa radi boljeg prikaza navedenih malih zglobova (slika 1). Visokofrekventni UZV omogućuje korisne informacije o ranim afekcijama mekih tkiva u reumatoidnom (RA) i psorijatičnom artritisu (26) te rani prikaz artritisa.

Metakarpofalangealni zglobovi (MCP)

Promjene na zglobovima prstiju događaju se često i vrlo rano u reumatoidnom artritisu. MCP zglobove moguće je lako i do u detalje prikazati primjenom dijagnostičkog ultrazvuka. Primjenom longitudinalnih, transverzalnih, katkada i koronarnih prikaza MCP-zglobova moguće je izvrsno prikazati detalje mekih tkiva, kostiju, zglobne kapsule, zglobnog prostora te artikularne hrskavice metakarpalnih glava (slike 2, 3 i 4). Proširenje zglobnog prostora najčešći je rani nalaz u bolesnika s RA (3, 20). 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 ekstenzorih i fleksornih tetiva ili tetivne rupture (24).

Jedan od važnijih interesa u reumatologiji jest mogućnost razlikovanja zglobnog izljeva od sinovijalne proliferacije, što je omogućeno primjenom dijagnostičkog UZV-a.

Erozije

Postojanje erozija prominentan je radiološki znak reumatoidnog artritisa i njihovo postojanje znači da je bolest na neki način već uznapredovala. Prepoznavanje koštanih erozija važan je korak u prirodnom tijeku erozivnoga artritisa. OMERACT grupa (Outcome Measurement in Rheumatoid Arthritis and Connective Tissue) definira koštanu eroziju kao intraartikularni diskontinuitet koštane površine vidljiv u dva okomita smjera (20). Akutne erozije općenito imaju neravne rubove i slabo definiranu bazu koja omogućuje pravu transmisiju zvuka te je obično udružena s aktivnim sinovitisom (slika 2 i 4). Koštane defekte i bez priležecg sinovitisa treba oprezno razmotriti, iako je katkada riječ o kroničnim erozijama. Učestala pogreška, osobito u neiskusnih izvođača, jest postojanje normalnog uleknuća na dorzalnoj strani metakarpalnih glavica, što može biti protumačeno kao erozija. Riječ je o glatkom uleknuću s jasno vidljivom bazom koja ne omogućuje transmisiju 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 nalazi se u toj regiji u seronegativnom RA i osteoartritisu. Na šakama, drugi, treći i peti MCP-zglob najčešće su 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 ultarne i radijalne strane (20, 24) (slika 2 i 4).

Dijagnostički ultrazvuk u praćenju aktivnosti bolesti

Ultrazvuk muskuloskeletnog sustava sve više se koristi kao sredstvo za praćenje aktivnosti bolesti u reumatoidnom artritisu te kao sredstvo za procjenu odgovora na primjenu određenih lijekova.

Power Doppler (PD) ultrazvuk je korisna metoda za praćenje odgovora na anti-TNF- α lijekove u RA. Riječ je o pouzdanoj i ponovljivoj metodi, vrlo osjetljivoj na male promjene protoka unutar krvnih žila sinovijalne membrane (27). Taylor i suradnici promatrali su bolesnike s ranim artritisom tako da su se koristili ultrazvukom za mjerenje sinovijalnog zadebljanja i promjene vaskularnosti u području MCP-zglobova (28). Pokazali su znatno poboljšanje lokalnog nalaza nakon primjene infliksimaba u usporedbi s kontrolama te su utvrdi-

li da je UZV bio senzitivniji za promjene nego klinički parametri (DAS).

Pregled svih perifernih zglobova radi utvrđivanja sinovitisa traži jako mnogo vremena i takav pregled rutinski se teško može izvesti. Nekoliko različitih autora predložilo je primjenu različitih sustava bodovanja za procjenu sinovitisa u manjem broju ključnih zglobova (29, 30). Novija studija promatrala je nekoliko parametara za procjenu ishoda bolesti te je utvrdila da je ultrazvučni pregled „važan u najmanju ruku kao i klinički pregled” (31). OMERACT radna skupina za ultrazvuk razvija opće sustave stupnjevanja ultrazvuka tzv. Global OMERACT Scoring System (GLOSS) za uporabu u RA te sustave stupnjevanja i kvantifikacije entezitisa i osteoartritisa (2).

Ultrazvuk kao prediktor ishoda bolesti

Još uvijek nema dovoljno jasnih pokazatelja da bi ultrazvuk mogao biti pouzdani prediktor dugoročnog ishoda u RA. Stoga se UZV ne preporučuje kao metoda izbora u novijim smjernicama NICE instituta (National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Clinical Guideline on the management of RA (<http://www.nice.org.uk/CG79>) (32). Studije iz ovoga područja još uvijek

su u tijeku i kroz nekoliko sljedećih godina korisnost muskuloskeletnog ultrazvuka u procjeni ranog artritisa postat će jasnija. Većina autora danas koristi UZV u početnoj evaluaciji i praćenju bolesnika s upalnim artritisom na osnovu većeg broja studija koje su pokazale da je UZV mnogo osjetljivija metoda od kliničkog pregleda u otkrivanju sinovitisa.

Intervencijski ultrazvuk

Lokalne injekcije glukokortikoida naširoko se primjenjuju u reumatologiji, ali još uvijek nema dovoljno dobro dizajniranih studija koje bi pokazale njihovu učinkovitost. Uobičajeno se aspiracija zglobova, primjena intraartikularnih injekcija te injekcija u meka tkiva izvodi koristeći se palpacijom određenih koštanih struktura kao orijentiranjem pri izvođenju takvih procedura. Na taj način može se dogoditi da se igla loše pozicionira u tkivu (prema nekim autorima to se i događa u gotovo 50 % slučajeva) (33), što može dovesti do pojave štetnih učinaka koji direktno mogu utjecati na ishod liječenja (33, 34). Netočna instilacija glukokortikoida može biti povezana s oštećenjem tkiva (<http://www.arthritisresearchuk.org/health-professionals-and-students/reports/topical-reviews/ultrasound-video-clips/1st-mtp-injection.aspx>).

Primjenom UZV-a za lokalizaciju zglobnih i mekotkivnih nakupina tekućine znatno se povećava i poboljšava broj uspješnih dijagnostičkih aspiracija, posebice u malim i srednje velikim zglobovima (32 % v. 97 %) (35, 36) (slika 7). Rezultati za primjenu glukokortikoidnih injekcija putem UZV-a još uvijek su konfliktni. Nedavno provedena studija pokazala je da ultrazvučno vođene lokalne infiltracije glukokortikoida umanjuju bol ($p < 0,001$) i poboljšavaju ukupan odgovor bolesnika ($p < 0,01$) u usporedbi s konvencionalnom lokalnom infiltracijom bez primjene UZV-a (37). Utvrđen je i pozitivan odgovor na ultrazvučno vođene lokalne injekcije u rame (38) Međutim, jedna druga novija studija koja je uspoređivala UZV i neultrazvučno vođenu lokalnu infiltraciju u bolesnika s upalnim artritisom pokazala je znatno poboljšanje u točnosti izvođenja procedure, ali bez znatnog učinka na kli-

nički ishod (39). Ultrazvučno vođene injekcije čine se točnijima i preciznijima (83 % v. 66 %) ali bez znatne razlike za bilo koji od većih parametara ishoda nakon 2 ili 6 tjedana. Ova druga studija također je pokazala da injekcije glukokortikoida u upalno promijenjen zglob, bez obzira na primijenjenu metodu, dovode do znatnog smanjenja boli, ukočenosti i funkcije (ocijenjeno od strane samih bolesnika) nakon dva i šest tjedana. Postoje podatci da ultrazvučno vođena punkcija SI zglobova ima točnost oko 40 % (potvrđeno nalazom MR-a), ali bez znatne razlike u kliničkom ishodu između dvije skupine (ultrazvučno i neultrazvučno vođena skupina) (40).

Ono što je bitno, UZV može promijeniti kliničku praksu. Može se dogoditi da liječnik aplicira lijek na nezhvaćeno mjesto ili ne aplicira na sva bolna mjesta. Međutim, jedna francuska studija pokazala je da dijagnostički UZV korišten kao sredstvo za otkrivanje patologije u području gležnja daje mnogo bolje rezultate nego aplikacija injekcija bez primjene UZV-a, samo na osnovi kliničkog pregleda (41).

Buduće studije potrebne su za pravilno pozicioniranje ultrazvučno vođenih aplikacija, ali kliničko iskustvo nam sugerira da ultrazvučno vođene punkcije treba svakako provesti u slučajevima kada se u blizini nalaze vitalne strukture (krvne žile ili živci), kada je potrebna iznimna točnost (npr. radioaktivna sinovijektomija), kada nema izrazitih koštanih markera za orijentaciju (npr. burze ili tetivne ovojnice), kada je ciljani zglob dublje smješten (npr. kuk ili SI zglob), kada je anatomija promijenjena zbog bolesti ili debljine te kada klasična infiltracije ne uspije.

Edukacija i osposobljavanje

Najveća pojedinačna prepreka za izvođenje ultrazvuka u reumatologiji jest trajanje edukacije potrebne za razvijanje potrebnih praktičnih vještina. Posljednjih deset godina Britansko reumatološko društvo (British Society for Rheumatology - BSR) i Europsko reumatološko društvo (European League Against Rheumatism - EULAR) organizirali su veliki broj UZV-tečajeva osnovne, srednje i napredne razine (basic, intermediate, advanced) i

to predstavlja veliki pomak u ultrasonografiji. Objavljene su i preporuke za sadržaj i provođenje UZV-tečajeva pod pokroviteljstvom EULAR-a (Recommendations for the content and conduct of EULAR MSK ultrasound courses) (42) kojih se i Hrvatsko reumatološko društvo pridržava pri provođenju navedenih tečajeva. To također predstavlja korak naprijed u standardizaciji treninga. Kratki tečajevi (tzv. obnavljajući tečajevi - refreshment

courses) također mogu stimulirati kandidate za dodatnim učenjem ili putem weba ili direktno u kontaktu s mentorima (43). Zapravo, može se reći da nema prave zamjene za kontinuirano učenje uz pomoć mentora, unatoč sve boljoj edukaciji putem weba.

Nedavno objavljeni pregled uporabe UZV-a u rutinskoj kliničkoj praksi pokazao je različite podatke za Europu, ali je vidljiv trend veće zastupljenosti UZV-a u reumatološkoj praksi (44). Međutim, postoje znatne razlike u UZV-treningu u različitim zemljama. UZV-trening je već sastavni dio poslijediplomske edukacije u Italiji i Njemačkoj. Međutim, postoje različiti prijedlozi u vezi s time što znači adekvatan trening i postizanje kompetencija za izvođenje UZV-pretrage samostalno. Američko radiološko društvo preporučuje da njihovi kandidati izvedu barem 500 pregleda pod nadzorom mentora kako bi postigli prihvatljiv standard (http://www.acr.org/accreditation/Ultrasound/ultrasound_reqs.aspx).

Britansko kraljevsko društvo radiologa (Royal College of Radiologists) publiciralo je preporuke za neradiologe koji provode UZV te sugeriraju tjedno mentorstvo iskusnog ultrasoničara s ukupno najmanje 250 pregleda (<http://www.rcr.ac.uk/docs/radiology/pdf/ultrasound.pdf>) (45). Očito je u tom dijelu također potrebno usuglasiti stajališta.

Učenje preko weba može stvoriti pretpostavke za lakše svladavanje ultrazvučne tehnike u radu s mentorom (46), a čini se da će takav vid edukacije od 2016. godine biti obavezan pretpripravnim dio za sudjelovanje u spomenutim tečajevima pod pokroviteljstvom EULAR-a (42).

Izdavanje certifikata za samostalno izvođenje dijagnostičkog ultrazvuka važan je dio procesa edukacije i treninga, a posljednjih godina i na tom planu vidljivi su važni pomaci s uvođenjem „Teach the teachers” tečaja za instruktore u sklopu EULAR-ove edukacije (42, 43).

Primjena ultrazvuka u svakodnevnoj reumatološkoj praksi

Za početak, dijagnostički ultrazvuk treba smjestiti u odvojenu prostoriju u ambulantnom dijelu ili u sklopu dnevne bolnice. Najbolje je započeti rad s visoko kvalitetnim ultrazvučnim sustavima koji omogućuju bolji prikaz različitih normalnih i patoloških struktura i na taj način znatno olakšavaju trening i edukaciju. S druge strane, većina takvih uređaja ima trajnost između 7 i 10 godina, tako da se uloženi novac u početku može višestruko vratiti zbog duljine korištenja

takvih aparata. Fizičko pozicioniranje UZV-a u neposrednu blizinu bolesnika (ambulantni pogon ili dnevna bolnica) omogućuje brzu realizaciju UZV-pregleda kada je to neophodno i najmanji gubitak vremena i za bolesnika i liječnika.

Korisno je odrediti voditelja (jednoga ili više) UZV-jedinice koji može koordinirati edukaciju početnika i nadgledanje izvođenja dijagnostičkog ultrazvuka drugih mlađih članova tima.

Budući razvoj dijagnostičkog ultrazvuka

Primjena kontrastnog ultrazvuka može pomoći pri analizi aktivnog sinovitisa. Intravenozna primjena kontrasta s mikromjehurićima poboljšava kvalitetu slika koje se lošije prikazuju primjenom sadašnjih UZV-sustava te dovodi do poboljšanja senzitivnosti PD signala (47).

Trodimenzionalni (3D) ultrazvuk omogućuje promptno i brzo mjerenje volumena, što može biti korisno pri npr. određivanju veličine erozija. 3D UZV omoguću-

je reprodukciju različitih anatomskih prikaza koji nisu vidljivi dvodimenzionalnom 2D tehnologijom. Trajanje 3D pretrage skoro je podjednako trajanju 2D tehnike. Dvodimenzionalni UZV jest pretraga vrlo ovisna o izvođaču, dok se slike najbolje prikazuju u realnom vremenu. 3D UZV jest pretraga manje ovisna o iskustvu izvođača i omogućuje naknadnu rekonstrukciju dobivenih slika (48).

Zaključak

Dijagnostički ultrazvuk muskuloskeletnog sustava posljednjih desetak godina revolucionarno je promijenio pristup liječenju reumatoloških bolesnika, posebice s upalnim reumatskim bolestima. Potrebni su dodatni naponi kako bi se ta metoda još više uvriježila u svakodnevnoj reumatološkoj praksi. Prema svim dosadašnjim saznanjima, investicija u dobru UZV-opremu na početku dugoročno je isplativa zbog više razloga. S druge strane, nedostatak može biti nepostojanje dostatnog vremena za provođenje dijagnostičkog ultrazvuka

u ionako preopterećenim reumatološkim ambulanta. Ključan je dobar trening i standardizacija treninga, a posljednjih godina na tom planu također su vidljivi veći pomaci. Ostaju otvorena pitanja validnosti i reproducibilnosti metode, a iz godine u godinu i ta se pitanja postupno rješavaju. U reumatologiji potencijal za korištenje dijagnostičkog ultrazvuka leži u mogućnosti rane i točne dijagnostike artritisa, praćenju bolesti i provođenju ultrazvučno vođenih intervencija (2, 20, 24, 25, 49) (slike 1 - 7).

Izjava o sukobu interesa

Autor izjavljuje da nije u sukobu interesa.

Literatura

1. Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, i sur. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:641-9.
2. D'Agostino MA, Conaghan PG, Naredo E, i sur. The OMERACT ultrasound task force: advances and priorities. *J Rheumatol.* 2009;36:1829-32. Ispravak u: *J Rheumatol.* 2009;36:2625.
3. Cunnington J, Platt P, Rafferty G, Kane D. Attitudes of United Kingdom rheumatologists to musculoskeletal ultrasound practice and training. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1381-3.
4. Targeted ultrasound initiative [Internet]. London: Patient Central Limited; c2013 [pristup 2014 Lis 1]. Dostupno na: <http://targetedultrasound.net/>
5. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, i sur. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1580-8.
6. Felson DT, Smolen JS, Wells G, i sur. American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2011;63:573-86.
7. Ozgocmen S, Ozdemir H, Kiris A, Bozgeyik Z, Ardıçoglu O. Clinical evaluation and power Doppler sonography in rheumatoid arthritis: evidence for ongoing synovial inflammation in clinical remission. *South Med J.* 2008;101:240-5.
8. Saleem B, Brown AK, Keen H, i sur. Should imaging be a component of rheumatoid arthritis remission criteria? A comparison between traditional and modified composite remission scores and imaging assessments. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:792-8.
9. Brown AK, Quinn MA, Karim Z, i sur. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3761-73.
10. Brown AK, O'Connor PJ, Roberts TE, i sur. Ultrasonography for rheumatologists: the development of specific competency based educational outcomes. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:629-36.
11. Szkudlarek M, Court-Payen M, Strandberg C, Klarlund M, Klausen T, Ostergaard M. Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis: a comparison with dynamic magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2018-23.
12. Walther M, Harms H, Krenn V, Radke S, Faehndrich 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;44:331-8.
13. Szkudlarek M, Klarlund M, Narvestad E, i sur. Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal 13 joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(2):R52.
14. Karim Z, Wakefield RJ, Conaghan PG, i sur. The impact of ultrasonography on diagnosis and management of patients with musculoskeletal conditions. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2932-3.
15. Kane D, Balint PV, Sturrock RD. Ultrasonography is superior to clinical examination in the detection and localization of knee joint effusion in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30:966-71.
16. Taggart A, Benson C, Kane D. Ultrasound in rheumatology. *Arthritis Research UK.* 2011 Summer;6(9):1-14.
17. Frediani B, Falsetti P, Storri L, i sur. Evidence for synovitis in active polymyalgia rheumatica: sonographic study in a large series of patients. *J Rheumatol.* 2002;29:123-30. Ispravak u: *J Rheumatol.* 2002;29:644.
18. Macchioni P, Boiardi L, Catanoso M, Pazzola G, Salvarani C. Performance of the new 2012 EULAR/ACR classification criteria for polymyalgia rheumatica: comparison with the previous criteria in a single-centre study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun;73:1190-3.
19. Schmidt WA, Schmidt H, Schicke B, Gromnica-Ihle B. Standard reference values for musculoskeletal ultrasonography. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:988-94.
20. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, i sur. OMERACT 7 Special Interest Group. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol.* 2005;32:2485-7. Ispravak u: *J Rheumatol.* 2006;33:440.
21. Grassi W. Clinical evaluation versus ultrasonography: who is the winner? *J Rheumatol.* 2003;30:908-9.
22. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, i sur. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2958-67.
23. Vlad V, Berghea F, Iagnocco A, i sur. Inter & intra-observer reliability of grading ultrasound videoclips with hand pathology in rheumatoid arthritis by using non-sophisticated internet tools (LUMINA study). *Med Ultrason.* 2014;16:32-6.

24. Filippucci E, Iagnocco A, Meenagh G, i sur. Ultrasound imaging for the rheumatologist VII. Ultrasound imaging in rheumatoid arthritis. *Clin Exper Rheumatol.* 2007;25:5-10.
25. Perić P, Pervan M. Dijagnostički ultrazvuk u području malih zglobova šaka i stopala s naglaskom na primjenu u ranom artritisu. *Reumatizam.* 2010;57(2):68-8.
26. Zanetti M, Hodler J. Sonographie und Magnetresonanztomographie (MRT) der Tendinopathien. *Orthopade.* 1995;24:200-8.
27. Naredo E, Möller I, Cruz A, Carmona L, Garrido J. Power Doppler ultrasonographic monitoring of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2248-56.
28. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, i sur. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1107-16.
29. Naredo E, Rodríguez M, Campos C, i sur. Validity, reproducibility, and responsiveness of a twelve-joint simplified power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:515-22.
30. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, i sur. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1194-201.
31. Dougados M, Jousse-Joulin S, Mistretta F, i sur. Evaluation of several ultrasonography scoring systems for synovitis and comparison to clinical examination: results from a prospective multi-centre study of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:828-33.
32. NICE Clinical Guideline. Rheumatoid arthritis: the management of rheumatoid arthritis in adults. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009.
33. Jones A, Regan M, Ledingham J, Patrick M, Manhire A, Doherty M. Importance of placement of intra-articular steroid injections. *BMJ.* 1993;307:1329-30.
34. Eustace JA, Brophy DP, Gibney RP, Bresnihan B, FitzGerald O. Comparison of the accuracy of steroid placement with clinical outcome in patients with shoulder symptoms. *Ann Rheum Dis.* 1997;56:59-63.
35. Balint PV, Kane D, Hunter J, McInnes IB, Field M, Sturrock RD. Ultrasound guided versus conventional joint and soft tissue fluid aspiration in rheumatology practice: a pilot study. *J Rheumatol.* 2002;29:2209-13.
36. Raza K, Lee CY, Pilling D, i sur. Ultrasound guidance allows accurate needle placement and aspiration from small joints in patients with early inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:976-9.
37. Sibbitt WL Jr, Peisajovich A, Michael AA, i sur. Does sonographic needle guidance affect the clinical outcome of intra-articular injections? *J Rheumatol.* 2009;36:1892-902.
38. Naredo E, Cabero F, Beneyto P, i sur. A randomized comparative study of short-term response to blind injection versus sonographic-guided injection of local corticosteroids in patients with painful shoulder. *J Rheumatol.* 2004;31:308-14.
39. Cunnington J, Marshall N, Hide G, i sur. A randomized, double-blind, controlled study of ultrasound-guided corticosteroid injection into the joint of patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1862-9.
40. Hartung W, Ross CJ, Straub R, i sur. Ultrasound-guided sacroiliac joint injection in patients with established sacroiliitis: precise IA injection verified by MRI scanning does not predict clinical outcome. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:1479-82.
41. D'Agostino MA, Ayrat X, Baron G, Ravaut P, Breban M, Dougados M. Impact of ultrasound imaging on local corticosteroid injections of symptomatic ankle, hind-, and mid-foot in chronic inflammatory diseases. *Arthritis Rheum.* 2005;53:284-92.
42. Naredo E, Bijlsma JW, Conaghan PG, i sur. Recommendations for the content and conduct of European League Against Rheumatism (EULAR) musculoskeletal ultrasound courses. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1017-22.
43. Filippucci E, Meenagh G, Ciapetti A, Iagnocco A, Taggart A, Grassi W. E-learning in ultrasonography: a web-based approach. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:962-5.
44. Naredo E, D'Agostino MA, Conaghan PG, i sur. Current state of musculoskeletal ultrasound training and implementation in Europe: results of a survey of experts and scientific societies. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:2438-43.
45. Board of the Faculty of Clinical Radiology, The Royal College of Radiologists. Ultrasound training recommendations for medical and surgical specialties. London: The Royal College of Radiologists; 2005.
46. Filippucci E, Unlu Z, Farina A, Grassi W. Sonographic training in rheumatology: a self teaching approach. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:565-7.
47. Magarelli N, Guglielmi G, Di Matteo L, Tartaro A, Mattei PA, Bonomo L. Diagnostic utility of an echo-contrast agent in patients with synovitis using power Doppler ultrasound: a preliminary study with comparison to contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol.* 2001;11:1039-46.
48. Naredo E, Möller I, Acebes C, i sur. Three-dimensional volumetric ultrasonography: does it improve reliability of musculoskeletal ultrasound? *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:79-82.
49. Meenagh G, Filippucci E, Kane D, Taggart A, Grassi W. Ultrasonography in rheumatology: developing its potential in clinical practice and research. *Rheumatology.* 2007;46:3-5.

Đurđica Babić-Naglić

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

Liječenje reumatoidnog artritisa

The treatment of rheumatoid arthritis

Adresa za dopisivanje:

prof. dr. sc. Đurđica Babić-Naglić, dr. med.

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12 • 10000 Zagreb • Hrvatska
djbabic@kbc-zagreb.hr

Sažetak

Danas je cilj liječenja reumatoidnog artritisa remisija aktivnosti bolesti koju bi trebalo postići kroz prvih šest mjeseci liječenja konvencionalnim sintetskim lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti i redovitim učestalim kontrolama bolesnika na kojima se terapija pril-

agođava statusu bolesnika. Ako izostane remisija ili niska aktivnost bolesti, primjenjuju se biološki lijekovi. Prekid terapije ovisi o procjeni liječnika i bolesnika, a dolazi u obzir tek nakon najmanje šest mjeseci stabilne remisije.

Ključne riječi

reumatoidni artritis; remisija; strategija liječenja; biološki lijekovi

Summary

Today, the goal of the treatment of rheumatoid arthritis is remission of disease activity which should be achieved through the first 6 months of treatment with conventional disease modifying antirheumatic drugs and tight control principle. The treatment must be adjusted to the state of

disease on each visit. In the absence of remission or low disease activity biological drugs are indicated. Tapering or withdrawal of any treatment depends on the judgment of the physician and the patient, and should be considered only after at least 6 months of stable remission.

Keywords

rheumatoid arthritis; remission; treatment strategy; biologics

Uvod

Liječenje reumatoidnog artritisa (RA) trajni je izazov u reumatologiji bez obzira na veliki napredak postignut u

trtmanu bolesnika. Remisija aktivnosti bolesti postala je stvarnost za veliki broj bolesnika s RA. Rana dijagnoza

Tablica 1. **Prijedlog nomenklature lijekova koji mijenjaju tijek bolesti** (prilagođeno prema referenciji 2)

Table 1. **Proposed nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs** (adapted from reference 2)

Lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti (DMARD-i) kod reumatoidnog artritisa			
Sintetski DMARD (sDMARD)		Biološki DMARD (bDMARD)	
Konvencionalni sintetski (csDMARD)	Ciljani sintetski (tsDMARD)	Originalni biološki (boDMARD)	Biosimilari (bsDMARD)
Odobreni lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti (DMARD-i) za reumatoidni artritis			
<ul style="list-style-type: none"> ■ klorokin ■ leflunomid ■ metotreksat ■ sulfasalazin 	<ul style="list-style-type: none"> ■ tofacitinib 	<ul style="list-style-type: none"> ■ abatacept ■ adalimumab ■ anakinra ■ certolizumab pegol ■ etanercept ■ golimumab ■ infliksimab ■ rituksimab ■ tocilizumab 	<ul style="list-style-type: none"> ■ infliksimab

bolesti i pravodobno učinkovito liječenje znače uklanjanje znakova bolesti, prevenciju komplikacija te očuvanje funkcionalnog zdravlja, radne sposobnosti i produktivnosti. Kada se danas govori o načinu liječenja, govori se o strategiji, a ne o vrsti lijeka. Strategija znači postavljanje određenog cilja do kojeg se dolazi u definiranim vremenskim razmacima i primjenom različitih taktika liječenja (1).

Osnova uspješnog rezultata liječenja su redovite i česte kontrole, sustavna kvantifikacija kliničkih parametara bez obzira na iskaz bolesnika i dojam liječnika koji mogu biti varljivi. Pristup terapiji je proaktivan jer se kod nedostatnog poboljšanja u prethodno zadanom roku terapija mora modificirati do remisije. Dakle, danas se u rutinskoj praksi posve svjesno i planirano teži ka kliničkoj remisiji. Postignuće remisije aktivnosti bolesti prije

svoga ovisi kada i kako, a ne koji je lijek primijenjen. Remisija se može postići i u bolesnika liječenih konvencionalnim sintetskim lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti (csDMARD od engl. conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs) (2) ako su adekvatno primijenjeni. U tablici 1. prikazani su odobreni i najviše propisivani lijekovi za RA.

Farmakoterapijski plan bolesnika s RA ima nekoliko faza/dilema koje treba imati na umu, a to su: put i vrijeme do remisije aktivnosti bolesti i punog funkcionalnog zdravlja za pojedinca; poimanje remisije; trajanje i održavanje remisije i funkcionalnog zdravlja terapijskom shemom kojom je to postignuto; redukcija ili prekid liječenja glukokortikoidima ili biološkim lijekovima; prekid liječenja – totalna remisija bez lijekova.

Rana dijagnoza i indukcija remisije

Rana dijagnoza od presudne je važnosti za ishod liječenja jer npr. afekcija 1 zgloba može biti vjesnikom RA, što znači potencijalnu afekciju svih sinovijskih zglobova. S druge strane, u kliničkoj remisiji aktivni rezidualni sinovitis jednog zgloba može biti razlogom reaktivacije sustavne bolesti. Za kliničara je najveći izazov procijeniti „malignu” prirodu sinovitisa i na osnovi toga odrediti terapijski plan. Reumatoidni artritis simbol je invalidizirajuće reumatske bolesti koja unakazuje i onesposobljuje. Posljednjih je nekoliko desetljeća bitno i to na bolje izmijenjen klinički pristup i percepcija prognoze bolesnika s RA. Razumijevanje patofiziološkog procesa i napredak biotehnologije iznjedrio je biološke lijekove koji su već 15-ak godina dio svakodnevne reumatološke prakse i koji su promijenili sudbine milijuna bolesnika s RA diljem svijeta. Među svim novim lijekovima jednako je važno stvaranje jasnih kliničkih kriterija dijagnostike i praćenja bolesnika koji su doveli do stvaranja općeprihvaćene strategije lije-

čenja RA prema zadanom cilju (T2T od engl. Treating to Target) (3).

Prednost učestale kontrole i definiranog cilja liječenja kroz određeno razdoblje potvrđena je usporedbom primjene različitih strategija. U više kliničkih ispitivanja uvjerljivo je dokazano da se kroz prvih šest mjeseci liječenja u gotovo 50 % bolesnika može se postići remisija (4 - 10).

U svakodnevnoj praksi uobičajeno je započeti liječenje csDMARD-ima odmah po postavljanju dijagnoze sa ili bez glukokortikoida. Prvi lijek uvijek je metotreksat primijenjen po monoterapijskom načelu iako se mogu propisati dva ili tri DMARD-a. Sve dok se ne postigne zadata kontrola aktivnosti bolesti terapija se mijenja i prilagođava po prethodno utvrđenom protokolu (3). Ako se unatoč optimalnog liječenja csDMARD-ima ne postigne remisija ili niska aktivnost, tada se u većini smjernica preporučuju biološki lijekovi (11 - 13). Nakon postavljanja dijagnoze važno je tijekom prvih šest mjeseci od po-

stavljanja dijagnoze intenzivno monitorirati bolesnika i maksimalno iskoristiti potencijal csDMARD-a kako bi se već tijekom prvih šest mjeseci postigla remisija i ocijenio učinak. U suvremenoj reumatološkoj praksi danas je posve jasna i u kliničkim studijama potvrđena važnost rane dijagnoze, ranog agresivnog liječenja s ciljem remisije i učestalog monitoriranja bolesnika s RA.

U američkim i europskim smjernicama naglašava se važnost što ranijeg postignuća remisije ili niske aktivnosti bolesti (11, 12). Različita su poimanja remisije aktivnosti RA. Najčešće se primjenjuje procjena prema DAS28 (od engl. disease activity score, evaluirano na 28 zglobova), gdje vrijednost manja od 2,6 znači kliničku remisiju aktivnosti bolesti (14). Remisija prema DAS28 uvijek je nepouzdana ako se kliničar oslanja isključivo na vrijednost DAS28. Kod rezultata DAS28 < 2,6 bolesnik može imati čak 10 otečenih zglobova, a DAS28 > 2,6 bez ijednog otečenog zgloba može biti zbog ubrzane sedimentacije eritrocita iz nekog drugog razloga. Remisiju je najbolje proglasiti prema novijim ACR/EULAR kriterijima gdje je manja mogućnost postojanja rezidualnog sinovitisa (15). Stanje kliničke remisije podrazumijeva klinički status bez sinovitisa. Pitanje remisije osobito je delikatno pri terapiji biološkim lijekovima iz medicinskih, etičkih i ekonomskih razloga.

Najpoznatija je T2T strategija koja je implementirana u svakodnevni rad velikog broja reumatologa diljem svijeta. Prema T2T protokolu, kontrole su nužne svaka tri mjeseca, a u slučajevima nekontrolirane bolesti svaki mjesec s prilagodbom terapije. Kada se postigne zadani cilj, stabilna remisija ili niska aktivnost bolesti, intervali se mogu produljiti. U T2T načelu re-

misija je definirana općenito, kao nepostojanje većih znakova i simptoma upalne aktivnosti (3). U EULAR-ovim i mnogim drugim protokolima liječenja RA cilj je remisija koja bi se konvencionalnim načinom trebala postići kroz šest mjeseci agresivnog i protokoliziranog liječenja, a ako izostane, tada dolazi u obzir primjena bioloških lijekova (11, 12, 16). Prvi relevantni učinak liječenja ocjenjuje se nakon tri mjeseca terapije jer je to razdoblje u kojem se očituje učinak svih DMARD-a. Taj učinak ne znači i remisiju bolesti nego dostatno poboljšanje prema DAS28 (DAS od engl. Disease Activity Score) na osnovi kojeg se kod ranog RA može predvidjeti ishod liječenja nakon godinu dana u 80 % bolesnika s ranim RA (17).

Prošlo je 60 godina od prve primjene glukokortikoida u liječenju RA, a još uvijek nema konsenzusa o njihovoj dozi i trajanju primjene niti se posebno spominju u preporukama za liječenje, a u kliničkim ispitivanjima dopušteni su u ekvivalentnim dozama manjim od 10 mg prednisolona. Glukokortikoidi su dio gotovo svake inicijalne terapijske strategije zbog svog brzog i sigurnog učinka, a trebali bi se primjenjivati kao vezna terapija dok se ne postigne remisija. Ako se remisija ne može održati bez glukokortikoida, tada je, prema smjernicama, indicirano propisati biološki lijek. Ova preporuka se može poštovati samo kod ranootkrivenog RA i slobodnog propisivanja bioloških lijekova. Usporedba doza glukokortikoida propisanih od 1980. do 2004. pokazuje pad dnevne doze prednisolona od 10,3 na 3,6 mg/dan, a taj pad dnevne doze povezuje se porastom primjene metotreksata kao prvog csDMARD-a u prvoj godini liječenja (18).

Smanjenje doze i prekid biološke terapije

Prekid liječenja ili smanjenje broja lijekova san je svakog kroničnog bolesnika, ali i ordinarijusa. Uvriježeno je mišljenje da je RA kronična bolest koja zahtijeva neku vrstu doživotne terapije. Pomalo se mijenja i taj stav jer ima radova koji potvrđuju da je i kod uznapredovale bolesti moguće dulje razdoblje bez terapije i bez bitnog pogoršanja. Osnova za redukciju doze ili prekid terapije jest stanje remisije upalne aktivnosti koje mora biti stabilno i trajati barem šest mjeseci (19) jer je tada manja mogućnost egzacerbacije. U EULAR-ovim preporukama za liječenje RA stoji da se u bolesnika u remisiji postignutoj biološkim lijekom može pokušati prekinuti primjena biološkog lijeka uz uvjet da se prvo prekinu glukokortikoidi (11). Prvi optimistični rezultati prekida – prvo biološke pa i preostale terapije – objavljeni su u BeSt (Behandel Strategieën, treatment strategies) studiji. U BeST studiji komparirane su četiri različite strategije u bolesnika s ranim RA s ciljem postignuća DAS ≤ 2,4. Inicijalno primijenjena kombinirana terapija csDMARD-a

rezultirala je znatno ranijim kliničkim i funkcionalnim poboljšanjem u odnosu na monoterapiju. Nakon dvije godine terapije 42 % bolesnika bilo je u remisiji, a oko 18 % bolesnika koji su postigli zadanu remisiju u trajanju od šest mjeseci bilo je bez terapije (20).

Stabilnost ili trajanje remisije u korelaciji je s vremenom u kojem je remisija postignuta i stoga je jedna od preporuka da se to dogodi kroz prvih šest mjeseci terapije (21).

U PRESERVE studiji bolesnici s aktivnim i višegodišnjim RA unatoč primjeni metotreksata primali su etanercept kroz devet mjeseci. Više od 80 % bolesnika postiglo je DAS28 ≤ 2,6, a oni u kojih je niska aktivnost prema DAS28 ≤ 3,2 bila kontinuirano održana šest mjeseci u nastavku terapije bili su randomizirani u skupinu etanercepta, 50 mg tjedno i metotreksata, etanercepta 25 mg i metotreksata ili prekida etanercepta s nastavkom terapije metotreksatom. Egzacerbacija bolesti nakon godinu dana nastupila je u 57 % bolesnika u kojih je etaner-

cept ukinut, 18 % bilo je onih na punoj dozi i 21 % onih sa 25 mg tjedno. Radiološka remisija zabilježena je samo u bolesnika na etanerceptu (22).

Primjena kombinacije adalimumaba i metotreksata naspram metotreksata i placebo kod ranog RA znatno poboljšava kliničke, radiološke i funkcionalne parametre, a ukidanje adalimumaba uspješnije je u bolesnika koji su od početka liječeni biološkim lijekom (23,24). Oko 13 % bolesnika ima očuvanu remisiju ili nisku aktivnost bolesti godinu dana po prekidu liječenja tocilizumabom i bez dodavanja csDMARD-a (25). Slični rezultati dobiveni su i kod primjene drugih bioloških lijekova u bolesnika s etabliranim i ranim RA (26).

Izjava o sukobu interesa

Autor izjavljuje da nije u sukobu interesa.

Literatura

1. Pincus T, Castrejón I. Evidence that the strategy is more important than the agent to treat rheumatoid arthritis. Data from clinical trials of combinations of non-biologic DMARDs, with protocol-driven intensification of therapy for tight control or treat-to-target. *Bull Hosp Jt Dis.* 2013;71(Supl 1):S33-40.
2. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, i sur. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:3-5.
3. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, i sur. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:631-7.
4. Grigor C, Capell H, Stirling A, i sur. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364:263-9.
5. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, i sur. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. *Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial).* *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1443-9.
6. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, i sur. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3381-90.
7. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, i sur. Aggressive combination therapy with intra-articular glucocorticoid injections and conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis: second-year clinical and radiographic results from the CIMESTRA study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:815-22.
8. Saunders SA, Capell HA, Stirling A, i sur. Triple therapy in early active rheumatoid arthritis: a randomized, sin-

Suvremena terapija RA temelji se na načelu rane dijagnoze bolesti dok još nema radiološki vidljivih erozija kosti. Cilj liječenja jest potpuna remisija upalne aktivnosti, zaustavljanje radiološke progresije i očuvanje funkcionalnog zdravlja. Prvih šest mjeseci terapije novootkrivenog RA presudno je za konačni ishod jer je to razdoblje u kojem bi se morala postići remisija csDMARD-ima, a ako se ne postigne, potrebno je započeti terapiju biološkim lijekovima. Terapijska shema kojom je postignuta remisija upalne aktivnosti mora se primjenjivati barem još šest mjeseci od postignuća remisije i tek nakon toga dolazi u obzir postupno ukidanje lijekova prema prethodno utvrđenom planu.

- gle-blind, controlled trial comparing step-up and parallel treatment strategies. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1310-7.
9. Verschueren P, Esselens G, Westhovens R. Daily practice effectiveness of a step-down treatment in comparison with a tight step-up for early rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2008;47:59-64.
10. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, i sur. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2824-35.
11. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, i sur. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:492-509.
12. Singh JA, Furst DE, Bharat A, i sur. 2012 update of the 2008 american college of rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:625-39.
13. Babić-Naglić D, Anić B, Čikeš N, i sur. Prijedlog Hrvatskog reumatološkog društva HLZ-a za liječenje reumatoidnog artritisa odraslih bolesnika biološkim lijekovima, 2013. *Reumatizam.* 2013;60(1):47-51.
14. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, i sur. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38:44-8.
15. Felson DT, Smolen JS, Wells G, i sur. American College of Rheumatology / European League against Rheu-

- matism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:404-13.
16. Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra M, i sur. Implementation of a treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring remission induction cohort study. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2865-72.
17. Curtis JR, McVie T, Mikuls R, i sur. Clinical response within 12 weeks as a predictor of future low disease activity in patients with early RA: results from the TEAR Trial. *J Rheumatol*. 2013;40:572-8.
18. Pincus T, Sokka T, Cutolo M. The past versus the present, 1980 - 2004: reduction of mean initial low-dose, long-term glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis from 10.3 to 3.6 mg/day, concomitant with early methotrexate, with long-term effectiveness and safety of less than 5 mg/day. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22:89-103. U tisku.
19. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CE, i sur. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3381-9.
20. van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, i sur. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:914-21.
21. Schipper LG, Fransen J, den Broeder AA, i sur. Time to achieve remission determines time to be in remission. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R97.
22. Smolen JS, Nash P, Durez P, i sur. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;381:918-29.
23. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, i sur. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:64-71.
24. Kavanaugh A, Emery P, Fleischmann RM, i sur. Withdrawal of adalimumab in early rheumatoid arthritis patients who attained stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate: results of a phase 4, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;iii27-iii38.
25. Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y. Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study. *Mod Rheumatol*. 2013. doi: 10.1007/s10165-013-0894-z.
26. Smolen JS, Emery P, Ferraccioli G, i sur. Maintenance of remission in rheumatoid arthritis patients with low-moderate disease activity following withdrawal of certolizumab pegol treatment: week 52 results from the CERTAIN study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(Supl 3):361.

Tatjana Kehler

Epidemiologija osteoporoze i osteoporotičnih prijeloma

Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures

Adresa za dopisivanje:
doc. dr. sc. Tatjana Kehler, dr. med.
Thalassotherapia Opatija
Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju bolesti srca, pluća i reumatizma
Maršala Tita 188/1 • 51410 Opatija • Hrvatska
tatjana.kehler@ri.t-com.hr

Sažetak

Osteoporoza je metaboličko oboljenje za koje su svojstvene „slabe” kosti. Veliki je javnozdravstveni problem, jer zahvaća stotine milijuna ljudi diljem svijeta, pretežito postmenopauzalne žene. Najvažnija posljedica osteoporoze je prijelom. Najozbiljniji prijelomi su prijelomi

kuka i kralježaka. Oni su udruženi s bolom, poremećajem funkcije, a mogu imati i smrtni ishod. Osteoporoza predstavlja znatno opterećenje za pojedinca i zajednicu. U ovom radu iznose se podatci o epidemiologiji osteoporoze i osteoporotičkih prijeloma u Hrvatskoj i u svijetu.

Ključne riječi

osteoporoza; osteoporotični prijelom; javnozdravstveni problem

Summary

Osteoporosis is a disease characterized by „weak” bones. It is a great public health problem, affecting hundreds of millions of people worldwide, predominantly postmenopausal women. The main clinical outcome of the disease is bone fracture. Hip and spine fractures are the most se-

rious fractures associated with pain, disability, and even death. Osteoporosis imposes a significant burden on both the individual and society. In this article epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures in Croatia and the world are presented.

Keywords

osteoporosis; osteoporosis-related fracture; public health problem

Uvod

Osteoporoza je jedna od najčešćih bolesti starije životne dobi. Definira se kao kronična, progresivna bolest koju

karakterizira ne samo smanjenje koštane mase, već i promjene u arhitektonici kosti. Gubitak koštane mase zapo-

činje mnogo ranije od pojave kliničkih simptoma i često je prvi znak osteoporozne prijeloma. Rizik nastanka osteoporotičnog prijeloma veći je u žena nego u muškaraca. Tako je primjerice rizik za prijelom podlaktice za ženu četiri puta veći nego muškaraca, dok je rizik za prijelom vrata bedrene kosti dva puta veći. Posljednjih desetljeća osteoporozna poprima epidemijske razmjere (1, 2).

Prema epidemiološkim podacima oko 30 % osoba starijih od 60 godina godišnje padne, dok u dobi od 80 go-

dina godišnje padne 50 % osoba. U otprilike 5 % padova dolazi do prijeloma, pri čemu 1 % od ukupnih prijeloma otpada na prijelom vrata bedrene kosti. Prema američkim statističkim podacima, žene u dobi od 65 godina pokazuju učestalost od dva prijeloma na 1000 žena, dok je za žene starije od 85 godina učestalost 30 prijeloma na 1000. Važno je napomenuti da 12 do 20 % bolesnika s prijelomom vrata bedrene kosti umire unutar jedne godine od neželjenog događaja (1-3).

Epidemiologija osteoporotičnih prijeloma

Posljednjih godina osteoporozna je poprimila veliku javnozdravstvenu važnost. Prema brojnim epidemiološkim studijama može se zaključiti da će 50 % žena i 20 % muškaraca u dobi iznad 50 godina doživjeti bar jedan osteoporotični prijelom. Produljenjem životnog vijeka broj osoba u dobi iznad 65 godina povećava se od 323 milijuna tijekom 1990. na gotovo 1555 milijuna godine 2050., tako da se za nepuna četiri desetljeća očekuje 6.3 milijuna prijeloma, za razliku od 1,7 milijuna tijekom 1990. Pretpostavlja se da će te 2050. godine cijena osteoporotičnih prijeloma biti 20 milijardi američkih dolara u Sjedinjenim Američkim Državama, a u Europskoj Uniji 30 milijardi američkih dolara (1, 4).

Prijelom kuka, kralježaka i ručnog zgloba tipični su osteoporotični prijelomi osoba treće životne dobi. Osteoporotični prijelomi, posebice kuka i kralježaka, povezani su s velikim morbiditetom i mortalitetom, a ne može se zanemariti povećanje ekonomskog opterećenja zajednice. Broj osteoporotičnih prijeloma očekivano je sve veći u zapadnoeuropskim zemljama i zemljama Sjeverne Amerike, a posljednjih godina u porastu je i u Aziji (2, 4, 5). Osobe koje su doživjele jedan osteoporotični prijelom imaju povećan rizik za novi prijelom. Relative ratio (RR) u osoba s jednim nevertebralnim prijelomom za novi nevertebralni prijelom dvostruko je veći. U osoba koju su doživjele vertebralni prijelom, rizik za drugi prijelom kralješka četiri je puta veći, a za nevertebralni prijelom je dvostruko veći. Incidencija vertebralnih prijeloma je znatno veća od prijeloma kuka i ručnog zgloba (1, 2, 4, 5).

Prijelom kuka

Prijelom kuka dovodi do privremene ili trajne invalidnosti, a čak u 20 do 30 % slučajeva povećana je smrtnost unutar prve godine. Veliki su troškovi u primarnoj bolničkoj skrbi, ali i poslije u slučajevima kada je zbog složenosti slučaja potrebno osigurati oštećenoj osobi smještaj u za to primjerene institucije. U zapadnim zemljama očekivano incidencija prijeloma kuka raste sa životnom dobi. Tako je u žena u dobi od 35 godina 2/100 000 osoba, a u dobi od 85 godina raste na 3032/100 000. U dobi iznad 50 godina učestalost pojave osteoporotičnih prijeloma između žena i muškaraca jest 2:1 (1, 5, 6).

Učestalost pojave prijeloma kuka ovisna je o podneblju u kojem pojedinci obitavaju. Češći su prijelomi u osoba koje žive udaljenije od ekvatora, primjerice, učestalost je veća u skandinavskim zemljama. U crnaca je prijelom kuka rijetka pojava. U pravilu, incidencija prijeloma kuka veća je u razvijenim zemljama. Prijelom kuka vezan je uz neke čimbenike rizika, kao što je mala koštana masa, smanjena kvaliteta kosti, povećan rizik za pad, komorbiditet te visoka životna dob (1, 7, 8).

Daleko najozbiljnije posljedice može imati upravo prijelom kuka. Uz njega su vezane ozbiljnije posljedice u smislu hospitalnih komplikacija (u više od 30 %), primjerice komplikacije zbog anestezije i operativnog zahvata, komplikacije u vezi s kardiopulmonalnim sustavom, invalidnost (poremećaj funkcije javlja se u 50 % slučajeva) te povećana smrtnost. Preživljavanje muškaraca nakon prijeloma kuka kraće je od žena. Prema epidemiološkim podacima oko 8 % muškaraca i 3 % žena u dobi iznad 50 godina umire nakon prijeloma kuka. Učestalost smrtnosti najveća je neposredno nakon neželjenog događaja. Razlog smrtnog ishoda u pravilu je povezan s poteškoćama nekog drugog organskog sustava (1, 4, 9).

Prijelom kralježaka

Prijelom kralježaka, prema brojnim epidemiološkim studijama, u dvije trećine slučajeva karakterizirani su klinički nijemim tijekom. Kompresivni prijelomi opisuju se prema morfometrijskim svojstvima kao npr. kolabirani, klinasti ili bikonkavni kralješci. Ako se koristi semikvantitativna tehnika procijene, govori se o malom gubitku ako je riječ o gubitku visine kralješka od 20 do 25 %, umjerenom ako je gubitak 25 do 40 % gubitka visine te ozbiljnom kada se radi o gubitku visine više od 40 %. Postignut je konsenzus da se svaki gubitak visine kralješka 20 % i više smatra vertebralnim prijelomom (1, 4, 7, 9).

Prema podacima EVOS-a, prevalencija prijeloma kralježaka u Europi je 12,2 % za muškarce naspram 12,0 % za žene u dobi između 50 do 79 godina. Iz navedenih podataka može se zaključiti da je u mlađoj zreloj dobi učestalost prijeloma kralježaka podjednaka u oba spola (može se pretpostaviti da u dobi od 50 do 60 godina pri prijemu kralješka igraju važnu ulogu neki drugi momenti, pri-

mjerice trauma kao posljedica prometne nesreće, sportske ozljede, ozljede na radnom mjestu i slično). Prijelomi u starijih žena ne moraju nužno biti vezani uz pad, mogu nastati pri minimalnoj traumi kao npr. trzaj, sjedanje u „prazno” i sl. Prijelomi kralježaka nerijetko rezultiraju povećanom smrtnošću. Kvaliteta života i preživljavanje povezano je s vremenom proteklom od prijeloma do prepoznavanja prijeloma i pravovremenim postavljanjem dijagnoze. Poznato je da se bol povezana s padom nakon kojeg je uslijedio prijelom ne pojavljuje odmah. Obično javlja dva do šest tjedana kasnije. Osim pojave bola dolazi i do promjena u anatomskim odnosima kralježnice. Razvija se pojačana hiperkifoza, smanjuje se indeksa sagitalne gibljivosti, povećana napetost paravertebralne muskulature. Sve to dovodi do pojave tzv. „udovičine grbe”. Starije žene bez prijeloma kralješka godišnje gube 2,0 mm, a žene s prijelom gube 5,0 mm na visini (1, 2, 3, 10).

Jedan od osam muškaraca i žena u dobi iznad 50 godina ima na radiogramu neki oblik promjene normalnih anatomskih odnosa koji mogu rezultirati bolom. Ti rezultati variraju u različitim dijelovima svijeta. Kada je riječ o prijelomima kralježaka, prevalencija i incidencija manje su ovisne o zemljopisnoj širini nego kada se radi o prijelomu kuka. Većina vertebralnih prijeloma posljedica je neke uobičajene dnevne aktivnosti, kao što je sjesti u „prazno”, hoda po stubama, promijene pozicije. Samo četvrtina kompresivnih prijeloma kralježaka rezultat je pada. Određeni broj nema jasnog uzroka (1, 2, 10, 11).

Prijelom distalnog dijela podlaktice

Prijelom ručnog zgloba ima drukčiji modalitet nastanka. Češća je pojava u žena u perimenopauzi. Pretpostavka je da u kasnijem periodu života žene češće padaju na kuk, a u manjoj mjeri na ispruženu ruku. U muškaraca se ne zamjećuje razlika u učestalosti pojave prijeloma ručnog zgloba ovisno o životnom razdoblju.

Posljedice su prijeloma ručnog zgloba perzistirajuća bol u 29 do 44 % bolesnika, gubitak snage u ruci u 36 do 40 % bolesnika, a istodobno postoji mogućnost da se razvije regionalni bolni sindrom. U pojedinim slučajevima i sedam godina nakon prijeloma javljaju se poteškoće pri oblačenju ili obavljanju nekih drugih aktivnosti iz svakodnevnog života. Uz prijelome ručnog zgloba u pravilu se ne vezuje skraćenje životnog vijeka (1, 2, 3).

Ostali prijelomi

Valja napomenuti i neke druge, nešto rjeđe tipove prijeloma kao prijelom proksimalnog dijela nadlaktice, zdjelice te proksimalnog dijela tibije. Takvi se prijelomi povećavaju sa životnom dobi i češće se javljaju u žena nego u muškaraca.

Posljedice

Posljedice osteoporotičnih prijeloma mogu biti kratko-ročne i dugoročne. To su na prvom mjestu bolovi koji dulje ili kraće vrijeme imaju utjecaj na kvalitetu života.

U najtežim slučajevima mogu voditi u invalidnost, potrebu za tuđom pomoći ili u nekim slučajevima potrebno je takvu osobu zaprijeti u za to specijalizirane ustanove. Jedan osteoporotični prijelom povećava rizik za sljedeći prijelom, posebice za novi prijelom kuka ili kralježnice. Prijelomi dugih kostiju manifestiraju se tipičnim simptomima za prijelom: bol, oteklina, deformacija, postojanje krepitacija i konačno poremećaj normalne funkcije. U tim slučajevima, uz radiološku potvrdu, relativno je lako postaviti dijagnozu. Nasuprot tome, u nekim slučajevima kao što su stres, prijelomi mogu imati prikrivenu sliku te je katkada potrebno koristiti se nekim drugim tehnikama kao što je MR (magnetska rezonancija) ili scintigrafija kostiju da bi se postavila dijagnoza (1, 2, 3, 10, 11).

Studije

Epidemiološke studije upućuju na to da bolesnici s različitim tipovima prijeloma imaju povećan rizik za novi prijelom, tako da prethodni prijelom kralješka povećava rizik za novi prijelom kralješka 7 do 10 puta. Podatci iz Rochestera i Minnesote sugeriraju da se povećava rizik za prijelom kuka u žena s RR 1,4, a u muškaraca 2,7 nakon prijeloma distalnog dijela podlaktice. U tim slučajevima povećava se rizik za prijelom kralješka s RR 5,2 i 10,7. Prethodni prijelom kralježaka ili njihova deformacija povezan je s povećanim rizikom za prijelom kuka s RR od 2,8 do 4,5, a naravno i s povećanim rizikom prijeloma za druge kralješke. Incidencija prijeloma kralješka nakon prvog prijeloma unutar godinu dana raste za 19,2 %. Prema podacima iz Rochestera, tijekom 10 godina od prvog incidenta povećava se za 70 %. Prema istraživanju u Nizozemskoj, u promatranoj skupini od 4140 postmenopausalnih žena, kod 23 % došlo je do novog prijeloma unutar godinu dana, a kod čak 54 % žena iz te skupine unutar pet godina. Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study prikazuje podjednaki porast ponovnih prijeloma u žena i muškaraca nakon 10 godina od prvog neželjenog događaja (1, 2, 3, 11).

U 2002. godini NOF (National Osteoporosis Foundation) prijavio je nekoliko projekata kojima je cilj praćenje osoba starijih od 50 godina s osteoporozom i smanjenom koštanom masom, tj. osteopenijom u Sjedinjenim Američkim državama (3, 4) Prema tim izvještajima, može se zaključiti da gotovo 10 milijuna osoba u dobi iznad 50 godina ima osteoporozu, a u 33 milijuna osoba te dobi registrirana je smanjena koštana masa. Ti su podatci bazirani na koštanoj gustoći vrata bedrene kosti (10, 11). The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis i Svjetska zdravstvena organizacija izdali su preporuke da se osteoporozu i smanjena koštana masa dijagnosticiraju na osnovi denzitometrijskog nalaza na vratu bedrene kosti (4, 5). Također, prema International Society for Clinical Densitometry (ISCD) uključuju uz nalaz vrata bedrene ko-

sti i nalaz denzitometrije na lumbalnom dijelu kralježnice, kao i totalni BMD kuka, da bi mogli postaviti dijagnozu osteoporoze. Od 2005. BMD se mjeri na kralježnici i kuku. U osoba u dobi iznad 50 godina, 10,2 milijuna ili cca 10.3 % ima osteoporozu vrata bedrene kosti te 43,4 milijuna ili 43,9 % ima smanjenu koštanu masu (osteopeniju). Podatci datiraju iz 2010. Na osnovi sličnih studija došlo se do zaključka da broj osoba s osteoporozom raste s godinama, a ovisan je o rasi, spolu i etničkoj pripadnosti (9).

Čini se da prevalencija osteoporoze vrata bedrene kosti i smanjena koštana masa smanjuju u SAD-u zadnja dva desetljeća (4).

Cilj izvještaja jest opisati epidemiologiju osteoporoze i osteoporotičnih prijeloma te njihovo opterećenje za švicarsku ekonomiju (i prenijeti dio izvještaja za Europu Uniju (EU27). Tijekom 2010. U Švicarskoj je registrirano 74 000 novih prijeloma (14 000 prijeloma kuka, 11 000 prijeloma kralježaka, 13 000 prijeloma podlaktice, te 36 000 ostalih prijeloma). Njihovo zbrinjavanje imalo je cijenu od 2 050 milijuna CHF. Primarno zbrinjavanje procijenjeno je na oko 76 % te svote, 21 % otpada na dugotrajnu skrb te samo 3 % odnosi se na medikamentoznu prevenciju. To sugerira da je medikamentozna prevencija značajno manja od optimalnih potreba, na što ukazuje i potreba za mijenjanjem polica zdravstvene zaštite (10).

Prema izvještaju u kojem se opisuje epidemiologija, ekonomsko opterećenje i liječenje u svakoj od 27 zemalja EU (bez Hrvatske), stanje je sljedeće: tijekom 2010.

u zemljama Europske unije (EU27) kod 22 milijuna žena i 5,5 milijuna muškaraca registrirana je osteoporoza. Te je godine registrirano 3,5 milijuna novih prijeloma i to prema regijama: 620 000 prijeloma kuka, 520 000 kompresivnog prijeloma kralježaka, 560 000 prijeloma podlaktice te 1 800 000 drugih prijeloma. Ekonomsko opterećenje tih i prethodnih prijeloma iznosilo je 37 milijardi eura. Očekuje se da će ta cijena porasti 25 % tijekom 2025. godine. Cilj izvještaja bio je spoznati ekonomsko opterećenje osteoporoze i osteoporotičnih prijeloma u svakoj članici EU27. Uz to se promatrao utjecaj na kvalitetu života QALYs (11). Na osnovi ovog izvještaja određuju se police zdravstvenog osiguranja u kojima je jedan dio povezan s liječenjem i prevencijom osteoporoze.

Što se tiče podataka za Hrvatsku, najuvjerljiviji podaci su oni Grazia i suradnika koji su iznijeli podatke o prevalenciji vertebralnih prijeloma na randomiziranom uzorku od 425 neinstitucionaliziranih ispitanika iz hrvatske urbane populacije u dobi od 50 i više godina. Prevalencija ispitanika s prijelomom kralježaka bila je 11,8 %. Najčešće je bila riječ o prijelomu kralježaka u donjem dijelu grudne i gornjem dijelu slabinskog dijela kralježnice. U starije populacije uočena je češća pojava višestrukih prijeloma. Iz dobivenih podataka dolazi se do zaključka da je prevalencija prijeloma kralježaka u općoj populaciji Hrvatske relativno visoka. To je posebno važno ako se ima na umu podatak da prijelom nosi povećani rizik za novi osteoporotički prijelom (12).

Zaključak

Osteoporoza, osobito prijelomi povezani s osteoporozom, predstavljaju važan javnozdravstveni problem u razvijenim zemljama. Broj osoba koje mogu doživjeti osteoporotičan prijelom iz godine u godinu je u porastu. Cijena zbrinjavanja tih i prethodnih prijeloma u stalnom je porastu te se očekuje da će porasti za 25 % do 2025.

Većina osoba koje su doživjele osteoporotični prijelom ili onih koji imaju visoki rizik za prijelom bez terapije je. Većina europskih zemalja nastoji na osnovi prikupljenih epidemioloških podataka o učestalosti osteoporotičnih prijeloma i visine troškova liječenja odrediti police zdravstvenog osiguranja zasnovane na procjenama cijene liječenja i prevenciji osteoporoze.

Izjava o sukobu interesa

Autor izjavljuje da nije u sukobu interesa.

Literatura

1. Geusens P, Harey NC, Cooper C. Osteoporosis and clinical features. U: Textbook on rheumatic diseases. EULAR, BMJ group; 2012. str. 768-92.
2. Geusens P, van Brussel MS, Lems WF. Osteoporosis and fracture risk: pathogenesis, epidemiology, clinical aspects and diagnosis. U: EULAR compendium on rheumatic diseases. Eular, BMJ group; 2009. str. 523-38.
3. America's bone health: the state of osteoporosis and low bone mass in our nation. Washington: National Osteoporosis Foundation; 2002.
4. Wright NC, Looker AC, Saag KG, i sur. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. J Bone Miner Res. 2014. U tisku.

5. Clinical's guide to prevalence and treatment of osteoporosis. Washington: National Osteoporosis Foundation; 2013.
6. WHO Scientific Group on the Assessment of Osteoporosis at Primary Health Care Level. Brussels: World Health Organization; 2004.
7. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, i sur. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2008;19:399-428.
8. 2013 ISCD official positions - adult [Internet]. Middletown: International Society for Clinical Densitometry; c2013 [pristup 2014 Lis 1]. Dostupno na: <http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/>
9. Looker A, Borrud LG, Dawson-Hughes B, Shepherd JA, Wright N. Osteoporosis or low bone mass at the femur neck or lumbar spine in older adults: United States, 2005-2008. *NCHS Data Brief*. 2012 Apr;(93):1-8.
10. Svedbom A, Ivergard M, Hernlund, Rizzoli R, Kanis JA. Epidemiology and economic burden of osteoporosis in Switzerland. *Arch Osteoporos*. 2014;9:187.
11. Svedbom A, Hernlund E, Ivergard M, i sur. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos*. 2013;8:137.
12. Grazio S, Koršić M, Jajić I. Prevalence of vertebral fracture in an urban population in Croatia aged fifty and older. *Wien Klin Wochenschr*. 2005;117:42-7.

Jasminka Milas-Ahić
Višnja Prus
Željka Kardum
Ivana Kovačević

Klinički odjel za reumatologiju, alergologiju i kliničku imunologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Osijek
Osijek ♦ Hrvatska

Patofiziologija osteoporoze

Pathophysiology of osteoporosis

Adresa za dopisivanje:

prof. dr. sc. Jasminka Milas-Ahić, dr. med.

Klinički odjel za reumatologiju, alergologiju i kliničku imunologiju

Klinika za unutarnje bolesti

Klinički bolnički centar Osijek

Josipa Huttlera 4 ♦ 31000 Osijek ♦ Hrvatska

jmahic@mefos.hr

Sažetak

Ravnoteža razgradnje i stvaranja kosti važna je za normalan proces pregradnje i održavanja koštane mase. Genetski, hormonski, imunološki i drugi čimbenici utječu na pregradnju kosti tijekom cijelog života. Poremećaj koštane pregradnje ključni je patofiziološki mehanizam nastanka osteoporoze i predstavlja slo-

žen proces u kojem sudjeluju koštane stanice, citokini i njihovi receptori. Danas je već poznata važna uloga RANK/RANKL/OPG sustava u patofiziologiji osteoporoze, ali se i dalje istražuju važni unutarstanični signalni putovi u nastanku osteoporoze i drugih metaboličkih bolesti kosti.

Ključne riječi

patofiziologija; osteoporoza; RANKL; osteoprotegerin; katepsin K; sklerostin

Summary

The balance of degradation and bone formation is important for the normal process of remodeling and maintenance of bone mass. Genetic, hormonal, immunological and other factors affect bone remodeling throughout life. Disorder of bone turnover plays key role in the pathophysiology of osteoporosis and presents a complex

process which involves bone cells, cytokines and their receptors. Nowadays, important role of RANK/RANKL/OPG system in the pathophysiology of osteoporosis is well known, but it is still important to investigate the intracellular signaling pathways in the development of osteoporosis and other metabolic bone diseases.

Keywords

pathophysiology; osteoporosis; RANKL; osteoprotegerin; cathepsin K; sclerostin

Uvod

Osteoporoza je sistemska bolest obilježena niskom koštanom masom i strukturalnim propadanjem koštanog tkiva koji povećavaju lomljivost kosti, a što dovodi do povećane sklonosti prijelomima kuka, kralježnice i podlaktice (1). Gubitak koštane mase je postupan te može proteći bez simptoma ili znakova bolesti. Osteoporoza je javnozdravstveni problem koji dovodi do pojave prijeloma kralježnice kod približno jedne od osam osoba starijih od 50 godina u Europi. Osim toga, kao posljedica osteoporoze javlja se prijelom kuka u jedne od tri žene te kod jednoga od devet muškaraca starijih od 80 godina (2). U SAD-u oko 10 milijuna osoba već ima razvijenu osteoporozu, dok još 18 milijuna ima smanjenu koštanu mineralnu gustoću, što znači da su u skupini s povećanim rizikom za nastanak osteoporoze (1). Osteoporoza je postojala kroz ljudsku povijest, ali je tek s produljenjem životnog vijeka postala važan klinički problem. Početkom 19. stoljeća Sir Astley Cooper, priznati

engleski kirurg, primijetio je da su „kosti svjetlije i mekše u kasnijim godinama života” te da „ovakvo stanje kostiju pogoduje nastanku prijeloma”. Otprilike u isto vrijeme Johann Lobstein osmislio je izraz osteoporoza, ali prema njegovu opisu poremećaja vjerojatno je bila riječ o bolesti osteogenesis imperfekta (3). Godine 1940. američki liječnik endokrinolog Fuller Albright opisao je postmenopauzalnu osteoporozu za koju je pretpostavio da je posljedica smanjenog stvaranja kosti zbog manjka estrogena. Nakon toga, uvriježeno je postojanje dva oblika osteoporoze, jedan oblik zbog nedostatka estrogena u menopauzi i drugi zbog manjka kalcija i utjecaja starenja na kosti. Osteoporoza je složen metabolički poremećaj u kojem različiti patogenetski mehanizmi združeno dovode do gubitka koštane mase i poremećaja mikroarhitekture strukture kostura. Ovi čimbenici, zajedno s povećanim rizikom od padova, pridonose visokoj učestalosti fragilnih prijeloma u osteoporotičnih bolesnika (3).

Patofiziologija osteoporoze

Razlikujemo primarni i sekundarni oblik osteoporoze. Primarna osteoporoza predstavlja gubitak koštane mase povezan sa smanjenjem spolnih hormona zbog čega se češće javlja u žena u postmenopauzi (tip I, postmenopauzalna) te sa starenjem ili oboje (tip II, senilna). Sekundarna osteoporoza je posljedica kroničnog uzimanja određenih lijekova (npr. glukokortikoida, hormona štitnjače) te kroničnih bolesti koje pridonose gubitku koštane mase, kao što su hipogonadizam i hipertireoza, poremećaji prehrane (manjak kalcija, vitamina D), dugotrajna imobilizacija, kronični alkoholizam i druga stanja (1).

Najčešći uzrok lijekovima izazvane osteoporoze jest dugotrajno uzimanje glukokortikoida koje dovodi do smanjene aktivnosti osteoblasta te povećane apoptoze osteoblasta i osteocita (4-6). Rizični čimbenici za razvoj osteoporoze uključuju genetske čimbenike (ženski spol, rasna pripadnost - bjelkinje, genski polimorfizam povezan s različitim koštanom masom i sklonosti prijelomima) (7), dijetalne čimbenike (povećan unos alkohola i većih količina kofeina, smanjen unos kalcija i vitamina D) te način života s malo tjelesne aktivnosti, niska tjelesna te-

žina, visoka životna dob, astenična tjelesna konstitucija i pušenje (8).

Osnovni patogenetski mehanizmi koji dovode do osteoporoze i povećane sklonosti prijelomima mogu biti posljedica: a) neadekvatnog postizanja optimalne koštane mase i snage za vrijeme rasta kostura; b) pretjerane razgradnje kosti koja dovodi do smanjenja koštane mase i propadanja mikroarhitekture kosti i c) nedovoljnog stvaranja kosti nakon povećane razgradnje tijekom remodeliranja kosti. Osim toga, na učestalost fragilnih prijeloma, naročito kuka i podlaktice, utječe i frekvencija i smjer padova (3). Prijelomi kralježnice i kuka kao posljedica osteoporoze povezani su s povećanim morbiditetom i mortalitetom te smanjuju kvalitetu života, a njihova učestalost raste sa starenjem (9-12). Osim toga, postojanje ranijeg prijeloma kralježnice višestruko povećava rizik od ponovnog prijeloma (13-16).

Ravnoteža razgradnje i stvaranja kosti važna je za normalan proces pregradnje i održavanja koštane mase. Kada se ta ravnoteža poremeti u korist razgradnje, na primjer zbog manjka estrogena u postmenopauzi, posljedica je gubitak koštane mase koji dovodi do osteoporoze i povećane sklonosti lomljivosti kosti (4).

Pregradnja kosti

Kostur je visoko specijaliziran dinamički organ koji se stalno obnavlja. Sastoji se od specijaliziranih stanica, mineraliziranog i nemineraliziranog vezivnog matriksa i prostora koje uključuje koštanu srž, vaskularne kanale, kanalikule i lakune. Tijekom rasta i razvoja, kostur se oblikuje kako bi postigao oblik i veličinu tako što se kost

odstranjuje s jednog mjesta i premješta na drugo mjesto. Ovaj proces naziva se modeliranje. Nakon što jednom kostur dosegne stadij zrelosti, regeneracija se nastavlja, na taj način što se stara kost periodično zamjenjuje novom kosti na istom mjestu (17-18). Ovaj proces se naziva remodeliranje (pregradnja) te je odgovoran za pot-

punu regeneraciju kostura odrasle osobe svakih deset godina. Pregradnja kosti uvijek počinje na „mirnoj” površini kosti, koja je odvojena od koštane srži slojem ravnih površnih koštanih stanica (19). Površne stanice predstavljaju kontrolnu točku u procesu pregradnje, one započinju pripremu kosti za početak pregradnje, mobiliziraju mononuklearne stanice, povećavaju broj kapilara te privlače preosteoklaste na to izabrano mjesto, gdje se oni stapaju u velike, multinuklearne osteoklaste. Osteonalna pregradnja kosti se događa u tzv. osnovnoj multi-staničnoj jedinici (BMU, prema engl. basic multicellular unit). BMU se sastoji iz niza osteoklasta koji razgrađuju kost, a koji su praćeni osteoblastima koji odlažu osteoid, te vezivnim tkivom, krvnim žilama i živcima koji ispunjavaju šupljinu (19). Normalno se kost pregrađuje čitav naš život. Jedan ciklus pregradnje kosti traje oko tri mjeseca, nakon čega nastaje nova, obnovljena kost (17, 20, 21). Stoga proces koštane pregradnje predstavlja fiziološki način obnavljanja kosti, odnosno popravljanja mikropukotina koje se stvaraju u kostima kao posljedica stalnog mehaničkog opterećenja. Ravnoteža razgradnje i stvaranja kosti važna je za normalan proces pregradnje i održavanja koštane mase. Kada se ta ravnoteža poremeti u korist razgradnje, na primjer zbog manjka estrogena u postmenopauzi, posljedica je gubitak koštane mase koji dovodi do osteoporoze i povećane sklonosti lomljivosti kosti (4).

Razlikujemo tri osnovne vrste koštanih stanica: osteoblaste, osteocite i osteoklaste. Osteoblasti potječu od matičnih mezenhimalnih stanica, dok osteoklasti potječu od matičnih hematopoetskih stanica (21). Nediferencirane mezenhimalne stanice, koje nazivamo i „preosteoblasti” nalaze se u koštanoj srži, endostu, periostu te u koštanim kanalima. Njihovom diferencijacijom i proliferacijom nastaju osteoblasti. Osteoblasti pod djelovanjem paratireoidnog hormona i lokalnih citokina oslobađaju medijatore koji aktiviraju osteoklaste (22-23). Osteoblasti mogu imati trostruku sudbinu: 1) oko 70 % osteoblasta aktivni su osteoblasti koji žive oko tri mjeseca i odumiru procesom apoptoze; 2) manji dio osteoblasta biva uklopljen u koštani matriks i postaje osteocit; 3) dio osteoblasta postaju relativno inaktivni i zaostaju na površini kosti te čine tzv. površne stanice (engl. lining cells). Budući da su metabolički inaktivne, koštane površne stanice imaju manje organela i citoplazme od osteoblasta. Nazivaju ih još i „osteoblasti u mirovanju” ili „površni osteociti”, a njihova funkcija još uvijek nije razjašnjena (8, 17, 24).

Osteoklasti i razgradnja kosti

Za stimulaciju resorpcije kosti potrebno je međusobno djelovanje stanica osteoblastne i osteoklastne loze, a molekularni mehanizam tek je nedavno otkriven (22, 23). Riječ je o tri člana obitelji čimbenika tumorske nekroze (TNF i TNF-receptor). Osteoblasti stvaraju i ispoljava-

ju na svojoj membrani RANKL (od engl. receptor activator of nuclear factor- κ B ligand), koji se veže i djeluje na aktivator receptora NF- κ B, odnosno RANK (od engl. receptor activator of nuclear factor- κ B) na osteoklastima, te time aktivira diferencijaciju osteoklasta i njihovu funkciju. Osteoblasti također proizvode i izlučuju osteoprotegerin (OPG), solubilni „mamac” receptor za RANKL, koji blokira interakciju RANK/RANKL. Utvrđeno je da stimulatori resorpcije kosti povećavaju ekspresiju RANKL-a u osteoblastima, dok neki uz to smanjuju i ekspresiju OPG (22). Solubilni RANKL mogu proizvesti i aktivirani T i B limfociti. Ima jednaku aktivnost u vezanju RANK-a kao i membranski RANKL (25). Interakcija RANKL/RANK i OPG kritična je kako u diferencijaciji tako i održavanju aktivnosti osteoklasta te stoga predstavlja signalni put koji regulira druge transkripcijske čimbenike i enzime odgovorne za resorpciju kosti (3). Transgenični miševi s pojačanom ekspresijom OPG razvijali su osteopetrozu, dok su OPG-knockout miševi ispoljavali fenotip teške osteoporoze s visokom učestalošću prijeloma (26). Nadalje, u miševa s manjkom RANKL-a ili njegova receptora RANK-a nedostajali su zreli osteoklasti zbog čega je bila otežana resorpcija kosti. Visoke razine RANKL-a zabilježene su u žena u ranoj menopauzi kada dolazi do smanjenja razine estrogena te pojačane razgradnje i brzog gubitka kosti. Osim toga različiti hormoni, kao i proupalni citokini, djeluju na osteoklaste putem RANKL/RANK signalnog puta, zbog čega dolazi do lokalne razgradnje kosti, što je vidljivo u bolestima kao što su reumatoidni artritis, multipli mijelom, osteolitičke koštane metastaze (27).

U aktivaciji osteoklasta važnu ulogu ima tirozinska src-kinaza, kao što su potvrdila istraživanja u miševa s manjkom ovog enzima, a koji su razvijali osteopetrozu zbog oslabljene razgradnje kosti. Djelovanje osteoklasta temelji se na njihovoj sposobnosti čvrstog vezanja za kost s pomoću adhezijskih molekula, kao što su integrini, a djelovanjem proteaza razgrađuju kolagen i resorbiraju kost. U tom procesu razgradnje kosti ključna je cistin-ska proteaza, katepsin K, s pomoću koje aktivirani zreli osteoklasti razgrađuju oštećenu kost, nakon čega zaostaju šupljine u kojima će se djelovanjem osteoblasta odlagati osteoid i izgraditi nova kost. U osoba s nefunkcionalnom katepsin K proteazom nastaje rijedak poremećaj piknodizostoza koja se očituje osteosklerozom, lomljivim kostima i niskim rastom što je posljedica slabe aktivnosti osteoklasta (28). Upravo na temelju ovih patofizioloških saznanja provode se klinička ispitivanja lijekova koji djeluju kao inhibitori src-kinaze ili katepsin-K proteaze i tako sprečavaju razgradnju kosti.

Osteoblasti i izgradnja kosti

Zreli osteoblasti na mjestima resorpcijskih lakuna stvaraju i odlažu koštani matriks koji se naknadno mineralizira. Taj proces potiče intermitentna primjena PTH i vi-

tamin D, dok stvaranje kosti inhibira egzogena primjena glukokortikoida. Razina kalcija u serumu strogo je regulirana putem kalcij-osjetljivih receptora na paratireoidnim žlijezdama, pa hipokalcemija dovodi do brzog porasta PTH i normalizacije razine kalcija. Stoga antagonisti kalcij-osjetljivih receptora mogu dovesti do pulsnog porasta PTH i povećati stvaranje kosti.

Diferencijacija je osteoblasta pod utjecajem različitih čimbenika rasta: koštanih morfogenetskih bjelančevina (BMP, od engl. bone morphogenetic protein), čimbenika rasta fibroblasta (FGF, od engl. fibroblast growth factor), transformirajućeg čimbenika rasta beta (TGF- β , od engl. transforming growth factor β) te koreceptora bjelančevina LRP5 (LDL receptor-related protein 5).

Na unutarstaničnoj razini, aktivacija Wnt/beta-katenin signalnog puta glavni je pokretač diferencijacije osteoblasta (29). Wnt (od engl. Wingless) signalni put visoko je konzerviran tijekom evolucije od drozofile do čovjeka, a njegovi poremećaji nađeni su u brojnim tumorima.

Nadalje, ima važnu ulogu u embriogenezi, primjerice u određivanju simetrije tijela, te je uključen u normalne fiziološke procese u odraslom organizmu, kao što je održavanje matičnih stanica. Protein Wnt veže se na svoj receptor Frizzled (Fz), što aktivira obitelj proteina Dishevelled (Dsh) i prouzrokuje aktivaciju β -katenina i njegovu translokaciju u jezgru. Na taj način stimulira se diferencijacija i aktivacija osteoblasta te stvaranje kosti. Inhibitori Wnt signalnog puta jesu dickkopf-1 (Dkk-1) i sklerostin (stvaraju ga i izlučuju osteociti) koji se vežu na koreceptor LRP5 i na taj način sprečavaju vezanje Wnt i aktivaciju osteoblasta. Dvije rijetke bolesti (van Buchemova bolest i sklerosteoza) povezane su s mutacijom gena za sklerostin, što je dovelo do povećanog stvaranja kosti. Stoga inhibicija bilo sklerostina ili Dkk-1 dovodi do veće aktivnosti Wnt-signalnog puta i povećanog stvaranja kosti, što otvara mogućnosti u istraživanju i otkrivanju novih lijekova za liječenje metaboličkih bolesti kosti (30).

Zaključak

Osteoporoza je kompleksna metabolička bolest kosti u čijoj patogenezi sudjeluju različiti čimbenici (genetski, okolišni, hormonski, imunološki i dr.). Upoznavanje novih

patofizioloških mehanizama, naročito na staničnoj molekularnoj razini, omogućuje nam i bolje razumijevanje bolesti te otvara nove potencijalne terapijske mogućnosti.

Izjava o sukobu interesa

Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

Literatura

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285:785-95.
2. International Osteoporosis Foundation. Annual Report. 1998.
3. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest*. 2005;115:3318-25.
4. Manolagas SC. Cellular and molecular mechanisms of osteoporosis. *Aging (Milano)*. 1998;10:182-90.
5. Zaqq D, Jackson RD. Diagnosis and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Cleve Clin J Med*. 1999;66:221-30.
6. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, i sur. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology*. 2004;145:1835-41.
7. Peacock M, Turner CH, Econs MJ, Foroud T. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev*. 2002;23:303-26.
8. Downey PA, Siegel MI. Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. *Phys Ther*. 2006;86:77-91.
9. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int*. 2000;11:556-61.
10. Cvijetić S, Meštrović T, Crkvenac A, Davila S, Koršić M. Quality of life in osteoporotic patients with hip fracture and without fracture. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2002;53:257-62.
11. Kado DM, Duong T, Stone KL, i sur. Incident vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. *Osteoporos Int*. 2003;14:589-94.
12. Johnell O, Kanis JA, Oden A, i sur. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2004;15:38-42.
13. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res*. 1999;14:821-8.
14. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res*. 2000;15:721-39.

15. Johnell O, Kanis JA, Oden A, i sur. Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporos Int.* 2004;15:175-9.
16. Lindsay R, Burge RT, Strauss DM. One year outcomes and costs following a vertebral fracture. *Osteoporos Int.* 2005;16:78-85.
17. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev.* 2000;21:115-37.
18. Parfitt AM. Bone remodeling, normal and abnormal: a biological basis for the understanding of cancer-related bone disease and its treatment. *Can J Oncol.* 1995;5(Supl 1):1-10.
19. Parfitt AM. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J Cell Biochem.* 1994;55:273-86.
20. Hock JM, Krishnan V, Onyia JE, Bidwell JP, Milas J, Stanislaus D. Osteoblast apoptosis and bone turnover. *J Bone Miner Res.* 2001;16:975-84.
21. Holick MF, Krane SM. Bone structure and metabolism. U: Avioli LV, Krane SM, urednici. *Metabolic Bone Disease.* 3. izd. San Diego: Academic Press; 1998.
22. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev.* 1999;20:345-57.
23. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, i sur. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:3597-602.
24. Baron R. Anatomy and ultrastructure of bone. U: Favus MJ, urednik. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 4. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. str. 3-11.
25. Kanamaru F, Iwai H, Ikeda T, Nakajima A, Ishikawa I, Azuma M. Expression of membrane-bound and soluble receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL) in human T cells. *Immunol Lett.* 2004;94:239-46.
26. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, i sur. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev.* 1998;12:1260-8.
27. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet.* 2011;377:1276-87.
28. Gelb BD, Shi GP, Chapman HA, Desnick RJ. Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency. *Science.* 1996;273:1236-8.
29. Baron R, Rawadi G. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. *Endocrinology.* 2007;148:2635-43.
30. Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nat Med.* 2013;19:179-92.

Marija Punda¹
Simeon Grazio²

¹ Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“
Zagreb • Hrvatska

² Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“
Zagreb • Hrvatska

Denzitometrija skeleta - zlatni standard za dijagnozu osteoporoze

Bone densitometry - the gold standard for diagnosis of osteoporosis

Adresa za dopisivanje:

Marija Punda, dr. med.

Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“
Vinogradska cesta 29 • 10000 Zagreb • Hrvatska
marijapunda@hotmail.com

Sažetak

Dijagnostičke slikovne metode namijenjene detekciji osteoporoze kreću se od vizualne analize koštane strukture na standardnim rendgenskim snimkama do kvantitativnih slikovnih tehnika koje omogućuju preciznije mjerenje mineralne gustoće kosti (BMD), kao što je kvantitativna kom-

pjuterizirana tomografija (QCT). Prema smjernicama za dijagnostiku i liječenje denzitometrija i nadalje predstavlja „zlatni standard“ za dijagnozu osteoporoze i predviđanje rizika za prijelom. U radu su prikazane današnje mogućnosti i najnovije spoznaje u primjeni denzitometrije skeleta.

Ključne riječi

denzitometrija skeleta; mineralna gustoća kosti; osteoporoza; dijagnostika

Summary

Diagnostic imaging methods aimed to detect osteoporosis range from the visual analysis of bone structure on plain skeletal radiographs to quantitative imaging techniques that enable accurate measurement of bone mineral density (BMD), such as quantitative computed tomography (QCT).

According to the guidelines for diagnosis and treatment, dual X-ray absorptiometry (DXA) still represents the „gold standard“ for diagnosis of osteoporosis and fracture risk prediction. This paper illustrates the current possibilities and recent advances in the application of bone densitometry.

Keywords

bone densitometry; bone mineral density; osteoporosis; diagnostics

Uvod

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 1994. godine osteoporoza u žena određena je prema denzitometrijskom mjerenju, kao vrijednost mineralne gustoće kosti (engl. bone mineral density, skraćeni- ca BMD) koja je najmanje 2,5 SD manja od prosječne vrijednosti za mlade zdrave žene (T-vrijednost $\leq -2,5$) (1). S obzirom na to da je denzitometrija (engl. Dual Energy X-ray Absorptiometry ili skraćeni- ca DXA) brza, neinvazivna metoda s minimumom zračenja, rela- tivno precizna i reproducibilna metoda, usvajanje ove

praktične definicije omogućilo je masovno korištenje denzitometrije u dijagnostici osteoporoze i praćenju učinka liječenja. Utvrđeno je da je smanjenje vrijedno- sti BMD-a za svaku standardnu devijaciju povezano sa 1,5 do 2,5-erostrukim povećanjem rizika za nastanak prijeloma (2). Prema smjernicama za dijagnostiku i li- ječenje osteoporoze, denzitometrija i nadalje predstavlja „zlatni standard” te je njen nalaz temelj dijagnoze osteoporoze, odluke o terapiji kao i praćenju učinka li- ječenja (1, 3).

Denzitometrija - uređaji i metode

Začeci današnje denzitometrije su temeljeni na pokušajima kvantifikacije radiografskih slika radi procjene ko- štane gustoće. Na standardnim rendgenogramima ske- leta demineralizacija postaje vidljiva tek nakon što dođe do gubitka više od 30 % koštane gustoće (4). Prema to- me, kad se na običnim rendgenogramima postavi sumnja

na demineralizaciju zbog razrjeđenja kosti ili je nastupio vertebralni prijelom, pretpostavlja se da demineraliza- cija postoji u znatnoj mjeri. Dolaskom foton-apsorpci- ometrijskih tehnika, prestala je primjena većine ranije i početno primjenjivanih rendgenskih metoda namije- njenih procjeni koštane gustoće.

Fotonska apsorpcijometrija

Preciznija procjena koštane gustoće postignuta je pri- mjenom izotopa kod jednofotonske apsorpcijometri- je (SPA od engl. single-photon absorptiometry) i kod dvofotonske apsorpcijometrije (DPA od engl. dual-pho-

ton absorptiometry) mjerenjem „in vivo” prolaska ener- getskog snopa zraka kroz kost i meko tkivo, a mineralna gustoća kosti je kvantificirana prema razlici intenziteta ulaznog snopa prema izlaznom snopu (5).

Dvoenergetska apsorpcijometrija

Sredinom 1980-ih godina razvijena je dvoenergetska apsorpcijometrija (DXA). U mjerenju mineralne gusto- će kosti DXA koristi se princip dvofotonske apsorpcio- metrije, ali umjesto izotopa rabe se x-zrake dviju razli- čitih energija. Prednost ove metode jest kraće snimanje i bolja rezolucija slika, manja doza zračenja, bolja pre- ciznost u interpretaciji. Snimanje se standardno vrši u

području lumbalne kralježnice te proksimalnog femu- ra, a moguće je mjerenje i u području podlaktice, pet- ne kosti i cijelog tijela. Trajanje snimanja primjenom DXA znatno je kraće u usporedbi sa SPA i DPA, a pri- mjenom novijih DXA uređaja iznosi samo 10 do 30 se- kundi za područje lumbalne kralježnice ili proksimal- nog femura (6).

Obilježja skeleta u denzitometriji

Kosti su sačinjene od kortikalne i od trabekularne ko- sti. Kralješci i epifizni dio velikih zglobova izgrađeni su uglavnom od trabekularne kosti, dok su duge kosti sa- činjene uglavnom od kortikalne kosti. U trabekularnoj kosti odvija se najjači metabolizam tako da su u većini bolesti i stanja promjene BMD-a izraženije u trabeku- larnoj nego u kortikalnoj kosti. Izuzetak je hiperpara- tireoidizam gdje demineralizacija predominantno za- hvaća kortikalnu kost, npr. vrat bedrene kosti ili distal- nu trećinu palčane kosti. Suprotno tome, kod Cushin- gove bolesti zahvaćena je trabekularna kost aksijalnog skeleta, kod hipogonadizma trabekularna kost kraljež- nice, a kod akromegalije suvišak hormona rasta može

dovesti do porasta gustoće kortikalne kosti apendiku- larnog skeleta.

Standardne regije mjerenja primjenom DXA su vrat (neck) i ukupna vrijednost (total) u području proksimalnog dije- la bedrene kosti, lumbalna kralježnica (total T-vrijednost za L1-L4) i podlaktica (distalna 1/3). Mjerenje BMD-a u području podlaktice vrši se u bolesnika s hiperparatire- oidizmom, u bolesnika s tjelesnom težinom koja prema- šuje granicu dopuštenu od proizvođača DXA uređaja te u slučaju nemogućnosti mjerenja i interpretacije BMD-a u standardnim područjima, primjerice nakon operativnih zahvata u području kuka ili kralježnice te izraženih defor- macija i degenerativnih promjena kralježnice (7).

Kralježnica u denzitometriji

Snimanje lumbalne kralježnice primjenom DXA uređaja vrši se prolaskom energije fotona u posteriorno-anteriornoj (PA) projekciji. No, uobičajeno se takve studije nazivaju anteroposteriornim (AP) snimkama, vjerojatno zbog toga što se rendgensko snimanje kralježnice vrši u AP-projekciji. Analiza lumbalne kralježnice standardno obuhvaća područje od L1-L4 kralješka. No, anatomske varijacije katkada otežavaju prikladan odabir položaja, odnosno visine pojedinih kralježaka, a time ujedno i analizu. Budući da denzitometrijski uređaj ima referentne vrijednosti BMD-a za svaki lumbalni kralježak zasebno, počevši od L1 do L4, točan odabir kralješka je važan zbog dobivanja točnih vrijednosti BMD-a, kako prilikom inicijalnog tako i tijekom kontrolnih denzitometrijskih snimanja. Obično se u orijentaciji, odnosno odabiru L1 kralješka koristimo visinom donjeg para rebara koji je obično u području Th12 kralješka. Međutim, budući da je u oko 12,5 % žena najniži par rebara položen u visini T11 kralješka, analizom regije L1-L4 u kojoj je Th12 kralježak proglašen za L1, ukupni BMD tog područja pokazivat će lažno nižu vrijednost (8).

Lateralni DXA kralježnice

Postojanje lukova i trnastih nastavaka kralježaka, distrofične kalcifikacije, degenerativne promjene i kalcifikacija aorte u PA projekciji mogu lažno povisiti ukupnu vrijednost mineralne gustoće kosti. Snimanjem i analizom lumbalne kralježnice u lateralnom položaju bolesnika (tzv. lateralni DXA) moguće je eliminirati posteriorne elemente kralježaka i dio kortikalne kosti tako da dobivene vrijednosti sadržavaju veći dio trabekularne kosti. Takvu idealnu analizu s potpunom eliminacijom kortikalnog dijela nije moguće u cijelosti postići, jer dio kortikalnog dijela ipak bude obuhvaćen analizom. Identifikacija kralježaka

snimljenih u lateralnom položaju može biti otežana: jer je L4 kralježak obično prekriven kostima zdjelice (u čak 80 % ljudi), a L1 i L2 donjim parom rebara, čime se smanjuje „prozor” za analizu. Osim toga, interpretacija takvog nalaza je otežana činjenicom da prema klasifikaciji SZO-a postoje referentne vrijednosti za DXA samo za PA-snimke lumbalne kralježnice, bedrenu kost i podlakticu, dok nema raspoloživih podataka potrebnih za interpretaciju lateralnog DXA lumbalne kralježnice (9).

Dijagnostika prijeloma kralježaka primjenom DXA-uređaja

Programska nadogradnja DXA-uređaja koja omogućuje snimanje torakolumbalne kralježnice (T4-L4) radi detekcije prijeloma kralježaka naziva se IVA (engl. Instant Vertebral Assessment) ili VFA (engl. Vertebral Fracture Assessment). VFA-snimanje traje samo 10 do 15 sekundi, a doza zračenja za bolesnika je znatno manja nego prilikom standardnog rendgenskog snimanja (3 μ SV za područje T4-L4 kod VFA, a 600 μ SV za standardni RTG lumbalne kralježnice). Nakon snimanja slijedi manualna ili automatska analiza VFA-slika, a rezultati se izražavaju u stupnjevima, odnosno postotku deformacije kralježaka primjenom semikvantitativne metode analize po Genantu. Nedostatci ove metode su slabija rezolucija slika u usporedbi sa standardnim rendgenogramima, slabija vizualizacija iznad razine T7 kralješka te problem interpretacije prijeloma kralježaka kod izraženih degenerativnih promjena (10). „Trabecular Bone Score” (TBS) je nova programska podrška DXA-uređaja koja omogućuje nadopunu rutinskom denzitometrijskom snimanju. TBS vrši analizu DXA-snimki lumbalne kralježnice s mogućnošću detaljnog prikaza mikroarhitekture kosti te daje podatke važne u predviđanju rizika za prijelom (11).

Kuk u denzitometriji

Mjerenje BMD-a u području proksimalnog dijela bedrene kosti (kuka) standardna je lokalizacija mjerenja u denzitometriji, a obje T-vrijednosti (neck i total hip) snažno predviđaju rizik za prijelom bedrene kosti, snažnije ne-

go BMD izmjeren u drugim regijama. U novije vrijeme vrat bedrene kosti preferira se kao mjera gustoće kosti jer tu nema degenerativnih promjena (npr osteofita), koji mogu utjecati na interpretaciju nalaza (12).

Mjerenje ukupne tjelesne koštane mase i sastava tijela

Bolje opremljeni DXA uređaji imaju program za mjerenje sastava tijela (engl. body composition) kojim se vrši mjerenje koštanog minerala, sadržaj masnog i nemasnog tkiva, uz evaluaciju distribucije masnog tkiva u ti-

jelu. Navedena metoda koristi se pri praćenju bolesnika oboljelih od anoreksije nervoze, Crohnove bolesti, celijakije, cistične fibroze, kod pretilosti i metaboličkog sindroma (13).

DXA u dječjoj i adolescentskoj dobi

Posebnost u primjeni i interpretaciji DXA u dječjoj i adolescentskoj dobi povezana je sa znatnom promjenom

veličine i oblika kostiju tijekom rasta, osobito u pubertetu. DXA-snimanje provodi se kod primarne osteopo-

roze (npr. juvenilna idiopatska osteoporoza, osteogenesis imperfecta), sekundarne osteoporoze (npr. Cushin-gov sindrom, hipertireoza, hipopituitarizam, hipogona-

dizam i različiti poremećaji prehrane) te u djece koja su liječena glukokortikoidima, antiepilepticima ili kemoterapijom (14).

Periferni DXA

DXA-mjerenje moguće je izvršiti i u jednom ili dva apendikularna područja prenosivim uređajima koji se nazivaju „periferni” ili pDXA-uređaji. Snimanje se izvodi u području prsta, podlaktice i petne kosti a rezultati se izražavaju

kao BMD (g/cm²) odnosno T-score i Z-score. Međutim, zbog nedostatka referentnih vrijednosti za usporedbu, takvo snimanje još nije potpuno prihvaćeno kao metoda za praćenje učinka terapije za osteoporozu (15).

Interpretacija denzitometrijskih nalaza

Vrijednosti BMD-a izražavaju se u apsolutnim vrijednostima u g/cm² i kao T-vrijednost koja predstavlja odstupanje rezultata mjerenja od prosječnog vršnog BMD-a, karakterističnog za mladu odraslu populaciju (20 do 25 godina), iskazano u standardnim devijacijama. Prema klasifikaciji SZO-a iz 1994. godine, rezultati koji su u rasponu T-vrijednosti između +1 i -1 predstavljaju normalnu koštanu masu, T-vrijednost između -1 i -2,5 je osteopenija, dok je T-vrijednost \leq -2,5 osteoporoza. Teška osteoporoza je ona

koja je udružena s netraumatskim (niskoenergetskim) prijelomom. Prema smjernicama Međunarodnog društva za kliničku denzitometriju (ISCD, engl. International Society of Clinical Densitometry) u dječjoj i adolescentskoj dobi, u premenopausalnih žena te u muškaraca mlađih od 50 godina preporučuje se interpretacija nalaza korištenjem tzv. Z-vrijednosti (odstupanje rezultata mjerenja od prosječne vrijednosti BMD-a u zdravih osoba iste dobi i spola, iskazano u standardnim devijacijama) (3).

Kvantitativna kompjuterizirana tomografija

Posebnost kvantitativne kompjuterizirane tomografije (QCT od engl. quantitative computed tomography) je u tome što omogućuje trodimenzionalno ili volumetrijsko mjerenje koštane gustoće i prostorno odvajanje trabekularne od kortikalne kosti tijekom analize. Mjeri se regija interesa u području prednjeg dijela trupa kralješka, čime se izbjegne kortikalni, rubni dio kralješka. Nedo-

statak ove metode je znatno veća radijacijska doza nego primjenom drugih apsorpciometrijskih metoda. Kvantitativna kompjuterizirana tomografija visoke rezolucije (HS-QCT) novija je generacija QCT-a kod koje je prostorna rezolucija povećana tako da se mogu analizirati pojedinačne trabekule kosti. Mjerenje se vrši u području radijusa i tibije (16).

Ultrazvučna denzitometrija kosti

Kvantitativna ultrazvučna denzitometrija kosti (QUS od engl. quantitative ultrasound bone densitometry) koristi se ultrazvučnim valovima frekvencije 200 do 1000 kHz, a slabljenje frekvencije pri prolasku kroz kost određene gustoće uspoređuje se s onim koje izaziva sama voda. Mjere-

nje se može izvoditi u području petne kosti, palčane kosti, prsta i tibije. Prednost ove metode jest što nema ionizirajućeg zračenja, pa je prikladna za opetovano mjerenje u epidemiološkim istraživanjima ili u probiru rizične populacije, ali ne i za dijagnozu osteoporoze (17).

Izjava o sukobu interesa

Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

Literatura

1. World Health Organisation. Assessment of fracture risk and its implication to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: WHO; 1994.
2. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Saambrock PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet*. 1999;353:878-82.
3. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive summary of the 2013 ISCD Position Development Conference on Bone Densitometry. *J Clin Densitom*. 2013;16:455-67.
4. Johnston CC, Epstein S. Clinical, biochemical, radiographic, epidemiologic, and economic features of osteoporosis. *Orthop Clin North Am*. 1981;12:559-69.

5. Wahner HW. Comparison of dual-energy x-ray absorptiometry and dual photon absorptiometry for bone mineral measurements of the lumbar spine. *Mayo Clin Proc.* 1988;63:1075-84.
6. Mazess R, Collick B, Trempe J, i sur. Performance evaluation of dual-energy x-ray bone densitometer. *Calcif Tissue Int.* 1989;44:228-32.
7. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA.* 2002;288:1889-97.
8. Bonnick SL. Bone densitometry in clinical practice-application and interpretation. 3. izd. Humana Press, Springer; 2010.
9. Schousboe JT, Wilson KE, Kiel DP. Detection of abdominal aortic calcification with lateral spine imaging using DXA. *J Clin Densitom.* 2006;9:302-8.
10. Lewiecki EM, Laster AJ. Clinical review: Clinical applications of vertebral fracture assessment by dual-energy x-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4215-22.
11. Bousson V, Bergot C, Sutter B, Levitz P, Cortet B; Scientific Committee of the Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses. Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects. *Osteoporos Int.* 2012;23:1489-501.
12. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, i sur. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet.* 1993;341:72-5.
13. Rothney MP, Brychta RJ, Schaefer EV, i sur. Body composition measured by dual-energy x-ray absorptiometry half-body scans in obese adults. *Obesity.* 2009;17:1281-6.
14. Gafni RI, Baron J. Overdiagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA). *J Pediatr.* 2004;144:253-7.
15. Faulkner KG, von Stetten E, Miller P. Discordance in patient classification using T-scores. *J Clin Densitom.* 1999;2:343-50.
16. Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6508-15.
17. Khaw KT, Reeve J, Luben R, i sur. Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus. EPIC-Norfolk prospective population study. *Lancet.* 2004;363:197-202.

Darko Perović
Igor Borić

Specijalna bolnica Sv. Katarina
Zabok ♦ Hrvatska

Dijagnostika i liječenje osteoporotskih prijeloma kralježaka

Diagnostics and treatment of osteoporotic vertebral fractures

Adresa za dopisivanje:
Darko Perović, dr. med.
Specijalna bolnica Sv. Katarina
Bračak 8 ♦ 49210 Zabok ♦ Hrvatska
darko.perovic@svkatarina.hr

Sažetak

Osteoporoza je sistemska bolest skeleta karakterizirana smanjenjem koštane gustoće i oštećenjem mikroarhitekture. Moguća posljedica je osteoporotska vertebralna fraktura (OVF) koja izaziva akutnu ili kroničnu bol, smanjenu pokretljivost, smanjenu kvalitetu života i povećan rizik smrti zbog smanjene mobilnosti i kardiopulmonalne disfunkcije. Kada se OVF manifestira klinički, osnovno je optimalno liječenje boli (OLB). Iako prirodni tijek u većine bolesnika dovodi do smanjenja bolova u prvih nekoliko tjedana, dio bolesnika ima perzistentnu bol i/ili kolaps kralješka. U bolesnika s perzistentnom boli može se primijeniti intraartikularna injekcija kortikosteroida i anestetika u zigapofizne zglobove bolnog segmenta (IAI). U bolesnika s kolapsom kralješka ili perzistentnom boli nakon IAI preporučuje se primijeniti perkutanu vertebroplastiku (PVP) ili perkutanu

balon kifoplastiku (BKP). PVP je minimalno invazivna operacija u kojoj se uz radiološko navođenje u prelomljeni kralježak utiskuje cement. BKP je varijacija iste tehnike u kojoj se prije aplikacije cementa specijalnim balonom stvara šupljina te se cement utiskuje pod manjim tlakom. U kliničkim studijama dokazan je signifikantan učinak PVP-a i BKP-a u poboljšanju kvalitete života i pokretljivosti, kao i smanjenje bolova u komparaciji s OLB-om, ali u komparaciji s metodom IAI učinak nije signifikantan. U nekim studijama uočeno je smanjenje mortaliteta nakon PVP-a i BKP-a, ali zbog lošeg dizajna studija taj učinak nije siguran. U skupini bolesnika s neurološkim deficitom primjenjuju se otvorene kirurške tehnike za zbrinjavanje različitih oblika prijeloma i deformiteta s dugotrajno dobrim kliničkim i radiološkim rezultatima.

Ključne riječi

osteoporoza; osteoporotski prijelom kralješka; anesteziranje zigapofiznih zglobova; vertebroplastika; kifoplastika

Summary

Osteoporosis is a systemic skeletal disease characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of

bone tissue, with vertebral compressive fractures (VCFs) that may occur as a consequence. Vertebral compression

fractures (VCFs) can lead to severe acute and chronic pain, impaired mobility, reduced quality of life and an increased risk of mortality due to decreased mobility and pulmonary dysfunction. When painful VCFs do come to clinical attention, they are typically treated with optimal pain management (OPM). Although the natural course of pain due to vertebral fractures decreases within the first weeks in the majority of patients, a number of them remain with persistent pain and/or ongoing vertebral collapse. Facet joint injections are an emerging procedure as possible treatment for a subgroup of patients with persistent pain after VCFs. In case of vertebral collapse or persistent pain after facet joint injections, patients have to be treated with percutaneous vertebroplasty (PVP) or percutaneous balloon kyphoplasty (BKP). PVP is a min-

imally invasive surgical procedure in which bone cement is injected into a fractured vertebra under radiological guidance using fluoroscopy. BKP is a variation of this approach, in which an inflatable balloon tamp is placed in the collapsed vertebra prior to cement injection, in order to create a cavity allowing low pressure injection. For people with painful osteoporotic VCFs refractory to analgesic treatment, PVP and BKP perform significantly better in unblinded trials than OPM in terms of improving quality of life and reducing pain and disability. It is possible that BKP and PVP may lead to reductions in mortality. In small subgroup of patients with neurological injury related to an osteoporotic fracture, different open surgical techniques were used to suit different fracture patterns, with good clinical and radiological results.

Keywords

osteoporosis; vertebral compressive fractures; facet joint injection; percutaneous vertebroplasty; percutaneous balloon kyphoplasty

Uvod

Osteoporoza je sistemska bolest koštanog sustava karakterizirana smanjenom gustoćom kosti i poremećajem arhitekture kosti koji rezultira krhkošću kostiju i njihovom podložnošću prijelomu (1). Klinička važnost osteoporoze ne očituje se u smanjenoj koštanoj masi nego u mogućoj posljedici toga smanjenja – frakturi. Osim primarne osteoporoze koja se javlja u starodobnoj populaciji i že-

na u postmenopauzi, danas je sve učestalija sekundarna osteoporoza u hipotireozu, ekstremnom mršavljenju i kod dugotrajne primjene kortikosteroida (2). Najčešća fraktura u osteoporozi je osteoporotska vertebralna fraktura (OVF), a dva puta je češća od osteoporotskog prijeloma regije kuka. Uzrok prijeloma može biti pad s niske razine ili čak sagibanje i podizanje predmeta (3).

Kliničke manifestacije OVF-a

Dijagnostiku OVF-a otežava činjenica da se samo 1/3 manifestira klinički, dok se ostale 2/3 bolesnika prepoznaju samo radiološkog dijagnozom starih i većinom saniranih prijeloma. Neki autori nalaze da je samo 10 % radiološki verificiranih OVF-a razlog za hospitalizaciju (3, 4). Vodeći simptom OVF-a je bol duž leđa koja se pojačava podizanjem i kretanjem a smanjuje ležanjem, uz ponekad i radikularnu iritaciju. Bol je najčešće akutna i traje 4 do 6 tjedana. Ako postane kronična, u većine bolesnika postupno se smanjuje do šest mjeseci, dok u suprotnom ostaje iste razine i nakon 24 mjeseca (5).

Kao posljedica neadekvatno sanirane boli, nastupa smanjena pokretljivost i smanjena samostalnosti bolesnika u dnevnim potrebama (6). U psihosocijalnom smislu OVF

dovodi do smanjenja kvalitete života, do straha, depresije, gubitka samopoštovanja i povlačenja iz društvenih zbivanja. Osim tih direktnih posljedica, OVF povećava rizik za novi prijelom zbog imobilnosti i progresije osteoporoze (7). Isto tako, povećava se mortalitet, a razlog je pulmonalna disfunkcija i gastrointestinalni dismotilitet, ali i komplikacije dugotrajnog uzimanja opijata, kao respiratorna depresija, anoreksija i opstipacija (8).

Sve navedene posljedice prijeloma dovode do povećanja broja posjeta liječniku obiteljske medicine i specijalistima te, uz dugotrajno liječenje, znatnog povećanja troškova liječenja tih bolesnika. Stoga je brzo prepoznavanje i adekvatno liječenje OVF-a cilj svakog zdravstvenog sustava.

Radiološka dijagnostika

Osnovna dijagnostička metoda prepoznavanja OVF-a je standardni RTG. Iako postoje različiti kriteriji za ocjenu težine prijeloma, najšire je prihvaćena semikvantitativna tehnika koju je opisao Genantu sa suradnicima (9).

Prema promjeni tijela kralješka, OVF se klasificira kao normalan (stupanj 0); blagi deformitet (redukcija površine 10–20 %, stupanj 1); srednji deformitet (redukcija površine 20–40 %, stupanj 2) i teški deformitet (reduk-

cija površine > 40 %, stupanj 3). Dalja dijagnostika korištenjem RTG-a su ciljane snimke OVF u ležećem i stojećem položaju koje mogu pokazati promjenu vertebralne kifoze i do 20 % što je promjena kifoze veća to je veća dinamičnost frakture, a prognostički to znači sporiju sanaciju prijeloma konzervativnim liječenjem (10). Na standardnom RTG-u treba uočiti i znak intravertebralne pukotine koja se obično nalazi u anterosuperiornom kutu. Ovaj znak se smatrao pokazateljem aseptičke nekroze (Kummelova bolest), dok su noviji radovi pokazali da je to zapravo pseudoartroza (11, 12).

Kod višebrojnih prijeloma standardnim RTG-om nije moguće odrediti starost prijeloma i stupanj sanacije, a što je bitan čimbenik u određivanju načina liječenja. Tada se koristi metoda oslikavanja magnetskom rezonancijom (MR). Moguće je multiplanarno prikazati kralježnicu u svim segmentima te napraviti snimak cijele kralježnice s tehničkim nazivom „whole spine” na ko-

jem je moguće odrediti sagitalni balans. Osim toga, MR kralježnice nezamjenjiva je u prepoznavanju posttraumatskog suženja spinalnog kanala, zatim razlikovanju OVF-a od primarnih tumora, metastatskih prijeloma i infektivnih bolesti kralježnice (13). Dodavanjem paramagnetskog sredstva – Gadoliniuma, povećava se sigurnost razlikovanja OVF-a od malignih promjena. Posebna STIR-sekvencija (engl. short tau inversion recovery sequence) je prikaz MR-a koji umanjuje signal masti, a naglašava signal vode i ključna je u prepoznavanju svježeg prijeloma (14).

Kompjutorizirana tomografija (CT) se rjeđe koristi u dijagnostici OVF, a gotovo je nezaobilazna kod dijagnostike primarno nestabilnih prijeloma kod ozljede „zdrave” kosti. U osteoporotski promijenjenoj kralježnici CT ima bitnu ulogu u predoperacijskom planiranju kod OVF-a s fiksiranim deformitetom i suženjem spinalnog kanala, te kod kontraindikacije za provođenjem MR-a.

Konzervativno liječenje osteoporotskih prijeloma kralježnice

Početak liječenja OVF-a je optimalno liječenje boli (OLB). Ono sadrži poštudne mjere i supinacijski položaj jedan do dva tjedna, zatim oralnu primjenu analgetika tipa paracetamola, primjenu opijata (tramadol i derivati morfina) te nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL) (15). Kalcitonin je u nekim studijama pokazao ne samo antiosteoporotski nego i analgetski učinak (16). Dodatni učinak u liječenju boli daje primjena rigidnih ortoza ne duže od šest do osam tjedana. Dodavanje antiosteoporotskih lijekova bitno je u prevenciji nove OVF. Na raspolaganju su bifosfonati, selektivni stimulatori estrogenih recepto-

ra, kalcitonin i teriparatid, uz dodatak vitamina D i kalcija. Teriparatid se sve češće primjenjuje u liječenju akutnih prijeloma i u prevenciji novih OVF (17, 18). Fizikalna terapija ima ulogu u sekundarnoj prevenciji osteoporoze. Općenito, OLB je efikasno u 2/3 bolesnika s OVF-om. Potencijalni rizici takvog liječenja su posljedica imobilnosti: pneumonija, duboka venska tromboza, nuspojave analgetika, kao što su kognitivne smetnje, mučnine i povraćanje, opstipacija, gastritis i želučani ulkus. Ležanje povećava stupanja osteoporoze, a primjena ortoza je često problematična u osoba starije dobi (19).

Minimalno invazivno liječenje

Kod upornih bolova unatoč OLB-u osteoporotske vertebralne frakture, preporučuje se liječenje minimalno invazivnim zahvatima. Najmanje invazivna je intraartikularna primjena kortikosteroida (metilprednolol, triamcinolon) i lokalnog anestetika (2 % lidokain, 0,5 % bupivacain), koja smanjuje bol u 1/3 bolesnika s neuspješnim OLB-om (20). Taj zahvat se provodi u specijalno opremljenoj dvorani za vertebralne intervencije (procedure) uz navigaciju C-lukom i na principu dnevne bolnice. Iako je to liječenje efikasno u manjeg broja bolesnika s bolnom OVF, ipak može otkloniti potrebu za invazivnijim zahvatom vertebralne augmentacije.

Tehnike vertebralne augmentacije su minimalno invazivne operacije koje imaju za cilj povećati stabilnost kralješka te pokušati vratiti visinu i normalan oblik trupa kralješka. Danas se te tehnike dijele u tri skupine: perkutana vertebroplastika (PVP), balon kifoplastika (BKP) i stentoplastika (PSP). Zbog anatomske odnose, te se tehnike primjenjuju od kralješka T5 do S1.

Perkutana vertebroplastika je tehnički najjednostavniji zahvat iz ove skupine, u kojem se koštani cement (polimetilmetakrilat, hidroksiapatit ili kalcijev fosfat) preko uske kanile utiskuje pod tlakom u frakturirani kralježak. Jeftiniji cement niskog viskoziteta se danas gotovo redovito zamjenjuje cementom visokog viskoziteta kojim se smanjuje rizik izlaska cementa. U zahvatu se kanile 11 i 13 G pod kontrolom RTG C-luka postavljaju transpedikularno ili ekstrapedikularno u trup kralješka uobičajeno uz lokalnu anesteziju i analgosedaciju. Ako se zahvat provodi na više kralježaka, koristi se opća intubacijska anestezija. Prosječno trajanje zahvata je 45 do 60 minuta, a povećava se brojem augmentiranih kralježaka (19, 21). Najčešća komplikacija je izlazak cementa u meke česti lateralno od trupa kralješka, u intervertebralni disk, u spinalni kanal i u venski epiduralni ili paraspinalni sustav s mogućom plućnom embolijom. Unatoč čestom izlasku cementa (navodi se velika varijabilnost učestalosti tog događaja, 10 do 60 %) izuzetno su rijetke opa-

sne komplikacije kao plućna embolija (21). Sljedeća često spominjana komplikacija je prijelom susjednog kralješka nakon PVP-a. Noviji radovi potvrđuju korelaciju učestalosti nove VCF sa starijom dobi (iznad 75 godina), hip T-score < -2,5 i izostavljanje medikamentne terapije osteoporoze (22, 23). Sukladno svemu navedenom PVP je efikasna metoda liječenja za prijelome tipa Genant 1 i 2 s rijetkim opasnim komplikacijama. Starost prijeloma ne utječe na efikasnost liječenja, ali kao i prijelomi tipa Genant 3, povećava rizik za izlazak cementa.

Perkutana balon-kifoplastika je varijanta PVP-a u kojoj se napuhavanjem balona napravi šupljina u trupu kralješka i postigne stanovita repozicija prijeloma, nakon čega se balon ispuše, te konačno šupljinu ispuni koštanim cementom uz utiskivanje pod umjerenim tlakom. Vodeća prednost ove tehnike je stvaranje šupljine u koju se cement može utisnuti pod nižim tlakom, što smanjuje

rizik izlaska cementa (19, 24). Zahvat se provodi u lokalnoj anesteziji uz analgesiaciju. Primjena teriparatida s BKP-om kod multiplih OVF-a daje povećanje vjerojatnosti cijeljenja tih prijeloma i sprečava rizik budućih prijeloma (25). Efikasnost liječenje s BKP-om je bolja kod starijeg prijeloma, a preporučena je kod prijeloma tipa Genant 3, gdje PVP nije primjenjiv. U ranijim radovima dokazano smanjenje mortaliteta u bolesnika s OVF-om i tretmanom PVP-om i BKP-om danas se stavlja pod upitnik zbog lošeg dizajna tih studija (26).

Perkutana stentoplastika je najnovija tehnika restoracije visine trupa kralješka i povećanja stabilnosti kralješka. U ovoj tehnici se transpedikularnim pristupom u trup kralješka postavi cilindrični metalni stent uskog promjera, koji se zatim napuhavanjem balona ili specijalnim instrumentom proširi i tako zadrži visinu trupa kralješka. Naknadno se šupljina stenta ispuni koštanim cementom (27).

Otvorena repozicija i unutarnja fiksacija

Kod OVF-a kod kojih je narušen integritet stražnjeg zida i postoji suženje spinalnog kanala, primjena vertebralne augmentacije može dovesti do epiduralnog prodora cementa i neželjene neurološke komplikacije. Tada se primjenjuju operacije dekompresije u kombinaciji s otvorenom vertebroplastikom ili unutarnjom fiksacijom. Ako se OVF sanira uz znatan deformitet (kifoza lumbalno > 20 st., kifoza torakalno > 30 st.) tada je potrebna operacija osteotomije, rekonstrukcije i unutarnje fiksacije. Veličina dekompresije se prilagođava veličini posttraumatske stenoze, a fiksacija može biti dorzalna i ventralna (28). Za odluku kada i koju vrstu stabilizacije OVF-a

primijeniti, od pomoći su kliničke podjele bazirane na iskustvu i zabilježenom ishodu. Tako je Heini preporučio podjelu na: a) akutni monovertebralni prijelom; b) prijelomi s perzistentnim instabilitetom - pseudoartroza; c) multiple OVF s progresivnim gubitkom balansa; d) OVF sa suženjem kanala i kompresijom kralježničke moždine i/ili korijena kaude ekvine (29). U skupini a, b i c moguće je liječenje s PVP-om i BKP-om. U skupini d optimalno liječenje je operacija otvorene repozicije i unutarnje fiksacije u općoj intubacijskoj anesteziji. Ti zahvati opterećeni su sljedećim komplikacijama: krvarenje, lezija dure i likvoreja, infekcija rane i klimavost implantata.

Izjava o sukobu interesa

Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

Literatura

1. Glaser DL, Kaplan FS. Osteoporosis. Definition and clinical presentation. *Spine*. 1997;22(Supl 24):12-16.
2. Melton LJ. Epidemiology of spinal osteoporosis. *Spine*. 1997;22(Supl 24):2-11.
3. Cummings SR, Melton LJ 3rd. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002;359:1761-2.
4. Ross PD. Clinical consequences of vertebral fractures. *Am J Med*. 1997;103(Supl 1):30-42.
5. Klazen CA, Verhaar HJ, Lohle PN, i sur. Clinical course of pain in acute osteoporotic vertebral compression fracture. *J Vascular Interv Radiol*. 2010;21:1405-9.
6. Lyles KW, Gold DT, Shipp KM, Pieper CF, Martinez S, Mulhausen PL. Association of osteoporotic vertebral compression fractures with impaired functional status. *Am J Med*. 1993;94:595-601.
7. Holroyd C, Cooper C, Dennison E. Epidemiology of osteoporosis. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22:671-8.
8. van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HGM, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone*. 2001;29:517-22.
9. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993;8:1137-48.
10. McKiernan F, Jensen R, Faciszewski T. The dynamic mobility of vertebral compression fractures. *J Bone Miner Res*. 2003;18:24-9.
11. McKiernan F, Faciszewski T. Intravertebral cleft in osteoporotic vertebral compression fractures. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1414-9.

12. Pappou I, Papadopoulos EC, Swanson AN, Cammisa FP, Girardi FP. Osteoporotic vertebral fractures and collapse with intravertebral vacuum sign (Kummel's disease). *Orthopedics*. 2008;31:61-6.
13. Rupp RE, Ebraheim NA, Coombs RJ. Magnetic resonance imaging differentiation of compression spine fractures or vertebral lesions caused by osteoporosis or tumor. *Spine*. 1995;20:2499-504.
14. Baur A, Stähler A, Brüning R, i sur. Diffusion-weighted MR imaging of bone marrow: differentiation of benign versus pathologic compression fractures. *Radiology*. 1998;207:349-56.
15. Prather H, Hunt D, Watson JO, Gilula LA. Conservative care for patients with osteoporotic vertebral compression fractures. *Phys Med Rehabil Clin North Am*. 2007;18:577-91.
16. Maksymowych WP. Managing acute osteoporotic vertebral fractures with calcitonin. *Can Fam Physician*. 1998;44:2160-6.
17. Watts NB, Miller PD, Kohlmeier LA, i sur. Vertebral fracture risk is reduced in women who lose femoral neck bone mineral density with teriparatide treatment. *J Bone Miner Res*. 2009;24:1125-31.
18. Tseng YY, Su C-H, Lui T-N, i sur. Prospective comparison of the therapeutic effect of teriparatide with that of combined vertebroplasty with antiresorptive agents for the treatment of new-onset adjacent vertebra compression fracture after percutaneous vertebroplasty. *Osteoporos Int*. 2012;23:1613-22.
19. Stevenson M, Gomersall T, Lloyd JM, i sur. Percutaneous vertebroplasty and percutaneous balloon kyphoplasty for the treatment of osteoporotic vertebral fractures: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2014;18:1-290.
20. Wilson DJ, Owen S, Corkill RA. Facet joint injections as a means of reducing the need for vertebroplasty in insufficiency fractures of the spine. *Eur Radiol*. 2011;21:1772-8.
21. Kondo KL. Osteoporotic vertebral compression fractures and vertebral augmentation. *Semin Intervent Radiol*. 2008;25:413-24.
22. Idolazzi L, Rossini M, Piovan E. Vertebroplasty: risk and determinants of secondary vertebral fracture in patients. *Osteoporos Int*. 2010;21(Supl 1):S359-60.
23. Tseng YY, Su C-H, Lui T-N, i sur. Prospective comparison of the therapeutic effect of teriparatide with that of combined vertebroplasty with antiresorptive agents for the treatment of new-onset adjacent vertebra compression fracture after percutaneous vertebroplasty. *Osteoporos Int*. 2012;23:1613-22.
24. Kim DH, Vaccaro AR. Osteoporotic compression fractures of the spine; current options and considerations for treatment. *Spine J*. 2006;6:479-87.
25. Tu PH, Liu ZH, Lee ST, i sur. Treatment of repeated and multiple new-onset osteoporotic vertebral compression fractures with teriparatide. *J Clin Neurosci*. 2012;19:532-5.
26. Edidin AA, Ong KL, Lau E, Kurtz SM. Mortality risk for operated and nonoperated vertebral fracture patients in the medicare population. *J Bone Miner Res*. 2011;26:1617-26.
27. Ender SA, Wetterau E, Ender M, Kühn JP, Merk HR, Kayser R. Percutaneous stabilization system Osseofix for treatment of osteoporotic vertebral compression fractures - clinical and radiological results after 12 months. *PLoS One*. 2013;26:8(6):e65119.
28. Patil S, Rawall S, Singh D. Surgical patterns in osteoporotic vertebral compression fractures. *Eur Spine J*. 2013;22:883-91.
29. Heini PF. The current treatment-a survey of osteoporotic fracture treatment. Osteoporotic spine fractures: the spine surgeon's perspective. *Osteoporos Int*. 2005;16(Supl 2):S85-92.

Nadica Laktašić-Žerjavić

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

Uloga vitamina D i kalcija u liječenju osteoporoze

The role of vitamin D and calcium in the management of osteoporosis

Adresa za dopisivanje:

prim. dr. sc. Nadica Laktašić-Žerjavić, dr. med.

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12 • 10000 Zagreb • Hrvatska
nadica_laktasic@yahoo.com

Sažetak

Članak daje pregled spoznaja o dva važna nositelja zdravlja kosti, kalciju i vitaminu D. Navedene su preporuke o

dijetalnom unosu i nadomjestcima kalcija i vitamina D u prevenciji i liječenju osteoporoze.

Ključne riječi

vitamin D; preparati kalcija; nadomjestci u prehrani; osteoporoza; pad; primarna prevencija

Summary

This paper reviews two cornerstones of bone health: calcium and vitamin D. Recent recommendations on dietary

intake and supplementation of calcium and vitamin D for prevention and treatment of osteoporosis are given.

Keywords

vitamin D; calcium compounds; dietary supplements; osteoporosis; accidental falls; primary prevention

Uvod

Dostatan dnevni unos kalcija i osiguranje dobrog statusa vitamina D u tijelu predstavljaju zdravi način života za kost, zajedno s vježbanjem i prestankom pušenja. Nedostatak vitamina D i nedostatan unos kalcija smatraju se čimbenicima koji pridonose razvoju osteoporoze i frakture (1). Nadoknada kalcija i vitamina D opće su prihvaćene mjere prevencije i osnovnog liječenja osteoporoze te temelj učinkovitosti ciljanog medikamentoznog lije-

čenja (1). Možemo reći da su smjernice brojnih stručnih društava i organizacija koje se bave osteoporozom jednoglasne u tom stavu, uz neke razlike u preporučenim dnevnim dozama. Temeljni cilj liječenja osteoporoze jest prevencija prijeloma, a osnovni čimbenici rizika za prijelom su smanjena mineralna gustoća kosti (BMD, engl. bone mineral density) i pad. Nesporno je da nutritivni deficit kalcija i/ili vitamina D predstavlja čimbenik rizi-

ka ubrzanog gubitka kosti, a nedostatak vitamina D jedan je od čimbenika rizika za pad i za razvoj sarkopenije. Sarkopenija je sindrom karakteriziran progresivnim i generaliziranim gubitkom mišićne mase i snage u starijoj

životnoj dobi, koja se povezuje s povećanim rizikom od smanjene tjelesne sposobnosti, smanjene kvalitete života, i smrti. Sarkopenija predstavlja i čimbenik rizika za pad, a time posredno i za prijelom (2, 3).

Vitamin D

Metabolizam i status vitamina D u tijelu

Vitamin D važan je u očuvanju zdravlja kosti. Iako se ova tvrdnja danas čini posve jasnom, ta je spoznaja stara tek stotinjak godina, odnosno tek je početkom 20. stoljeća otkriveno dvostruko podrijetlo vitamina D (endogeno, sintezom u koži, i egzogeno, unosom hrane) i spoznat je ljekovit učinak sunčanja, tj. izlaganja ultraljubičastim (UV) zrakama u liječenju rahitisa (4). Metabolizam vitamina D uključuje 41 metabolit (2, 5). Hranom unosimo vitamin D2 - ergokalciferol, koji je biljnog podrijetla, i vitamin D3 - kolekalciferol, koji je životinjskog podrijetla (masna riba). Iz hrane se vitamin D apsorbira putem hilomikrona u limfu i potom ulazi u cirkulaciju. Glavni izvor vitamina D je endogena sinteza vitamina D3 u koži (80 do 90 % potrebne količine vitamina D). Pod utjecajem UV-B zračenja, fotokemijskom reakcijom iz prekursora 7-dehidrokolesterola (7DHC - provitamin D3) nastaje prekokalciferol (previtamin D3). Termalnom izomerizacijom u koži iz previtamina D3 nastaje vitamin D3 (kolekalciferol), koji ulazi u cirkulaciju. Dio u koži stvorenog vitamina D3 pohranjuje se u masnom tkivu za kasniju uporabu. Endogeni i egzogeni vitamin D metaboliziraju se na isti način, a u cirkulaciji se transportiraju vezani uz DBP (engl. vitamin D binding protein), koji je protein plazme sličan albuminu. Prva hidroksilacija nije ničim ograničena, a zbiva se u jetri vezano uz citokrom P450 na atomu C-25 pod djelovanjem mitohondrijskog enzima 25-hidroksilaze u 25(OH)D (25-hidroksivitamin D), koji predstavlja glavni cirkulirajući oblik vitamina D. Kada govorimo o vitaminu D, mislimo upravo na 25(OH)D. On odražava status vitamina D u tijelu jer mu je poluživot u plazmi 15 dana i njegova koncentracija korelira s pojavnošću sekundarnog hiperparatiroidizma, rahitisa i osteomalacije. Druga hidroksilacija događa se u bubregu na atomu C-1, pod djelovanjem mitohondrijskog enzima 1 α -hidroksilaze u 1,25(OH)₂D (1,25-dihidroksivitamin D). On predstavlja aktivni oblik vitamina D tj. hormon D. Poluživot u plazmi mu iznosi 15 sati. Njegovo stvaranje potiče PTH (paratiroidni hormon), a koče ioni kalcija (Ca²⁺) i sami 1,25(OH)₂D preko kočenja sinteze PTH i aktivnosti 1 α -hidroksilaze. Inaktivira se u bubregu, tako da ga enzim 24-hidroksilaza pretvara u inaktivni 24,25(OH)₂D (24,25-dihidroksivitamin D) koji je topljiv u vodi i izlučuje se urinom. Slika 1. prikazuje metabolizam vitamina D. Hormon D u tkivima djeluje vežući se za receptor vitamina D (VDR) u stanici, koji je gotovo ubikvitarno prisutan u organiz-

mu, što mu daje obilježja pravog steroidnog hormona i upućuje na to da njegova uloga nije ograničena samo na metabolizam kalcija (6). Nedostatak vitamina D ovisno o težini klasificira kao insuficijencija ili deficijencija. U određivanju granične vrijednosti koncentracije vitamina D presudnu ulogu imala je utvrđena jasna i obrnuta povezanost između koncentracije vitamina D i PTH. Serumska koncentracija PTH pada kako raste serumska koncentracija 25(OH)D, a stabilizira se kada je koncentracija 25(OH)D oko 75 nmol/L (30 ng/ml). Stoga se suficijentnom ili dostatnom koncentracijom vitamina D (25(OH)D) smatra koncentracija \geq 75 nmol/L (30 ng/ml). Koncentracije između 50 i 75 nmol/L (20 do 30 ng/ml) smatraju se nedostatkom (insuficijencijom) vitamina D. Vrijednosti 25(OH)D < 50 nmol/L smatraju se deficitom vitamina D i imaju jasan negativan učinak na kost. Vrijednosti 25(OH)D < 30 nmol/L smatraju se teškim deficitom vitamina D, dok vrijednosti 25(OH)D < 20 nmol/L uzrokuju ozbiljan poremećaj metabolizma kosti (rahitis ili osteomalaciju) i miopatiju D (7, 8, 9).

Biokemijski pokazatelji u hipovitaminozu D

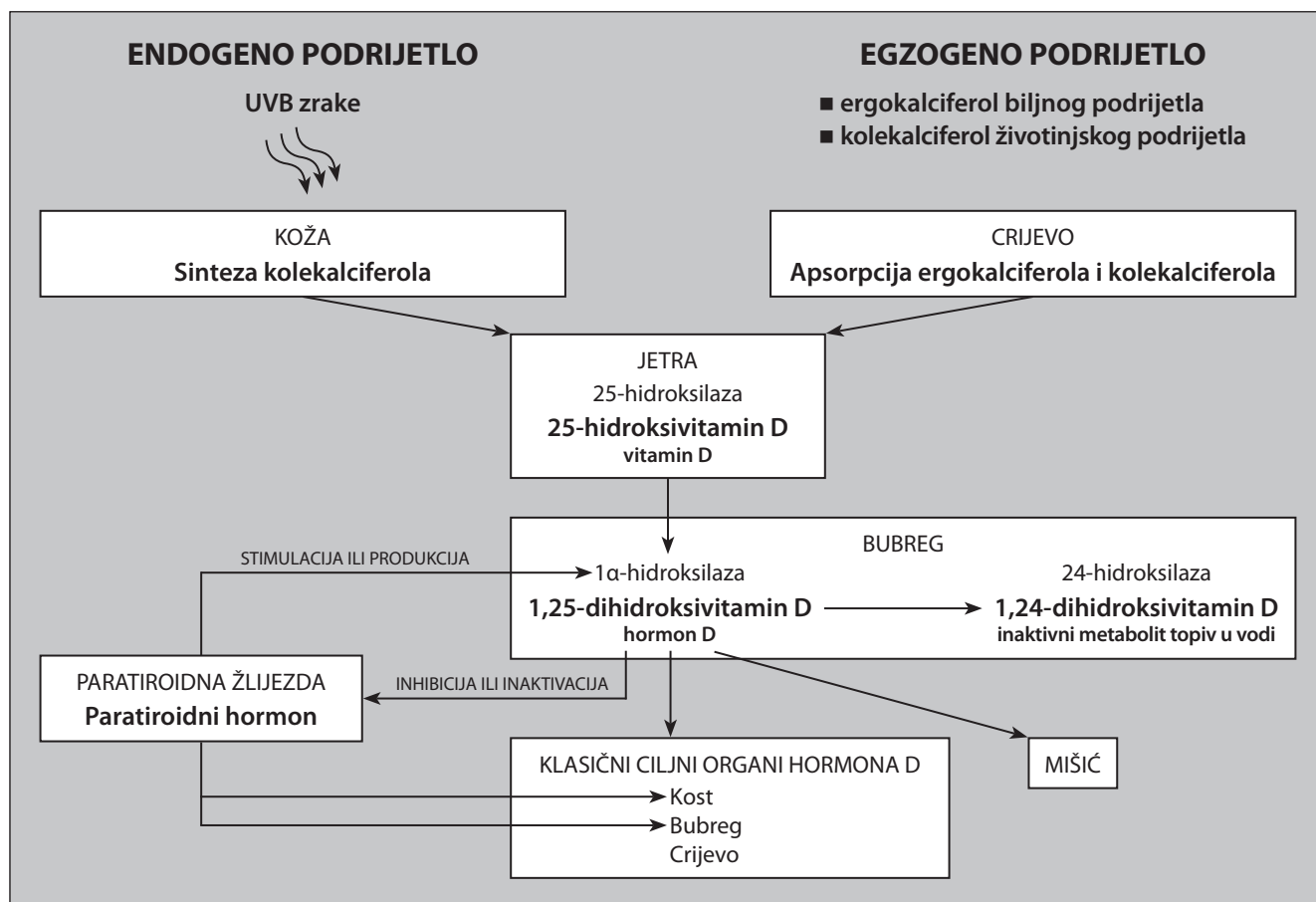
Negativan utjecaj neadekvatne koncentracije vitamina D na kost direktna je posljedica nedostatne apsorpcije kalcija u crijevu uslijed nedostatka hormona D (1,25(OH)₂D). Hipokalcemija ili tendencija hipokalcemiji uzrokuje porast PTH, što rezultira aktivacijom osteoklasta i ubrzanom resorpcijom i pregradnjom kosti s ciljem održanja normokalcemije pri čemu se prije svega gubi kortikalna kost. Obilježja hipovitaminoze D su sekundarni hiperparatiroidizam uz nisku vrijednost serumskog 25(OH)D, nisko normalan ili snižen serumski kalcij i snižen serumski fosfor. Hipofosfatemija je izražena i javlja se prije hipokalcemije, a nastaje zbog smanjene apsorpcije fosfata u crijevu, koja prati smanjenu apsorpciju kalcija, te zbog pojačanog izlučivanja fosfata bubrezima, što je posljedica direktnog utjecaja PTH na bubreg. S druge strane PTH zaustavlja kalcij u bubrezima, stoga hipofosfatemija obično prethodi hipokalcemiji. Uslijed PTH-om posredovane aktivacije osteoklasta povišeni su i markeri koštane pregradnje. Da bi se osiguralo zdravlje kosti (odnosno spriječio pad BMD-a), potrebna je koncentracija 25(OH)D od najmanje 50 nmol/L (2, 10).

Biološki učinci hormona D na ciljna tkiva važna u prevenciji i liječenju osteoporoze, prijeloma i pada

Aktivnost hormona D ostvaruje se preko genomskog i negenomskog učinka. Negenomski učinak nastaje veza-

Slika 1. Metabolizam vitamina D

Figure 1. Vitamin D metabolism



njem za membranski VDR i očituje se brzo, već unutar nekoliko minuta, a dovodi do aktivacije intracelularnih enzima ili ionskih kanala modulirajući aktivnost stanice. Genomski učinak ostvaruje se sporo preko vezanja na visok ospecifični VDR u jezgri stanice, što u konačnici dovodi do moduliranja aktivnosti na vitamin D osjetljivog gena i time moduliranja sinteze njime regulirane bjelančevine, tj. događa *de novo* sinteza proteina pod utjecajem hormona D (6, 11).

Biološko djelovanje hormona D u crijevu ostvaruje se genomskim učinkom. Intestinalna apsorpcija kalcija važan je proces u homeostazi Ca^{2+} i odvija se najvećim dijelom u tankom crijevu (uglavnom ileumu), dvojako aktivnim transcelularnim transportom koji je u uglavnom reguliran hormonom D i pasivnim paracelularnim transportom. Posljednji ovisi o koncentracijskom i električnom gradijentu kroz epitel, nesaturacijski je i predominantan je kod adekvatnog unosa kalcija hranom, a njime se apsorbira najviše 10 do 15 % unesena kalcija (12). U aktivnom transcelularnom transportu hormon D, vežući se za nuklearni VDR crijevne epitelne stanice, dovodi do pojačane ekspresije bjelančevina esencijalnih u transcelularnom transportu kalcija. Hormon D potičući aktivni transport povećava pri određenom unosu kalcija efikasnost apsorpcije kalcija, odnosno ona raste s porastom koncentracije 25(OH)D do 80 nmol/L (2, 12, 13, 14). Za

efikasnu apsorpciju kalcija potreban je i dobar status vitamina D u tijelu i dostatan unos kalcija prehranom i/ili suplementima. Kod niskog unosa kalcija ukupna količina apsorbiranog kalcija je niska neovisno o statusu vitamina D, iako efikasnost apsorpcije raste s porastom koncentracije vitamina D. Gotovo je nemoguće ostvariti dovoljnu apsorpciju kalcija bez aktivne apsorpcije posredovane hormonom D, čak i pri vrlo visokom dnevnom unosu kalcija od nekoliko grama (13).

Biološko djelovanje hormona D na kost ostvaruje se genomskim učinkom. Kod nedostatnog unosa kalcija tj. u uvjetima niske vrijednosti Ca^{2+} u krvi, vrši se primarna funkcija hormona D u održavanju kalcemije, odnosno hormon D potiče diferencijaciju, sazrijevanje i aktivnost osteoklasta preko RANK/RANKL-signalizacije koja se smatra esencijalnom u osteoklastogenezi, dovodeći do razgradnje kosti te oslobađanja Ca^{2+} i HPO_4^{2-} u krv (15, 16).

Biološko djelovanje hormona D na mišić ostvaruje se genomski i negenomski. Negenomski učinak nastaje preko vezanja za membranski receptor i ostvaruje se brzo, već unutar nekoliko sekundi ili minuta, ubrzavajući transport Ca^{2+} i raspoloživu količinu Ca^{2+} za kontrakciju mišića. Genomski učinak hormona D u mišiću ostvaruje se preko visoko specifičnog VDR-a u stanici koji pokazuje genski polimorfizam i odgovoran je za dugotrajne

strukturne promjene u mišiću. VDR je prisutan na mišićnim vlaknima tipa II, a kod deficita vitamina D dolazi do atrofije mišićnih vlakana upravo tipa II, koja se brzo aktiviraju i odgovorna su za brzinu i snagu mišićne kontrakcije, a prva se aktiviraju pri padu (17, - 19).

Prevalencija nedostatka vitamina D i uzroci

Brojne studije pokazuju da je nedostatak vitamina D prisutan u cijelom svijetu, u raznim populacijama ispitanika, što predstavlja važan javno-zdravstveni problem (20, 21). Najveća prevalencija teškog deficita vitamina D (izražena kao koncentracija $25(\text{OH})\text{D} < 25 \text{ nmol/L}$) zabilježena je na području Južne Azije i na Srednjem istoku što je vjerojatno kulturološki uvjetovano smanjenim izlaganjem kože suncu (22, 23). Na području Europe najveća prevalencija nedostatka vitamina D zabilježena je na jugu (23, - 25). U Hrvatskoj je utvrđena visoka prevalencija nedostatka vitamina D u žena u postmenopauzi koje su se liječile od osteoporoze (79 % žena $25(\text{OH})\text{D} < 75 \text{ nmol/L}$; 75 % žena $25(\text{OH})\text{D} < 50 \text{ nmol/L}$) (26). Slična i vrlo visoka prevalencija različitih stupnjeva nedostatka vitamina D zabilježena je i u hrvatskih žena u postmenopauzi koje se nisu liječile od osteoporoze (92 % žena $25(\text{OH})\text{D} < 75 \text{ nmol/L}$; 63 % žena $25(\text{OH})\text{D} < 50 \text{ nmol/L}$, 14 % žena $25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ nmol/L}$; prosječna koncentracija $25(\text{OH})\text{D} 46,94 (\pm 16,77) \text{ nmol/L}$) (27). Utvrđeni status vitamina D u hrvatskih žena u postmenopauzi lošiji je nego u većini europskih zemalja (25). Dodatno zabrinjava činjenica da gotovo tri četvrtine hrvatskih žena u postmenopauzi ima koncentraciju vitamina D ispod one koja se smatra minimalnom za očuvanje zdravlja kosti, tj. manju od 50 nmol/L .

Starija životna dob, ženski spol, tamnija koža, manje izlaganje kože suncu i loše prehrambene navike, uz nepostojanje obogaćivanja hrane vitaminom D, predstavljaju glavne čimbenike povezane s nedostatkom vitamina D (7, 22, 23). Stvaranje vitamina D u koži pri izlaganju UVB-zrakama prije svega ovisi o kutu zenitnog pada sunčevih zraka tj. o zemljopisnoj širini i godišnjem dobu, a ne samo o dobu dana. Na području zemljopisnih širina iznad 35° sjeverne i južne (Hrvatska je smještena između 42° i 46° sjeverne zemljopisne širine) proizvodi se vrlo malo vitamina D u koži od 10. do 3. mjeseca u godini, bez obzira na izlaganje kože suncu. Stoga koncentracija vitamina D pokazuje sezonske varijacije. Najniža je u kasnu zimu i rano proljeće, a najviša u ljeto i ranu jesen (27, 28). Starenjem koža postaje sve tanja i ima manje prekursora vitamina D, čime se smanjuje kapacitet stvaranja vitamina D u koži. Također, starije osobe se manje kreću i manje izlažu kožu suncu. Stoga najniže izmjerene koncentracije vitamina D nalazimo upravo u starijih institucionalno smještenih osoba (29). Bubrežno zatajenje ima negativan utjecaj na drugu hidrosilaciju u bubregu i stvaranje hormona D, što se bilježi već pri smanjenju klirensa kreatinina ispod 65 ml/min

(30). Pretilost je također prepoznata kao nezavisni rizični čimbenik za nedostatak vitamina D. Glavni razlog je smanjena bioraspoloživost, prije svega u koži sintetiziranog vitamina D, zbog pohrane u masnom tkivu. Manje važan dodatni razlog je smanjena pokretljivost pretilih osoba i smanjeno izlaganje suncu (28, 31, 32, 33). Neke bolesti i lijekovi također se povezuju s većom učestalosti deficita vitamina D (2). Koncentraciju vitamina D u krvi nije potrebno rutinski odrediti u svih bolesnika, već samo u onih koji su pod rizikom težeg nedostatka vitamina D, kao što je slučaj u stanjima malapsorpcije masti (gastrektomija, premosnica ili resekcija tankog crijeva, glutenska enteropatija-celijakija, upalne bolesti crijeva), u kroničnoj renalnoj insuficijenciji, pri uzimanju lijekova koji poboljšavaju razgradnju vitamina D ili dovode do rezistencije ciljnog tkiva na vitamin D (antiepileptici, glukokortikoidi), kod pretilosti te u starijih, nepokretnih i institucionalno smještenih osoba sa smanjenim izlaganjem kože suncu (1).

Nadoknada vitamina D

S obzirom na utvrđenu visoku prevalenciju deficita vitamina D ($25(\text{OH})\text{D} < 50 \text{ nmol/L}$) i teškog deficita vitamina D ($25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ nmol/L}$) u starijih žena (dob ≥ 65 godina) u postmenopauzi, preporuke su da se osobama iznad 65 godina života, neovisno o mineralnoj gustoći kosti, osigura tijekom cijele godine suplementacija vitamina D (1, 34, 35, 36, 37). Doza vitamina D od 800 do 1000 IJ/dan trebala bi osigurati u većine osoba koncentraciju vitamina D od najmanje 50 nmol/L . Što je niža početna koncentracija $25(\text{OH})\text{D}$ u krvi to će pri nadoknadi biti potrebna viša dnevna doza odnosno duže vrijeme nadoknade vitaminom D kako bi se osigurao njegov suficijentni status. Osim u dnevnoj dozi, zbog svog dugog poluživota i pohrane u masnom tkivu, vitamin D se može nadoknađivati u tjednim i mjesečnim intervalima (7). Osobama s početno vrlo niskom koncentracijom $25(\text{OH})\text{D} (< 20 - 30 \text{ nmol/L})$ može se dati početna visoka doza opterećenja vitaminom D (1). Također osobama s manifestnom hipovitaminomozom D (osteomalacija, miopatija, hipokalcemija) kao i osobama koje su pod rizikom od razvoja hipokalcemije, a prije uvođenja snažnih antiresorptivnih lijekova (denosumab, zoledronat), potrebno je dati početno visoku dozu opterećenja vitaminom D (1, 36). U tom slučaju vrijednosti serumskog kalcija potrebno je odrediti mjesec dana po započinjanju nadoknade vitamina D, odnosno po završetku davanja doze opterećenja (36). Početnu dozu opterećenja najčešće nije potrebno davati kod uvođenja peroralnih antiresorptivnih lijekova (36). Također, pri nadoknadi vitaminom D treba misliti i na pretilost, malapsorpciju i liječenje glukokortikoidima. U tih osoba bit će potrebne više dnevne doze vitamina D (do 2000 IJ) (1, 7, 33, 36). Urednim se smatraju koncentracije $25(\text{OH})\text{D}$ od 75 do $120 (150) \text{ nmol/L}$. U odraslih se sigurnom smatra dugo-

ročna dnevna primjena vitamina D od 2000 IJ/dan (ponekad i do 4000 IJ/dan) (1, 7, 36). Toksične koncentracije su visoke > 375 nmol/L (150 ng/ml), a uzrokuju hiperkalcemiju i hiperfosfatemiju i ne mogu se postići izlaganjem suncu ili drugim izvorima UV-svjetla (38).

Učinak nadoknade vitamina D na mineralnu gustoću kosti, prijelom i pad

Kliničke randomizirane studije pokazuju nekonzistentan učinak vitamina D u prevenciji prijeloma i pada, a čini se da je razlog tomu što je učinak ovisan o dozi i postignutoj koncentraciji vitamina D u krvi. Nadoknada vitamina D u starijih osoba (≥ 65 godina) u dozama > 400 IJ/dan dovodi do redukcije rizika od nevertebralnih prijeloma uključujući i prijelom kuka za oko 20 % (39 - 42), a nadoknada u dozama > 700 IJ/dan dovodi do redukcije rizika od pada također za oko 20 % (40 - 42). Rezultati novije studije Sandersa i suradnika iz 2010. upućuju na to da bi nadoknada vitamina D u starijih osoba (žene dobi ≥ 70 godina) u vrlo visokim dozama (500 000 IJ/dan) i u godišnjim intervalima (jedanput godišnje tijekom pet godina) mogla imati paradoksan učinak na pad i prijelom, odnosno da može povećati rizik pada i prijeloma (43). Rizik za pad i prijelom u ovoj studiji bio je najviše povišen upravo u prva tri mjeseca po davanju lijeka uz postignute više koncentracije vitamina D u krvi (koncentracija vitamina D: prije davanja lijeka median 49 nmol/L; mjesec dana po davanju lijeka 82 % ≥ 100 nmol/L, 24 % ≥ 150 nmol/L; tri mjeseca po davanju lijeka median 90 nmol/L) (43). Iako je riječ o vitaminu dugog poluživota, koji se pohranjuje u masnom tkivu, čini se da vrlo visoke doze vitamina D u godišnjim intervalima mogu izazvati suprotan učinak te da bi nadoknada u manjim dozama te kraćim vremenskim intervalima bila optimalna.

Nadoknada aktivnim oblicima vitamina D (sintetski analog hormona D kalcitriol (1,25-dihidroksikolekalciferol) i provitamin D alfacalcidol (1-hidroksikolekalciferol)) u bolesnika s osteoporozom racionalna je u slučajevima oštećene druge hidroksilacije u bubregu (kronična bubrežna insuficijencija, kronična upalna stanja - reumatoidni artritis, liječenje glukokortikoidima), te kod ubrzanog metabolizma vitamina D i/ili rezistencije ciljnih tkiva na vitamin D (kronična upalna stanja - reumatoidni artritis, liječenje glukokortikoidima) (44 - 47). Nema čvrstih dokaza da je aktivni oblik vitamin D učinkovitiji u prevenciji gubitka kosti i fraktura nego vitamin D u glukokortikoidima induciranoj osteoporozi. Terapija aktivnim oblikom vitamina D povezana je s nešto većim rizikom od hiperkalcemije i hiperkalciurije (48 - 50).

Nadoknada kalcija

Kalcij je vitalna komponenta arhitekture kosti. Više od 99 % kalcija u tijelu nalazi se u kostima i zubima. Važan je ne samo za zdravlje kosti već i za neuromuskularnu aktivnost, koagulaciju i normalnu srčanu funkciju. Sto-

ga je koncentracija kalcija u krvi strogo regulirana. Ako koncentracija kalcija u krvi pada, pokreću se regulacijski mehanizmi koji prije svega mobiliziraju kalcij iz kosti. Kalcij se apsorbira u tankom crijevu, pri čemu je važan vitamin D, a gubi se bubrezima te preko crijeva i kože. Najbolji izvor kalcija je prehrana bogata kalcijem i nju treba poticati u prevenciji i liječenju osteoporoze. Preporučeni dnevni unos za odrasle osobe iznosi 1000 do 1200 mg elementarnog kalcija (1, 35, 37). U razgovoru s bolesnikom neophodno je procijeniti dnevni dijetarni unos kalcija koji u prosječne odrasle osobe iznosi oko 600 mg/dan, što je oko polovice preporučenog dnevnog unosa. Bolesnike treba potaknuti da povećaju dijetarni unos kalcija promjenom prehrane, a suplemente kalcija treba preporučiti samo ako dostatan dnevni unos kalcija nije moguće postići prehranom. Brojni su suplementi kalcija dostupni. Najčešći su kalcijeve soli, kalcijev karbonat koji sadrži 40 % elementarnog kalcija i kalcijev citrat koji sadrži 20 % elementarnog kalcija. Kalcijev karbonat je jeftiniji i zahtijeva uzimanje manjeg broja tableta s obzirom na veći udio elementarnog kalcija. Međutim, on može uzrokovati gastrointestinalne tegobe (nadutost i konstipaciju). U slučaju smanjene kiselosti želučane sluznice (starije osobe, uzimanje lijekova koji smanjuju kiselost želučane sluznice), a kako bi se osigurala adekvatna apsorpcija, kalcijev karbonat potrebno je uzimati s hranom. Općenito se svi preparati kalcija bolje apsorbiraju ako se uzimaju s hranom. Kalcijev citrat je najčešće skuplji, zahtijeva uzimanje više tableta kako bi se unijela potrebna količina elementarnog kalcija, njegova apsorpcija ne ovisi o želučanoj kiselini i u manjem broju slučajeva uzrokuje gastrointestinalne tegobe. Kako bi se osigurala optimalna apsorpcija kalcija, pojedinačna doza elementarnog kalcija ne bi trebala prijeći 500 do 600 mg, neovisno o tipu preparata kalcija. Ako je potrebno nadoknaditi više od 600 mg elementarnog kalcija dnevno, dozu treba podijeliti. Pri suficijentnoj koncentraciji vitamina D koja osigurava efikasnu apsorpciju kalcija, ako je dnevni unos kalcija hranom ≥ 700 mg, nije potrebna dodatna nadoknada kalcija (10). Adherencija za uzimanje preparata kalcija je dobra (oko 60 % žena uzima kalcij nakon 12 mjeseci i 55 % nakon pet godina) (51, 52). Rezultati kliničkih studija upućuju na to da suplementi kalcija mogu usporiti pregradnju kosti, usporiti gubitak BMD-a ili čak dovesti do porasta BMD-a (52). Nema čvrstih dokaza da suplementi kalcija mogu smanjiti rizik od prijeloma neovisno o vitaminu D (53). Bolland i suradnici proveli su petogodišnju studiju monoterapijom kalcijem (1 gram elementarnog kalcija na dan u obliku kalcijeva citrata) u zdravih postmenopausalnih žena, s ciljem utvrđivanja učinka na BMD i frakture. Rezultati studije potvrdili su porast BMD-a (ukupno na kuku za 1,6 % i na kralježnici za 1,8 %) te usporenje pregradnje kosti, no učinak na sma-

njenje rizika od prijeloma bio je nekonzistentan tj. povezan s prijelomom kralješka i podlaktice, ne i kuka (52). Čini se da je kalcij neučinkovit i u sekundarnoj prevenciji osteoporotičnog prijeloma. Studija Granta i suradnika iz 2005. nije dokazala da kalcij sam (1000 mg/dan) ili u kombinaciji s vitaminom D (800 IJ/dan) može umanjiti rizik od prijeloma u pokretnih starijih osoba koje su već doživjele osteoporotični prijelom (54). Pojedine studije ipak upućuju na to da kalcij zajedno s vitaminom D može smanjiti rizik od prijeloma kuka u zdravih starijih žena (55) i vertebralnih prijeloma u bolesnica s osteoporozom (56). Studija Chapuya i suradnika 1992. uputila je na to da uzimanje 1200 mg elementarnog kalcija uz 800 IJ vitamina D3 može za 18 mjeseci u zdravih starijih žena (medijan dobi 84 godine) znatno smanjiti rizik od prijeloma kuka i drugih nevertebralnih prijeloma (55). Iz svega navedenog nije uputno zaključiti kako adekvatan dnevni unos kalcija nije važan u prevenciji i liječenju osteoporoze, nego samo prihvatiti činjenicu da kalcij predstavlja osnovno a ne ciljano liječenje osteoporoze tj. da sam, a bez ciljane terapije ne može znatno smanjiti rizik od prijeloma. Preparati kalcija mogu uzrokovati ili pogoršati hiperkalciuriju, a neke studije izražavaju zabrinutost da može doći do povećanog rizika razvoja bubrežnih kamenaca, posebno u dozama većim do 1200 do 1500 mg/dan (53). Stoga je preporuka da u bolesnika s anamnezom bubrežnih kamenaca, a prije odluke o nadoknadi kalcija suplementima, treba utvrditi moguće uzroke stvaranja bubrežnih kamenaca i procijeniti kalciuriju. Posljednjih godina sve se više govori o mogućoj povezanosti uzimanja suplemenata kalcija s povećanim rizikom od srčanog udara (IM), moždanog udara (CVI) te mortalitetom od kardiovaskularne bolesti (CV bolest). Najviše upozorenja dolazi od skupine autora iz Novog Zelanda na čelu s Bollandom, a na osnovu sekundarne analize rezultata petogodišnje studije suplementacije kalcijem Reida i Bolland (52), koja je pokazala povećan kardiovaskularni rizik nakon petogodišnjeg uzimanja 1 grama kalcijeva citrata dnevno (IM RR 1,49; 0,86 - 2,57, CVI RR 1,37; 0,83 - 2,28) (57). Također kompozitni kardiovaskularni ishod (IM, CVI, nagla smrt uz pojavu barem jednog od navedenog) bio je češći u ispitanika koji su uzimali kalcij nego u placebo skupini (RR 1,21; 0,84 - 1,74). Nedostatci ove studije su brojni. Procjena kardiovaskularnog rizika nije bila primarni cilj studije, ukupna dnevna doza elementarnog kalcija bila je viša od 1000 mg (suplement plus dijetarni unos) i prosječna koncentracija vitamina D u ispitanica bila je nedostatna (oko 50 nmol). Također, pri alokaciji ispitanika u terapijsku ili placebo skupinu nije se vodilo računa o prisutnim kardiovaskularnim rizicima, pa je u terapijskoj skupini bilo više bivših pušača, više hipertenzije, dislipidemije te CVI-a i TIA-a. Nakon uključivanja u analizu rezultata poznatih rizičnih čimbenika za kardi-

ovaskularnu bolest izgubila se statistička važnost za CVI i kompozitni ishod ($p=0,08$), no ostala je za IM (57). Bolland i suradnici potaknuti rezultatima ove studije objavili su nekoliko meta-analiza koje pokazuju nešto povećan rizik za kardiovaskularne događaje: ukupni RR 1,24 za IM (95 % CI: 1,07 - 1,45; $p=0,004$), ukupni RR za CVI 1,15 (95 % CI: 1,00 - 1,32; $p=0,06$) i ukupni RR za IM ili CVI 1,15 (95 % CI: 1,03 - 1,27; $p=0,009$) (58, 59, 60). Li i suradnici analizom dijela podataka iz EPIC-studije (eng. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study) dobili su donekle slične rezultate. Ispitanike su podijelili u četiri kvartile, a povećan rizik od IM-a utvrđen je samo u 3. kvartili tj. samo za one ispitanike koji su ukupno uzimali više doze kalcija (466 mg dijetarni kalcij + 353 mg suplementi). Nakon 11 godina uzimanja utvrđen je statistički znatno povećan rizik od IM (HR 1,86; 95 % CI: 1,17 - 2,96). Povezanost nije utvrđena u 4. kvartili tj. u ispitanika koji su uzimali visoke doze kalcija dnevno, no uglavnom dijetarnog podrijetla (780 mg dijetarni kalcij + 351 mg suplementi kalcija). Također nisu utvrdili povezanost uzimanja kalcija s CVI-om i mortalitetom od CV-bolesti (61). Navedena upozorenja o mogućoj povezanosti suplemenata kalcija i IM-a potakla su stručnu i znanstvenu javnost na raspravu. IOM (Institute of Medicine) te skupina autora, vodećih stručnjaka u ovom području, smatra da ne treba mijenjati važeće preporuke o nadoknadi kalcija u osoba čiji je dijetarni unos kalcija nedostatan zbog straha od mogućeg rizika za CV. Potrebne su nove studije dizajnirane tako da rizik za CV bude primarni ishod studije kako bi se došlo do pouzdanih podataka (62). Postavlja se i pitanje što bi bilo objašnjenje povezanosti uzimanja suplemenata kalcija i povećanog rizika za CV. Trenutačno nema jasnog objašnjenja. Dijetarni kalcij i kalcij iz suplemenata dovodi do porasta serumske koncentracije kalcija i pada PTH unutar 30 minuta od ingestije. Za sada nema dokaza da bi te male promjene u serumskoj koncentraciji kalcija dovele do pojačanog odlagana u oštećenom tkivu bilo gdje u tijelu, pa tako i u krvnim žilama. Poznato je da čak ni bolesnici s blagim primarnim hiperparatireoidizmom nemaju povećan rizik od mekotkivnih kalcifikacija, iako je kalcemija u njih viša nego nakon uzimanja suplemenata (63). Čini se da je porast koncentracije kalcija u krvi nakon ingestije kalcijeva karbonata sličan onomu nakon ingestije hrane, odnosno da prati normalne dnevne varijacije. S druge strane, taj je porast nakon ingestije kalcijeva citrata u istoj dozi elementarnog kalcija znatno viši (1200 mg elementarnog kalcija u obliku kalcijeva karbonata vs. 1200 mg elementarnog kalcija u obliku kalcijeva citrata vs. placebo) (64). To ne znači da se kalcij iz kalcijeva karbonata ne apsorbira dobro, nego da mehanizmi koji održavaju normokalcemiju mogu ukloniti apsorbirani kalcij iz krvi uslijed sporije apsorpcije kalcijeva karbonata nego što

je apsorpcija kalcijeva citrata, što je povoljno ako razmišljamo o mogućem riziku za CV. Također, kada razmišljamo o kalciju i riziku od CV-a, potrebno je reći da neke studije upućuju na to da kalcij dovodi do povoljnog učinka na brojne rizične čimbenike povezane s bolesti CV-a. Vjerojatno je da kalcij iz suplementa povoljno dje-

luje na serumske lipide, umanjuje agregaciju trombocita, poboljšava glukoregulaciju u tipu II šećerne bolesti i smanjuje krvni tlak. Smanjenje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka posljedica je pada koncentracije PTH, što dovodi do smanjenja rizika od IM-a (63, 65, 66, 67, 68, 69, 70).

Zaključak

Kalcij i vitamin D neophodni su za održanje zdravlja kosti, odnosno predstavljaju osnovu prevencije i liječenja osteoporoze. Omogućuju ostvarivanje punog antifraktornog učinka ciljane farmakološke terapije osteoporoze. Iako postoje radovi koji upućuju na povezanost suplemenata kalcija s povećanim rizikom od kardiovaskularne bolesti, za sada nema sigurnih dokaza. Bolesnike s osteoporozom potrebno je poticati na promjenu načina života i prehrane kako bi se osigurao dostatan unos kalcija i izlaganje

kože suncu prema helioterapijskim smjernicama. Ukupna dnevna doza elementarnog kalcija ne bi trebala biti viša od 1000 do 1200 mg/dan. Nadoknada vitaminom D u dozi 800–1000 IJ/dan potrebna je većini bolesnika s osteoporozom, uz u određenim slučajevima povišenje dnevne doze do 2000 IJ/dan. Početnu dozu opterećenja vitaminom D neophodno je dati samo bolesnicima s manifestnom hipovitaminomozom D i prije uvođenja snažnih antiresorptivnih lijekova radi prevencije hipokalcemije.

Izjava o sukobu interesa

Autor izjavljuje da nije u sukobu interesa.

Literatura

1. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, i sur. NOF clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25:2359-81.
2. Laktašić-Žerjavić N. Vitamin from the past and hormone of the future. *Liječ Vjesn.* 2011;133:194-204.
3. Scott D, Blizzard L, Fell J, Ding C, Winzenberg T, Jones G. A prospective study of the associations between 25-hydroxy-vitamin D, sarcopenia progression and physical activity in older adults. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73:581-7.
4. Hess A. Influence of light on the prevention of rickets. *Lancet.* 1922;2:1222.
5. Brommage R, DeLuca HF. Evidence that 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is the physiologically active metabolite of vitamin D₃. *Endocr Rev.* 1985;6:491-511.
6. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, i sur. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev.* 2008;29:726-76.
7. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-81.
8. Lips P. Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90:611-4.
9. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009;19:73-8.
10. Bischoff-Ferrari H. Vitamin D: what is an adequate vitamin D level and how much supplementation is necessary? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:789-95.
11. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92:4-8.
12. Wasserman RH. Vitamin D and the dual processes of intestinal calcium absorption. *J Nutr.* 2004;134:3137-9.
13. Heaney RP. Vitamin D and calcium interactions: functional outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:541S-4S.
14. Heaney RP. 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:835-40.
15. Rodan GA, Martin TJ. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption: a hypothesis. *Calcif Tissue Int.* 1981;33:349-51.
16. Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(Supl 1):S1.
17. De Boland AR, Boland RL. Non-genomic signal transduction pathway of vitamin D in muscle. *Cell Signal.* 1994;6:717-24.
18. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, i sur. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J.* 2001;33:19-24.
19. Ceglia L, Niramitmahapanya S, da Silva Morais M, i sur. A randomized study on the effect of vitamin D₃ supplementation on skeletal muscle morphology and vitamin D receptor concentration in older women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E1927-35.
20. Gaugris S, Heaney RP, Boonen S, Kurth H, Bentover JD, Sen SS. Vitamin D inadequacy among post-menopausal women: a systematic review. *QJM.* 2005;98:667-76.
21. Lips P, Hosking D, Lippuner K, i sur. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteo-

- porosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med.* 2006;260:245-54.
22. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, i sur. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* 2009;20:1807-20.
23. Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103:620-5.
24. Lips P, Duong T, Oleksik A, i sur. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis; baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1212-21.
25. Bruyere O, Malaise O, Neuprez A, Collette J, Reginster JY. Prevalence of vitamin D inadequacy in European postmenopausal women. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:1939-44.
26. Kraljević I, Kaštelan D, Goršić I, i sur. Vitamin D deficiency in postmenopausal women receiving osteoporosis therapy. *Liječ Vjesn.* 2007;129:304.
27. Laktašić Žerjavić N, Koršić M, Crnčević Orlić Z, Kovač Z, Polašek O, Soldo Jureša D. Vitamin D status, dependence on age and seasonal variations in the concentration of vitamin D in Croatian postmenopausal women initially screened for osteoporosis. *Clin Rheumatol.* 2010;29:861-7.
28. Bolland MJ, Grey AB, Ames RW, i sur. The effects of seasonal variation of 25-hydroxyvitamin D and fat mass on a diagnosis of vitamin D sufficiency. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:959-64.
29. Bruyere O, Decock C, Delhez M, Collette J, Reginster JY. Highest prevalence of vitamin D inadequacy in institutionalized women compared with noninstitutionalized women: a case-control study. *Womens Health (Lond Engl).* 2009;5:49-54.
30. Dukas LC, Schacht E, Mazor Z, Stähelin HB. A new significant and independent risk factor for falls in elderly men and women: a low creatinine clearance of less than 65 ml/min. *Osteoporos Int.* 2005;16:332-8.
31. Snijder MB, Van Dam RM, Visser M, i sur. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4119-23.
32. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:690-3.
33. Lee P, Greenfield JR, Seibel MJ, Eisman JA, Center JR. Adequacy of vitamin D replacement in severe deficiency is dependent on body mass index. *Am J Med.* 2009;122:1056-60.
34. Dawson-Huges B, Mithal A, Bonjour JP, i sur. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010;21:1151-4.
35. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24:23-57.
36. Aspray TJ, Bowring C, Fraser W, i sur. National Osteoporosis Society vitamin D guideline summary. *Age Ageing.* 2014;43:592-5.
37. Hrvatski konsenzus o osteoporozi - smjernice za dijagnostiku prevenciju i liječenje osteoporoze - 7. hrvatski kongres o osteoporozi, 2013. [Internet] [pristup 2014 Ruj 15]. Dostupno na: http://www.osteoporoza.hr/wp-content/uploads/2013/09/Smjernice_Opatija2013_v5.pdf
38. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006;116:2062-72.
39. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res.* 2004;19:370-8.
40. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, i sur. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA.* 2004;291:1999-2006.
41. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, i sur. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2009;169:551-61.
42. Bischoff-Ferrari HA, Stähelin HB, Dick W, i sur. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2003;18:343-51.
43. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, i sur. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;303:1815-22.
44. Lau KH, Baylink DJ. Vitamin D therapy of osteoporosis: plain vitamin D therapy versus active vitamin D analog (D-hormone) therapy. *Calcif Tissue Int.* 1999;65:295-306.
45. Scharla SH, Schacht E, Lempert UG. Alfacalcidol versus plain vitamin D in inflammation induced bone loss. *J Rheumatol Suppl.* 2005;76:26-32.
46. Ringe JD, Schacht E. Potential of alfacalcidol for reducing increased risk of falls and fractures. *Rheumatol Int.* 2009;29:1177-85.
47. Oelzner P, Müller A, Deschner F, i sur. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int.* 1998;62:193-8.
48. Sambrook PN, Kotowicz M, Nash P, i sur. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a comparison of calcitriol, vitamin D plus calcium, and alendronate plus calcium. *J Bone Miner Res.* 2003;18:919-24.

49. Richy F, Schacht E, Bruyere O, Ethgen O, Gourlay M, Reginster JY. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 2005;76:176-86.
50. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, i sur. Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012;23:2257-76.
51. Porthouse J, Cockayne S, King C, i sur. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ.* 2005;330:1003.
52. Reid I, Mason B, Horne A, i sur. Randomized controlled trial of calcium in healthy older women. *Am J Med.* 2006;119:777-85.
53. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, i sur. (Women's Health Initiative Investigators). Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med.* 2006;354:669-83.
54. Grant A, Avenell A, Campbell M, i sur. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;365:1621-8.
55. Chapuy M, Arlot M, Duboeuf F, i sur. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med.* 1992;327:1637-42.
56. Shea B, Wells G, Cranney A, i sur. (Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis Research Advisory Group). Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis, VII: meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev.* 2002;23:552-9.
57. Bolland M, Barber P, Doughty R, i sur. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ.* 2008;336:262-6.
58. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, i sur. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c3691.
59. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:d2040.
60. Bolland MJ, Grey A, Reid IR. Calcium supplements and cardiovascular risk: 5 years on. *Ther Adv Drug Saf.* 2013;4:199-210.
61. Li K, Kaaks R, Linseisen J, Rohrmann S. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). *Heart.* 2012;98:920-5.
62. Heaney RP, Kopecky S, Maki KC, Hathcock J, Mackay D, Wallace TC. A review of calcium supplements and cardiovascular disease risk. *Adv Nutr.* 2012;3:763-71.
63. Nordin BE, Lewis JR, Daly RM, i sur. The calcium scare - what would Austin Bradford Hill have thought? *Osteoporos Int.* 2011;22:3073-7.
64. Hanzlik RP, Fowler SC, Fisher DH. Relative bioavailability of calcium from calcium formate, calcium citrate, and calcium carbonate. *JPET.* 2005;313:1217-22.
65. Bell L, Halstenson CE, Halstenson CJ, Macres M, Keane WF. Cholesterol-lowering effects of calcium carbonate in patients with mild to moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med.* 1992;152:2441-4.
66. Denke MA, Fox MM, Schulte MC. Short-term calcium fortification increases fecal saturated fat content and reduces serum lipids in men. *J Nutr.* 1993;123:1047-53.
67. Reid IR, Mason B, Horne A, i sur. Effects of calcium supplementation on serum lipid concentration in normal older women: a randomized controlled trial. *Am J Med.* 2002;112:343-7.
68. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of calcium and vitamin D in type-2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2017-29.
69. Saito K, Sano H, Kawahara J, Yokoyama M. Calcium supplementation attenuates an enhanced platelet function in salt-loaded mildly hypertensive patients. *Hypertension.* 1995;26:156-63.
70. van Mierlo LA, Arends LR, Streppel MT, i sur. Blood pressure response to calcium supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens.* 2006;20:571-80.

Srđan Novak

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju
Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka
Rijeka • Hrvatska

Antiresorptivni lijekovi u liječenju osteoporoze

Antiresorptive agents in the treatment of osteoporosis

Adresa za dopisivanje:
prof. dr. sc. Srđan Novak, dr. med.
Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju
Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka
Krešimirova 42 • 51000 Rijeka • Hrvatska

Sažetak

Cilj medikamentoznog liječenja osteoporoze jest uspostaviti ravnotežu između aktivnosti osteoblasta i osteoklasta te time povećati mineralnu gustoću kosti i posljedično smanjiti rizik prijeloma. Antiresorptivni lijekovi su primiraju djelovanje osteoklasta te na taj način smanjuju razgradnju kosti. Tu pripadaju bisfosfonati, selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM) te denosumab, dok su hormonsko nadomjesno liječenje i kalcitonin da-

nas uglavnom napušteni. Vežući se za kristale hidroksiapatita na površini kosti bisfosfonati inhibiraju resorpciju kosti te posljedično dovode do smanjenja rizika za vertebralne i nevertebralne prijelome. Denosumab je monoklonsko protutijelo koje sprečavanjem interakcije između RANKL-a i RANK-a inhibira osteoklastogenezu i tako smanjuje resorpciju kosti u kortikalnoj i trabekularnoj kosti te posljedično znatno smanjuje rizik za prijelome.

Ključne riječi

antiresorptivni lijekovi; bisfosfonati; denosumab; liječenje; osteoporoza

Summary

The aim of drug treatment of osteoporosis is the balance between activity of osteoblasts and osteoclasts with augmentation of mineral bone density and decrease of fracture risk. Antiresorptive agents depress osteoclasts and diminish resorption of bone. They include bisphosphonates, selective estrogen receptor modulators (SERMs), denosumab, while hormone replacement therapy and calcitonin are mostly

abandoned. By binding to hydroxyapatite crystals of bone surface bisphosphonates inhibit the resorption of bone and prevent vertebral and non-vertebral fractures. Denosumab is a monoclonal antibody which by hindering interaction between RANKL and RANK inhibits osteoclastogenesis and diminishes bone resorption in cortical and trabecular bones, thus significantly lessening fracture risk.

Keywords

antiresorptive agents; bisphosphonates; denosumab; treatment

Uvod

Osteoporozna je metabolička bolest kosti karakterizirana gubitkom koštane mase i poremećenom mikroarhitekturom koštanog tkiva, što za posljedicu ima smanjenu čvrstoću kostiju i povećan rizik za nastanak prijeloma. Liječenje osteoporozne uključuje opće mjere koje se odnose na rizike za samu bolest, a obuhvaćaju izbjegavanje alkohola i pušenja te određenih lijekova kao i smanjivanje rizika od pada bolesnika. Dostatan unos kalcija i vitamina D te umjerena tjelesna aktivnost povoljno utječu na očuvanje koštane mase i predstavljaju integralni dio liječenja osteoporozne (1). Vrijeme započinjanja medikamentoznog liječenja osteoporozne kao i odabir lijeka ovisi o dobi bolesnika, gustoći koštane mase, postojanju prijeloma, kao i o pridru-

ženim faktorima rizika za nastanak prijeloma (2). Cilj medikamentoznog liječenja osteoporozne jest uspostaviti ravnotežu između aktivnosti osteoblasta i osteoklasta sa svrhom povećanja mineralne gustoće i posljedičnim smanjenjem rizika prijeloma. Dvije temeljne skupine lijekova koji se primjenjuju u liječenju osteoporozne su antiresorptivni i anabolički lijekovi, a postoje i lijekovi koji imaju dvojno djelovanje (stroncij ranelat). Antiresorptivni lijekovi prije svega suprimiraju djelovanje osteoklasta te na taj način smanjuju razgradnju kosti. U antiresorptivne lijekove ubrajamo bisfosfonate, selektivne modulatore estrogenskih receptora (SERM), hormonsku nadomjesnu terapiju, denosumab i posljednjih godina napušten kalcitonin.

Bisfosfonati

Bisfosfonati su danas još uvijek lijekovi prvog izbora u prevenciji i liječenju primarne i sekundarne osteoporozne kako u žena, tako i muškaraca, i smatraju se zlatnim standardom u liječenju osteoporozne. Bisfosfonati su stabilni sintetski analozi pirofosfata koji se snažno vežu za hidroksiapatit u kostima i snažno inhibiraju resorpciju kosti koja je posredovana djelovanjem osteoklasta. Sprečavanje gubitka koštane mase posreduju poticanjem osteoklasta na apoptozu. Može se reći da na određen način sprečavaju normalno remodeliranje kosti, ali imaju izravan učinak na povećanje koštane mase, pa time kosti postaju čvršće i otpornije na lomove. Iako oni imaju prije svega antiresorptivni učinak, sve je više podataka da djeluju i na osteoblaste, i to umanjujući inhibični učinak makrofaga na osteoblaste te potičući diferencijaciju osteoblasta (3). Prema kemijskoj strukturi bisfosfonati su analozi pirofosfata različitih fizikalno-kemijskih svojstava. Naziv „bisfosfonat“ odraz je činjenice da posjeduju dvije fosfatne skupine koje su preko jednog atoma ugljika vezane s dva radikala. Postranični lanac R1 određuje afinitet vezanja za mineral kosti, dok lanac R2 određuje jačinu djelovanja lijeka. Razlike u građi dvaju postraničnih lanaca odgovorne su za klinička svojstva različitih bisfosfonata (4). Bisfosfonati djeluju na funkciju osteoklasta pomoću dvaju nezavisnih mehanizama. Starije generacije bisfosfonata s alkilnim postraničnim lancem koji ne sadrži dušik, kao što su etidronat i klodronat, metaboliziraju se u citotoksične ATP-bisfosfonatne analoge i tako modificiraju stanične funkcije. Bisfosfonati koji se danas koriste u terapiji osteoporozne (alendronat, risedronat, ibandronat i zolendronat) sadrže dušik, pa se nazivaju još i aminobisfosfonatima (5). Vežući se za kristale hidroksiapatita na površini kosti, oni djeluju na metabolizam osteoklasta inhibiranjem enzima farnezil pirofosfataze, koja je važna u metaboličkom putu mevalonske kiseline. Rezultat toga je dezorganizacija citoskeleta i apoptoza

osteoklasta. Oralno primijenjeni bisfosfonati apsorbiraju se u početnom dijelu tankog crijeva, a njihova bioraspoloživost je izuzetno niska. Apsorbira se samo 1 do 3% primijenjene doze, a apsorpcija se dodatno smanjuje istovremenim unosom hrane, kalcija i napitaka, osim čiste vode. Stoga je preporuka uzeti lijek natašte, najmanje pola sata prije prvog obroka. Bisfosfonati se ne metaboliziraju, a 20 do 50% primijenjene doze se nakuplja u kostima, dok se ostatak izlučuje bubrezima. Imajući to u vidu, potreban je oprez kod primjene bisfosfonata u bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom, a ozbiljno narušena bubrežna funkcija ($GFR < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) predstavlja kontraindikaciju za njihovu primjenu. Vrijeme poluživota u kostima je jako dugo, što osobito treba imati na umu kod dugotrajne intravenske primjene bisfosfonata, koja se doduše ne primjenjuje u liječenju osteoporozne nego u liječenju metastatske i osteolitčke bolesti kosti. Iz kliničkih i eksperimentalnih istraživanja poznato je da inhibicija resorpcije kosti nakon primjene bisfosfonata nije eksponencijalna, nego nakon otprilike pet godina doseže plato, pa njihova daljnja primjena može dovesti do suprotnog učinka – pojačane lomljivosti kosti. Osteonekroza čeljusti je opisana u bolesnika s malignom bolesti liječenih visokim dozama intravenskih bisfosfonata. Pojava osteonekroze čeljusti u bolesnika liječenih oralnim ili intravenskim bisfosfonatom zbog osteoporozne izuzetno je rijetka (incidencija iznosi otprilike 1/100 000) (6). Vjerojatni mehanizam nastanka osteonekroze je pretjerana supresija koštane pregradnje, iako razvoju pridonose i drugi komorbidni čimbenici. Oralni bisfosfonati povezani su s uglavnom blagim gastrointestinalnim poremećajima, no u nekih bolesnika mogu izazvati i teža oštećenja sluznice jednjaka i želuca, pa lijek treba s oprezom primijeniti u bolesnika s pozitivnom ulkusnom anamnezom, osobito ako postoji striktura ili poremećaj motiliteta jednjaka. Kako bi se izbjegle nuspoja-

ve gornjega probavnog sustava, savjetuje se da nakon što bolesnik uzme lijek, barem pola sata ostane u uspravnom položaju. Brojne eksperimentalne i kliničke studije potvrđuju da bisfosfonati čuvaju koštanu arhitekturu i čvrstoću (7). Međutim, postoji određena zabrinutost da bi dugotrajna primjena visokih doza bisfosfonata mogla poremetiti koštanu pregradnju, što bi u konačnici negativno djelovalo na kvalitetu kosti, odnosno onemogućilo cijeljenje mikrofraktura koje se normalno događaju u kosti (7, 8). Postoje također i izolirana izvješća o adinamičnoj kosti kao posljedici uporabe bisfosfonata (9). Nedavno je FDA objavila upozorenje u vezi s mogućom povezanosti atipičnog subtrohanternog prijeloma bedrene kosti i dugotrajne terapije bisfosfonatima (10). S druge strane postoje podatci da bisfosfonati mogu ubrzati procese cijeljenja kosti (11). Alendronat je najduže propisivani bisfosfonat, dostupan za liječenje osteoporoze više od 15 godina (12). U početku se primjenjivao u dozi 10 mg/dan, a radi lakšeg uzimanja tijekom godina se razvio ekvivalentni pripravak od 70 mg namijenjen tjednom uzimanju. Postoje i oblici u kombinaciji s kolekalciferolom 5600 IJ, također u tjednoj primjeni. Prema WHO-u, osteoporoza je definirana kao BMD < -2,5 i/ili kao postojanje osteoporotičnog prijeloma, te je indicirano medikamentozno liječenje. Analiza učinka alendronata u ispitnica iz FIT-studije (13, 14), koje su imale ili BMD < -2,5 ili postojanje vertebralne frakture (VF), pokazala je redukciju rizika od morfometrijskih VF za 48 %, kliničkih VF za 45 % i prijeloma kuka za 53 %, u odnosu na placebo (15). Redukcija rizika od klinički manifestnih VF postala je signifikantna već nakon 12 mjeseci, a od prijeloma kuka nakon 18 mjeseci (15). Proširenje studije Libermana i sur (16) pokazalo je da alendronat (10 mg/dan kroz 10 godina) dovodi do kontinuiranog porasta BMD-a tijekom svih 10 godina liječenja, s ukupnim porastom od 13,7 % na slabinskoj kralježnici i 5,4 % na vratu bedrene kosti u odnosu na početne vrijednosti (17). Utjecaj prekida liječenja alendronatom nakon pet godina je pomalo kontroverzan. Nastavak FIT-studije pokazao je da prekid liječenja alendronatom nakon pet godina ne povećava znatno rizik od prijeloma, s napomenom da žene pod visokom rizikom VF-a trebaju nastaviti liječenje i nakon 5 godina uz sigurnu 10-godišnju primjenu (18). Risedronat je bisfosfonat treće generacije koji se primjenjuje u tjednoj dozi od 35 mg, a pokazuje brz učinak na redukciju vertebralnih i nevertebralnih prijeloma. Postoje dokazi da risedronat u žena s ranijim VF smanjuje incidenciju nove VF za 40 do 50 %, a nevertebralne fraktu-

re za 30 do 36 % (19). Kliničke studije pokazale su da risedronat nešto manje suprimira koštanu pregradnju nego alendronat, te da ima nešto bolju gastrointestinalnu podnošljivost (19). Primijenjen kod žena u ranoj postmenopauzi, s urednom koštanom masom, risedronat je tijekom dvije studije doveo do povećanja BMD-a slabinske kralježnice za 5,7 % i kuka za 5,4 % u usporedbi s placebo. Odnedavno je u našoj zemlji registriran risedronat koji se uzima jednom mjesečno dva uzastopna dana (75 mg 2CDM), a klinička studija je pokazala da takva primjena nije inferiorna dnevnom uzimanju 5 mg (20). Ibandronat je također bisfosfonat treće generacije koji se primjenjuje jednom mjesečno u dozi od 150 mg, što u nekim slučajevima pridonosi boljoj spremnosti bolesnika na suradnju, što je vrlo važno u dugotrajnom liječenju osteoporoze (21). Ibandronat postoji i u obliku za parenteralnu primjenu, koji se aplicira u tromjesečnim intervalima, a rezerviran je za bolesnike koji ne podnose peroralne pripravke. On smanjuje rizik VF-a za 50 do 60 %, dok je u kliničkim studijama smanjenje rizika nevertebralnih prijeloma dokazano u skupini žena s teškom osteoporozom čija je T-vrijednost na kuku manja od -3 SD (22). Zoledronatna kiselina je bisfosfonat za intravenusku primjenu, koji se godinama koristi kao suportivna terapija za liječenje multiplog mijeloma, maligne hiperkalcemije te koštanih metastaza solidnih tumora. Od 2007. godine registriran je u zemljama Europske unije i SAD-u i za liječenje postmenopauzalne osteoporoze, a primjenjuje se u znatno manjoj dozi i u duljim vremenskim intervalima. Rezultati trogodišnje, randomizirane, dvostruko slijepe studije u koju je bilo uključeno preko 7 700 žena s postmenopauzalnom osteoporozom, pokazali su da je zoledronatna kiselina primijenjena jedanput godišnje u dozi od 5 mg dovela do povećanja mineralne gustoće lumbalne kralježnice za 4,5 %, te smanjenja relativnog rizika za nastanak VF-a za 70 %, odnosno prijeloma kuka za 40 % u usporedbi s placebo (23). U toj kliničkoj studiji zabilježena je znatno veća učestalost fibrilacije atrijske, ali kasnije analize pokazale su da pojava fibrilacije atrijske nije povezana s primjenom zoledronatne kiseline (24). Najčešća neželjena reakcija je reakcija akutne faze, koja se javlja u prva tri dana primjene, a manifestira se kao bolest slična gripi, vrućicom te bolovima u mišićima i zglobovima. Etidronat je relativno slab peroralni bisfosfonat koji se primjenjuje u ciklusima tijekom 14 dana svakih 10 tjedana, a njegova primjena je danas u većini zemalja napuštena, dok se klodronat uglavnom primjenjuje u liječenju neoplazmi koštanog sustava.

Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL)

Iako mehanizam djelovanja estrogena na inhibiciju razgradnje kosti nije potpuno razjašnjen, poznato je da funkcionalni receptori za estrogen postoje na osteokla-

stima i da primjena estrogena rezultira antiresorptivnim učinkom. Estrogeni sami ili u kombinaciji s progestinima preveniraju osteoporozu i smanjuju rizik prijeloma

u postmenopauzalnih žena za oko 30 %, ali nuspojave u vidu tromboembolijskih događaja, koronarne bolesti srca, moždanog udara kao i povećanog rizika za karcinom dojke ograničavaju njihovu primjenu. Današnji stav je da

se hormonsko nadomjesno liječenje primjenjuje u žena s izraženim klimakteričnim tegobama u ranoj postmenopauzi samo kratko vrijeme i u najnižoj djelatnoj dozi, poštujući sve navedene rizike (25).

Selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM)

Selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM, engl. selective estrogen response receptor modifiers) su lijekovi koji se vežu na receptore za estrogen, a u različitim tkivima ostvaruju različita djelovanja. Na kost i kardiovaskularni sustav djeluju poput estrogena, dok na tkivo dojke i endometrija iskazuju djelovanje suprotno estrogenu, tj. djeluju kao antagonisti estrogenskih receptora. Estrogenski receptori imaju različite domene koje su različito aktivirane u različitim tkivima, što je i bit djelovanja SERM-ova. Raloksifen je SERM koji je najdulje registriran za prevenciju i liječenje postmenopauzalne osteoporoze, dok je odnedavno u Europi i Japanu za liječenje postmenopauzalne osteoporoze odobren i bazedoksifen

(26). Raloksifen prevenira gubitak kosti i smanjuje rizik vertebralnih prijeloma za 30 do 50 % u postmenopauzalnih žena sa smanjenom koštanom masom, dok učinak na nevertebralne prijelome nije znatan (27, 28). Primjena raloksifena u populaciji žena s estrogenim pozitivnim receptorima dovela je do smanjenja učestalosti karcinoma dojke za 76 %. S druge strane, žene koje su primale raloksifen imale su povećan rizik venske tromboembolije, ali utjecaj na kardiovaskularnu smrtnost nije bio znatan (29). Iako navedene činjenice upućuju na oprez, raloksifen se još uvijek diljem svijeta primjenjuje u liječenju osteoporoze, osobito u žena kod kojih je menopauza nastupila rano.

Kalcitonin

Kalcitonin je endogeni polipeptidni hormon koji stvaraju C-stanice štitnjače, a veže se za receptore na osteoklastima i na taj način inhibira resorpciju kosti posredovanu osteoklastima. Kalcitonin lososa otprilike je 40 do 50 puta učinkovitiji u odnosu na humani. Kliničke studije pokazale su da njegova primjena rezultira smanjenjem rizika za nastanak VF-a za 36 % (ali ne i nevertebralnih prijeloma), a zbog svog dobrog analgetskog učinka primjenjivao se kod akutnih prijeloma kralježaka

(30). U kliničkoj primjeni koristio se u obliku supkutanih injekcija te kao nazalni sprej, pri čemu se nazalnom primjenom ostvaruje 25 do 50 % biološke aktivnosti u odnosu na primjenu u obliku injekcije, tako da su i doze aktivne supstance bile različite. Međutim, nuspojave i povezanost s karcinomima nedavno su dovele do povlačenja nazalnog pripravka s tržišta, dok se supkutani oblik može kratkotrajno primijeniti u akutnih, nepokretnih bolesnika.

Denosumab

Otkriće signalnog sustava koji uključuje proteine RANK, RANKL i OPG, a koji je prepoznat kao molekularna veza između razina estrogena i resorpcije kosti putem osteoklasta, znatno je doprinijelo razumijevanju patofiziologije više metaboličkih bolesti kostiju, uključujući postmenopauzalnu osteoporozu. Uravnoteženost OPG-a i RANKL-a presudna je za kontrolu aktivnosti osteoklasta i resorpcije kosti. RANKL stimulira formiranje, funkciju i opstanak osteoklasta vežući se na RANK na površini osteoklasta i njihovih prekursora, a OPG je receptor koji inhibira aktivnost RANKL-a onemogućavajući njegovu interakciju s RANK-om (31). Denosumab je humano monoklonsko protutijelo (IgG2) koje s velikim afinitetom i specifičnošću cilja na RANKL i veže se s njim, pa tako sprečava aktiviranje receptora RANK-a na površini prekursora osteoklasta i osteoklasta. Sprečavanje interakcije između RANKL-a i RANK-a inhibira stvaranje, djelovanje i preživljavanje osteoklasta, pa tako smanjuje resorpciju kosti u kortikalnoj i trabekularnoj kosti (32). U

opsežnom programu kliničkog razvoja, uključujući četiri ispitivanja faze 3, denosumab je primijenjen u više od 10 000 žena s malom koštanom masom. U kliničkom istraživanju FREEDOM, trogodišnja učestalost novih VF-a bila je 7,2 % u placebo skupini, u odnosu na 2,3 % u skupini koja je primala denosumab, što predstavlja smanjenje relativnog rizika od 68 % ($p < 0,001$) te smanjenje apsolutnog rizika od 4,8 % (33). U DECIDE-ispitivanju faze 3 uspoređena je djelotvornost i neškodljivost denosumaba naspram alendronatu u trajanju od 12 mjeseci u postmenopauzalnih žena s malom koštanom masom koje nisu bile izložene bisfosfonatima ili su bile izložene ograničeno. Nakon 12 mjeseci, u ispitanica liječenih denosumabom promjena BMD-a u usporedbi s početnim vrijednostima na cijelom kuku bila je 3,5 %, a u ispitanica liječenih alendronatom 2,6 % ($p < 0,0001$) (34). Navedene kliničke studije, kao i njihova proširenja i dugogodišnje praćenje bolesnika, etabliralo je primjenu denosumaba u liječenju osteoporoze u postmenopauzalnih žena s po-

većanim rizikom za frakturu. Također, lijek je indiciran i u muškaraca s rakom prostate koji imaju gubitak kosti povezan s hormonskom ablacijom. Preporučena doza denosumaba je 60 mg primijenjeno u obliku supkutane injekcije jednom u svakih šest mjeseci. Dodatna prednost liječenja denosumabom je to što nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Lijek

je kontraindiciran u slučaju hipokalcemije, dok je osteonekroza čeljusti, kao i u bolesnika koji primaju bisfosfonate, opisana uglavnom u bolesnika s karcinomima. Kao i kod dugotrajnog liječenja bisfosfonatima, pri primjeni denosumaba opisane su atipične femoralne frakture, tako da bolesnike treba savjetovati da prijave novu ili atipičnu bol u području bedra ili kuka.

Izjava o sukobu interesa

Autor izjavljuje da nije u sukobu interesa.

Literatura

1. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370:657-66.
2. Klobučar Majanović S, Crnčević Orlić Ž, Jurišić Eržen D, Vlahović Palčevski V, Štimac D. Terapijski pristup osteoporozu. *Medicina fluminensis*. 2011;47:233-245.
3. Pavelić J, Brkić K. Bisfosfonati: mehanizam djelovanja - učinak na osteoblaste i osteoklaste. *Medix* 2013; 107/108:91-3.
4. Russell RGG. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1068:367-401.
5. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, i sur. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone*. 2006;38:617-27.
6. Lehrer S, Montazem A, Ramanathan L, i sur. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws, bone markers, and a hypothesized candidate gene. *J. Oral Maxillofac Surg*. 2009;67:159-61.
7. Pazianas M, Cooper C, Ebetino FH, Russell RG. Long-term treatment with bisphosphonates and their safety in postmenopausal osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2010;21:325-43.
8. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, i sur. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomised trial. *JAMA*. 2006;296:2927-38.
9. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, i sur. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1294-301.
10. Shane E. Evolving data about subtrochanteric fractures and bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2010;362:1825-7.
11. Hilding M, Aspenberg P. Local peroperative treatment with a bisphosphonate improves the fixation of total knee prostheses: a randomized, double-blind radiostereometric study of 50 patients. *Acta Orthop*. 2007;78:795-9.
12. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, i sur. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004;350:1189-99.
13. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, i sur. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet*. 1996;348:1535-41.
14. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, i sur. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the fracture intervention trial. *JAMA*. 1998; 280:2077-82.
15. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, i sur. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the fracture intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4118-24.
16. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, i sur. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 1995;333:1437-43.
17. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, i sur. Ten years experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004;350:1189-99.
18. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, i sur. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment. The the fracture intervention trial long-term extension (FLEX): a randomised trial. *JAMA*. 2006;296:2927-38.
19. Wells G, Cranney A, Peterson J, i sur. Risedronat for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;1:CD004523.
20. McClung MR, Balske A, Burgio DE, Wenderoth D, Recker RR. Treatment of postmenopausal osteoporosis with delayed-release risedronate 35 mg weekly for 2 year. *Osteoporos Int*. 2013;24:301-10.
21. Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2007; 18:1023-31.
22. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, i sur.. Effects of oral ibandronat administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004;19:1241-9.

23. Black DM, Delmas PD, Eastell R, i sur. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Eng J Med.* 2007;356:1799-809.
24. John Camm A. Review of the cardiovascular safety of zoledronic acid and other bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. *Clin Ther.* 2010;32:426-36.
25. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, i sur. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
26. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, i sur. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2008;23:1923-34.
27. Riggs BL, Melton LJ 3rd. Bone turnover matters: the raloxifene treatment paradox of dramatic decreases in vertebral fractures without commensurate increases in bone density. *J Bone Miner Res.* 2002;17:11-4.
28. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, i sur. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3609-17.
29. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, i sur. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Eng J Med.* 2006;355:125-37.
30. Silverman SL, Chesnut C, Andriano K. Salmon calcitonin nasal spray (NS-CT) reduces risk of vertebral fracture(s) (VF) in established osteoporosis and has continuous efficacy with prolonged treatment: accrued 5 year worldwide data of the PROOF Study. *J Bone Miner Res.* 1998;23(Supl 5):S174.
31. Kostenuik PJ. Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5:618-25.
32. Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS, i sur. Bench to bedside: elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11:401-19.
33. Cummings S, San Martin J, McClung M, i sur. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Eng J Med.* 2009;361:756-65.
34. Brown JP, Prince RL, Deal C, i sur. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res.* 2009;24:153-61.

Simeon Grazio

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“
Zagreb • Hrvatska

Osteoanabolici i lijekovi koji će se primjenivati u liječenju osteoporoze

Osteoanabolics and the forthcoming drugs for the treatment of osteoporosis

Adresa za dopisivanje:

prof. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“
Vinogradska 29 • 10000 Zagreb • Hrvatska

Sažetak

Osteoanabolici su agensi koji stvaraju kost. Prvi odobreni lijek s osteoanaboličkim djelovanjem za liječenje osteoporoze jest teriparatid. U studiji Fracture Prevention Trial teriparatid je povećao mineralnu gustoću kosti slabinske kralježnice, proksimalnog femura i vrata femura znatno više u odnosu na placebo, a također je prevenirao nove prijelome. Za razliku od antiresorptivnih lijekova, teriparatid je

pokazao pozitivne učinke na različite pokazatelje strukture i mikroarhitekture primjenom 2D histomorfometrijske analize i izravnih 3D mjerenja. Bolji uvid u patofiziologiju kosti i razumijevanje glavnih mehanizama uključenih u razvoj osteoporoze doveli su do razvoja novih spojeva s terapijskim potencijalom. Među njima najviše obećavaju inhibitori katepsina K i lijekovi usmjereni na sklerostin.

Ključne riječi

osteoporoza; stvaranje kosti; PTH; prijelomi; ciljana terapija

Summary

Osteoanabolics are bone forming agents. The first approved osteoanabolic drug for the treatment of osteoporosis is teriparatide (TPTD). In the fracture prevention trial TPTD increased lumbar spine, total hip and femoral neck BMD is significantly greater compared with placebo, and it also prevents new fractures. Differently from the antiresorptive drugs, TPTD showed positive effects on various structural

indices and microarchitecture using 2D histomorphometric analyses and 3D direct measurement. The insight into bone physiopathology and the better understanding of the core mechanisms involved in the development of osteoporosis led to the development of new compounds with therapeutic potential. Among them the most promising are Cathepsin K inhibitors and anti-sclerostin drugs.

Keywords

osteoporosis; bone formation; PTH; fractures; targeted therapy

Uvod

Biomehanička funkcija kosti ovisi o više čimbenika, a njezina čvrstoća kao glavno obilježje ovisi o gustoći i kvaliteti kosti (1). Lijekovi koji stvaraju novu kost (osteoblastični)

povećavaju aktivnost osteoblasta neovisno od aktivnosti resorpcije kosti, a stvaranje nove kosti omogućeno je na površinama bez aktivacijske i resorptivne aktivnosti.

Parat-hormon / teriparatid

Paratiroidni ili parat-hormon (skraćena PTH) koji izlučuju paratireoidne žlijezde važan je regulator serumske koncentracije kalcija. Ljudski PTH jednolančani je polipeptid sa 84 aminokiseline, a N-terminalni dio, 1-34 je biološki aktivan (2). Učinci PTH na kost ovise o uzorku sustavne izloženosti, a njegova intermitentna primjena potiče stvaranje nove kosti. Rekombinantni oblik parat-hormona naziva se teriparatid (skraćena TPT) i koristi se kao lijek, s tim da je u Europi uz njega registriran i parat-hormon pune duljine PTH1-84. Općenito, anabolički učinak rhPTH najveći je na trabekularnu kost i na endokortikalne površine, ali je primjetan i na periostealnim površinama kosti (3). Uz očuvanje čvrstoće kosti primjenom TPT-a opaženo je poboljšanje mikroarhitekture, što je dokazano u istraživanjima na animalnim modelima, kao i u ljudi, primjenom histomorfometrije 2D i slikovnih metoda 3D (4, 5). U usporedbi s bisfosfonatima, kao tipičnim antiresorptivnim lijekovima, TPT povišuje biljege koštane pregradnje, a ta je razlika vidljiva već nakon jednog mjeseca liječenja, no nastavlja se i u daljnjim točkama praćenja (3, 6 i 12 mjeseci), s tim da se javlja ranije i izraženija je za biljege koštane izgradnje nego za one koštane razgradnje.

Učinkovitost teriparatida u kliničkim studijama

Učinkovitost i podnošljivost TPT-a istražena je u studiji Fracture Prevention Trial (FPT). U toj dvostruko slijepoj, randomiziranoj i kontroliranoj studiji 1637 postmenopausalnih žena s prethodnim vertebralnim prijelomom je randomizirano u tri skupine: placebo, TPT od 20 µg/dan ili 40 µg/dan potkožnom injekcijom u trajanju do dvije godine (medijan 19 mjeseci). Liječenje TPT-om rezultiralo je statističkim povećanjem mineralne gustoće kosti (engl. skraćena BMD) u obje skupine na aktivnom lijeku u odnosu na placebo, i to na svakoj od predviđenih vizita uključivši i prvu nakon tri mjeseca. Na kraju studije BMD je u području slabinske kralježnice u skupini liječenih TPT-om od 20 µg bio 9% viši, a u skupini sa 40 µg 13% viši u odnosu na placebo. Vrijednost BMD-a proksimalnog femura ukupno je porasla u obje skupine liječene TPT-om (u placebo-skupini zabilježen je pad od 1%), dok je u području vrata femura BMD bio viši u obje skupine liječene TPT-om u odnosu na placebo (za 4% i za 6%). Bolesnice su imale slično povećanje BMD-a slabinske kralježnice neovisno od početne vrijednosti BMD-a. Relativni rizik za jedan ili više novih prijeloma kralježaka bio je snižen u obje skupine liječene TPT-om

(65% i 69%) u odnosu na placebo (6, 7). Iako je incidenca novih nevertebralnih prijeloma na malu traumu bila slična među skupinama, protektivni učinak TPT-a bio je vidljiv nakon 9 do 12 mjeseci liječenja i kontinuirano se poboljšavao u odnosu na placebo. Relativno sniženje rizika za nevertebralne prijelome u odnosu na placebo bio je 53% (TPT 20 µg) i 54% (TPT 40 µg), dok je apsolutni rizik za jedan ili više nevertebralnih prijeloma bio 3% u svakoj od skupina liječenih TPT-om i 6% za placebo-skupinu (8). TPT je snizio incidenciju novih prijeloma kralježaka podjednako u starijih u odnosu na mlađe bolesnice (dobna granica 75 godina), a dobitnik je bila slična i za nevertebralne prijelome s obzirom na to da interakcija liječenja prema dobi nije bila znatna ($p = 0,42$) (9). U evaluaciji važnosti BMD-a kao surogata za ocjenu rizika od prijeloma djelovanjem TPT-a povišenje vrijednosti BMD-a za 0,09 g/cm² (~10%) u slabinskoj kralježnici dovodi do sniženja rizika za prijelome od 30 do 41%, što govori u prilog da većina sniženja rizika za prijelome primjenom TPT-a proizlazi iz promjena čvrstoće kosti koja nije povezana s BMD-om (10). TPT sprečava rizik za osteoporotske prijelome glede njihova broja i težine, kao i progresivnog sniženja rizika za bol u leđima na svakoj od vizita (11, 8). U nastavku studije Fracture Prevention Trial rezultati su pokazali da pozitivan učinak TPT-a na BMD traje do 30 mjeseci nakon prestanka liječenja (12).

Dvije opservacijske studije The European Study of Forsteo (EUROFORS) i European Forsteo Observational Study (EFOS) na uzorku postmenopausalnih žena, uz ograničenja koje ima ovakav oblik studija, načelno su potvrdile pozitivne učinke TPT-a (13, 14).

Osteoporoza u muškaraca općenito je zanemarena, a u kliničkoj, randomiziranoj studiji koja je uključila 437 muškaraca s primarnom osteoporozom TPT je pokazao učinkovitost usporedivu s onom u postmenopausalnih žena (15).

TPT se pokazao superiornim u odnosu na alendronat za osteoporozu uzrokovanu glukokortikoidima, uključivši razdoblje do 36 mjeseci, te je za sada najučinkovitiji lijek u toj indikaciji (16, 17).

Sekvencijsko liječenje

S obzirom na različitosti mehanizma djelovanja željelo se istražiti učinak TPT-a nakon primjene raloksifena i alendronata. Porast BMD-a u području slabinske kralježnice i proksimalnog dijela femura bio je sličan između 6. i 18.

mjeseca liječenja. Međutim, nakon toga je srednje povećanje BMD-a u slabinskoj kralježnici bilo 10,2 % u ispitanika prethodno liječenih raloksifenom, a 4,1 % u onih prethodno liječenih alendronatom ($p < 0,05$). Isti je trend zamijećen za BMD proksimalnog dijela femura (18).

Novosti u liječenju osteoporoze primjenom teriparatida

Neki rezultati upućuju da bi odgovor koštanih stanica na TPT mogao biti uvjetovan režimom doziranja jer je u jednoj studiji 12-mjesečna jutarnja primjena lijeka rezultirala većim povećanjem BMD-a nego večernja primjena (19). Tjedna primjena TPT-a je evoluirana u japanskoj dvostruko randomiziranoj studiji na 578 muškaraca i žena, a rezultati su pokazali usporedivost tjedne i dnevne primjene (20). Tjedni TPT registriran je u Japanu. Prelimirani rezultati upućuju da je primjena TPT-a putem transdermalnog naljepka glede BMD kralježnice proksimalnog femura (tijekom šest mjeseci) učinkovita i sigurna (21). U prvoj kliničkoj studiji implantiranog,

bežično kontroliranog mikročipa TPT je pokazao usporediv farmakokinetički profil prema dnevnoj potkožnoj primjeni. Takav način dovođenja lijeka ima potencijalne prednosti jer se bolesnik ne mora svakodnevno bosti i ne postoji opasnost da će zaboraviti dati lijek (22).

Podnošljivost teriparatida

U studiji Fracture Prevention Trial najčešća nuspojava bila je vrtoglavica (6,1 % u placebo skupini, 9,2 % u skupini TPT 20 $\mu\text{g}/\text{dan}$ i 8,0 % u skupini TPT 40 $\mu\text{g}/\text{dan}$) ($p = 0,144$). Učestalost mučnine i glavobolje u skupini TPT 20 $\mu\text{g}/\text{dan}$ bila je slična kao u placebo-skupini, dok ih je 3 % izvijestilo o grčevima u nogama. Znatno više mučnine i glavobolje bilo je u skupini liječenih TPT-om sa 40 $\mu\text{g}/\text{dan}$ u odnosu na placebo. Liječenje TPT-om rezultiralo je prolaznim povišenjem vrijednosti serumskog kalcija (vrhunac oko 4 sata po primjeni), kalcijurijom te povišenom razinom mokraćne kiseline, no nije bilo statistički znatne promjene u razini serumskog kalcija 24 sata nakon primjene lijeka (6).

Novi lijekovi za liječenje osteoporoze

Bolji uvid u patofiziologiju kosti i razumijevanje glavnih mehanizama uključenih u razvoj osteoporoze pomogli su istraživačima identificirati nove ciljeve intervencije i doveli su do razvoja novih spojeva s terapijskim potencijalom u liječenju osteoporoze.

Katepsin K (engl. skraćena CatK) glavna je proteaza odgovorna za razgradnju kolagena tipa I, obilno zastupljena u osteoklastima. Inhibitori CatK smanjuju resorpcijsku aktivnost osteoklasta i usporavaju transcitotički prijenos uklanjanja matriksa, bez utjecaja na druge funkcije osteoklasta (npr. otpuštanje osteogenih čimbenika) (23). Odanacatib je selektivni inhibitor Cat K koji je u dvogodišnjoj studiji faze II u dozi od 50 mg tjedno nakon 2 godine prouzročio povećanje BMD-a slabinske kralježnice za 5,5 % i proksimalnog femura za 3,2 %, a linearni porast utvrđen je i u petogodišnjoj ekstenziji studije (24, 25). Odanacatib inhibira biljege koštane izgradnje manje nego biljege razgradnje, što ga u usporedbi s bisfosfonatima ili denosumabom čini selektivnijim antiresorptivnim lijekom.

Sklerostin (SOST) je uz dickkopf-1 (dkk1) glavni endogeni inhibitor tzv. kanonskog Wnt/ β -catenin signalnog puta, koji potiče izgradnju kosti, pa je u toj situaciji smanjena diferencijacija i regrutiranje osteoblasta. Romosozumab je monoklonsko protutijelo usmjereno na sklerostin, koje je u fazi II studije na uzorku postmenopausalnih žena s osteoporozom, u dozi od 210 mg mjesečno nakon 12 mjeseci primjene prouzročilo porast BMD-a

na slabinskoj kralježnici (11,3 %), proksimalnom femuru - ukupno i na vratu femura, što je bilo znatno više u odnosu na komparatore (alendronat i teriparatid) (26). Drugo monoklonsko protutijelo koje je razvijeno i ispitano, također u studiji faze II, jest blosozumab. Lijek je pokazao pozitivan učinak ovisan o dozi glede porasta BMD-a, a u svim dozama bio je superioran placebo (27). Osobito je zanimljivo da protutijela na sklerostin povisuju vrijednosti biljega koštane izgradnje, dok snižavaju vrijednosti biljega razgradnje.

Ostali potencijalni lijekovi za liječenje osteoporoze jesu: inhibitori Src kinaze (npr. saracataib), bjelančevine povezane s PTH-om (uključivši i njihove sintetske analoge), nitroglicerina, blokatori serotonina, antagonist receptora osjetljivog na kalcij (engl. calcium-sensing receptor), aktivina, hipolipemici te inzulinski čimbenik rasta - 1 (engl. skraćena IGF-1) (28 - 31).

Zaključno, osteoanabolici predstavljaju napredak u liječenju osteoporoze jer uz izgradnju nove kosti poboljšavaju i njezinu kvalitetu. Najbolji odnos troška i učinkovitosti imaju u bolesnika s teškom osteoporozom ili u osoba koje imaju visoki rizik za prijelome (npr. bolesnici na kroničnoj terapiji glukokortikoidima). Novije molekule s ciljanim liječenjem trebale bi smanjiti spektar i težinu nuspojava, a uz učinkovitost glede povišenja BMD-a i antifrakturnog učinka predstavljaju različiti pristup u liječenju osteoporoze. Među tim novim ciljanim terapijama najviše obećavaju inhibitori CatK i blokatori sklerostina.

Izjava o sukobu interesa

Autor izjavljuje da nije u sukobu interesa.

Literatura

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285:785-95.
2. Jin L, Briggs SL, Chandrasekhar S, i sur. Crystal structure of human parathyroid hormone 1-34 at 0.9-Å resolution. *J Biol Chem*. 2000;275(35):27238-44.
3. Sato M, Westmore M, Ma YL, i sur. Teriparatide [PTH(1-34)] strengthens the proximal femur of ovariectomized nonhuman primates despite increasing porosity. *J Bone Miner Res*. 2004;19:623-9.
4. Ma YL, Cain RL, Halladay DL, i sur. Catabolic effects of continuous human PTH (1-38) in vivo is associated with sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene-associated bone formation. *Endocrinology*. 2001;142:4047-54.
5. Paschalis EP, Glass EV, Donley DW, Eriksen EF. Bone mineral and collagen quality in iliac crest biopsies of patients given teriparatide: new results from the fracture prevention trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4644-49.
6. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, i sur. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001;344:1434-41.
7. Marcus R, Wang O, Satterwhite J, Mitlak B. The skeletal response to teriparatide was largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2003;18:18-23.
8. Lindsay R, Miller P, Pohl G, Glass EV, Chen P, Krege JH. Relationship between duration of teriparatide therapy and clinical outcomes in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2009;20:943-8.
9. Boonen S, Marin F, Mellstrom D, i sur. Safety and efficacy of teriparatide in elderly women with established osteoporosis: bone anabolic therapy from a geriatric perspective. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:782-9.
10. Chen P, Miller PD, Delmas PD, Misurski DA, Krege JH. Change in lumbar spine BMD and vertebral fracture risk reduction in teriparatide-treated postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2006;21:1785-90.
11. Genant HK, Siris E, Crans GG, Desiaiah D, Krege JH. Reduction in vertebral fracture risk in teriparatide-treated postmenopausal women as assessed by spinal deformity index. *Bone*. 2005;37:170-4.
12. Lindsay R, Scheele WH, Clancy AD, i sur. Reduction in nonvertebral fragility fractures and increase in spinal bone density is maintained 31 months after discontinuation of recombinant human parathyroid hormone (1-34) in postmenopausal women with osteoporosis. *U: Program i sažetci s 84. godišnjeg sastanka the Endocrine Society*; 2002 Lip 19-22. 2002;OR35-6, str. 113.
13. Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, i sur. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res*. 2008;23:1591-600.
14. Fahrleitner-Pammer A, Langdahl BL, Marin F, i sur. Fracture rate and back pain during and after discontinuation of teriparatide: 36-month data from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Osteoporos Int*. 2011;22:2709-19.
15. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, i sur. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2003;18:9-17.
16. Saag KG, Shane E, Boonen S, i sur. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;357:2028-39.
17. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelear JP, i sur. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009;60:3346-55.
18. Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res*. 2004;19:745-51.
19. Michalska D, Luchavova M, Zikan V, Raska I Jr, Kubena AA, Stepan JJ. Effects of morning vs. evening teriparatide injection on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012;23:2885-91.
20. Sugimoto T, Shiraki M, Nakano T, i sur. Vertebral fracture risk after once-weekly teriparatide injections: follow-up study of Teriparatide Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) trial. *Curr Med Res Opin*. 2013;29:195-203.
21. Cosman F, Lane NE, Bolognese MA, i sur. Effect of transdermal teriparatide administration on bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:151-8.
22. Farra R, Sheppard NF, McCabe L, i sur. First-in-human testing of a wirelessly controlled drug delivery microchip. *Sci Transl Med*. 2012;4(122):122ra21. doi:10.1126/scitranslmed.3003276.
23. Duong le T. Therapeutic inhibition of cathepsin K-reducing bone resorption while maintaining bone formation. *Bonekey Rep*, 2012;1:67. doi:10.1038/bonekey.2012.67.
24. Bone HG, McClung MR, Roux C, i sur. Odanacatib, a cathepsin K inhibitor for osteoporosis: a two-year study in postmenopausal women with low bone density. *J Bone Miner Res*. 2010;25:937-47.
25. Langdahl B, Binkley N, Bone H, i sur. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low

- bone mineral density: five years of continued therapy in a phase II study. *J Bone Miner Res.* 2012;27:2251-8.
26. McClung MR, Grauer A, Boonen S, i sur. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2014;370:412-20.
27. McColm J, Womack T, Hu L, Tang C, Chiang A. Bloszumab, a humanized monoclonal antibody against sclerostin, demonstrated anabolic effects on bone in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2012;27(Supl 1):S9.
28. Hannon RA, Clack G, Rimmer M, i sur. Effects of the Src kinase inhibitor saracatinib (AZD0530) on bone turnover in healthy men: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple ascending dose phase I trial. *J Bone Miner Res.* 2010;25:463-71.
29. Hattersley G, Bilezikian JP, Guerriero J. Bone anabolic efficacy and safety of BA058, a novel analog of hPTHrP: results from a phase 2 clinical trial in postmenopausal women with osteoporosis. U: Program i sažetci s 94. godišnjeg sastanka the Endocrine Society; 2012; Houston, SAD. 2012;OR08-1.
30. Yadav VK, Balaji S, Suresh PS, i sur. Pharmacological inhibition of gut-derived serotonin synthesis is a potential bone anabolic treatment for osteoporosis. *Nat Med.* 2010;16:308-12.
31. Ruckle J, Jacobs M, Kramer W, i sur. Single-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled study of ACE-011 (ActRIIA-IgG1) in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2009;24:744-52.

Tonko Vlak
Jure Aljinović

Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju s reumatologijom
Klinički bolnički centar Split
Split • Hrvatska

Nefarmakološko liječenje osteoporoze: mit ili stvarnost?

Non-pharmacological treatment of osteoporosis: myth or reality?

Adresa za dopisivanje:

prof. dr. sc. Tonko Vlak, dr. med.

Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju s reumatologijom
Klinički bolnički centar Split
Marmontova 4 • 21000 Split • Hrvatska

Sažetak

Nefarmakološko liječenje (NFL) osteoporoze (OP) sastavni je dio svih algoritama i preporuka liječenja OP-a, kao neizbježna sastavnica u terapijskom pristupu liječenju OP-a. Ipak, uvijek ostaje dojam da je farmakoterapija OP-a znatno superiornija u postizanju zadanih ciljeva liječenja ove metaboličke bolesti kostiju. Najčešće je tako zbog znatno većeg broja podataka dobivenih visokovrijednim kliničkim studijama, preglednim radovima, meta-analizama i sistematskim pregledima literature poštujući sva načela uvažavanja dokaza i izvođenja zaključaka na osnovi medicine utemeljene ne dokazima (EBM) koji su pristupačniji i brojniji kod procjene učinka farmakoterapije, nego u slučaju NFL.

Nefarmakološko liječenje osteoporoze: mit ili stvarnost? Možda nismo do kraja dali odgovor na to pitanje ili on nije bio dovoljno uvjerljiv i argumentiran, ali mislimo da

nećemo pogriješiti kada kažemo da je NFL bitan čimbenik u prevenciji, planiranju terapijskih postupaka i kompleksnom liječenju OP-a, čemu pridonose i najnovija istraživanja dostupnih baza podataka, koje nudi Cochrane knjižnica ili PEDro baza podataka dajući najveću važnost različitim modelima vježbanja, nudeći uvjerljive podatke o njihovom učinku na (re)modeliranje osteoporotične kosti i prevenciji novih prijeloma. Najbolji učinak kod postmenopausalnih žena pokazale su kombinacije vježbi, koje su uključivale vježbe snaženja muskulature, aerobik, vježbe s utezima i vježbe visokog intenziteta. Od tih vježbi, statistički znatno povećanje mineralne gustoće kostiju pokazale su samo vježbe protiv otpora, na spravama u terevani, i to samo za gustoću kosti vrata bedrene kosti, dok su vježbe koordinacije i ravnoteže smanjile broj padova i posljedično broj osteoporotičnih fraktura.

Ključne riječi

osteoporoza; nefarmakološko liječenje; medicina utemeljena na dokazima

Summary

Non-pharmacological treatment of osteoporosis is a mandatory part of all algorithms and recommendations for

dealing with this disease. However, the belief that pharmacological therapy is much more superior to treating

osteoporosis than non-pharmacological treatment is still common in the medical community. The probable reason is that pharmacological treatment can be measured and statistically analyzed, and that's why the abundance of data from controlled randomized trials, meta-analyses and systematic reviews are available. Non-pharmacological treatment of osteoporosis is not so much represented in evidence based medicine (EBM) because there are a lot of different exercise protocols, different machines with different setups for applying the same models of physical therapy. So the main problem are inclusion criteria in meta-analyses or systematic reviews of patients whose data is collected using different protocols.

Non-pharmacological treatment of osteoporosis: myth or reality? Maybe we did not answer this question in fullness, but by analyzing data from the scientifically relevant data bases we can conclude that non-pharmacological treat-

ment is an important factor in prevention of osteoporosis and part of all treatment protocols available today - almost as equally significant as pharmacological treatment. Cochrane library database and PEDro database provide EBM information that can help to identify the best types of exercises and physical procedures for bone mineral density and prevention of falls. The best result in non-pharmacological treatment of osteoporosis showed a combination of exercise programs that include muscle strengthening exercises, aerobic exercises, exercises with progressive resistance increase, and high-impact exercises. As for individual exercises, a non-weight-bearing high force exercise showed small but statistically significant increase in bone mineral density in femoral neck, in some scientific papers. Exercises for balance and coordination resulted in fewer falls, and therefore fewer fractures caused by osteoporosis in postmenopausal women.

Keywords

osteoporosis; non-pharmacological treatment; evidence based medicine

Uvod

Osteoporoza (OP) je sistemska metabolička bolest kostiju, obilježena ne samo smanjenom mineralnom gustoćom kosti (BMD), nego i smanjenom čvrstoćom kosti te važnim promjenama mikroarhitekture kosti. OP je stanje nedvojbeno staro koliko i sam ljudski rod. Poglavitito, ono što danas nazivamo postmenopausalnom i senilnom osteoporozom, stanjem koje je determinirano produženim prosječnim trajanjem života, spolom, životnim navikama, prehranom, ali i brojčanom dominacijom žena u starijim dobnim skupinama. Glavna komplikacija tog stanja i najvažniji razlog zašto se danas OP-u posvećuje tolika pažnja – prijelom, proizlazi iz naprijed navedenih karakteristika osteoporotične kosti.

Kvantitativna medicina, pa tako i kvantitativna reumatologija, vrlo je specifično odredila i spoznaju o postojanju ove „bolesti”, dijagnostiku, kako evaluaciju, tako i njezinu progresiju i uspješnost liječenja!

Kvantitativnom definicijom OP-a od Svjetske zdravstvene organizacije 1994. godine utemeljenom na najlakše mjerljivom parametru „bolesti” (mineralna gustoća kosti - BMD) i njegovim odstupanjem od normalne vrijednosti, dobili smo mjerljive parametre za otkrivanje rizičnih osoba, praćenje uspješnosti liječenja i komplikacija bolesti (1). S druge strane, taj vremenski period od dvadesetak godina nije nam ostavio dovoljno mogućnosti da, poštujući danas uobičajene norme evaluacije medicine utemeljene na dokazima (engl. evidence based medicine, EBM), s velikom sigurnošću govorimo o rezultatima i uspješnosti sveukupnog liječenja OP-a, pa tako ni o nefarmakološkom načinu liječenja (NFL) OP, što će biti tema ovog članka.

Liječenje OP-a je vrlo kompleksno, što proizlazi iz same činjenice da je nastanak OP-a višezročan. Stoga se ciljem liječenja OP-a može definirati nekoliko bitnih aspekata (2, 3): 1. usporavanje pregradnje kosti; 2. povećanje koštane mase i gustoće kosti (BMD); 3. smanjivanje rizika od prijeloma; 4. povećanje funkcijske sposobnosti bolesnika/ka; 5. popravljavanje sveukupne kvalitete života.

U dostupnoj i relevantnoj stručnoj literaturi, u postupnicima (algoritmima) liječenja, kao i preporukama relevantnih stručnih društava i skupina stručnjaka koji se bave problemima izučavanja i liječenja OP-a, redovito nalazimo preporuku i za NFL OP-a (1 - 5). Kada se pažljivije pogledaju naprijed navedeni ciljevi liječenja, to je i potpuno razumljivo.

Pri tome, brojne kontrolirane, multicentrične i dvostruko slijepe studije daju znatnu sigurnost u interpretaciji rezultata liječenja farmakoterapijom, pa čak i kada nije potpuno moguće izbjeći subjektivnost onih po čijim se preporukama te studije rade (farmaceutska industrija). Teškoće koje se javljaju pri tumačenju uspješnosti svih tih terapijskih postupaka posljedica su teško međusobno usporedivih mjera uspješnosti liječenja i praćenih parametara. Otegotna okolnost za evaluaciju uspješnosti liječenja OP-a je u tome što smo ipak najčešće u mogućnosti mjeriti samo BMD i temeljem toga raspravljati o (ne)uspješnom učinku, kako farmakološkog tako i NFL OP-a. Kvantitativne radiološke metode praćenja učinka liječenja (QCT, mikro-QCT, mikro MR), biopsija kosti i druge evaluacijske mogućnosti koje govore o praćenju geometrije koštanog tkiva, mikro-arhitektonskim

promjenama i mikro-strukturnim učincima terapijskih metoda, ostaju nam najčešće nedostupne (2, 4). Za procjenu učinka NFL-a veliku pomoć nam pružaju brojni, specifični upitnici koji kvantificirano procjenjuju promjenu u kvaliteti života i funkcijskim mogućnostima, na što su metode NFL-a i usmjerene. S druge strane, brojnost sličnih (a ipak znatno različitih) generičkih, validiranih, upitnika (npr. akronimskih naziva OPTQoL, OP-SAT, HRQoL, OPAQ...) otežava nam praćenje i uspoređivanje rezultata različitih vrsta liječenja. Također postoji mogućnost prospektivnog praćenja broja osteoporotičnih fraktura u postmenopausalnih žena koje vježbaju i u onih koje ne vježbaju tj. njihova incidencija.

Još jedan od razloga zbog kojeg je teško planirati i pratiti učinkovitost pojedinih oblika NFL-a - misli se na različite rehabilitacijske modele (koji se koriste i u preventivnom djelovanju) i upotrebu različitih oblika fizikalne terapije (najčešće različitih oblika kineziterapije) - jest taj da je teško naći homogenu i dovoljno velike skupine bolesnica, kakve zahtijeva kvalitetni dizajn studija radi adekvatne usporedivosti mjerenih parametara. Naime, kao što ćemo kasnije objasniti, učinkovitost NFL-a je najveća kod individualno napravljenih programa liječenja. Oni uključuju i spoznaje o komorbiditetu u bolesnica, koji u godinama kada se obolijeva od senilne i postmenopausalne osteoporoze nije zanemariv te znatno otežava uključivanje bolesnica prema postupnicima (algoritmima) liječenja. Kao primjer mogu poslužiti studije čiji protokol zahtijeva uključivanje npr. dinamičke ili statičke vježbe pa su stoga prezahtjevne za kardiopa-

te, bolesnice s KOPB-om i sl. Iz toga proizlaze i brojne teškoće u tumačenju i uspoređivanju rezultata kod nekih skupina bolesnika/bolesnica.

Nedvojbeno je da NFL ima važno mjesto i u prevenciji nastanka za kost nepovoljnih promjena, ali i u saniranju nastalih komplikacija OP-a: prijeloma. O tome svjedoče brojni navodi u stručnoj literaturi (1 - 5), brojni pregledni i znanstveni članci tiskani u najprestižnijim medicinskim časopisima (6 - 15). Ipak, gledajući patofiziološki, za osobe sa smanjenom koštanom masom, u cilju njezina povećanja ili barem održanja najkorisnijima su se pokazale vježbe s aktivnim otporom, jer one najbolje stimuliraju samu kost (16). S druge strane važne su i vježbe propriocepcije, balansa i ravnoteže, prije svega zbog prevencije pada i zadobivanja frakture (17). Tome u prilog govori i jedan vrlo kvalitetan pregledni članak u časopisu Reumatizam 2006. godine, gdje su evaluirani i rezultati nekih tada dostupnih sustavnih preglednih članaka iz baze podataka Cochrane, ali i brojnih pojedinačnih članaka o učincima NFL-a na različite stupnjeve sniženog BMD-a te komplikacija OP-a (6).

Iako će se pokazati da je teško klasificirati podatke o učinkovitosti NFL-a kao one utemeljene na čvrstim dokazima (EBM), ipak se NFL spominje kao bitan čimbenik u svim meta-analizama i velikim sustavnim pregledima. EBM nam danas daje za pravo da evidentni učinak NFL na povećanu funkcijsku sposobnost i poboljšanu kvalitetu života bolesnica stavimo uz bok farmakoterapiji i učinku na usporenje koštane pregradnje te povećanje (ili zaustavljenju daljnje smanjenje) BMD-a.

Cilj istraživanja

Tema ovog članka je upoznavanje s najnovijim rezultatima pretraživanja velikih baza podataka (Cochrane, Physiotherapy Evidence Database - PEDro) na temu NFL OP-a. Pregledat će se rezultati kontroliranih usporednih studija na velikim uzorcima bolesnika, sustavnih preglednih članaka i meta-analiza, te će se analizirati zaključci koji potkrepljuju ili ne potkrepljuju važnost učinka NFL-a u liječenju OP-

a. To bi nam onda dalo za pravo da točnije prosuđujemo o stvarnom značenju NFL OP-a te da tom načinu liječenja i nadalje (ne) pridajemo važnost, prema načelima uvažavanja rezultata medicine utemeljene na dokazima (EBM)

Mit ili stvarnost? EBM će nam ponuditi odgovor na to pitanje, kao i kvalitetu opravdanosti naših očekivanja od takvog načina liječenja OP-a.

Metode istraživanja

Sve odgovore na prethodno navedena pitanja, dvojbe i nedoumice u tumačenju dobivenih i evaluiranih brojnih rezultata NFL OP-a pokušali smo objektivizirati koristeći dvije dostupna velike baze podataka: Cochrane Revi-

ew Database, suradnjom kolega iz Hrvatskog ogranka Cochranea na Medicinskom fakultetu u Splitu te, posredno, baze podataka PEDro (Physiotherapy Evidence Database).

Rezultati istraživanja

Pokušavajući ponuditi čitateljima najnovijeg broja časopisa Reumatizam odgovore na navedena pitanja i spomenu dvije, uvažavajući medicinu utemeljenu na dokazima (EBM), naišli smo na sljedeće podatke.

Pregledni članci vezani uz NFL OP-a su rijetki, jer nedostaje dobro osmišljenih eksperimenata koji bi uspoređivali različite modalitete NFL-a. Pregledavajući znanstvenu bazu knjižnice Cochrane unutar kategorije „Osteo-

poroza” i podkategorije „Nefarmakološko liječenje” nalazimo samo dva sustavna pregledna članka.

U prvom članku pregledana je sva dostupna literatura vezana uz temu „Prevenција i liječenje osteoporoze vježbanjem u postmenopauzalnih žena” (16). Tim sustavnim pregledom bile su obuhvaćene 43 randomizirane kontrolirane studije s 4320 uključenih ispitanica koje su vježbale. Promatrani parametri bili su gustoća kosti i broj osteoporotičnih prijeloma kod postmenopauzalnih žena koje su vježbale i onih koje to nisu. Žene uključene u bilo kakav program vježbanja imale su 0,85 % manje gubitka gustoće kostiju u području kralježnice, dok su one uključene u kombinaciju različitih vježbi dizajniranih za prevenciju i liječenje OP-a imale i do 3,2 % manji gubitak gustoće kostiju. Za gustoću kosti u području kuka pronađeno je da je njezin gubitak manji za 1,03 % kod tzv. vježbi koje se ne izvode na nogama uz otpor gravitaciji, nego je težina tijela poduprta spravom ili medijem („non weight bearing high force exercise”), za donje udove s postupnim povećanjem otpora do maksimuma s kojim pojedinac može vježbati. Utvrđeno je da kod 100 promatranih postmenopauzalnih žena koje vježbaju, njih sedam doživi neki prijelom kosti, dok je to u skupini žena koje ne vježbaju nešto češće – njih 11 zadobije prijelom kosti.

Zaključak koji autori ovog preglednog članka potpisuju jest da su rezultati vježbanja pokazali relativno malo ali ipak statistički znatno poboljšanje gustoće kostiju u postmenopauzalnih žena koje su redovito vježbale u odnosu na one koje to nisu (16).

Zbog toga bi se vježbanje trebalo preporučiti kao bitan čimbenik u sprečavanju gubitka gustoće kostiju, što je i uobičajeni pristup u svim postojećim postupnicima s NFL OP-om, jer se pokazalo da vježbanje statistički znatno smanjuje broj prijeloma kostiju u postmenopauzalnih žena.

Ono što se izrijeком ne navodi jest specifikacija učinka pojedinog načina vježbanja, jer praćen je učinak vježbi jačanja mišića, aerobika, hodanja i tai chia. Navedeno je da su se najuspješnijim pristupom pokazale kombinirane vježbe, koje onda najbolje utječu i na prevenciju pada, ali se ne navodi što sve ulazi u ta „programe kombiniranih vježbi” i u kojim točno omjerima.

Drugi rad u Cochraneovoj bazi podataka je sistematski pregledni rad o vježbanju nakon osteoporotičnih prijeloma kralježnice (17). U ovaj pregledni rad uključeno je sedam studija s ukupno 488 praćenih bolesnika/ca (od čega i četiri muškarca). U obzir su uzete samo studije usmjerene na program 4-tjednog ili dužeg vježbanja us-

poređen s bolesnicima podvrgnutim drugim oblicima fizikalne terapije ili nikakvoj fizikalnoj terapiji.

Pri tome su promatrani rezultati vezani uz ove parametre: broj padova, bol, držanje, funkcije aktivnosti svakodnevnog života, mišićna funkcija i koštana gustoća kuka i kralježnice.

Rezultati se razlikuju između studija, no većina ih je potvrdila smanjenje boli, povećanje brzine hoda, skraćenje „Timed Up and Go”-testa (vrijeme potrebno da ispitanik/ca ustane sa stolice, pređe 3 metara hodne pruge, okrene se oko svoje osi, vrati istim putem i sjedne na stolicu), kao i poboljšanje kvalitete života u bolesnika koji vježbaju nakon frakture.

Od svih ispitivanih parametara, jedino je vremensko skraćenje kod izvođenja „Timed Up and Go”-testa bilo statistički važno!

Ostali istraživani parametri nisu se statistički znatno razlikovali u praćenih bolesnika. Nije se našla razlika ni u gustoći kostiju mjerenoj denzitometrijom (DXA) između bolesnika koji vježbaju i onih koji ne vježbaju ili koriste druge mjere fizikalne terapije, a nakon osteoporotičnog prijeloma kralježica (17).

Treći analizirani pregledni rad pronađen je u znanstvenoj bazi PEDro (Physiotherapy Evidence Database), najveći je sistematski pregled literature koji je istraživao različite modalitete vježbanja na prevenciju osteoporoze kod bolesnika/ca starijih od 50 godina, a datira iz 2012. godine (18).

Taj sistematski pregled obuhvatio je 59 randomiziranih ispitivanja, sedam meta-analiza i osam pregleda literature. Utvrđeno je da hodaње nije dovoljan poticaj koštanom sustavu na formiranje nove kosti i da zato ima manje uspjeha kod prevencije osteoporoze. Vježbe jačanja muskulature, poglavito korištenjem utega, snažan su poticaj za poboljšanje gustoće kosti ili eventualno smanjivanje gubitka koštane mase tijekom procesa starenja. Najbolji učinak na praćene parametre pokazale su kombinacije vježbi koje su uključivale vježbe jačanja muskulature, aerobik, vježbe s utezima i vježbe visokog intenziteta (engl. high impact). Nova tehnologija, pod nazivom „vibracije cijelog tijela” (engl. whole body vibrations) pokazala se uspješna u smanjenju gubitka gustoće kosti.

Kao najveće ograničenje svih ovih studija navodi se nedovoljna osjetljivost DXA-e na prepoznavanje učinka vježbanja u odnosu na strukturu kosti.

Kao preporuka, savjetuje se ponoviti istraživanja koristeći perifernu kvantitativnu računalnu tomografiju (pQCT), koja bi prepoznala promjene u geometrije unutar kosti uzrokovane različitim programima vježbanja (18).

Zaključak

Kada se danas govori o modelima i načelima liječenja OP-a, neizostavno se navodi i NFL kao obveznu sastav-

nicu terapijskog pristupa liječenja OP-a. Ta činjenica još istaknutija s obzirom na činjenicu da je najizravnija po-

sljedica promjena na kostima povećana lomljivost kosti te sklonost prijelomima, u čijem preveniranju i saniranju NFL ima dokazano važnu ulogu.

To je i jedan od razloga zbog čega prevenciju i NFL uvijek zajedno navodimo kao bitne odrednice u pristupu bolesnicima s OP-om. Koliko god medikamentnom terapijom utjecali na poremećene stanične strukture, enzimske i receptorske sustave unutar koštanog metabolizma, toliko je i NFL važan za poboljšanje sveukupnog učinka na osteoporotičnu kost, znatno smanjenje broja padova i smanjenje osteoporotičnih prijeloma. Bitan je njegov učinak na organizam u cjelini te na integritet bolesnika/

ce koja ima svoje životne navike a ometen/a i onesposobljen/a je u djelovanju, putem edukacijskih programa i savjeta vezanih uz preveniranje padova.

Pregledane baze podataka i svi analizirani noviji sistematski pregledi literature daju tome za pravo, uz poštivanje svih načela EBM-a.

Nefarmakološko liječenje osteoporoze: mit ili stvarnost? Možda nismo do kraja dali odgovor na navedeno pitanje, ili nije bio dovoljno uvjerljiv i argumentiran, ali mislimo da nećemo pogriješiti kažemo li da je NFL bitan čimbenik u prevenciji, planiranju terapijskih postupaka i kompleksnom liječenju osteoporoze.

Izjava o sukobu interesa

Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

Literatura

1. WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994;843:1-129.
2. Bonner FJ, Chesnut CH, Lindsay R. Osteoporosis. U: DeLisa JA, urednik. *Physical medicine & rehabilitation - principles and practice.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. str. 699-719.
3. David C, West K. Metabolic disorders. U: David C, Lloyd J, urednici. *Rheumatological physiotherapy.* Trento: Mosby; 1998. str. 155-9.
4. Karelović D, Marković V, Vlak T, Vučinić Z. Osteoporoza. Split: Jedinica za znanstveni rad KBC Split; 2008.
5. Ćurković B, Babić-Naglić Đ, Anić B, Grazio S, Vlak T, Hanih M. Preporuke Hrvatskog reumatološkog društva za prevenciju, dijagnostiku i liječenje postmenopauzalne osteoporoze. *Reumatizam.* 2008;5(1):26-30.
6. Babić-Naglić Đ. Nefarmakološko liječenje osteoporoze. *Reumatizam* 2006;53(2):40-50.
7. Vlak T. Nefarmakološko liječenje osteoporoze. *Med Flum.* 2012;48:435-44.
8. Ishikawa-Takata K, Ohta T. Non-pharmacological prevention and treatment for osteoporosis. *Clin Calcium.* 2005;15:1463-6.
9. Schwab P, Klein R. Nonpharmacological approaches to improve bone health and reduce osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20:213-7.
10. Lin JT, Lane JM. Non-pharmacological management of osteoporosis to minimize fracture risk. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4:20-5.
11. Beaudreuil J. Non-pharmacological treatment for osteoporosis. *Ann Readapt Med Phys.* 2006;49:581-8.
12. Ganda K, Puech M, Chen JS, i sur. Models of care for the secondary prevention of osteoporotic fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis Int.* 2013;24:393-406.
13. Kemmler W, Häberle L, von Stengel S. Effects of exercise on fracture reduction in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis Int.* 2013; 24:1937-50.
14. Tanaka R, Ozawa J, Umehara T, Kito N, Yamasaki T, Enami A. Does exercise intervention improve muscle strength and balance of Japanese subjects with osteoporosis? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Phys Ther Sci.* 2013;25:397-401.
15. Kelley GA, Kelley KS. Dropouts and compliance in exercise interventions targeting bone mineral density in adults: meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Osteoporosis.* 2013;13:250423: Epub.
16. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, i sur. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(7): CD000333. doi: 10.1002/14651858.CD000333.pub2.
17. Giangregorio LM, MacIntyre NJ, Thabane L, Skidmore CJ, Papaioannou A. Exercise for improving outcomes after osteoporotic vertebral fracture. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(1):CD008618. doi: 10.1002/14651858.CD008618.pub2.
18. Gómez-Cabello A, Ara I, González-Agüero A, Casajús JA, Vicente-Rodríguez G. Effects of training on bone mass in older adults: a systematic review. *Sports Med.* 2012 Apr 1;42(4):301-25. doi: 10.2165/11597670-000000000-00000.

Branimir Anić
Miroslav Mayer

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

Glukokortikoidima izazvana osteoporoza

Glucocorticoid induced osteoporosis

Adresa za dopisivanje:

prof. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12 • 10000 Zagreb • Hrvatska

Sažetak

Glukokortikoidi su najčešći uzrok sekundarne osteoporoze. Utječu na sve faze koštanog ciklusa, stvaranje i razgradnju kosti. Prije svega utječu na osteoblaste (smanjena aktivnost i pojačana apoptoza). Bolesnici liječeni glukokortikoidima imaju smanjenu mineralnu gustoću kosti i povećani rizik za prijelome. Prevencija nastanka osteoporoze prouzročene glukokortikoidima uključuje primjenu najmanje učinkovi-

te doze glukokortikoida, uzimanje primjerene količine kalcija i vitamina D, eventualno hormonsko nadomjesno liječenje te svakako primjerenu fizičku aktivnost. Bolesnici koji imaju povećan rizik za niskoenergetske prijelome (npr. žene u postmenopauzi) trebaju biti aktivno liječeni, što uglavnom podrazumijeva primjenu antiresorptivnih lijekova, među kojima su za sada prvi lijek izbora bisfosfonati.

Ključne riječi

osteoporoza; glukokortikoidi; dijagnostika; prevencija; liječenje

Summary

Secondary osteoporosis most often develops due to glucocorticoid therapy. Glucocorticoids affect all stages of the bone remodeling cycle, its formation and resorption. Osteoblasts are primarily affected, decreasing their activity and enhancing apoptosis. Patients treated with glucocorticoids have lower bone mineral density and increased fracture risk. Glucocorticoid-induced osteoporosis can be prevented by administering the minimal

effective dose of glucocorticoids, calcium and vitamin D supplementation or, if possible, by hormone replacement therapy. Moreover, appropriate physical activity should be encouraged. Patients who are at higher risk for low-energy fractures (for example post-menopausal women) have to be actively treated, usually with antiresorptive drugs among which bisphosphonates are currently the first line therapy.

Keywords

osteoporosis; glucocorticoids; diagnostics; prevention; treatment

Uvod

Imunosupresivno djelovanje glukokortikoida (GK) u kliničkoj se medicini koristi od sredine 20. stoljeća (supstitucijska se terapija glukokortikoidima primjenjivala i prije). Primjena ACTH, s posljedičnim porastom kortizola, počela se primjenjivati u hematologiji/onkologiji, no svoju je glavnu primjenu našla na polju liječenja kroničnih upalnih bolesti kakve su, primjerice, upalne reumatske bolesti, odnosno, sustavne autoimune bolesti. Godine 1948. Hench je prvi upotrijebio GK u liječenju bolesnice s teškim oblikom reumatoidnog artritisa. Zbog izraženog protuupalnog učinka GK se terapijski primjenjuje u brojnim bolestima i stanjima, kao što su bolesti

dišnog sustava (npr. alergijske bolesti i astma, kronična opstruktivna plućna bolest), sustavne autoimune bolesti (npr. upalne artropatije i miopatije, sustavni eritemski lupus), upalne bolesti probavnog sustava (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest).

No, vrlo brzo nakon širokog uvođenja GK u imunosupresivnu terapiju počele su se opisivati različite nuspojave. Zanimljivo je da je dvadesetak godina prije, 1932. godine Cushing je prvi opisao štetno djelovanje kortizola na kost u smislu demineralizacije skeleta u bolesnika s hiperplazijom nadbubrežne žlijezde prouzročene bazofilnim adenomom hipofize (1).

Epidemiologija glukokortikoidima prouzročene osteoporoze

Glukokortikoidima prouzročena osteoporoza (skraćeni- ca GIOP) najčešći je oblik sekundarne osteoporoze koji se može razviti u osoba oba spola bez obzira na starost bolesnika. Nasuprot prijašnjim uvjerenjima, danas se zna da se GIOP može razviti i bez obzira na način primjene glukokortikoida (2, 3). Godinama se pretpostavljalo da određeni specifični načini primjene GK ne prouzrokuju promjene na skeletu. Osobito se to odnosi na topičke inhalatorne i dermatološke pripravke. Znanstveni dokazi danas upućuju da to nije istina te da GK može prouzročiti promjene na kostima i takvim putem primjene.

U tablici 1 navedeni su najčešće bolesti i stanja u kojima je terapijska primjena glukokortikoida uzrok sekundarne osteoporoze.

Gubitak koštane mase u bolesnika koji uzimaju GK brzo se razvija i postaje klinički očit. Treba naglasiti da su učinci GK na skelet reverzibilni do određene mjere. Gubitak je najizrazitiji tijekom prvih mjeseci primjene GK (4). Podatci u literaturi upućuju na to da je gubitak kosti u prva tri mjeseca nakon uvođenja glukokortikoidne terapije najveći (3). Djelovanje GK očituje se ponajprije na trabekularnoj kosti, što znači na aksijalnom skeletu (kralježnica, rebra, proksimalni femur). To je uzrok pojavi porasta stope vertebralnih prijeloma oko četiri puta. Učinak GK na kortikalnu kost je slabiji i nije tako naglašen kao na trabekularnu (5, 6). GIOP se u bolesnika na dugotrajnoj glukokortikoidnoj terapiji pojavljuje u oko 50 % slučajeva. Već je prije spomenuto da GIOP pogađa osobe oba spola i sve dobne skupine (5, 7). Za reumatologe je osobito važna činjenica da je u velikom istraživanju, koje je provedeno u Velikoj Britaniji, najčešća indikacija za primjenu GK bio reumatoidni artritis (8). U toj je studiji bilo uključeno oko 240 000 bolesnika koji su primali GK. Studija je pokazala da je 10-godišnji rizik od osteoporotske frakture veći u osoba koje su primale GK - procijenjeno je da je taj rizik veći od 60 %. Najvažnija je pak spoznaja da se u bolesnika koji se liječe ili su se liječili primjenom GK, frakture pojavljuju uz bolje vrijednosti BMD-a (9).

Čak i male doze GK prouzrokuju gubitak kosti. Povećanjem doze GK ubrzava se proces gubitka kosti. Studija Lukerta i sur. zabilježila je prijelom jednog ili više kralježaka u 17 % bolesnika tijekom godine dana od početka primjene GK (5). Granična doza uz koju se opisuje brži gubitak kosti jest doza od 5 mg prednizona dnevno ili više (ili ekvivalentne doze drugih GK). Veliko istraživanje Steinbacha i suradnika koje je provedeno na 18 000 bolesnika koji su liječeni primjenom GK u prosječnoj

Tablica 1. **Bolesti i stanja u kojima se propisuju glukokortikoidi kao imunosupresivna terapija, čime pridonose riziku razvoja osteoporoze**

Table 1. **Diseases and conditions in which glucocorticoids are prescribed as immunosuppressive therapy, by which they contribute to the risk of developing osteoporosis**

Upalne reumatske bolesti
■ reumatoidni artritis
■ polimijalgija reumatika
■ sustavni eritemski lupus
■ polimiozitis
■ dermatomiozitis
■ vaskulitis
Upalne bolesti crijeva
■ Crohnova bolest
■ ulcerozni kolitis
■ granulomatozni kolitis
Različite bolesti (vjerojatne) upalne etiologije
■ sarkoidoza
■ Behçetova bolest
■ astma
■ imunološki uvjetovane nefropatije
Različite druge bolesti
■ hemolitička anemija
■ limfomi/leukemije
■ kronične urtikarije

dnevnoj dozi od 4,8 mg tijekom dvije godine, dokazalo je statistički važan porast incidencije prijeloma kuka i kralježaka u odnosu na kontrolnu skupinu koja je primala placebo (10). Studija je pokazala da i doze manje od 2,5 mg prednizona dnevno (ili ekvivalentne doze drugih GK) mogu prouzročiti promjene na skeletu (11). Ovdje treba naglasiti da se u većini članaka, ali i u tekstovima u udžbenicima uvijek navodi apsolutna doza GK, a za-

nemaruje se činjenica da bi dozu trebalo izražavati u odnosu na tjelesnu masu bolesnika. Čini se da je za osteoporotske frakture kralježaka veličina dnevne doze GK važnija od kumulativne doze GK kao faktor rizika (9). Postoje oprečni podatci o djelovanju vrlo visokih doza GK (tzv. pulsne doze GK) na kosti koji su dobiveni mjerenjem mineralne gustoće kosti i razine biljega koštane pregradnje u serumu i urinu (12, 13).

Mehanizam nastanka GIOP-a

Brojna istraživanja rasvjetljavaju mehanizme izravnog djelovanja farmakoloških supstanci na funkcije, replikaciju i diferencijaciju koštanih stanica, što konačno pridonosi boljem razumijevanju patogeneze GIOP-a (6, 14, 15). Djelovanje GK na koštani metabolizam višestruko je i putem nekoliko mehanizama utječe na stvaranje i resorpciju kosti. GK djeluje na sve faze ciklusa koštanog remodeliranja - djeluje na procese razgradnje i na procese izgradnje kosti.

No, ipak je osnovno obilježje GIOP-a smanjenje stvaranja kosti, što je praćeno stanjenjem debljine zida koštanih trabekula i smanjenjem aktivnosti osteoblasta (16).

Učinak GK na stvaranje kosti

GK izravno djeluje na osteoblaste i time inhibira stvaranje kosti. Učinak primjene GK ovisi o stupnju diferencijacije osteoblasta. GK može poremetiti diferencijaciju mezenhimalnih stanica u smjeru prema stanicama osteoblastične loze. GK sprečava završnu diferencijaciju osteoblastičnih stanica, što konačno dovodi do smanjenja broja zrelih osteoblasta (17). Nadalje, GK prouzročuje pojačanu apoptozu osteoblasta i osteocita (18, 19), inhibira sintezu kolagena tipa I, a time se smanjuje podloga za mineralizaciju kosti. Neizravni učinci na stanice koje stvaraju kost uključuju ekspresiju različitih faktora rasta, njihovih receptora i transportnih proteina (npr. TGF i IGF-1). GK određuje povezivanje IGF-1 za receptor pa tako regulira sintezu transportnih proteina, poput IGF-BP, u smislu povećavanja ili smanjenja sinteze (IGF-BP 6, odnosno IGF-BP 3, 4 i 5). Glukokortikoidi inhibiraju vezanje TGF- β za receptor, što dovodi do smanjenja stvaranja kolagena i drugih koštanih proteina.

Ovakav složeni mehanizam djelovanja objašnjava promjene razine biljega koštane pregradnje (npr. osteokalcina i koštane alkalne fosfataze) (20). Histomorfometrijske studije (21, 22) potvrdile su izravni inhibični učinak GK na stvaranje kosti - usporena izgradnja, pojačanje erozija, gubitak vitalnih osteocita.

Učinak GK na resorpciju kosti

Učinak GK na resorpciju kosti može se objasniti na nekoliko načina. Bolesnici s osteoporozom prouzročenom primjenom glukokortikoida mogu razviti hipogonadizam. Smanjena produkcija gonadotropnih hormona (LH

i FSH) i spolnih steroidnih hormona (testosteron i estrogen) pridonosi porastu razine čimbenika nekroze tumora α (skraćenica TNF- α) koji se smatra odgovornim za pojačanu resorpciju kosti.

Prema novijim istraživanjima, ovi su događaji povezani s pojačanom ekspresijom RANK liganda i čimbenika stimulacije kolonija - 1 (skraćenica CSF-1), koji u kulturi humanih osteoblasta i stromalnih stanica smanjuju ekspresiju osteoprotegerina (23, 24). Sve navedeno dovodi do osteoklastogeneze i resorpcije kosti. Glukokortikoidi smanjuju apsorpciju kalcija iz probavnog sustava i pojačavaju njegovo izlučivanje urinom, što može dovesti do sekundarnog hiperparatiroidizma. Jedno istraživanje upućuje na redistribuciju profila izlučivanja paratiroidnog hormona u osoba na glukokortikoidnoj terapiji, obilježenu smanjenjem razine cirkulirajućeg paratiroidnog hormona (PTH), hipersenzibilnošću kosti na PTH i povećanjem oscilacija koncentracije tog hormona (15). Ipak, neki podatci osporavaju povezanost PTH u patogenezi osteoporoze prouzročene glukokortikoidima jer je u većini istraživanja razina PTH, kao i metabolita vitamina D, bila u rasponu referentnih vrijednosti (20). Pojačana koštana resorpcija u primarnom hiperparatiroidizmu karakterizirana je povećanim remodeliranjem kosti, dok je uz primjenu glukokortikoida izrazito smanjena. U prvom slučaju osteoporoza zahvaća primarno kortikalnu kost, a u drugom trabekularnu kost. Biljezi koštanog stvaranja, koji su smanjeni u GIOP-u, u primarnom su hiperparatiroidizmu znatno povišeni. Iz svega navedenoga može se zaključiti da je osnovno patofiziološko zbivanje u osteoporozi prouzročenoj glukokortikoidima smanjenje stvaranja kosti.

Već desetak godina postoje dobro dokumentirani podatci o reverzibilnosti osteoporoze prouzročene glukokortikoidima (25, 26). U dva prospektivna istraživanja, kojima su obuhvaćeni bolesnici s reumatoidnom artritismom i sarkoidozom, liječeni tijekom pet mjeseci niskom dozom GK, govore u prilog djelomičnoj reverzibilnosti gubitka koštane mase. Recentni podatci govore da se koštana masa gotovo posve normalizira godinu dana nakon tromjesečne terapije niskim dozama glukokortikoida (25, 26).

Dijagnostički postupak za dokazivanje GIOP-a

Dijagnostički postupci kojima se dokazuje GIOP isti su kao postupci kojima se dokazuje osteoporoza prouzročena drugim mehanizmima nastanka. U svakom je slučaju potrebno voditi računa o osnovnoj bolesti zbog koje se primjenjuju glukokortikoidi i koja može biti uzrokom osteoporoze - izravno ili neizravno zbog imobilizacije. U evaluaciji bolesnika treba povesti računa o osnovnim parametrima koštanog metabolizma - razini vitamina D (serumski 25-OHD), razini kalcija u serumu i urinu, razini PTH. Treba voditi računa o tome da mineralna gustoća kosti u bolesnika koji primaju GK nije uvijek optimalni postupak za procjenu učinka steroida na kost. U bolesnika s astmom koji su primali GK, a u kojih su se dokazane vertebralne frakture, pokazano je da je BMD bio viši u odnosu na osobe s postmenopauzalnom osteoporozom i prijelomima, što govori u prilog mogućih kvalitativnih razlika, odnosno, da za

nastanak frakture nije jedini faktor smanjena gustoća kosti nego i promijenjena geometrija (arhitektura) i intrinzička svojstva koštanog materijala. U svih bolesnika za koje se pretpostavlja da će primati $\geq 7,5$ mg prednizona dnevno (ili ekvivalentnu dozu drugog GK) najmanje šest mjeseci potrebno je razmotriti postojanje drugih rizičnih faktora za razvoj osteoporoze te bi bilo uputno učiniti mjerenje BMD-a bez obzira na postojanje rizičnih faktora.

Ne postoji jedinstveni stručni stav o potrebi klasične radiološke obrade torakalne i slabinske kralježnice. Objavljeni podatci govore da prevalentni, a klinički nezamijećeni prijelomi povećavaju rizik za sljedeće vertebralne i ostale frakture, što je povezano s povećanim morbiditetom i mortalitetom (27, 28). Stoga bi bilo racionalno bolesnicima s povišenim rizikom za GIOP učiniti radiološku obradu torakalne i slabinske kralježnice.

Prevenција i liječenje GIOP-a

Preventivne mjere i postupci

Već je spomenuto da je gubitak kosti najizraženiji u prvim tjednima/mjesecima terapijske primjene GK te je stoga preventivne postupke potrebno provoditi od njihova uvođenja u liječenje (2, 4). Primarna prevencija obuhvaća mjere i postupke od početka primjene GK, sekundarne postupke nakon postavljanja dijagnoze osteoporoze (ili osteoporotičnog prijeloma), dok se tercijarna prevencija odnosi na sprečavanje daljnjeg gubitka koštane mase u već dijagnosticirane osteoporoze (odnosno sprečavanje novih prijeloma). Prema ovoj terminologiji te uzimajući u obzir brzinu i intenzitet djelovanja GK, u svakodnevnoj kliničkoj praksi većina je postupaka zapravo sekundarna prevencija osteoporoze.

Preventivni postupci uključuju primjenu najniže djelotvorne doze GK, izbjegavanje rizičnih čimbenika i promjenu štetnih navika (npr. pušenje, prekomjerno unošenje alkohola) te poticanje tjelesne aktivnosti. Svi bi bolesnici trebali unositi barem 1500 mg kalcija dnevno. Poželjan je i dodatak vitamina D (npr. 800 IU/dnevno, alfa-kalcidol 1 μ g/dnevno ili kalcitriol 0,5 μ g/dnevno), a osobito za osobe koje se ne izlažu suncu (npr. ne izlaze iz kuće ili su fotosenzitivne u sklopu bolesti). U preventivne mjere ubraja se i restrikcija unosa natrija, čime se povećava apsorpcija kalcija i smanjuje njegovo izlučivanje mokraćom te sprečava razvoj sekundarnog hiperparatiroidizma. Potreban je povećani oprez pri obavljanju svakodnevnih aktivnosti te uklanjanje arhitektonskih barijera radi sprečavanja pada i prijeloma. To se napose odnosi na bolesnike koji boluju od neke druge bolesti lokomotornoga sustava (npr. reumatoidni artritis) te na starije bolesnike uopće koji nerijetko, zbog drugih bolesti povezanih s mogućim poremećajima svijesti, također imaju povišeni rizik za pad (29 - 30). Bu-

dući da je za održavanje normalnog koštanog ciklusa remodeliranja neophodno pravilno mehaničko opterećenje, svaki racionalni plan prevencije i liječenja GIOP-a uključuje doziranu tjelesnu aktivnost i tjelovježbu.

U nastavku teksta bit će prikazana farmakoterapijska sredstva koja se primjenjuju u liječenju GIOP-a - kalcij, vitamin D, bisfosfonati, kalcitonin i parathormon. Ostala se farmakoterapijska sredstva ne primjenjuju - ili zato što nije poznat njihov učinak u ovom obliku sekundarne osteoporoze ili zato što im nije dokazan učinak.

Primjena kalcija i vitamina D

Cilj je primjene kalcija povećanje resorpcije iz probavnog trakta te sprečavanje nastanka sekundarnog hiperparatiroidizma. Prvi radovi objavljeni krajem 1970-ih, uputili su na porast koštane mase podlaktice u osoba liječenih primjenu GK koji su primali kalcij i vitamin D (25-OH D₃) (31). Meys i suradnici u studiji provedenoj na glukokortikoidima imunosuprimiranim bolesnicima nakon transplantacije srca, koji su uzimali 25-OH D₃ uz 1 g kalcija dnevno, uočili su održavanje koštane mase u slabinskoj kralježnici tijekom prve i druge godine liječenja (32). Treba spomenuti da Adachi i suradnici nisu dokazali učinak liječenja kalcijem (1 g/dan) i vitaminom D (50000 IU/tjedno) u prevenciji GIOP-a nakon prve, druge i treće godine liječenja (33).

Dokazi koji se tiču liječenja kalcitriolom kontradiktorni su. U dvostrukom slijepom istraživanju koje je trajalo 18 mjeseci Dykman i sur. zaključili su da kalcitriol nije bio učinkovit - kako u pogledu prevencije sniženja vrijednosti BMD-a podlaktice tako i u prevenciji prijeloma u oboljelih od reumatskih bolesti liječenih glukokortikoidima (34). U meta-analizi 17 randomiziranih kontroliranih istraživanja nađen je manji učinak vitamina D (u pet istraživanja) na održanje koštane mase slabinske kralježnice u bolesni-

ka liječenih glukokortikoidima, dok učinak kalcitriola na frakture kralježaka nije bio statistički znatan (35). U ranijoj provedenoj meta-analizi devet istraživanja Amin i suradnici zaključili su da je istodobna primjena kalcija i vitamina D bolja u liječenju GIOP-a u odnosu na sam kalcij ili placebo (36). U bolesnika u kojih je započeta terapija dozom GK većom od 30 mg dnevno, alfakalcidiol (1 µg/dan) je smanjio gubitak BMD-a slabinske kralježnice u usporedbi s gubitkom u kontrolnoj skupini koja je primala samo kalcij (37). U dvogodišnjem istraživanju u koje su bili uključeni bolesnici s reumatoidnim artritisom, zaključeno je da 1000 mg kalcija i 500 ij vitamina D₃ dnevno povećava BMD slabinske kralježnice u usporedbi s gubitkom u kontrolnoj skupini (placebo) (38).

Kalcitonin

Kalcitonin je lijek koji se primjenjuje u obliku nosnog raspršivača, potkožno ili intramuskularno, a smanjuje koštanu resorpciju izravnim djelovanjem na osteoklaste. Lijek se ne primjenjuje za liječenje GIOP-a, ali se preporučuje kao lijek drugog izbora u bolesnika koji uzimaju GK, a imaju snižen BMD i ne podnose bisfosfonate (39). Nekoliko je kliničkih istraživanja utvrdilo kratkotrajnu učinkovitost kalcitonina u bolesnika liječenih glukokortikoidima. Istraživanja primjene kalcitonina u bolesnika s polimijalgijom reumatikom rezultirala su kontradiktornim podacima o djelotvornosti. Cochranovom analizom iz 2000. godine zaključeno je da primjena kalcitonina u osoba koje uzimaju GK ne smanjuje rizik prijeloma (40).

Bisfosfonati

Bisfosfonati su strukturni analozi anorganskih pirofosfata koji se vežu za površinu mineralizirane kosti i inhibiraju resorpciju kosti. Bisfosfonati su dokazali učinak u prevenciji gubitka kosti prouzročenog glukokortikoidima u nekoliko studija (41 - 47). Američko reumatološko društvo (skraćeno ACR) preporučuje primjenu bisfosfonata u kombinaciji s kalcijem i vitaminom D u skupinama bolesnika koji: 1. započinju primjenu GK (≥ 5 mg/dne prednizona ili ekvivalentne doze drugog GK) tijekom ≥ 3 mjeseca; 2. dugo vremena uzimaju GK i imaju dijagnosticiranu osteoporozu (na temelju mjerenja BMD-a) ili osteoporotični prijelom; 3. dugotrajno primaju GK s anamnezom prijeloma tijekom uzimanja hormonskog nadomjesnog liječenja (HNL) ili koji nisu podnosili HNL (39).

Etidronat

Nekoliko je otvorenih ili randomiziranih istraživanja uputilo na djelotvornost etidronata u prevenciji GIOP-a, no ni jedno istraživanje nije dokazalo antifraktorni učinak etidronata pri GIOP-u.

Alendronat

Učinkovitost alendronata u prevenciji GIOP-a ispitivana je tijekom dvije godine u randomiziranom istraživanju Adachija i sur. (41). Istraživanje je pokazalo porast BMD-a u svim ispitivanim regijama (slabinska kralježnica, vrat femura i kuk-ukupno) pri dozama od 5 mg i 10 mg u prvoj godini

liječenja te smanjenje biljega koštane pregradnje. I u pogledu vertebralnih i (nešto manje) perifernih prijeloma nakon dvije godine nađena je znatna razlika u prilog alendronata prema placebo. U imunosuprimiranih bolesnika nakon transplantacije srca alendronat je bio učinkovitiji u obnavljanju koštane mase (kuk, slabinska kralježnica, cijelo tijelo) ako je bio kombiniran uz vježbe s opterećenjem (48).

Rizedronat

Cohen i suradnici ispitali su učinkovitosti rizedronata u prevenciji GIOP-a na skupini od 224 bolesnika oba spola, u kojih je započeta dugotrajna terapija prednizonom u dozi 7,5 mg dnevno (uz 500 mg kalcija dnevno i vitamina D) (42). Nakon 12 mjeseci vrijednosti BMD-a u slabinskoj kralježnici znatno su porasle u skupini koja je primala pet mg lijeka dnevno, dok porast od samo 0,6% u skupini koja je primala 2,5 mg rizedronata nije bio znatan. Nađena je bitna razlika između skupina koja je primala 5 mg i 2,5 mg rizedronata dnevno te placebo skupine. Ispitivanje biljega koštane pregradnje pokazalo je znatno smanjenje dezoksi-piridinolina u mokraći nakon jednog i tri mjeseca i koštane alkalne fosfataze nakon tri mjeseca. Drugo istraživanje na 290 bolesnika koji su uzimali GK oko šest mjeseci pokazalo je da nakon jedne godine rizedronat ima preventivni učinak na gubitak koštane mase kralježnice, kuka u cjelini i vrata femura uz nesignifikantno smanjenje incidencije prijeloma u skupini liječenih u odnosu na placebo (43). Sumiranjem podataka prethodnih dvaju istraživanja Wallach i sur. našli su znatno smanjenje (p= 0,01) incidencije vertebralnih prijeloma (70%) nakon jedne godine uzimanja rizedronata u osoba koji su dugotrajno primali glukokortikoidnu terapiju (44).

Pamidronat

Pamidronat primijenjen u dozi 150 mg per os tijekom jedne godine učinkovit je u prevenciji GIOP-a (68). Boutsen i sur. proveli su istraživanje kojim je bilo obuhvaćeno 30 bolesnika na glukokortikoidnoj terapiji i terapiji kalcijem (800 mg/dnevno). Nakon jedne godine, a u nepostojanju znatne razlike između dviju skupina liječenih različitim dozama pamidronata, evaluacija BMD-a lumbalne kralježnice, kuka i vrata femura pokazala je znatnu razliku liječene prema placebo-skupini te je nakon tri mjeseca uočeno i znatno smanjenje C-terminalnog telopeptida (49). U istraživanju Nzeuseua i suradnika, u koje je bilo uključeno 18 bolesnika sa sustavnim eritemskim lupusom, dermatomiozitisom i sarkoidozom, a koji su bili liječeni glukokortikoidima (0,5 mg prednizolona kg/dnevno tijekom mjesec dana te postupna redukcija doze do 7,5 mg dnevno, nakon šest mjeseci), pamidronat se pokazao učinkovitim u prevenciji gubitka kosti prouzročenog glukokortikoidima u premenopausalnih žena (50).

Ibandronat

Komparativno ispitivanje o učinkovitosti ibandronata u 115 bolesnika s GIOP-om pokazalo je u bolesnika koji su primali ibandronat važnije povećanje prosječne vrijednosti BMD-a slabinske kralježnice i vrata femura u odnosu na skupinu ispitanika koja je primala samo alfakalcidiol. Na-

kon 36 mjeseci, učestalost bolesnika s novim prijelomima kralježaka bila je znatno manja u skupini koja je primala ibandronat u odnosu na skupinu koja je primala alfacalcidol. Parenteralna primjena ibandronata (i. v.) reducirala je bol u križima i gubitak na tjelesnoj težini (51).

Zoledronat je preparat namijenjen parenteralnoj (iv.) primjeni jednom godišnje i odobren je za prevenciju i liječenje GIOP-a (52).

Možemo zaključiti da su rizedronat i alendronat najprimjenjiviji bisfosfonati za oralnu primjenu. U SAD-u su odobreni rizedronat u prevenciji i liječenju GIOP-a te alendronat i zoledronat za liječenje GIOP-a u odraslih koji imaju smanjen BMD.

Paratiroidni hormon (PTH)

Paratiroidni hormon prvi je anabolički lijek za liječenje osteoporoze. Intermitentno potkožno primijenjen PTH povećava gustoću kosti, obnavlja mikroarhitekturu i povećava veličinu kosti. Lane i suradnici proveli su tijekom 12 mjeseci pros-

pektivnu studiju radi ocjene učinkovitosti paratiroidnog hormona (PTH 1-34, 25 µg dnevno) u prevenciji GIOP-a u 51 žene u postmenopauzi koje su bolovale od kronične upalne reumatske bolesti i prethodno su tijekom 12 mjeseci liječene glukokortikoidima te kojima je koristilo prethodno hormonsko nadomjesno liječenje (uz 1,5 g kalcija i 800 IJ vitamina D dnevno) (53). Rezultati su pokazali znatan porast BMD-a slabinske kralježnice u liječenoj skupini u odnosu na skupinu liječenu estrogenima. Sukladne tome bile su i promjene biljega koštane pregradnje. U postterapijskom razdoblju praćenja bolesnica porast BMD-a održao se godinu dana nakon prekida terapije (54). U tom je razdoblju primijećen i porast vrijednosti BMD-a kuka ukupno i vrata femura u odnosu na ispitanike liječene samo estrogenima.

Teriparatid je odobren za liječenje GIOP-a te liječenje bolesnika s visokim rizikom za prijelom. Primjenjuje se u obliku potkožnih injekcija koje se primijenu dnevno tijekom dvije godine.

Zaključak

Utjecaj GK na kosti je reverzibilan. Liječnici koji propisuju GK u različitim indikacijama trebaju o tome voditi računa i nastojati dozu GK prilagoditi aktualnim potrebama za postizanje kontrole nad bolesti (55). U sprečavanju i liječenju GIOP-a najvažniji elementi o kojima treba voditi računa jesu dnevna doza GK te postojanje čimbenika rizika kao što su spol, dob te prethodne frakture i vrijednost BMD-a. U bolesnika koji imaju upalnu reumatsku bolest, a napose se to odnosi na reumatoidni artritis, treba imati na umu da je GIOP teži u onih s izrazitom upalnom aktivnošću bolesti, u nepokretnih bolesnika te u onih s malom tjelesnom težinom (56). Bolesnici, ali i liječnici, trebaju biti svjesni neophodnosti potrebe provođenja općih mjera liječenja i prevencije osteoporoze koje uključuju prestanak pušenja i redovitu tjelovježbu. Bolesniku treba objasniti nužnost unošenja primjerene količine kalcija u organizam, što se u prvom redu postiže inzistiranjem na mliječnoj prehrani, odnosno, prehrani bogatoj kalcijem. Primjeren unos kalcija može se osigurati i uzimanjem komercijalno dostupnih pripravaka kalcija. Dnevni unos 400 do 600 IJ vitamina D pogoduje prevenciji razvoja GIOP-a. Prevencija prijeloma, kao najvažnijih posljedica osteoporoze, odnosi se i na prevenciju svih čimbenika koji mogu utjecati na stabilnost i ravnotežu (npr. snaženje mišića, pomagala za hod, ukla-

njanje arhitektonskih barijera, racionalna uporaba lijekova (napose antihipertenziva i sedativa).

Važno je što ranije započeti farmakoterapiju (u užem smislu), a osobito u spomenutih visoko rizičnih bolesnika (visoka doza GK, prethodne frakture, klimakterij). Nesumnjivo jest da materijalna ograničenost svih zdravstvenih osiguravateljskih fondova svuda u svijetu nameće potrebu racionalnog propisivanja lijekova. Dobra podnošljivost i učinkovitost, bisfosfonate čini lijekom izbora u liječenju GIOP-a. Liječenje bi trebalo započeti u bolesnika čija je t-vrijednost lošija od -1,5. Ako je t-vrijednost između 0 i -1,5, preporučuje se kontrola BMD-a nakon godinu dana, a ako je lošija od 1,5, trebalo bi utjecati na očuvanje i stjecanje životnih navika korisnih za zdravlje skeleta te kontrolu gustoće kosti u razdobljima 3 do 5 godina. Za razliku od postmenopauzalne osteoporoze, u bolesnika s GIOP-om terapiju bisfosfonatima ne bi trebalo prekidati sve dok uzimaju GK – pa čak i ako to znači doživotno uzimanje. Bisfosfonati prolaze placentu pa mogu utjecati na pregradnju skeleta fetusa, pa se zbog toga ne smiju propisivati trudnicama. Praktične nedoumice koje su zajedničke svim zdravstvenim sustavima u svijetu tiču se granične t-vrijednosti na kojoj bi trebalo početi farmakoterapiju GIOP-a u osobe bez drugih rizika.

Izjava o sukobu interesa

Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

Literatura

1. Cushing H. Basophil adenomas of the pituitary body. *J Nerv Ment Dis.* 1932;76:50-6.

2. Canalis E, Mazzioti G, Guistiuina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and

- therapy. *Osteoporosis Int.* 2007;18:1319-28.
3. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Use of inhaled glucocorticoids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2001;16:581-8.
 4. Meunier PJ. L'ostéoporose cortisonique. *Rev Rheum.* 1994;61:797-800.
 5. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med.* 1990;112:352-64.
 6. Laan RF, Buijs WC, Van Erning LJ, i sur. Differential effects of glucocorticoids on cortical appendicular and cortical vertebral bone mineral content. *Calcif Tissue Int.* 1993;52:5-9.
 7. Reid IR, Heap SW. Determinants of vertebral mineral density in patients receiving long-term glucocorticoid therapy. *Arch Intern Med.* 1990;150:2545-8.
 8. Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *Br Med J.* 1996;313:344-6.
 9. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fractures in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3224-9.
 10. Steinbach M, Burge R, Thompson A, i sur. Use of corticosteroids increases risk of fracture. *Osteoporosis Int.* 2000;11:S114.
 11. van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, i sur. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2000;15:993-1000.
 12. Haugeberg G, Griffiths B, Sokoll KB, Emery P. Bone loss in patients treated with pulses of methylprednisolone is not negligible: a short term prospective observational study. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:940-4.
 13. Frediani B, Falsetti P, Bisogno S, i sur. Effects of high dose methylprednisolone pulse therapy on bone mass and biochemical markers of bone metabolism in patients with active rheumatoid arthritis: a 12-month randomized prospective controlled trial. *J Rheumatol.* 2004;31:1083-7.
 14. Orcel P. Glucocorticoid-induced osteoporosis: novel approaches. *Rev Rheum.* 1997;64:629-37.
 15. Rubin MR, Bilezikian JP. The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis: a re-examination of the evidence. *Clinical Endocrinol Metabol.* 2002;87:4033-41.
 16. Sambrook P, Lane NE. Corticosteroid osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2001;15:401-13.
 17. Pereira RC, Delany AM, Canalis E. Effects of cortisol and bone morphogenetic protein-2 on stromal cell differentiation: correlation with CCAAT-enhancer binding protein expression. *Bone.* 2002;30:685-91.
 18. Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC. Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid induced osteonecrosis of the hip. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2907-12.
 19. Pereira RMR, Delany AM, Canalis E. Cortisol inhibits the differentiation and apoptosis of osteoblast in culture. *Bone.* 2001;28:484-90.
 20. Legraux-Gerot I, Cortet B. L'ostéoporose cortisonique: nouvelles données pathogéniques, nouvelles modalités thérapeutiques. *Réflex Rheumatol.* 2003;7:32-7.
 21. Chappard D, Legrand E, Basle MF, i sur. Altered trabecular architecture induced by glucocorticoids: a bone histomorphometric study. *J Bone Miner Res.* 1996;11:676-85.
 22. Sambrook PN, Hughes DR, Nelson AE, Robinson BG, Mason RS. Osteocyte viability with glucocorticoid treatment: relation to histomorphometry. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1215-7.
 23. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15:454-7.
 24. Takuma A, Kaneda T, Sato T, Ninomiya S, Kumegawa M, Hakeda Y. Dexamethasone enhances osteoclast formation synergistically with transforming growth factor-beta by stimulating the priming of osteoclast progenitors for differentiation into osteoclasts. *J Biol Chem.* 2003;278(45):44667-74.
 25. Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, van Erning LJ, Van't Hof MA, Lemmens JA. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized controlled study. *Ann Intern Med.* 1993;119:963-8.
 26. Rizzato G, Montemurro L. Reversibility of exogenous corticosteroid-induced bone loss. *Eur Resp J.* 1993;6:116-9.
 27. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip and new vertebral deformities but not wrist fractures. *J Bone Miner Res.* 1999;14:821-8.
 28. Hasserijs R, Karlsson MK, Nilsson BE, Redlund-Johnell I, Johnell O. Prevalent vertebral deformities predict increased mortality and increased fracture rate in both men and women: a 10-year population-based study of 598 individuals from Swedish cohort in the European Vertebral Osteoporosis Study. *Osteoporosis Int.* 2003;14:61-8.
 29. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporosis Int.* 1998;8:1S-88S.
 30. McIlwain HH. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Prev Med.* 2003;36:243-9.
 31. Hahn TJ, Halstead LR, Teitelbaum SL, Hahn BH. Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia: effect of 25-hydroxyvitamin D administration. *J Clin Invest.* 1979;64:655-65.
 32. Meys E, Terraux-Duvert F, Beaume-Six T, Dureau G, Meunier PJ. Bone loss after cardiac transplantation: effects of calcium, calcidiol and monofluorophosphate. *Osteoporosis Int.* 1993;3:322-9.

33. Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F, i sur. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis: a 3-years follow-up. *J Rheumatology*. 1996;23:995-1000.
34. Dykman TR, Haralson KM. Effect of oral 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium on glucocorticoid-induced osteopenia in subjects with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 1984;27:1336-43.
35. Richey F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporosis Int*. 2004;15:301-10.
36. Amin S, Lavalley MP, Simms RW, Felson DT. The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis. A meta-analytic Approach. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1740-51.
37. Reginster JY, Kuntz D, Verdickt W, i sur. Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 1999;9:75-81.
38. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to the low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 1996;125:961-8.
39. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1496-503.
40. Cranney A, Welch V, Adachi JD, i sur. Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis (Cochrane Review): The Cochrane Library, Issue 2. Oxford: Update Software. 2000.
41. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, i sur. Two-years effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum*. 1999;42:202-11.
42. Cohen S, Levy RM, Keller M, i sur. Risendronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2309-18.
43. Reid DM, Hughes RA, Laan R, i sur. Efficacy and safety of daily risendronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *J Bone Mineral Res*. 2000;15:1006-13.
44. Wallach S, Cohen s, Reid DM, i sur. Effect of risendronate on bone mineral density and vertebral fractures in patients receiving glucocorticoids. *Calcif Tissue Int*. 2000;67:277-85.
45. Saag, KG, Emkey R, Schnitzer TJ, i sur. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-inducer osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339:292-9.
46. Stoch SA, Saag KG, Greenwald, i sur. Once-weekly oral alendronate 70 mg in patients with glucocorticoid-inducer bone loss: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Rheumatol*. 2009;36:1705-14.
47. Amin S, Lavalley MP, Simms RW, Felson DT. The comparative efficacy of drug therapies used for management of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-regression. *J Bone Miner Res*. 2002;17:1512-1526.
48. Braith RW, Magyari PM, Fulton MN, Aranda J, Walker T, Hill JA. Resistance exercise training and alendronate reverse glucocorticoid-induced osteoporosis in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22:1082-90.
49. Boutsens Y, Jamart J, Esselinckx W, Devogelaer PJ. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intravenous pamidronate and calcium: a prospective controlled 1-year study comparing a single infusion, an infusion given once every 3 months, and calcium alone. *J Bone Mineral Res*. 2001;16:104-11.
50. Nzeusseu A, Houssiau A, Depresseux G, Devogelaer JP. Oral pamidronate prevents spine bone loss in premenopausal female patients suffering from connective tissue disease treated with high doses of glucocorticoids. *Osteoporosis Int*. 2004;14(Supl 7):129.
51. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Sorenson F. Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study. *Osteoporosis Int*. 2003;14:801-7.
52. Reid DM, Devogelaer J-P, Saag K, i sur. Zolendronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:1253-63.
53. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *Clin Invest*. 1998;102:1627-33.
54. Lane NE, Sanchez S, Genant HK, Jenkins DK, Arnaud CD. Short-term increases in bone turnover markers predict parathyroid hormone-induced spinal bone mineral density gains in postmenopausal women with glucocorticoids-induced osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 2000;11:434-42.
55. Grazio S, Koršić M, Anić B, Vitezić-Misjak M; Grubišić F. Osteoporoza uzrokovana glukokortikoidima: Pregled i prijedlog smjernica za prevenciju i liječenje. *Liječ Vjesn*. 2005;127:36-43.
56. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Reduced bone mineral density in male rheumatoid arthritis patients: frequencies and associations with demographic and disease variables in ninety-four patients in the Oslo County rheumatoid register. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2776-84.

Višnja Prus¹
Ines Drenjančević²
Martina Mihalj²
Jasminka Milas-Ahić¹
Roberta Višević¹

¹Klinički odjel za reumatologiju, alergologiju i kliničku imunologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Osijek
Osijek • Hrvatska

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku
Osijek • Hrvatska

Karakteristike bolesnika s reumatoidnim artritismom

Characteristics of patients with rheumatoid arthritis

„Health impuls” programom u suradnji s Medicinskim fakultetom iz Osijeka i Pečuha provedena je populacijska studija radi analiziranja autoimunih bolesti pograničnih regija. Cilj istraživanja bio je ustanoviti osnovne demografske karakteristike bolesnika s reumatoidnim artritismom, učestalost pridruženih bolesti i komplikacija.

Korištena je medicinska dokumentacija kao pouzdani izvor podataka i metode deskriptivne statistike. Obuhvaćeno je 647 bolesnika, 124 muškaraca i 523 žene, prosječne dobi 62,85 godina u trajanju od 11 godina. Najčešće je evidentirana osteoporoza i autoimuni po-

remećaj štitnjače kod žena, a kod muškaraca kardiovaskularne i cerebrovaskularne komplikacije. Zabilježene su i pridružene maligne bolesti te intersticijske promjene na plućima.

Demografske karakteristike sukladne su rezultatima sličnih istraživanja. Učestalost pojedinih pridruženih bolesti i komplikacija naglašava potrebu cjelovitog pristupa u dijagnostici i liječenju reumatoidnog artritisa kao sistemske bolesti.

Ključne riječi: reumatoidni artritis; demografska obilježja; pridružene bolesti i komplikacije

Joško Mitrović
Melanie-Ivana Čulo
Silva Pukšić
Ana Gudelj Gračanin
Jadranka Morović-Vergles

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinička bolnica Dubrava
Zagreb ♦ Hrvatska

Povratni polihondritis - rana manifestacija reumatoidnog artritisa?

Relapsing polychondritis - an early manifestation of rheumatoid arthritis?

Ponavljajući polihondritis (PP) rijetka je progresivna sustavna upalna bolest u kojoj recidivirajuće epizode upale hrskavičnih struktura prouzročuju razaranje hrskavica uha, nosa, dišnog i kardiovaskularnog sustava. Oko 30 % bolesnika s PP ima pridruženu drugu reumatsku ili autoimunosnu bolest.

U radu smo prikazali bolesnika kod kojega smo na osnovu kliničke slike dijagnosticirali PP, a liječenje glukokortikoidima bilo je učinkovito. Bolesnik je nakon četiri godine praćenja razvio simptome i znakove reumatoidnog

artritisa (RA). Uključena je terapija s metotreksatom, na što se postigao dobar klinički odgovor i remisija upalne reumatske bolesti.

S obzirom na kasnu manifestaciju RA, nakon prethodne pojave PP ostaje otvoreno pitanje je li PP bio rana manifestacija latentnog RA kod HLA DR 4 pozitivnog bolesnika ili su se dvije bolesti razvile neovisno jedna o drugoj.

Ključne riječi: povratni polihondritis; reumatoidni artritis; glukokortikoidi.

Ivan Padjen¹
Miroslav Mayer¹
Mario Habek²
Snježana Dotlić³
Branimir Anić¹

¹Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

²Zavod za neuroimunologiju središnjeg živčanog sustava
Klinika za neurologiju
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

³Klinički zavod za patologiju i citologiju
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

Meningitis kao prva manifestacija reumatoidnog artritisa

Meningitis as the first manifestation of rheumatoid arthritis

Reumatoidni meningitis (RM) rijedak je entitet koji se javlja češće u kasnijem tijeku reumatoidnog artritisa (RA). Opisana je pojava RM-a kao prvog očitovanja RA. U bolesnice s anamnezom dvomjesečnih Jacksonovih ataka na magnetskoj rezonanciji opisana je intenzivna opacifikacija moždanih ovojnica, bez dokaza infekcije i malignoma u likvoru. Biopsijom meningi zabilježena je

nespecifična upala, a u krvi pozitivan RF i CCP. Bolesnica je liječena manitolom, fenitoinom i deksametazonom u padajućoj dozi, uz regresiju neuroloških simptoma. Pet mjeseci nakon početka tegoba razvila je simetrični poliartritis.

Ključne riječi: meningitis; reumatoidni artritis; epilepsija; poliartritis

Sylejman Rexhepi¹
Afrim A. Gashi¹
Idriz Berisha¹
Vjollca Sahatçiu-Meka²
Mjellma Rexhepi¹
Blerta Rexhepi¹
Ali Lahu¹
Avni Kryeziu¹
Jehona Ismaili¹
Arta Baftiu¹
Arian Brovina¹
Ismet Bajraktari¹
Bastri Durmishi¹

¹Klinika za reumatologiju
Univerzitetski i klinički centar Kosova
Priština, Kosovo
²Klinika za fizikalnu medicinu
Univerzitetski i klinički centar Kosova
Priština, Kosovo

Učinkovitost i sigurnost liječenja tocilizumabom u reumatoidnom artritisu

Efficacy and safety of tocilizumab treatment in rheumatoid arthritis

Tocilizumab (TCZ) je učinkovit u liječenju reumatoidnog artritisa (RA). Naš je cilj bio procijeniti učinkovitost i sigurnost TCZ-a u malom broju bolesnika s refrakternim RA.

Pet bolesnica s RA tretirano je jednom biološkom supstancijom u 12-mjesečnoj studiji u Reumatološkoj klinici u Prištini. Analizirali smo parametre kao dob, spol, trajanje bolesti, indeks tjelesne mase (BMI), prethodnu terapiju, kliničke manifestacije – DAS28 i laboratorijske analize. Bolesnice su procjenjivane na početku, nakon tri i šest mjeseci.

Srednja je vrijednost trajanja bolesti 18,75 godina. četiri bolesnice bile su FR-pozitivne, jedna je bila FR-negativna. Četiri bolesnice prethodno su bile liječene najmanje jednim DMARD-om, dok je jedna prethodno liječena s dvije različite vrste biološke supstancije. Zapaženo je progresivno smanjenje svih kliničkih manifestacija. Analizirajući RF, CRP, DAS28, ustanovili smo bolji klinički odgovor u trećem i šestom mjesecu ($p < 0,05$).

Tretman TCZ-om u bolesnica s refrakternim RA učinkovit je i siguran.

Ključne riječi: reumatoidni artritis; tocilizumab

Marijan Frković
Ika Brkić
Iva Rukavina
Ivan Malčić
Marija Jelušić

Klinika za pedijatriju Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb ♦ Hrvatska

Nuspojave biološke terapije u djece oboljele od reumatskih bolesti - petogodišnja studija

The side effects of biologic therapy in children with rheumatic diseases - a 5-year study

Cilj je bio ispitati učestalost i težinu nuspojava biološke terapije primijenjene u djece oboljele od reumatskih bolesti. Analizirani su podaci iz medicinske dokumentacije djece liječene biološkom terapijom u Zavodu za imunologiju i reumatologiju, Klinike za pedijatriju, KBC-a Zagreb od 2009. do 2013. godine.

Biološka terapija primjenjivana je u 59 djece (39 djevojčica i 20 dječaka); 49 boluje od juvenilnog idiopatskog artritisa, šest od sistemskog eritemskog lupusa, dvoje od juvenilnog dermatomiozitisa i dvoje od vaskulitisa. Prosječna dob pri pojavi prvih simptoma bolesti bila je 7,8 godina, a prosječno vrijeme od početka liječe-

nja do uključivanja biološke terapije iznosilo je 3,4 godine. Anti-TNF pripravci primijenjeni su u 47 djece, anti-CD20 u osmero, a anti-IL6 u četvero djece. Ozbiljne nuspojave registrirane su u četvero djece (6,7%): mili-jarni TBC, septički artritis, herpes zoster i duboka venska tromboza.

Iako su biološki pripravci znano unaprijedili liječenje reumatskih bolesti, njihova primjena, zbog mogućih nuspojava, zahtjeva adekvatnu pripremu i kontinuirano praćenje, poglavito bolesnika dječje dobi.

Ključne riječi: reumatske bolesti; biološka terapija; nuspojave; djeca

Miljenko Cvjetičanin¹
Zrinka Jajić²

¹Ordinacija za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu
Zagreb ♦ Hrvatska

²Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“
Zagreb ♦ Hrvatska

Kvalitativna analiza dermatoglifa digitopalmarnog kompleksa u dvadeset bolesnica s klasičnim psorijatičnim artritismom

Qualitative analysis of dermatoglyphics of digitopalmar complex in twenty classical psoriatic arthritis female patients

U istraživanju su utvrđene relativne frekvencije vrtloga, ulnarnih i radijalnih petlji te lukova na prstima i dlanovima u 20 žena oboljelih od klasičnog psorijatičnog artritisa. Na dlanovima se bilježi postojanje šare u području tenara, II., III. i IV. interdigitalnog prostora te hipotenara. Kao kontrolni uzorak poslužili su otisci 178 zdravih žena, stanovnica Zagreba. Na desnoj šaci, u odnosu na kontrolni uzorak, nađen je povećan broj vrtloga na prvom, drugom, trećem i četvrtom prstu te smanjen broj ulnarnih petlji na prvom, drugom i četvrtom prstu, uz gotovo nepostojanje radijalnih petlji i nepostojanje lukova. Na lijevoj šaci povećana je učestalost vrtloga na svih pet prstiju te smanjen broj ulnarnih petlji na četvrtom

prstu i smanjen broj radijalnih petlji na drugom prstu, uz nepostojanje lukova na svim prstima. Statistički znatne razlike u frekvenciji hi kvadrat testa za prste nađene su na razini rizika u odnosu na kontrolni uzorak 0,0097 desno, 0,0033 lijevo te ukupno desno-lijevo na razini rizika 0,0001. Na dlanovima statistički znatne razlike nađene su u odnosu na kontrolni uzorak od 0,001 u III. i IV. interdigitalnom prostoru. Iz toga se može zaključiti da dio gena koji utječe na pojavu klasičnog psorijatičnog artritisa u žena prati njihov utjecaj i na izgled dermatoglifskog crteža.

Ključne riječi: kvalitativna dermatoglifska analiza; klasični psorijatični artritis; ženski spol

Miljenko Cvjetičanin¹
Zrinka Jajić²

¹Ordinacija za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu
Zagreb • Hrvatska

²Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“
Zagreb • Hrvatska

Kvalitativna analiza dermatoglifa digitopalmarnog kompleksa u dvadeset bolesnika sa simetričnim psorijatičnim poliartritisom

Qualitative analysis of dermatoglyphics of digitopalmar complex in twenty male symmetrical psoriatic polyarthritis patients

U istraživanju su utvrđene relativne frekvencije vrtloga, ulnarnih i radijalnih petlji te lukova na prstima i dlanovima 20 bolesnika sa simetričnim psorijatičnim poliartritisom. Na dlanovima se bilježi postojanje šare u području tenara, II., III. i IV. interdigitalnog prostora te u području hipotenara. Kao kontrolni uzorak poslužili su otisci 200 zdravih muškaraca iz zagrebačke regije. Na desnoj šaci, u odnosu na kontrolni uzorak, nađen je smanjen broj vrtloga na prva četiri prsta te povećan na petom, broj ulnarnih petlji povećan na prva četiri prsta i smanjen na petom, broj radijalnih petlji povećan na četvrtom te povećan broj lukova na drugom i četvrtom prstu. Na lijevoj šaci nađen je smanjen broj vrtloga na prvom i drugom prstu, uz nepostojanje na trećem, smanjen na četvrtom i povećan na petom prstu, broj ulnar-

nih petlji povećan na prvom i trećem, a smanjen na petom prstu, a broj radijalnih petlji povećan na trećem, uz nepostojanje na prvom, trećem, četvrtom i petom prstu te povećan broj na drugom i četvrtom, uz nepostojanje na prvom. Statistički znatne razlike u frekvenciji na prstima, na temelju hi kvadrat testa desno 0,0279 lijevo 0,0218 te ukupno desno-lijevo 0,0004. Na dlanovima statistički znatne razlike nađene su na razini rizika 0,001 u trećem, 0,003 u četvrtom interdigitalnom prostoru te 0,003 na hipotenu. Iz toga se može zaključiti kako dio gena koji utječe na pojavu psorijatičnog simetričnog poliartritisa u muškaraca prati njihov utjecaj i na izgled dermatoglifskog crteža.

Ključne riječi: kvalitativna dermatoglifska analiza; simetrični psorijatični poliartritis; muški spol

Miljenko Cvjetičanin¹
Zrinka Jajić²

¹Ordinacija za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu
Zagreb • Hrvatska

²Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“
Zagreb • Hrvatska

Kvalitativna analiza dermatoglifa digitopalmarnog kompleksa u dvadeset bolesnica sa psorijatičnim spondilitisom

Qualitative analysis of dermatoglyphics of digitopalmar complex in twenty psoriatic spondylitis female patients

U istraživanju su utvrđene relativne frekvencije vrtloga, ulnarnih i radijalnih petlji te lukova na prstima i dlanovima u 20 žena oboljelih od psorijatičnog spondilitisa. Na dlanovima se bilježi postojanje šare u području tenara, II., III. i IV. interdigitalnog prostora te u području hipotenara. Kao kontrolni uzorak poslužili su otisci 178 zdravih žena iz zagrebačke regije. Na desnoj šaci, u odnosu na kontrolni uzorak, nađen je smanjen broj vrtloga na prvom do petom prstu, povećan broj ulnarnih petlji na prvom do četvrtom prstu, nepostojanje radijalnih petlji na prvom do petom prstu te povećan broj lukova na prvom do petom prstu. Na lijevoj šaci smanjen broj vrtloga na prvom, drugom, uz nepostojanje na trećem te smanjen broj na četvrtom i petom prstu, broj ulnarnih petlji po-

većan na prvom do četvrtom prstu, a smanjen na petom, smanjen broj radijalnih petlji na drugom prstu, uz nepostojanje na prvom, trećem, četvrtom i petom prstu, a broj lukova povećan na prvom do petom prstu. Statistički značajne razlike u frekvenciji hi kvadrat testa za prste nađene su na razini rizika u odnosu na kontrolu desno 0,0001, lijevo 0,0001 te ukupno desno-lijevo 0,0001. Na dlanovima statistički značajna razlika u odnosu na kontrolni uzorak nađena je u III. interdigitalnom prostoru na razini rizika 0,011. Iz toga se može zaključiti da dio gena koji utječe na pojavu psorijatičnog spondilitisa u žena prati njihov utjecaj i na izgled dermatoglifskog crteža.

Ključne riječi: kvalitativna dermatoglifska analiza; psorijatični spondilitis; ženski spol

Miljenko Cvjetičanin¹
Zrinka Jajić²

¹Ordinacija za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu
Zagreb • Hrvatska

²Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“
Zagreb • Hrvatska

Kvalitativna analiza dermatoglifa digitopalmarnog kompleksa u dvadeset bolesnika sa psorijatičnim oligoartritisom

Qualitative analysis of dermatoglyphics of digitopalmar complex in twenty psoriatic oligoarthritis male patients

U istraživanju su utvrđene relativne frekvencije vrtloga, ulnarnih i radijalnih petlji te lukova na prstima i dlanovima u 20 muškaraca oboljelih od psorijatičnog oligoartritisa. Na dlanovima se bilježi postojanje šare u području tenara, II., III. i IV. interdigitalnog prostora te u području hipotenara. Kao kontrolni uzorak poslužili su otisci 200 fenotipski zdravih muškaraca iz zagrebačke regije. Na desnoj šaci, u odnosu na kontrolni uzorak, nađen je smanjen broj vrtloga na prvom, drugom, četvrtom i petom prstu uz nepostojanje na trećem, povećan broj ulnarnih petlji na prvom, drugom, trećem i petom prstu, a smanjen na četvrtom, povećan broj radijalnih petlji na drugom i četvrtom prstu uz nepostojanje na prvom, trećem i petom prstu te povećan broj lukova na prvom do četvrtom prstu uz nepostojanje na petom. Na lijevoj šaci smanjen broj vrtloga na prvom, četvr-

tom i petom prstu uz nepostojanje na drugom i trećem, povećan broj ulnarnih petlji na prvom do petom prstu, povećan broj radijalnih petlji na drugom i trećem prstu te povećan broj lukova na prvom do četvrtom prstu uz nepostojanje na petom.

Statistički znatne razlike u frekvenciji na temelju hi kvadrat testa za prste nađene su na razini rizika 0,0012 desno, 0,0009 za lijevo te ukupno desno-lijevo 0,0001. Na dlanovima statistički znatne razlike u odnosu na kontrolni uzorak nađene su u III. i IV. interdigitalnom prostoru na razini rizika 0,001 te 0,003 i 0,003 na hipotenaru. Iz toga se može zaključiti kako dio gena koji utječe na pojavu psorijatičnog oligoartritisa u muškaraca prati njihov utjecaj i na izgled dermatoglifskog crteža.

Ključne riječi: kvalitativna dermatoglifska analiza; psorijatični oligoarthritis; muški spol

Mario D. Cordero¹
Ognjen Čulić²

¹Departamento Citología e Histología Normal y Patológica
Facultad de Medicina ♦ Universidad de Sevilla
Sevilla ♦ Španjolska

²Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Zagreb ♦ Hrvatska

Uloga AMPK u patogenezi fibromialgije: nove mogućnosti liječenja

The role of AMPK in pathogenesis of fibromyalgia: new therapeutic possibilities

Zbog centralne regulatorne uloge AMPK u staničnom metabolizmu i nocicepciji i uz pretpostavku da inhibira NLRP3 inflamazom koji aktivira ekspresiju interleukina IL-1b i IL-18, pokušali smo s pomoću metformina koji je primarni aktivator AMPK smanjiti ekspresiju interleukina IL-1b i IL-18. Primijenili smo in vitro model s leukocitima bolesnika s FM-om u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom i pilot-studiju na sedam bolesnika liječenih niskom dozom metformina, uz procjenu kliničkih parametara ekspresije simptoma (FIQ, broj osjetljivih točaka, VAS-boli, umora i spavanja, PSQI). In

vitro model pokazao je da metformin stimulira aktiviranost AMPK koja je snižena, inkubacijom normalizira smanjenu koncentraciju intracelularnog ATP-a, inhibira povišeno mitohondrijsko stvaranje reaktivnih kisikovih spojeva i normalizira povišene koncentracije proupalnih citokina IL-1 i IL-18. Uzimanje niskih doza metformina dovodi do znatnog smanjenja simptoma FM-a. Farmakološka aktivacija AMPK te inhibicija NLRP3 inflamazoma mogu biti nove ciljne molekule u liječenju FM.

Ključne riječi: fibromialgija; AMPK; metformin; inflamason; kliničko istraživanje

Vesna Budišin
Leopold Bienenfeld

Poliklinika Medikol
Zagreb • Hrvatska

Važnost komorbiditeta u liječenju uričnog artritisa - prikaz bolesnika

The importance of comorbidity in treatment of gouty arthritis - a case report

Urični artritis je metabolička bolest koja se često javlja s drugim kroničnim bolestima.

Prikazujemo 67-godišnjeg bolesnika koji se liječi sedam godina zbog uričnog artritisa, a koji također posljednjih trideset godina boluje od dijabetesa ovisnog o inzulinu, hipertenzije, uz razvoj nefropatije i dijabetičke polineuropatije. Unatoč redovitom i opsežnom medikamentoznom liječenju izražena je hiperuricemija, hiperglikemija uz više vrijednosti kreatinina, a bolest progredira uz poseban problem kliničke slike Charcotova stopala lijeve noge. Tijekom dvije godine u četiri navrata dolazi do

egzacerbacije bolesti s nejasnom etiologijom artritisa. Zbog deformacije i nestabilnosti lijevog nožnog zgloba i stopala postoje dvojbe o primjeni konzervativnog ili operativnog liječenja, kao i problem opskrbe bolesnika adekvatnom ortozom.

Radom prikazujemo probleme u dijagnostici i liječenju kroničnog uričnog artritisa uz postojanje komorbiditeta zbog preklapanja kliničkih slika, polipragmazije i nemogućnosti kontrole hiperuricemije.

Ključne riječi: urični artritis; komorbiditet; dijagnostika; liječenje

Aida Filipčić¹
Branimira Pašalić²

¹Specijalna bolnica za ortopediju i traumatologiju „Akromion“
Zagreb • Hrvatska

²Ordinacija za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju,
ortopediju i fizikalnu terapiju GRAMA - MED
Zagreb • Hrvatska

Složena rehabilitacija bolesnice s kontrakturom ramena nakon totalne mastektomije s transpozicijom M. latissimus dorsi te kemoterapije i zračenja

Complex rehabilitation of female patient with shoulder stiffness after total mastectomy treated with M. latissimus dorsi transfer, chemotherapy and irradiation

Prikazujemo složenu rehabilitaciju kontrakture ramena nakon totalne mastektomije s transpozicijom M. latissimus dorsi i kemoterapije zbog karcinoma dojke. Zbog kontrakture i boli bolesnica nije mogla provesti radio-terapiju i bila je znatno ograničena u ASŽ.

Funkcionalni problemi zbog kontrakture ramena (F=70, VR=0°, UR=do v. trohantera) rješavani su korektivnim zahvatima artroskopskog opuštanja i redukcije ožiljka te intenzivnom, individualnom rehabilitacijom neposredno

nakon operacije. Rehabilitaciju smo izvodili unatoč sekreciji iz rane, uz neposredne kontrole te intervencije operatera i u uvjetima stroge asepsse. Postigli smo zadovoljavajuću funkciju i bezbolnu pokretljivost (Elev. = 120°, VR=40°, UR=do L1) te samostalnost u ASŽ. Ovakva rehabilitacija nadilazi uobičajene standarde i može se uspješno provesti samo u specijaliziranim ustanovama.

Ključne riječi: mastektomija; složena rehabilitacija; prikaz bolesnice

Marijana Pavlinović
Dušanka Martinović Kaliterna
Dijana Perković
Katarina Borić

Klinički odjel za reumatologiju i imunologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split
Split • Hrvatska

Pojavnost i klinička obilježja Sjögrenova sindroma u Dalmaciji

Prevalence and clinical features of Sjögren's syndrome in Dalmatia

Sjögrenov sindrom (SS) kronična je autoimuna bolest žlijezda s vanjskim izlučivanjem koja se očituje kserostomijom i kseroftalmijom. Primarni SS javlja se samostalno ili u sklopu drugih autoimunih bolesti, kao sekundarni SS. Učestalost je bolesti oko 0,5 %. Javlja se u žena u četvrtom i petom desetljeću života. Omjer žena i muškaraca jest 9:1.

Cilj istraživanja bio je istražiti učestalost te klinička i serološka obilježja primarnog i sekundarnog SS-a u Dalmaciji. U studiju je uključeno 115 bolesnika sa SS-om koji su liječeni na Odjelu za kliničku imunologiju i reumatologiju KBC-a Split. Svi bolesnici zadovoljili su američko-europske klasifikacijske kriterije za SS.

Bolesnika s primarnim SS-om bilo je 63 %, a 37 % sa sekundarnim SS-om. Odnos žena i muškaraca jest 96 % naspram 4 %. Prosječna dob oboljelih od primarnog SS-a bila je 55 godina, a od sekundarnog SS-a 57 godina. U 97 % bolesnika s primarnim te u 100 % bolesnika sa sekundarnim SS-om bila je izražena suhoća sluznica. Otok slinovnica imalo je 13 % ispitanika s primarnim te 4 % sa

sekundarnim SS-om. Zglobne manifestacije postojale su u 38 % bolesnika s primarnim te u 83 % sa sekundarnim SS-om. 93 % bolesnika s primarnim SS-om imalo je anti-Ro protutijela, a anti-La 61 %. U sekundarnom SS-u pozitivna anti-Ro protutijela postojala su u 95 %, a anti La u 51 % ispitanika. Hipokomplementemija pojavila se u 37 % bolesnika s primarnim te u 38 % sa sekundarnim SS-om. Sekundarni SS najčešće je pridružen RA-u (45 %), SLE-u (27 %) te SSc-i (10 %).

Primarni SS u Dalmaciji je zastupljeniji od sekundarnog SS-a. Klinička obilježja SS-a u Dalmaciji slična su izvješćima iz literature, uz nešto rjeđu pojavu otoka slinovnica. Prevalencija specifičnih protutijela, posebice anti-La je veća u Dalmaciji u usporedbi s izvješćima iz literature. Zanimljivo je da je hipokomplementemija učestalija u odnosu na dosadašnja izvješća. Kao osobitost u sekundarnom SS-u zamijećena je povezanost sa spondiloartropatijom.

Ključne riječi: Sjögrenov sindrom; protutijela; klinička obilježja

Ivona Božić
Dušanika Martinović Kaliterna
Dijana Perković
Katarina Borić
Daniela Marasović Krstulović
Mislav Radić

Klinički odjel za reumatologiju i imunologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split
Split ♦ Hrvatska

Prikaz bolesnice sa sistemskom sklerozom i planocelularnim karcinomom pluća

The patient with systemic sclerosis and squamous cell lung carcinoma - a case report

Sistemsku sklerozu (SSc) prati rizik razvoja karcinoma (3,6 - 10,7%). Najučestaliji je karcinom pluća, od toga adenokarcinom (20 - 50%), potom planocelularni (0 - 47%). Prikazana je 63-godišnja bolesnica sa SSc. Hospitalizira se zbog nesvjesticke i ljevostrane slabosti. Klinički je tahipnoična, auskultacijski je čujno bronhalno disanje desnog plućnog krila te vidljive gangrenozne promjene okrajina. Zbog epileptičkih napada izvršen je CT neurokranija koji je prikazao lezije tipa presadnica. CT pluća prikazao je

novotvorinu u desnom hilusu veličine 79x24 mm koja se patohistološki evaluira kao planocelularni karcinom gradusa 2. Karcinomi centralnog dijela pluća razvijaju se dugo, dok periferni za napredovanje trebaju samo 5 godina. Prikazana bolesnica godinama je primala veće doze glukokortikoida koje držimo mogućim rizikom razvoja planocelularnog karcinoma u SSc.

Ključne riječi: sistemska skleroza; glukokortikoidi; planocelularni karcinom pluća

Darko Perović
Karlo Houra

Specijalna bolnica Sv. Katarina
Zabok ♦ Hrvatska

Perkutana intradiskalna primjena diskogela kod hernije diska

Percutaneous intradiscal application of discogel in disc herniation

Radikularna bol uzrokovana hernijom diska, refrakterna na konzervativno liječenje, uspješno se liječi u > 82 % bolesnika intradiskalnom primjenom diskogela. Cilj rada bio je prikaz osobnih iskustava s diskogelom kod hernije diska.

Od ožujka do kolovoza 2014. godine uz lokalnu anesteziju i i. v. analgesodaciju liječeno je pet bolesnika. Navigacijom C-lukom u disk se postavi spinalna igla 20 - 22G i kroz pet minuta primijeni 0,5 do 1 ml diskogela. Nakon zahvata slijedi opservacija 60 minuta i otpust kući. Nivo hernije: C5-C6 2 bolesnika; T6-T7 i T7-T8 jedan bolesnik; L4-L5

jedan bolesnik; L5-S1 jedan bolesnik. Nuspojava: aksijalna i/ili radikularna bol trajanja ≤ 2 minute u 3 bolesnika tijekom zahvata. Komplikacija nije bilo. Nakon tri tjedna u tri bolesnika bol manja ≥ 70 %, a u dva bolesnika ≥ 50 %. Povratak uobičajenim aktivnostima nakon tri tjedna.

Primjena diskogela kod hernije diska minimalno je invazivni zahvat za liječenje radikularnih bolova bez zabilježenih komplikacija. Potrebna je randomizirana studija s dužim praćenjem.

Ključne riječi: intradiskalna nukleoliza; hernija diska; lumboishialgija; cervikobrahijalni sindrom

Dubravka Bosnić
Boris Karanović
Mirna Sentić
Branimir Anić

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

Prikaz bolesnice sa sarkoidozom jetre i bubrega te demijelinizacijom mozga

Liver and kidney sarcoidosis with brain demyelination - a case report

Ekstrapulmonalna sarkoidoza je rijetka pojava. Jetra može biti zahvaćena u 20 - 30 %, a bubreg u 4 - 20 % slučajeva. Oba oblika imaju indolentan tijek, a mogu se očitovati kao nespecifična jetrena ili bubrežna lezija.

Prikazana je 60-godišnja bolesnica s difuznom lezijom jetara i nejasnom bubrežnom insuficijencijom. Godinu dana prije prijama zbog tremora ruku učinjen je MR mozga koji je pokazao demijelinizacijske promjene. Isključena je Wilsonova bolest. Nekoliko mjeseci poslije postala je ikterična uz bol u desnom hemiabdomenu i intenzivno mršavljenje. Opširnom obradom utvrđena je jetrena lezija te bubrežna insuficijencija uz proteinuriju, ubrzana SE i blago povišen CRP, mikrocitna anemija i trombocitopenija. Prema nalazima nije bilo jasnih pokazatelja sistemskog lupusa ili granulomatoznog vaskulitisa. Evidentirana je hiperkalcemija bez hiperkalciurije s urednim vrijednostima angiotenzin-konvertirajućeg enzima uz povišen paratiroidni hormon te uredan ultrazvuk štitnjače i paratiroideje. Slikovnim tehnikama, osim hepatomegalije, nije nađena limfadenopatija ni druga patologija koja bi govorila u prilog limfoproliferativnoj ili drugoj malignoj bolesti, unatoč povišenim vrijednostima biljega CA 19-9 i β -2-mikroglobulina.

PET/CT pokazao je patološki supstrat u submandibularnim žlijezdama i parotidama, moguće u sklopu sarkoidoze. Isključen je virusni, toksični i autoimuni hepatitis, kolelitijaza, malignitet, limfoproliferativna bolest i tuberkuloza. Biopsijom jetre i bubrega objektivizirana je granulomatozna upala - sarkoidoza. Demijelinizacijske promjene na mozgu mogle su biti u sklopu sarkoidoze ili primarna demijelinizacijska bolest. S obzirom na to da nije bilo neuroloških ispada, nije učinjena likvorska obrada. Započeta je terapija glukokortikoidima te antibiotikom zbog pozitivnog nalaza iskašljaja i urinokulture. U redovitim reumatološkim kontrolama pratio se povoljan klinički učinak terapije uz postupni oporavak jetrene i bubrežne funkcije, iako uz još uvijek prisutnu leziju.

Sarkoidoza jetre i bubrega rijedak je oblik bolesti. U naše bolesnice diferencijalno-dijagnostički u obzir su dolazili infektivna bolest, TBC, virusni, autoimuni ili toksični hepatitis, malignitet, limfoproliferativna bolest, SLE ili vaskulitis. Ekstenzivnom obradom te konačno biopsijom jetre i bubrega potvrđena je granulomatozna upala.

Ključne riječi: sarkoidoza jetre; sarkoidoza bubrega; demijelinizacija mozga

Davorka Rosić¹
Vesna Budišin²
Dragica Vrabec-Matković³

¹Poliklinika za reumatske bolesti,
fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr. Drago Čop“
Zagreb • Hrvatska

²Poliklinika Medikol
Zagreb • Hrvatska

³Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Varaždinske Toplice
Varaždinske Toplice • Hrvatska

Osteoporoza u oboljelih od Parkinsonove bolesti

Osteoporosis in patients with Parkinson's disease

Cilj istraživanja bio je procijeniti učestalost osteoporoze u oboljelih od Parkinsonove bolesti (PB). Istraživanje je obuhvatilo 26 bolesnika, 17 žena i 9 muškaraca oboljelih od PB, bez znatnijeg komorbiditeta. Kliničkim pregledom utvrđena je starost, trajanje PB, način liječenja, komorbiditet, životne navike, ishrana i tjelesna aktivnost. Stadij PB i stupanj aktivnosti u svakodnevnom životu procjenjen je skalom Hoehn&Yahr. Procjena koštane gustoće učinjena je denzitometrijom (DXA), te uspoređena sa stadijem PB. Prosječna životna dob ispitanika bila je 63 godine, prosječno dužina trajanja PB 5,50 godina. Prvi stadij PB

imalo je 5 (19,23 %) bolesnika, drugi 6 (23,08 %), treći 8 (30,77 %), četvrti 7 (26,92 %), a u petom stadiju bolesti nismo imali ispitanika. Osteoporoza je utvrđena u 7 (26,92 %), osteopenija u 11 (42,31 %), a uredan nalaz DXA-e bio je u 8 (30,77 %) bolesnika.

U liječenju oboljelih od PB kod kojih je povećana sklonost padovima treba uzeti u obzir smanjenje koštane mineralne gustoće kao faktor rizika za nastanak prijeloma.

Ključne riječi: osteoporoza; Parkinsonova bolest; rizik prijeloma

Gordana Kokanović

Poliklinika za reumatske bolesti,
fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr. Drago Čop“
Zagreb • Hrvatska

Osteoporoza i lumbosakralna bol

Osteoporosis and low back pain

Cilj istraživanja bio je procijeniti da li je osteoporoza uzrok boli u ginekološki operiranih bolesnica upućenih u fizijatrijsku ambulantu s dijagnozom LS sindroma (M54.5). Istraživanje je obuhvatilo 30 žena, koje su se javile u fizijatrijsku ambulantu radi boli u području donje trećine lumbalne regije i gornje trećine sakralne regije. Svih 30 ispitanica bilo je podvrgnuto u jednom period života ginekološkoj operaciji. Kliničkim pregledom utvrđena je starost, komorbiditet, životne navike i navike u ishrani, tjelesna aktivnost. Učinjenom radiološkom/neurofiziološkom i neuroradiološkom obradom isključeni

su drugi uzroci boli. Procjena koštane gustoće učinjena je denzitometrijom (DXA).

U radu je prikazana prosječna životna dob i dužina trajanja boli, te starosna dob u kojoj je učinjen ginekološka operacija. Učinjenom DXA-om utvrđena je osteoporoza ili osteopenija. Urednog nalaza DXA-e nije bilo.

U dijagnosticiranju i liječenju bolnih križa, osobito kod ginekološki operiranih žena prije svega treba razmišljati o osteoporozi.

Ključne riječi: osteoporoza, bolna križa, ginekološka operacija

Simeon Grazio¹
Aljoša Matejčić²
Dragan Đurđević²
Tatjana Nikolić¹
Marija Punda³
Diana Balen¹
Gordana Tajić¹

¹ Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice”
Zagreb • Hrvatska

² Klinika za traumatologiju
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice”
Zagreb • Hrvatska

³ Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice”
Zagreb • Hrvatska

Sekundarna prevencija u bolesnika s niskoenergetskim prijelomom kuka – program Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice”, Zagreb

Secondary prevention in patients with low-energy hip fracture – program of the University Clinical Centre „Sestre milosrdnice”, Zagreb

U Kliničkom bolničkom centru Sestre milosrdnice osmišljen je i provodi se multidisciplinarni program sekundarne prevencije kod bolesnika s niskoenergetskim prijelomom kuka. Nakon inicijalnog sastanka o konceptu prevencije osteoporotskih prijeloma, pretraživanja literature i procjene aktualnog zdravstvenog sustava formiran je multidisciplinarni tim. Program je prezentiran široj stručnoj javnosti, a zaključci sa sastanka preinačeni su u akcijski plan, koji se primjenjuje u svakodnevnom kliničkom radu. Postavili smo ciljeve, procijenili da su bolesnici s prijelomom kuka prikladni za intervenciju, do-

govorili se o ulogama svakog člana tima, osmislili upitnik sa svrhom procjene rizika za prijelom kao temeljem za cikličke ciljeve i mjerenja te odredili razvojni plan do ostvarenja ciljeva. Provedba programa je u tijeku, uz poteškoće zbog neadherencije i uključivanja pojedinih bolesnika zbog komorbiditeta. Razvili smo i provodimo koordiniran program prevencije sekundarnih niskoenergetskim prijeloma, koji bi mogao postati standardni model zdravstvene skrbi za sve bolesnike u Hrvatskoj.

Ključne riječi: osteoporoza; sekundarna prevencija; prijelomi

Ana Gudelj Gračanin¹
Ivan Marković²
Majda Golob³
Melanie-Ivana Čulo¹
Silva Pukšić¹
Joško Mitrović¹
Anamarija Sutić¹
Jadranka Morović-Vergles¹

¹Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinička bolnica Dubrava
Zagreb • Hrvatska

²Opća bolnica „Dr. Ivo Pedišić“
Sisak • Hrvatska

³Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Zagreb • Hrvatska

Poremećaj koštane mase kod sistemskog eritemskog lupusa

Bone mineral density disorder in systemic lupus erythematosus

Osobe oboljele od sistemskog eritemskog lupusa imaju povećani rizik razvoja smanjene koštane mase zbog osnovne bolesti ili liječenja iste.

Gustoća koštane mase kod 48 bolesnika sa SLE je određivana dvoenergijskom rendgenskom apsorpciometrijom. Gotovo svi bolesnici (47 od 48) su bili na glukokortikoidnoj terapiji. Prosječna dob je bila 43,8 godina.

Osteoporoza je dijagnosticirana u 20,8%, a osteopenija u 14,6% bolesnika. Najduže trajanje SLE zabilježeno je

u skupini s osteopenijom (14,1 godina), a najkraće trajanje bolesti u onih s normalnom koštanom gustoćom (5,2 godine).

U ispitivanoj skupini bolesnika sa SLE dob i glukokortikoidna terapija su glavni rizični čimbenici za razvoj smanjene koštane gustoće. Nužno je pravodobno početi prevenciju i liječenje smanjene koštane gustoće kod SLE.

Ključne riječi: Sistemski eritemski lupus; mineralna gustoća kosti; osteopenija; osteoporoza; glukokortikoidi

Simeon Grazio¹
Branimir Anić²
Đurđica Babić-Naglić³
Frane Grubišić¹
Dubravka Bobek⁴
Hana Skala Kavanagh¹
Marija Bakula²
Andrea Tešija Kuna⁵
Selma Cvijetić⁶

¹Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“
Zagreb • Hrvatska

²Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

³Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

⁴Centar za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu
Klinička bolnica Dubrava
Zagreb • Hrvatska

⁵Klinički zavod za kemiju
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“
Zagreb • Hrvatska

⁶Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada
Zagreb • Hrvatska

Aktivnost bolesti i mineralna gustoća kosti u bolesnika s reumatoidnim artritisom i psorijatičnim artritisom

Disease activity and bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis

Cilj istraživanja bio je utvrditi povezanost aktivnosti pojedinih reumatskih bolesti s mineralnom gustoćom kosti. U 120 bolesnika s utvrđenim reumatoidnim artritisom (RA), i psorijatičkim artritisom (PsA) i osteoartritisom (OA), kao kontrolom određena je aktivnost bolesti i funkcionalna sposobnost standardnim testovima. Izmjerena je mineralna gustoća kosti (BMD) DXA-om u području lumbalne kralježnice, vrata femura i cijelog kuka i određen je serumski CRP.

Osteoporoza (T score <-2,5) kralježnice je bila najčešća u bolesnika s RA (11,3%), dok je osteoporoza na vra-

tu femura i cijelom kuku utvrđena u svega 5 ispitanika. U bolesnika s PsA je nađena važna korelacija između T vrijednosti kralježnice i jutarnje zakočenosti (p=0,015) i CRP (p=0,007) te između T vrijednosti vrata femura i broja bolnih zglobova (p=0,034). U bolesnika s RA je utvrđena znatna korelacija između T vrijednosti cijelog kuka i CRP (p=0,002).

U naših ispitanika pokazatelj aktivnosti bolesti najviše povezan s mineralnom gustoćom kosti je bio CRP.

Ključne riječi: reumatidni artritis; psorijatični artritis; aktivnost bolesti; mineralna gustoća kosti

Marin Petrić
Dušanka Martinović Kaliterna
Dijana Perković
Mislav Radić
Daniela Marasović Krstulović

Klinički odjel za reumatologiju i imunologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split
Split ♦ Hrvatska

Povezanost anksioznosti i depresije s oblicima upalnih reumatskih bolesti

The connection between anxiety and depression with forms of inflammatory rheumatic diseases

Usporedili smo stupanj depresije i anksioznosti u oboljelih od reumatoidnog artritisa (RA), sistemskog lupusa (SLE) i sistemske skleroze (SSc). Istražili smo povezanost duljine trajanja ovih bolesti i upalnih parametara s pojavom anksioznosti i depresije. Uključili smo 106 ispitanika s RA, 62 ispitanika sa SLE i 28 ispitanika sa SSc. Podijeljeni su na bez, blago, umjereno i teško depresivne/anksiozne ovisno o rezultatu Beckovog inventara depresije (BDI) i Beckovog inventara anksioznosti (BAI). Stupanj depresije je izraže-

niji u SSc u odnosu na RA, a naročito u odnosu na SLE. Razina anksioznosti je podjednaka u istraživanim bolestima. Predvladavali su ispitanici bez ili s blagim simptomima anksioznosti i depresije. Nismo utvrdili povezanost duljine trajanja bolesti s anksioznosti i depresijom. Među ispitanicima je dokazana pozitivna korelacija simptoma depresije sa serumskom razinom CRP-a.

Ključne riječi: reumatoidni artritis; sistemski eritemski lupus; sustavna skleroza; anksioznost; depresija

Tatjana Zekić¹
Mladen Defranceschi¹
Srđan Novak¹
Ronald Antulov²
Igor Antončić³

¹Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju
Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka
Rijeka • Hrvatska

²Klinički zavod za radiologiju
Klinički bolnički centar Rijeka
Rijeka • Hrvatska

³Klinika za neurologiju
Klinički bolnički centar Rijeka
Rijeka • Hrvatska

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije u mlade SLE bolesnice liječene ciklofosfamidom

Posterior reversible encephalopathy syndrome in a young SLE patient treated with cyclophosphamide

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) je rijetki kliničko-radiološki sindrom koji se opisuje u novodijagnosticiranim slučajevima sistemskog eritemskog lupusa koji imaju lupus nefritis IV stupnja, arterijsku hipertenziju i nedavno započetu imunosupresivnu terapiju, većinom kortikosteroide i ciklofosfamid. Ovo je prvi slučaj objavljen u Hrvatskoj. Riječ je o dvadesetogodišnjoj djevojci s LN class IV liječenoj ciklofosfamidom koja je nakon drugog ciklusa dobila grand mal epileptički status. Hitni MR mozga pokazao je tipičnu radiološku sliku

u T2-weighted i FLAIR-u kao bilateralni, subkortikalni i kortikalni hiperintenzitet bijele i sive tvari s predominantnom posteriornom distribucijom. DWI (diffusion weighted imaging) i ADC (apparent diffusion coefficient) analiza otkrili su vazogeni edem mozga. Isključena je infekcija centralnog nervnog sustava i neurolypus te su hitno liječeni arterijska hipertenzija, edem mozga i konvulzije uz redukciju imunosupresiva što je dovelo do potpunog neurološkog oporavka i radiološke regresije.

Ključne riječi: PRES; SLE; imunosupresivi

Ivan Padjen
Mislav Cerovec
Miroslav Mayer
Branimir Anić

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb ♦ Hrvatska

Artritis nakon intravezikalnog liječenja karcinoma mokraćnog mjehura bacilom Calmette-Guerin (BCG)

Arthritis following intravesical treatment of the urinary bladder carcinoma with bacillus Calmette-Guerin (BCG)

Artritis je rijetka komplikacija intravezikalne primjene BCG-a. Bolesnica u tijeku liječenja karcinoma mokraćnog mjehura BCG-om hospitalizirana je zbog febriliteta, algičkog sindroma i konjunktivitisa. Nije dokazan infektivni uzročnik. Unatoč liječenju antibiotikom raste febrilitet i razvija asimetrični poliartritis. Zbog sumnje

na BCG-itis uvedena je antimikobakterijska (ATL) terapija, glukokortikoid i nesteroidni antireumatik uz povoljan odgovor. Unatoč slici Reiterovog sindroma zbog tijeka bolesti uvedena je ATL terapija.

Ključne riječi: bacil Calmette-Guerin (BCG); artritis; antituberkulotici

Majda Golob¹
Neno Zovko¹
Davorin Šakić²
Jadranka Morović-Vergles³

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Zagreb • Hrvatska

² Centar za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu
Klinička bolnica Dubrava
Zagreb • Hrvatska

³ Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinička bolnica Dubrava
Zagreb • Hrvatska

Mislimo li dovoljno na neuropatsku komponentu boli u osteoartritisu koljena?

Do we pay enough attention to neuropathic component in knee osteoarthritis pain?

Dominantan simptom osteoartritisa koljena je bol koja nepravodobno prepoznata i liječena u dijelu bolesnika prelazi u sindrom kronične boli. Patofiziološki bol u osteoartritisu (OA) čini nociceptivna i neuropatska komponenta. Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi udio bolesnika s OA koljena koji ima prisutnu neuropatsku komponentu boli.

U istraživanje su bila uključena 122 bolesnika (36 muškaraca (29,5%) i 86 žena (70,5%)) s OA koljena liječena u ambulanti fizikalne medicine KB Dubrava u trajanju

od 12 tjedana. Kao instrument za detekciju neuropatske boli korišten je painDETECT upitnik. Istraživanje je pokazalo da najmanje 14,8% uključenih bolesnika ima, a 24,6% bolesnika možda ima prisutnu komponentu neuropatske boli.

Prepoznavanje bolesnika s neuropatskom boli kao posebne skupine među oboljelima od OA omogućilo bi njihovo učinkovitije liječenje.

Ključne riječi: bol; neuropatska bol; osteoarthritis koljena

Marija Bakula
Mislav Cerovec
Branimir Anić
Nada Čikeš

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

Gigantocelularni aortitis dijagnosticiran PET-CT-om - paraneoplastički sindrom u bolesnice s karcinomom pluća

Gigantocellular aortitis diagnosed by PET-CT - a paraneoplastic syndrome in a patient with lung cancer

Gigantocelularni arteritis (GCA) je vaskulitis velikih i srednje velikih krvnih žila, a klinička je slika posljedica zahvaćanja temporalne arterije. Zlatni standard u dijagnostici GCA je biopsija temporalne arterije. Zbog nedohvatljivosti zahvaćenih krvnih žila za biopsiju, važnu ulogu u dijagnosticiranju imaju slikovne metode, prije svega PET/CT. Suvremena slikovna dijagnostika pokazuje da je aorta s glavnim ograncima zahvaćena u više od 50 % bolesnika.

Bolesnica je u dobi od 70 godina, dugogodišnji pušač s anamnezom arterijske hipertenzije, hiperlipidemije i stabilne angine pektoris. U prosincu 2012. preboljela je desnostrani ishemijski CVI uz dobar oporavak. U srpnju 2012. prvi puta ima bolove u trbuhu i LS kralježnici sijevajućeg karaktera sa širenjem u desnu preponu, subfebrilitete, malaksalost, noćno znojenje i znatan gubitak na tjelesnoj masi. U dva navrata hospitalno je obrađivana u vanjskoj ustanovi - tada je uz povišene upalne parametre i blažu normocitnu anemiju ekstenzivnom obradom isključena maligna bolest. Radiološki su verificirani prolapsi i. v. diskova lumbalne kralježnice i nejasno zamućenje paraaortalnog masnog tkiva na razinama L3-L5, a potom protruzije i. v. diskova na 2 razine te zadebljana stijenka aorte infrarenalno uz uredan kalibar. Bolesnica je po otpustu iz bolnice liječena simptomatski s minimalnim učinkom. U ožujku 2013. hospitalizirana je u Zavodu zbog kliničke i radiološke sumnje na aortitis. Obradom nije dokazana hematološka bolest niti sifilis. Zbog kliničke i radiološke sumnje na vaskulitis velikih krvnih žila učinjen je PET-CT kojim je verificiran aortitis abdominalne

aorte uz zahvaćanje početnog dijela račvišta ilijačnih arterija i zadebljanje stijenke aorte i ishodišta desne zajedničke ilijačne arterije u duljini od 7,5 cm. Opisana je i patološka utilizacija FDG-a u medijastinumu u neuvećanim umnoženim limfnim čvorovima. Započeto je liječenje glukokortikoidom u dozi od 1,5 mg/kg. Uz terapiju se prati klinička i laboratorijska remisija bolesti no uz zaostalu opću slabost uz primjenu niske doze glukokortikoida. S obzirom na dugotrajni suhi kašalj u listopadu 2013. učinjen je radiogram pluća kojim se verificira intumescencija lijevog hilusa koja nije dalje obrađivana. U prosincu 2013. hospitalizirana je zbog pogoršanja općeg stanja s febrilitetom i bolovima u LS kralježnici i verificiranu frakturu kralješka L4. MSCT-om se isključio recidiv aortitisa i spondilodiscitis, no verificiran je proliferativni proces lijevog plućnog krila s diseminacijom u jetru i kralježnicu. Bronhoskopski i patohistološki dokazan je mikrocelularni karcinom, a s obzirom na proširenost bolesti i loš status nije bilo indicirano diferentno liječenje. Bolesnica je otpuštena na stacionarno liječenje u ustanovu za palijativnu skrb. Naknadno se saznaje da je preminula u travnju 2014. zbog komplikacija maligne bolesti.

U starijih osoba treba posumnjati na GCA kao mogući znak paraneoplastičkog sindroma pa treba isključiti okultnu neoplazmu u podlozi. GCA često zahvaća krvne žile nedostupne za biopsiju, zbog čega je dijagnostička alternativa PET-CT.

Ključne riječi: gigantocelularni arteritis; aortitis; PET-CT; karcinom pluća

Marko Barešić
Dubravka Bosnić
Mirna Sentić
Miroslav Mayer
Mislav Cerovec
Branimir Anić

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

Sindrom aktivacije makrofaga induciran relapsom Stillove bolesti odrasle dobi liječen glukokortikoidima, intravenoznim imunoglobulinom, ciklosporinima i anakinrom

Macrophage activation syndrome induced by relapse of adult Still's disease treated with glucocorticoids, intravenous immunoglobulin, cyclosporines, and anakinra

Stillova bolest odrasle dobi je entitet koji je karakteriziran sustavnim multiorganskim upalnim procesom do čije se dijagnoze dolazi isključivanjem drugih češćih stanja (sustavnih autoimunih bolesti, hematoloških/onkoloških i infektivnih stanja). Sindrom aktivacije makrofaga je podvrsta hemofagocitne limfohistiocitoze i teško, životno ugrožavajuće stanje koje se zna javiti uz kronične reumatološke bolesti, prije svega u pedijatrijskoj populaciji.

Bolesnik u dobi od 29 godina s prethodno dijagnosticiranom Stillovom bolesti odrasle dobi (liječen glukokortikoidima i azatioprinom) hospitaliziran je putem hitne službe zbog visokog febriliteta, ružičastog osipa i novo uočene trombocitopenije (Trc 56) i leukopenije (L 2,2). Tegobe su koincidirale sa smanjenjem doze glukokortikoida. Po prijmu započeto je liječenje antibioticima širokog spektra, a po pristizanju negativnih mikrobioloških nalaza i visokim dozama glukokortikoida te intravenoskim imunoglobulinima. Unatoč intervencijama i dalje je bio visoko febrilan uz citopenije. Uvidom u dotadašnji tijek bolesti i laboratorijske nalaze zaključeno je

da se radi o sindromu aktivacije makrofaga (febriliteti, citopenije, hepatosplenomegalija, porast transaminaza, hipertrigliceridemija, hipofibrinogenemija, povišeni D-dimeri). Bolesnik je prezentiran na hematološko-pedijatrijsko-reumatološkom konziliju te je predloženo da se razmotri liječenje prema protokolu HLH-2004 (dekstamezon, ciklosporin A i etopozid). Nakon konzultacije s inozemnim stručnjakom odlučeno je da se krene liječiti aktivna Stillova bolest odrasle dobi. Uz glukokortikoide u terapiju je uključen ciklosporin A te potom i inhibitor receptora IL-1 anakinra. Deseti dan primjene anakinre (i 22. dan ciklosporina A), te glukokortikoida dolazi do normalizacije tjelesne temperature i postupnog poboljšanja laboratorijskih nalaza. Bolesnik je nakon otpusta relativno stabilan uz titraciju medikamentozne terapije, uz povremene periode subfebriliteta. Ostaje pitanje planiranja daljnje strategije liječenja bolesnika s obzirom na već do sada iskušanu kombiniranu imunosupresivnu terapiju.

Ključne riječi: sindrom aktivacije makrofaga; Stillova bolest odrasle dobi; blokator IL-1; anakinra

Jakov Ivković¹
Helena Kolar Mitrović²
Goranka Radmilović³
Tena Sopić⁴
Lana Šepec⁴
Igor Perković⁵
Nadica Laktašić-Žerjavić^{2,4}
Đurđica Babić-Naglić^{2,4}

¹Naftalan
Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju
Ivanić-Grad • Hrvatska

²Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

³Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Daruvske toplice
Daruvar • Hrvatska

⁴Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Zagreb • Hrvatska

⁵Odjel za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Osijek
Osijek • Hrvatska

Procjena ravnoteže u hospitaliziranih bolesnika s reumatoidnim artritisom

Balance assessment in hospitalized patients with rheumatoid arthritis

Cilj istraživanja bio je procijeniti ravnotežu u bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA) i izdvojiti parametre koji bi se mogli povezati s povećanim rizikom za pad. U analizu su uključena 24 bolesnika s RA (19 žena i 5 muškaraca) hospitaliziranih u Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju KBC-a Zagreb. Anamnestički je dobiven podatak o padovima u posljednjih 12 mjeseci, ispunjen HAQ upitnik i testirana mobilnost, statički i dinamički balans.

Od 24 bolesnika njih 5 navodi pad u anamnezi kroz posljednjih 12 mjeseci, svi ženskog spola. Od bolesnica s padom, njih 4 (80 %) bilo je starije od 65 godina i trajanjem bolesti duže od 5 godina. U kategoriji bez pada njih 9 (47 %) bilo je starije od 65 godina, a 16 (84 %) s trajanjem bolesti duže od 5 godina. Hod po prstima nije mogao izvesti niti jedan ispitanik s anamnezom pada, dok je u kategoriji bez pada isti izvelo 10 ispitanika (53 %). Među onima koji su padali, hod po petama i čučanj nisu mogla izvesti 4 ispitanika (80 %), dok je u kategoriji bez pada po petama uspješno hodalo 9 (47 %) ispitanika, a čučanj izvelo njih 7 (37 %). Tandem stav je uspješno izvelo 3 (60 %) ispitanika s anamnezom pada, dok ga je izvršilo 11 (58 %) ispitanika bez anamneze pada. Neovisno o vremenu izvo-

đenja, test ustajanja sa stolice (5x), izvršila su 2 (40 %) ispitanika s anamnezom pada, nasuprot njih 17 (89 %) iz kategorije ispitanika bez pada u anamnezi. Pri normalnom hodu brzinu veću od 0,78 m/s nije razvio niti jedan ispitanik s anamnezom pada, dok ju je uspješno razviti 10 (53 %) ispitanika bez anamneze pada. Niti jedan ispitanik s padom u anamnezi nije izvršio TUG test za manje od 12 sekundi, dok je to napravilo 11 (58 %) ispitanika bez anamneze pada. Vrijednost HAQ-a iznosila je više od 2 u svih 5 ispitanika s anamnezom pada nasuprot 5 (26 %) njih iz kategorije bez pada u anamnezi. Ocjenjujući aktivnost bolesti DAS28 indeksom, njih 4 (80 %) iz kategorije s padom u anamnezi imalo je visoku aktivnost bolesti, dok je iz kategorije ispitanika bez pada u anamnezi visoku aktivnost bolesti imalo 13 (68 %) ispitanika.

Iako je istraživanje provedeno na malom broju ispitanika, na uzorku koji nije referentan i ne može se isključiti utjecaj životne dobi i aktivnosti bolesti na dobivene rezultate, svakako se može zaključiti da je ravnoteža, uspoređujući naše dvije skupine, narušena u bolesnika s anamnezom pada u posljednjih 12 mjeseci.

Ključne riječi: reumatoidni artritis; padovi; ravnoteža

Nikolina Ljubičić Marković¹
Marija Mlinarić²
Biljana Bunjevac Horvatić²

¹Odjel za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Opća županijska bolnica Vukovar
Vukovar • Hrvatska

²Odjel za internu medicinu
Opća županijska bolnica Vukovar
Vukovar • Hrvatska

Infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV) kao oponašatelj sistemskih bolesti vezivnog tkiva - prikaz bolesnice

Human immunodeficiency virus (HIV) infection mimicking systemic connective tissue diseases - a case report

36-godišnja bolesnica hospitalizirana u ožujku 2014. zbog febriliteta, kašlja, otežanog disanja, općeg lošeg stanja, gubitka tjelesne mase i radiološki suspektne desnostranog plućnog intersticijskog infiltrata. U anamnezi psihoza, alergijska astma, rinitis i polisinusitis. U lipnju 2013. pneumonija lingule (MRSA), u prosincu 2013. pogoršanje - polisinusitis, herpes zoster lumbalne regije i novonastala jetrena lezija kolestatskog profila. U siječnju 2014. pogoršanje psihoze. Pri prijmu febrilna (38,3°C), dispnoična, tahikardna, uz vratnu i pazušnu limfadenopatiju, desno na plućima oslabljen šum disanja uz krepitacije. Iz opsežne obrade: SE 92, uredan CRP, citopenija, pogoršanje jetrene lezije (AP 884, GGT 2004), poliklonska hipergamaglobulinemiju, povišen β 2 mikroglobulin (7,45) i IgE (2716), snižen komplement (C3 0,44, C4 <0,06), pozitivan Lac, kardiolipinska an-

titijela i antitijela na β 2 GPI. Nalaz ANA-e bio u izradi, a ostali imunološki nalazi negativni. Citološkom punkcijom limfnog čvora i koštane srži nije dokazana limfoproliferativna bolest. Verificirana granična hepatosplenomegalija, zadebljana stijenka antralnog dijela želuca, bez patologije bilijarnog stabla i splenoportalnog krvotoka. Kontrolnim RTG-om pluća nije detektirana intersticijska patologija. Zbog sumnje na novonastali neurološki deficit dvadesetog dana po prijmu, trajnog febriliteta unatoč dotadašnjoj terapiji i moguće autoimune bolesti u podlozi, započeto liječenje glukokortikoidima. Nakon dva dana, po prispjeću pozitivnog HIV testa, terapija je isključena, a bolesnica premještena u Kliniku za infektivne bolesti u Zagrebu.

Ključne riječi: HIV infekcija; sistemske bolesti vezivnog tkiva; prikaz bolesnice

Šekib Sokolović

Klinika za bolesti srca i reumatizma
Klinički centar Univerziteta u Sarajevu
Sarajevo • Bosna i Hercegovina

Vodič za primjenu nesteroidnih antireumatika

Guideline for non-steroidal anti-inflammatory drug treatment

S obzirom na dileme kod liječnika koji najadekvatniji nesteroidni antireumatik (NSAR) primijeniti kod bolesnika s niskim i visokim kardiovaskularnim, gastrointestinalnim i renalnim rizikom te kod konkomitentne terapije, potrebno je izraditi praktični vodič i upute za primjenu i odabir najefikasnijeg, najadekvatnijeg, NSAR-a s najmanje nuspojava.

Na reumatske bolesti NSAR-i imaju različit učinak. Na bol djeluju nakon 30–60 minuta, na edem nakon 1–2 tjedna. U manjim dozama NSAR-i se koriste za uklanjanje bolova (povrede, zubobolja, glavobolja, menstrualni bolovi i sl.) i za ublažavanje upale i bola kod izvanzglobnog reumatizma, kao i za snižavanje povišene tje-

lesne temperature. U većim dozama NSAR ublažavaju simptome reumatoidnog artritisa, osteoartritisa, ankiloznog spondilitisa, akutnog napada gihta i pseudogihta i posttraumatske i postoperativne bolove. Ni jedan bolesnik ne reagira isto na NSAR. Na to utječu genetski faktori, okolina, dob, pH sinovijalne tekućine, liposolubilnost, imuni status, interakcija s drugim lijekovima, očekivanja bolesnika i uloga liječnika.

Vodič daje opće preporuke za upotrebu NSAR-a kod bolesnika bez rizika i onih s gastrointestinalnim, kardiovaskularnim i renalnim rizikom

Ključne riječi: nesteroidni antireumatici; vodič za primjenu

Marijan Frković¹
Ivan Malčić¹
Vojko Rožmanić²
Karmen Markičević³
Nevenka Turjak⁴
Alenka Gargo⁵
Marija Jelušić¹

¹Klinika za pedijatriju Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

²Klinika za pedijatriju
Klinički bolnički centar Rijeka
Rijeka • Hrvatska

³Klinika za pedijatriju
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“
Zagreb • Hrvatska

⁴Klinika za pedijatriju
Klinički bolnički centar Osijek,
Osijek • Hrvatska

⁵Klinika za pedijatriju,
Klinika za dječje bolesti Zagreb
Zagreb • Hrvatska

Demografske, kliničke i laboratorijske karakteristike djece oboljele od juvenilnog dermatomiozitisa u Republici Hrvatskoj od 1990. do 2013. godine

Demographic, clinical and laboratory features of children with juvenile dermatomyositis in Croatia from 1990 to 2013

Cilj rada bio je analizirati karakteristike juvenilnog dermatomiozitisa (JDM), terapijske protokole i ishod liječenja u oboljele djece u RH

Analizirali smo podatke iz medicinske dokumentacije bolesnika s JDM liječenih u pet Pedijatrijskih klinika u Zagrebu, Rijeci i Osijeku, od 1990. do 2013. godine.

JDM je dijagnosticiran u 35 bolesnika (18 dječaka i 17 djevojčica), prosječne dobi 8,8 godina. Prosječno vrijeme od pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze iznosilo je 9,8 mjeseci. Glavni početni klinički znakovi bili su mišićna slabost i/ili mialgije (74,2 %) i heliotropni osip (65,7 %). Dijagnoza je potvrđena laboratorijskom obradom (u 100 %

bolesnika), EMNG (71,4 %), biopsijom mišića (65,7 %) te MR mišića natkoljenice (14,2 %). Sedmero djece (20 %) imalo je tešku formu JDM s vaskulopatijom. Svi bolesnici liječeni su kortikosteroidima, većinom u kombinaciji s metotreksatom i imunoglobulinima, a bolesnici s teškom vaskulopatijom i citostaticima i anti-TNF terapijom. Troje djece je umrlo (8,57 %), a u četvero je bolest poprimila kronični tijek s razvojem kalcinoza.

Rano postavljanje dijagnoze kao i rani, agresivni početak liječenja ključni su u postizanju pozitivnog ishoda u djece s JDM.

Ključne riječi: juvenilni dermatomiozitis; liječenje; ishod

Mandica Vidović¹
Miroslav Mayer²
Marija Perica¹
Lovro Lamot¹
Lana Tambić Bukovac¹
Branimir Anić²
Miroslav Harjaček¹

¹Reumatološka ambulanta
Dječja bolnica Srebrnjak
Zagreb • Hrvatska

²Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

Tranzicijska reumatološka ambulanta - naša prva iskustva

Transitional rheumatologic outpatient care - our first experiences

Tranzicija je proces u kojem adolescent uči preuzeti brigu o svojoj kroničnoj bolesti uz pomoć pedijatra i internista zajedno kroz tranzicijsku ambulantu.

Cilj rada bio je prikazati prva iskustva takve ambulante u DB Srebrnjak. Iz medicinske dokumentacije prikupljeni su podatci o dijagnozi, posjetama, aktivnosti bolesti i liječenju od tranzicijskog do zadnjeg kontrolnog pregleda. Od 32 bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom, juvenilnim spondiloartritisom, nediferenciranom bolesti vezivnog tkiva, juvenilnim idiopatskim ar-

tritisom, Wegenerovom granulomatozom 4 su i dalje u remisiji bez terapije, u 3 je postignuta, 7 je na nepromijenjenoj terapiji, a u 8 je smanjena. U 3 je promijenjen temeljni lijek, 2 su na biološkom. Iz kontrole se izgubilo 5 bolesnika.

Prema dostupnoj literaturi i našim prvim iskustvima tranzicijska ambulanta je dobar model prelaska adultnom reumatologu, ali zahtjeva daljnja istraživanja na većem broju bolesnika

Ključne riječi: tranzicija; reumatološke bolesti; adolescenti

Davorka Rosić¹
Tomislav Badel²
Ladislav Krapac³
Marinka Mravak Stipetić⁴
Dijana Zadavec⁵

¹Poliklinika za reumatske bolesti,
fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr. Drago Čop“
Zagreb • Hrvatska

²Zavod za mobilnu protetiku
Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Zagreb • Hrvatska

³Akademija medicinskih znanosti Hrvatske
Zagreb • Hrvatska

⁴Zavod za oralnu medicinu
Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Zagreb • Hrvatska

⁵Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“
Zagreb • Hrvatska

Zahvaćenost temporomandibularnog zgloba u reumatskim bolestima

Temporomandibular joint involvement in rheumatic diseases

Cilj rada bio je analizirati kliničke i radiološke značajke zahvaćenosti TMZ-a reumatskim bolestima.

U istraživanju temporomandibularnog poremećaja prikupljeni su podatci o 23 bolesnika (87 % žene, prosječne dobi 53,8 godina), kojima je utvrđena sustavna reumatska upalna bolest. Svaki bolesnik imao je bolnost TMZ-a, a definitivna dijagnoza TMZ-a utvrđena je magnet-skom rezonancijom (anteriornog pomaka diska i osteoartritis). Tegobe TMZ-a pripisane su slijedećim reumatskih upalnih bolesti: reumatoidni artritis (43,5 %), psorijatični artritis (21,7 %), seronegativna spondilootropatija (17,4 %), Sjögrenov sindrom (13 %) i koleganoza (4,4 %). Boli pri prvom pregledu bila je prosječno

VAS = 5,9, a prethodno trajanje bolova 39,4 mjeseci. Radiološki nalaz bio je: 6 (26,1 %) s pomakom diska bez artroičnih promjena, 9 (39,1 %) s kombinacijom pomaka diska i artroičnih promjena te 5 (21,8 %) sa samo artroičnim promjenama, a 3 (13 %) bolesnika su imali nespecifične radiološke znakove artroičnih promjena i bez pomaka diska.

Radiološka dijagnostika ne pokazuje jedinstvene patološke promjene unutarzglobnih struktura, a radiološki znakovi promjena TMZ-a mogu biti slabo izraženi.

Ključne riječi: temporomandibularni zglob; magnetska rezonancija; reumatoidni artritis; psorijatični artritis; Sjögrenov sindrom

Simeon Grazio¹
Frane Grubišić¹
Tomislav Nemčić¹
Vladimir Knež²

¹Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“
Zagreb • Hrvatska

²Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Varaždinske Toplice
Varaždinske Toplice • Hrvatska

Oksikodon u liječenju jake kronične mišićno-koštano-zglobne boli - naša iskustva

Oxycodone in the treatment of strong chronic musculoskeletal-joint pain - our experiences

Cilj ovog istraživanja bio je evaluirati učinkovitost i podnošljivost oksikodona u bolesnika s jakom kroničnom boli mišićno-koštano-zglobnog podrijetla u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Uključeno je 11 bolesnika s različitim bolestima lokomotornog sustava, u kojih kronična nije bila dobro kontrolirana na dosadašnju terapiju. Bolesnici su uzimali oksikontin početne doze 20 mg, a primarni ishod praćenja tijekom 14 dana je bila jačina boli (na VAS). Od 11 bolesnika 7 njih je dovršilo liječenje. Oksikontin je od početnog prosječnog stupnja boli 8, nakon 2 tjedna pri-

mjene smanjio bol na 5,4 (smanjenje od 32%), tako da je od početnih 100% bolesnika koji su imali jaku bol (na VAS ljestvici 7-10), na kraju taj stupanj jačine boli imalo njih svega 14%.

U ovom istraživanju na malom uzorku bolesnika iz svakodnevnog kliničkog rada oksikodon se pokazao učinkovitim u smanjenju boli mišićno-koštano-zglobnog podrijetla, te ga se, uz poznata ograničenja, može primijeniti u svakodnevnom radu.

Glavne riječi: bol; kronična; liječenje; mišićno-koštana; oksikodon

Katarina Borić
Dušanka Martinović Kaliterna
Dijana Perković
Daniela Marasović Krstulović
Ivona Božić
Mislav Radić

Klinički odjel za reumatologiju i imunologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split
Split • Hrvatska

Gastrointestinalne manifestacije sistemske skleroze

Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis

Gastrointestinalni sustav je nakon kože najčešće zahvaćen organski sustav kod oboljelih od sistemske skleroze (SSc) i promjene se zapažaju u 80 do 90 % oboljelih. Zahvaćenost jednjaka pojavljuje se u 75 do 90 % slučajeva, želudac u 50 %, tanko crijevo 40 do 70 %, debelo crijevo u 20 do 50 %, a anorektalna zahvaćenost u 50 do 70 %. Poremećaj peristaltike jednjaka najučestalija je gastrointestinalna manifestacija SSc-a i uz gastroezofagealni refluks pojavljuje se u većine oboljelih. Poremećaj funkcije muskulature donje trećine jednjaka dovodi do dilatacije ili stenozе jednjaka, a prezentira se disfagijom i epizodama refluksa s razvojem ezofagitisa donjeg dijela jednjaka i simptomima dispepsije, piroze i regurgitacije. Kao komplikacija ezofagitisa može se razviti Barrettov jednjak, potencijalno prekancerozno stanje kod kojeg dolazi do intestinalne metaplazije stanica ezofagealne sluznice. Poremećaj želučane inervacije može dovesti do slabosti želuca i poremećaja u pasaži tankog crijeva. Simptomi variraju od mučnine, povraćanja, bolova u trbuhu, nadutosti, poremećaja u pražnjenju crijeva i gubitka na težini. Atrofija mišićnog dijela stijenke tankog crijeva dovodi do dilatacije i atonije, što ima za posljedicu bakterijsko prerastanje i oštećenje apsorptivne funkcije sluznice s

razvojem malapsorpcijskog sindroma i proljeva. U najtežim slučajevima dilatacija crijeva može rezultirati pseudoopstrukcijom. Razvoj atrofije glatkomišićnog sloja stijenke debelog crijeva rezultira dismotilitetom debelog crijeva, njegovom dilatacijom i gubitkom haustracija. Zabilježeni su potencijalni po život opasni slučajevi pseudoopstrukcije i perforacije crijeva.

Anorektalna disfunkcija druga je po učestalosti nakon zahvaćanja jednjaka. Zbog fibroze unutarnjeg analnog sfinktera kod oboljelih se uslijed poremećaja relaksacije i ograničene dilatacije može razviti konstipacija koja ima za posljedicu rektalnu inkontinenciju i prolaps rektuma. Bolesnici se žale na konstipaciju, proljev, osjećaj punoće crijeva i urgenciju.

U Dalmaciji se prati 80 bolesnika sa sistemskom sklerozom. U istraživanje je uključeno 40 bolesnika i utvrdili smo da su najzastupljenije promjene jednjaka (75 %), što uključuje gastroezofagealnu refluksnu bolest (39 %) i funkcionalne promjene jednjaka (36 %), potom slijedi kronični gastritis (44 %) i divertikuloza crijeva (20 %), što je sukladno podacima iz literature.

Ključne riječi: sistemska skleroza; gastrointestinalni poremećaji

Nada Čikeš

Reumatologija u Europi 2015. godine

Rheumatology in Europe in 2015

Značenje reumatskih i muskuloskeletnih bolesti u sklopu kroničnih bolesti sve je veće te se analiziraju moguće poteškoće bolesnika u ostvarenju zdravstvene skrbi. U dostupnosti liječenja postoje razlike među europskim zemljama, primjećuje se utjecaj financijske krize. U dogovoru s članovima Europskog parlamenta raspravljaju se moguće politike za bolji pristup bolesnika zdravstvenoj skrbi; planiraju se propisi koji će svim bolesnicima u Europskoj uniji (EU) omogućiti potrebno liječenje.

Velika pozornost posvećuje se izobrazbi doktora medicine i drugih stručnjaka u području reumatologije na svim razinama obrazovanja. Postoje i prijedlozi o potrebi interprofesijske izobrazbe u tom području. Istraživanje o primjeni programa specijalističkog usavršavanja iz područja reumatologije prema Poglavlju 6 Povelje o specijalističkom usavršavanju liječnika u EU pokazalo je razlike u europskim zemljama. U međuvreme-

nu je Vijeće UEMS-a prihvatilo novu verziju poglavlja o specijalističkoj izobrazbi u reumatologiji (European Training Requirements for Specialty of Rheumatology – European Standards for Postgraduate Medical Specialist Training). Program specijalističkog usavršavanja temelji se na stjecanju kompetencija, među kojima se ističe i važnost profesionalnog ponašanja. Naglašava se uloga mentora u izobrazbi budućih specijalista. Taj se dokument upućuje svim zemljama u Europi na prihvaćanje. Preporučuje se više metoda ocjenjivanja trajnog napredovanja specijalizanta u procesu usavršavanja te se definiraju europski standardi. Priprema se europski e-portfolio za specijalizante, a u mnogim strukama i europski specijalistički ispit.

UEMS i Europska komisija planiraju zajedničku akciju s temom radne snage u području zdravstva u Europi.

Cljučne riječi: reumatologija; UEMS; 2015.

¹Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

²Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

³Klinički odjel za reumatologiju i imunologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split
Split • Hrvatska

⁴Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinička bolnica Dubrava
Zagreb • Hrvatska

⁵Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju
Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka
Rijeka • Hrvatska

Branimir Anić¹
Đurđica Babić-Naglić²
Dušanka Martinović Kaliterna³
Jadranka Morović-Vergles⁴
Srđan Novak⁵

Personalizirani pristup bolesniku s reumatoidnim artritismom - nova saznanja i nove mogućnosti

Personalized approach to the patient with rheumatoid arthritis - new insights and new possibilities

Nova saznanja o patofiziologiji reumatoidnog artritisa, razvoj dijagnostičkih metoda i dostupnost novih bioloških lijekova te njihovih različitih formulacija omogućuju optimalan izbor terapije za bolesnike s reumatoidnim artritismom. Tako smo sve bliže personaliziranoj terapiji čiji je cilj primijeniti lijek koji je „skrojen” prema individualnoj potrebi svakog bolesnika. Mehanizam djelovanja bioloških lijekova jedan je od čimbenika koji treba razmotriti pri odluci o izboru liječenja pojedinog bolesnika. Tocilizumab ima vrlo širok raspon djelovanja. Rezultati kliničkih ispitivanja pokazali su da TNF-inhibitori djeluju bolje u kombinaciji s metotreksatom nego u monoterapiji, dok tocilizumab djeluje jednako dobro u monoterapiji kao i u kombinaciji s metotreksatom.

Biološka monoterapija pokazala se učinkovitom i sigurnom opcijom u znatnog broja bolesnika s reumatoidnim artritismom u kojih liječenje metotreksatom nije moguće (neučinkovitost, nuspojave, kontraindikacije za primjenu i dr.). Prema podacima iz svjetskih registara, biološka monoterapija primjenjuje se u 10 - 30 % bolesnika. Meta-analize objavljenih rezultata kliničkih studija kao i EULAR smjernice za liječenje reumatoidnog artritisa izdvajaju tocilizumab kao biološki lijek koji zbog svog jedinstvenog mehanizma djelovanja pokazuje prednost kada je primjenjen u monoterapiji i jedini je biološki lijek čija je učinkovitost u monoterapiji usporediva s učinkovitosti kombinacije biološke terapije i metotreksata.

Glavni ciljevi u liječenju bolesnika s reumatoidnim artritism su rana remisija bolesti i prevencija i reverzibilnih oštećenja. Rezultati kliničkih ispitivanja pokazali su da rana primjena bioloških lijekova može voditi tom cilju. EULAR i ACR smjernice potiču ranu primjenu bioloških lijekova za bolesnike koji imaju teži oblik bolesti i lošiju prognozu (seropozitivni RA, postojanje erozija, visoka aktivnost bolesti). Rezultati FUNCTION, AMBITION i OPTION studija potvrdili su primjenu tocilizumaba u liječenju aktivnog, progresivnog RA u odraslih

koji prethodno nisu liječeni s metotreksatom. Razvijen je i oblik tocilizumaba namijenjen supkutanoj primjeni. Rezultati SUMMACTA i BREVACTA studija dokazali su njegovu učinkovitost i sigurnost primjene usporedivu s intravenskim oblikom. Oblikom tocilizumaba namijenog supkutanoj primjeni omogućena je bolesnicima samoprimjena lijeka u kućnim uvjetima.

Ključne riječi: reumatoidni artritis; tocilizumab; biološka monoterapija; mehanizam djelovanja; supkutna primjena

Anthony Gerard Wilson¹
Srđan Novak²
Branimir Anić³

¹UCD School of Medicine and Medical Science
Dublin • Irska

²Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju
Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka
Rijeka • Hrvatska

³Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

Primjena biosličnog infliksimaba u liječenju upalnih reumatskih bolesti

The use of biosimilar infliximab in the treatment of inflammatory rheumatic diseases

Biološki lijekovi donijeli su znatan napredak u liječenju upalnih reumatskih bolesti. Međutim, zbog visokih troškova, pristup biološkim lijekovima je ograničen te znatno opterećuje zdravstveni sustav.

Europska agencija za lijekove (EMA) odobrila je prvi biosličan infliksimab. Biosličnost s referentnim lijekom dokazana je opsežnim komparativnim ispitivanjima fizikalno-kemijskih karakteristika i biološke aktivnosti te kliničkim ispitivanjima faze I i III.

Terapijska ekvivalencija dokazana je kroz randomizirana, multicentrična, multinacionalna, dvostruko slijepa klinička ispitivanja faze I (PLANETAS) u indikaciji ankilozantnog spondilitisa i faze III (PLANETRA) u in-

dikaciji reumatoidnog artritisa na više od 850 ispitanika ukupno. Hrvatska i Irska su među prvim europskim državama koje su započele s komercijalnom primjenom biosličnog infliksimaba. Prva iskustva pokazuju da je biosličan infliksimab jednako siguran i učinkovit kao i referentni lijek.

Biosličan infliksimab je terapijska alternativa referentnom lijeku. S obzirom da je cjenovno povoljniji od izvornog lijeka, biosličan infliksimab omogućuju bolju dostupnost skupe biološke terapije i optimizaciju troškova, uz jednaku kvalitetu liječenja.

Ključne riječi: biosličan infliksimab; terapijska ekvivalencija; sigurnost; dostupnost biološke terapije; ušteda

Ivana Papić
Marija Vešliga
Marica Petričević

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

Smanjena mogućnost brige o sebi u oboljelih od reumatoidnog artritisa

Reduced possibility of self-care in patients with rheumatoid arthritis

Reumatoidni artritis je autoimuna bolest koja se manifestira nizom simptoma i znakova kao i nizom komplikacija. Jedan od važnijih problema jest funkcionalni deficit koji otežava proces samozbrinjavanja. U bolesnika s reumatoidnim artritismom uvijek je prisutna bol, ograni-

čena mogućnost pokreta, emocionalno-teško stanje radi deformiteta i osjećaj bespomoćnosti. Takva složena problematika zahtijeva timski rad medicinskih stručnjaka i holistički pristup liječenju.

Ključne riječi: reumatoidni artritis; holistički pristup

Perinka Dabić

Učestalost monoterapije biološkim lijekovima u liječenju reumatoidnog artritisa - iskustva iz svijeta

The incidence of biologics monotherapy in the treatment of rheumatoid arthritis - world-wide experiences

Postavlja se pitanje: koliko je bolesnika s reumatoidnim artritismom na biološkoj terapiji, tj. na monoterapiji i ne uzima metotreksat (MTX) ili leflunomid? Prema hrvatskim i europskim smjernicama, bolesnici s reumatoidnim artritismom liječenje započinju sintetskim lijekovima, kao što je MTX ili neki drugi DMARD. Ako bolesnik ne reagira, nastavlja se liječenje biološkim lijekovima. Nakon uvođenja bioloških lijekova, liječenje s MTX-om se nastavlja jer ono dodatno pojačava učinak određenih bioloških lijekova. MTX se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s glukokortikoidima, što dovodi do niske aktivnosti bolesti i do poboljšanja. MTX se primjenjuje u dozi 20 mg / tjedno. Učinkovitost MTX-a je dokazana, ali on ima i svoje nuspo-

jave. Bolesnici koji se liječe biološkom monoterapijom oni su koji ne podnose MTX ili kod kojih je kontraindiciran. Iz svjetskih registara oko 12 do 30 % bolesnika liječi se biološkom monoterapijom. U kliničkim studijama 10 do 36 % bolesnika prekida primjenu MTX-a zbog nuspojava. Također se pokazalo da 45 do 60 % bolesnika nije podizalo MTX ili drugi DMARD u ljevakarnama. Klinička ispitivanja u svijetu pokazala su da je primjena antiTNF lijekova učinkovitija uz primjenu MTX-a, a ispitivanja s tocilizumabom pokazala su da je učinkovitost tocilizumaba podjednaka s MTX-om ili bez njega.

Ključne riječi: reumatoidni artritis; metotreksat; tocilizumab

Vesna Barbarić
Marica Petričević

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

Upitnik za bolesnike koji uzimaju metotreksat

Questionnaire for patients taking methotrexate

Nakon niza godina tijekom kojih smo stjecali iskustvo u radu s bolesnicima koji uzimaju metotreksat, uočili smo pojavu brojnih tegoba i nuspojava terapije. Da bismo dobili pravovaljanu informaciju od bolesnika koji uzimaju metotreksat, ponudili smo im anketu koja pokazuje koliko su upoznati s tim lijekom i njegovim

nuspojavama. Ujedno smo željeli saznati koje informacije im nedostaju u vezi s liječenjem. Rezultati ankete pokazali su da bolesnici nevoljko uzimaju metotreksat zbog čestih nuspojava te su skloniji uzimanju biološke terapije.

Ključne riječi: metotreksat; anketa; rezultati

Renata Tomić

Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka
Rijeka • Hrvatska

Psorijatični artritis

Psoriatic arthritis

Psorijatični artritis (PsA) je upalna bolest, kombinacija oboljele kože – psorijaza i upale zglobova – artritis. Karakteriziraju ga asimetrični oligoartritis ili poliartritis, kobasičaste otekline, nepravilna devijacija prstiju, nepostojanje reumatoidnog faktora i subkutanih čvorića, često resorptivne i destruktivne promjene skeleta šake i stopala, afekcija sakroilijakalnih zglobova, spondilitis te psorijatične promjene na koži i noktima.

Prema statističkim podacima, muškarci i žene jednako oboljevaju i od psorijaze i od psorijatičnog artritisa (u RA je omjer 1:3), najčešće između 20. i 40. godine života. Artritisu može prethoditi psorijaza ili obratno, ali i istovremeno.

PsA može zahvatiti jedan ili više zglobova, kao i u ostalih reumatskih bolesti simptomi uključuju bol u zglobovima, oteklinu zgloba, zakočenost, bolnost enteza (hvatišta tetiva za kost), ponekad su zahvaćeni zglobovi topli, koža iznad njih je crvenoljubičaste boje. Bol u zglobovima varira od blage do vrlo jake i nije povezana s jačim kožnim promjenama.

Psorijatični artritis se može podijeliti u nekoliko različitih oblika, ovisno o kliničkoj slici. Klasični psorijatični artritis zahvaća nokte i krajnje zglobove prstiju. Mutilirajući (razarajući) artritis s osteolizom (razgradnjom) malih kostiju na prstima. To je težak oblik PsA uz izra-

žene destruktivne promjene na zglobovima i kostima šaka, a u konačnici dolazi do teških deformacija i onesposobljenosti bolesnika. Razaranja kostiju uz zglob su vrlo često opsežna pa je u ove vrste bolesti razvoj „mutilirajuće šake” vrlo karakterističan. Prognoza bolesti je nesigurna, ali često loša zbog opsežnih deformacija. Radna sposobnost je trajno bitno smanjena. Simetrični poliartritis nalik je reumatoidnome. Uz njih, javljaju se i asimetrični nonoartritis/oligoartritis te periferni artritis s tipičnim ankilozantnim spondilitisom.

Psorijatični artritis dijagnosticira se na osnovi kliničke slike, RTG nalaza i laboratorijskih pretraga.

Uloga medicinske sestre u bolesnika oboljelih od psorijatičnog artritisa je jako velika i nastaje iz potreba bolesnika, iako je prisutan multidisciplinarni tim. Pri prijemu na odjel sestra mora procijeniti potrebe bolesnika, surađivati između članova tima, pri otpustu koordinirati nastavak zdravstvene skrbi, educirati bolesnika i članove obitelji. Vrlo važno je naglasiti da su bolesnici vrlo slabo pokretljivi, imaju probleme i s hranjenjem, oblačenjem. Zato sestra mora biti dostupna bolesniku, steći uzajamno povjerenje i preuzima vodeću ulogu u postavljanju standarda i smjernica u zdravstvenoj njezi.

Ključne riječi: psorijatični artritis; medicinska sestra

Marija Medved
Josipa Vujanić

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

Prevenција pada u bolničkih bolesnika

Prevention of falls in hospital patients

Pad je iznenadna, nenamjerna promjena položaja koja dovodi osobu na nižu razinu, predmet, pod ili zemlju a nije posljedica nagle paralize, epileptičnih napada ili izvanjske sile. Na pad utječe osobni uzrok i utjecaj okoline. Postoje rizici pada na koje možemo utjecati i oni na koje to ne možemo.

Primarni cilj u prevenciji pada je rizične činitelje svesti na najmanju moguću mjeru. Pri planiranju preventivnih mjera važan je holistički pristup rješavanju problema, postavljanje ciljeva i temeljita subjektivna i objektivna procjena bolesnika.

Padovi su čest uzrok morbiditeta i mortaliteta, napose među bolesnicima starijim od 65 godina. Povezani su s invalidnošću, produljenim boravkom u bolnici i rizikom premještanja bolesnika u drugu ustanovu. Padovi su posljedica brojnih činitelja zdravstvenog stanja bolesnika, reakcije na liječenje, infrastrukture i sigurnosti bolničkog okoliša. Stoga su padovi unutar bolnice primjereno mjerilo sigurnosti bolesnika. Uzroci su povezani s međudjelovanjem izvanjskih (izlaganja izvanjskim opasnostima) i unutarnjih činitelja (osobitosti pojedine osobe).

Osobni uzrok uključuje osobitosti svakog bolesnika, kao što su dob, pokretljivost pomoću pomagala (štap, šta-

ke i hodalice), funkcionalne sposobnosti (oštećen vid i sluh) te kronične bolesti i stanja (hipoglikemija, hipotenzija, vrtoglavice).

Utjecaj okoline pak uključuje slabo osvjetljenje u bolničkim sobama, skučen prostor i udaljenost kupaonica, smještaj u krevetima bez kočnica (visok krevet) i bez zaštitnih ograda te udaljenost noćnog ormarića. Postoji rizik od spoticanja o kućne ogrtače i pidžame, tepih i druge predmete, o skliske površine, posebice tvrd i moker pod u kupaonici, stepenice te sve nestabilne i neravne površine u bolnici. Bolesnici najčešće padaju s kreveta, u hodnicima, u kupaonicama, toaletu, tijekom premještanja na drugu lokaciju u sjedećim ili ležećim kolicima.

Kod procjene bolesnika potrebno je odabrati sestrinsku dijagnozu: smanjeno podnošenje napora, smanjenu mogućnost brige o sebi (kupanje), smanjenu mogućnost brige o sebi (odijevanje i dotjerivanje) te visoki rizik za ozljede. U medicinskom kartonu / povijesti bolesti bolesnika / sestrinskoj dokumentaciji treba dokumentirati: procjenu rizika za pad, ponašanje bolesnika, primijenjene intervencije te odgovore bolesnika na primijenjene intervencije.

Glavne riječi: pad; prevencija; rizik za pad; procjena bolesnika; sestrinska dokumentacija

Rajna Pelivan

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“
Zagreb • Hrvatska

Šake - najvažnija regija zahvaćena reumatoidnim artritismom

Hands - the most important region affected by rheumatoid arthritis

Reumatoidni artritis je kronična, progresivna, upalna reumatska bolest čiji uzrok nije poznat. Najčešća lokalizacija zahvaćenih zglobova u reumatoidnom artritisu su šake. Zadebljanja zglobova, oštećenje tetiva, deformacije i slabost mišića prouzročuju ne samo otežano obavljanje finih pokreta, već i oslabljen stisak šake i gubitak grube snage šake, kao osnovnih funkcija šake. Health Assessment Questionnaire (HAQ) je strukturirani upitnik s 20 pitanja u 8 domena, a ocjena mogućnosti obavljanja pojedine radnje s određuje na 4-stupanjskoj ljestvici (0 - 3).

HAQ je obvezan dio procjene i učinka terapije u kliničkim ispitivanjima. Postoji povezanost trajanja reumatoidnog artritisa i stupnja nesposobnosti. Informiranost i edukacija bolesnika i njegovih bližnjih, primjena pravodobnog i odgovarajućeg medikamentoznog liječenja, postupaka fizikalne medicine i rehabilitacija, provedenje mjera samopomoći, uključivo prilagodbu načina života, u velikoj mjeri pridonosi kvalitetnijem životu bolesnika s reumatoidnim artritismom.

Ključne riječi: reumatoidni artritis; šake; HAQ

Ana Jurin
Verica Oreščanin

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinička bolnica Dubrava
Zagreb • Hrvatska

Biološki lijekovi u liječenju reumatoidnog artritisa

Biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis

Postupci u bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom (RA) obično počinju temeljitom procjenom svih tegoba bolesnika, fizičkim pregledom i laboratorijskim testovima. Osnovni ciljevi i smjernice liječenja reumatoidnog artritisa jesu sprječavanje oštećenja zglobova, sprječavanje gubitka funkcije, smanjenje boli i poboljšanje kvalitete života. Krajnji cilj liječenja je postići remisiju bolesti. Ti se ciljevi mogu postići medikamentoznom terapijom, fizikalnom i radnom terapijom, a kada zataje sve prethodne metode, ili ako nastupe neke teže posljedice bolesti, mogu se koristiti i kirurške metode za saniranje nastalih promjena na zglobovima i tetivama.

Biološki lijekovi primjenjuju se u bolesnika u kojih se konvencionalnim lijekovima ne postiže zadovoljavajući učinak, nakon što je sprovedena standardna terapija kortikosteroidima, metotreksatom, leflunomidom ili sulfasalazinom. Daje se bolesnicima koji imaju visoku aktivnost bolesti, uz uvjet da nemaju kardiovaskularnih problema, akutne virusne infekcije ili bacil tuberkuloze. Primjenom bioloških lijekova postiže se bolji odgovor,

usporava se destrukcija kosti, veći broj bolesnika ulazi u remisiju. Na tržištu se nalaze sljedeći biološki lijekovi: inhibitori citokina TNF (faktor nekroze tumora) koji je važan stimulator upale u zglobovima i sinoviji kod bolesnika s reumatoidnim artritisom, antagonisti IL1 receptora anakinra te anti CD20 Ig rituksimab i inhibitor aktivacije T limfocita abatacept.

Djelotvornost bioloških lijekova potiče entuzijazam za njihovu primjenu, međutim treba biti svjestan rizika njihove primjene. Nuspojave biološke terapije su: infekcije, tbc, reaktivacija hepatitisa B, limfomi, demijelinizacija, hematološki poremećaji, lokalne reakcije, kardijalna dekompezacija, egzacerbacija KOPB-a.

Medicinska sestra mora biti kompetentna za primjenu biološke terapije, educirati bolesnika za samostalnu primjenu lijeka, po potrebi uključiti i obitelj.

Bolesnik treba biti upoznat s rizicima liječenja, redovito dolaziti na kontrole i prijaviti svaku infekciju.

Ključne riječi: biološki lijekovi; reumatoidni artritis; nuspojave; kompetencija; medicinska sestra

Perinka Dabić
Ivanka Jakovac

Zavod za hematologiju, reumatologiju i kliničku imunologiju
Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka
Rijeka • Hrvatska

Primjena paratiroidnog hormona u liječenju osteoporoze nastale glukokortikoidnim liječenjem

The application of parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis caused by glucocorticoid therapy

Osteoporoza je koštani poremećaj u kojem je poremećena mikroarhitektura kostiju, smanjena čvrstoća kosti i povećan rizik za prijelom. Glukokortikoidi (GK) su lijekovi koji najčešće prouzrokuju osteoporozu. GK osteoporoza se često pojavljuje i u nekih bolesti (diabetes mellitus, reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis, hipotireoza, maligne bolesti, KOPB, astma, bolesti probavnog trakta - malopsorcija). Dijagnosticiranje osteoporoze postiže se anamnezom, fizikalnim pregledom, laboratorijskim pretragama i slikovnim metodama. Liječenje osteoporoze možemo postići per os terapijom i u obliku s. c. injek-

cije paratiroidnog hormona (kod višestrukih prijeloma). Preporučena doza lijeka je 20 mikrograma(μg)/80 mikrolitara. Daje se jedanput na dan, a primjenjuje se supkutanom injekcijom u bedro/abdomen. Jedna ampula traje 28 dana/24 mjeseca. Prehrana bolesnika oboljelih od osteoporoze trebala bi biti bogata mlijekom i mliječnim proizvodima. U svemu ovome vrlo važnu ulogu ima medicinska sestra koja sudjeluje u dijagnosticiranju bolesti, educiranju bolesnika/bolesnikove obitelji o pravilnoj uporabi i samostalnom davanju terapije.

Ključne riječi: paratiroidni hormon; osteoporoza

Jasminka Godinić¹
Josipa Kaurić²

¹Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“
Zagreb • Hrvatska

²Lječilište Topusko
Topusko • Hrvatska

Osteoporoza i uloga medicinske sestre u edukaciji bolesnika

Osteoporosis and the role of nurse in patient education

Osteoporoza je bolest koštanog tkiva u kojoj dolazi do gubitka organskog i mineralnog dijela kostiju i poremećene arhitekture kosti, zbog čega su bolesnici skloni prijelomima. Bolest je češća u žena i to napose u menopauzi. Tipični osteoporotski prijelomi su oni vrata femura, kralješka i distalnog dijela podlaktice. Prevencija i liječenje osteoporoze obuhvaća opće mjere, osnovno liječenje (dovoljan unos kalcija i D vitamina), a specifično liječenje se odnosi na primjenu lijekova. Jedna od važnih odrednica uspješnosti liječenja osteoporoze je pravilna i redovita primjena lijekova. Najčešće propisivani lijekovi za liječenje osteoporoze su oni koji smanjuju razgradnju

kosti (antiresorptivni lijekovi), a lijekovi koji se propisuju samo bolesnicima s dvije ili više osteoporotskih prijeloma su oni koji izgrađuju kost (osteoblasti). Da bi se postigao optimalan učinak liječenja, bolesnik mora shvatiti važnost redovite i pravilne primjene lijeka. U tome je ključna uloga medicinske sestre, koja mora educirati bolesnika o važnosti prevencije osteoporoze i osteoporotskih fraktura, pravilnoj prehrani, odgovarajućoj fizičkoj aktivnosti i pravilnoj primjeni lijeka. Preduvjet za to je dobra edukacija same medicinske sestre te pravilan pristup svakom bolesniku pojedinačno.

Ključne riječi: edukacija; osteoporoza; prevencija; frakture

Nevenka Rihtarić

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

Osteoporoza: prevencija prijeloma i liječenje

Osteoporosis: prevention of fractures and treatment

Osteoporoza je metabolička bolest kod koje dolazi do gubitka koštane gustoće i propadanja mikroarhitekture kostiju s povećanim rizikom prijeloma. Tri su najugroženije lokacije distalni dio podlaktice, kralježnica i kuk (proksimalni dio femura). Danas se osteoporoza smatra tihom epidemijom, neprimjetno progredira i samim tim dovodi do komplikacija u obliku prijeloma. Širinu ovog problema teško je točno definirati jer gubitak koštane mase započinje mnogo ranije od pojave kliničkih simptoma. Rizici nastanka osteoporoze mnogobrojni su: životna dob, spol (hormonski disbalans), gracilna građa, bijela i žuta rasa, tjelesna neaktivnost - sjedilački način života, poročni način života - prekomjerno uživanje alkohola, cigareta, kave te primarne bolesti i lijekovi koji dovode do sekundarne osteoporoze. U Hrvatskoj ne postoji jedinstveni sustav registriranja oboljelih od osteoporoze, kao ni posljedičnih prijeloma. Jedna multicentrična studija koja je obuhvatila oko 6 000 ispitanika u dobi od 20 do 79 godina iz 13 zemalja s pet kontinenata, uključujući i Hrvatsku, pokazala je da ispitanici iz Hrvatske imaju koštanu masu sličnu stanovnicima drugih europskih zemalja. Utvrđeno je da muškarci imaju prosječno veću koštanu masu na kuku, a žene na kralježnici u odnosu na suprotni spol. Procjenjuje se da u Hrvatskoj oko 90 000 muškaraca i 77 000 žena starijih od 55 godina ima prijelome kralježnice. Prema WHO 15 % bijelaca u dobi od 50 do 59 godina ima osteoporozu i 70 %, starijih od 80 godina.

Učestalost prijeloma podlaktice raste nakon 50. i doseže maksimum oko 60. godine. Najčešći uzrok je pad na ispružene ruke. Do prijeloma dolazi u području spužvaste (trabekularne) kosti. Prijelomi kralježaka su najčešći

osteoporotični prijelomi, često bez jasnog uzroka, ali samo četvrtina bude klinički dijagnosticirana. Smatra se da je gubitak spužvaste kosti kralježnice posljedica ubrzane pregradnje kosti zbog nedostatka estrogena. Kralježnica mijenja svoje fiziološke zakrivljenosti, hiperlordozu cervikalno i lumbalno i hiperkifozu torakalno. Osobe, češće žene, postaju i desetak centimetara niže. Najčešće lokacije prijeloma su u donjem torakalnom i gornjem lumbalnom dijelu. U stojećem položaju gornji lumbalni i donji dio torakalnih kralježaka podupire približno 60 % tjelesne težine. Ako je dodan stres kontrahiranih mišića leđa, teret je gotovo jednak tjelesnoj težini. Nagli pokreti u smjeru fleksije i rotacije trupa dodatan je stres na kralježnicu koji može rezultirati prijelomom.

Rizik prijeloma kuka udvostručuje se svakih 5 godina nakon 70. godine života. Ima najteže posljedice, jer 20 - 24 % bolesnika umire u prvoj godini nakon prijeloma zbog pridruženih bolesti i komplikacija dugog mirovanja. Drugi problem čini trajno smanjenje fizičke sposobnosti. Oko 25 % bolesnika zahtijeva dugotrajnu rehabilitaciju i kućnu njegu, oko 19 % zahtijeva smještaj u ustanovama stacionarnog tipa. Najčešći je uzrok ovog prijeloma pad iz stojećeg položaja, rjeđe iz sjedenja ili ležanja. Gubitak ravnoteže, koji nije rijedak u starijoj dobi, također je jedan od rizičnih faktora. Osteoporoza i posljedični prijelomi jedan su od najvećih javnozdravstvenih problema, koji se očituje i u vrlo velikom zdravstvenim troškovima. Stoga je vrlo važna edukacija pučanstva već od najranije mladosti o korisnosti tjelesne aktivnosti, jer u mladosti stvaramo rezerve koje ćemo trošiti u starosti. Starija dob i sedentarni način života ubrzavaju gubitak koštane mase, mišićne snage, a samim time slabe refleksi, naru-

šava se ravnoteža te je rizik od pada povećan. Mnogi već postojeći programi zdravstvenog prosvjećivanja putem brošura, predavanja te medija nisu dovoljno zastupljeni, ne dopiru do svih dobnih skupina društva, stoga je važno povećati osvještavanje na svim razinama djelovanja zdravstvene zaštite. Da se izbjegne mogućnost prijeloma, treba povesti računa o preventivnim mjerama u koje uz adekvatnu prehranu i promjenu načina života svakako pripada i tjelesna aktivnost, odnosno svakodnevno vježbanje, što je primarno domena fizioterapeuta. Program vježbanja mora biti individualno prilagođen svakom pojedincu ovisno o njegovim kondicijskim sposobnostima otprije, pridruženim bolestima i spremnosti

na suradnju. Cilj vježbanja jest jačanje trbušnih ravnih i kosih, leđnih mišića - posturalnih, mišića ruku i nogu. Važne su vježbe koordinacije i ravnoteže kao prevencija padova, kao i vježbe torakalnog disanja. Ako se već dogodio prijelom, onda je to problem dugotrajnog liječenja, operativnog ili konzervativnog, duge rehabilitacije i velikih troškova. U konačnici posljedično tome često je smanjena kvaliteta života. S obzirom na produženo trajanje života, sve veći je broj starije populacije, stoga je preventivno djelovanje od iznimne medicinske i socioekonomske važnosti.

Ključne riječi: osteoporoza; prevencija; prijelomi; fizioterapija

Iva Lončarić

Osteoporoza i primarna prevencija

Osteoporosis and primary prevention

U suvremenom društvu zdravlje kao primarno dobro čovjeka ozbiljno je narušeno sedentarnim načinom života, uz mnoge tehnološke izume koji nam olakšavaju život, a istodobno narušavaju ravnotežu u mnogim fiziološkim, regulacijskim i funkcionalnim mehanizmima. Disproporcija između genetski uvjetovanih i civilizacijski nametnutih zahtjeva u kontinuiranom je porastu, uz pojavu narušenih kemijskih odnosa unutar organizma koji stvaraju metabolički disbalans. Metabolički poremećaji uz smanjenu fizičku aktivnost rezultiraju bolestima kostiju, gdje je sam oblik kosti promijenjen ili oštećen, uz istodobnu promjenu čvrstoće te sastava kosti.

Osteoporoza kao metabolička bolest smanjuje masu te gustoću koštanog tkiva, smanjenu izdržljivost prati povećana lomljivost kosti uz usporeno cijeljenje, postoje posljedične komplikacije, a povećan je i mortalitet, što predstavlja veliki ne samo medicinski nego i socioekonomski problem. Prema istraživanju International Osteoporosis Foundationa iz 2006. godine provedenom diljem svijeta, uzrok je za više od 8,9 milijuna fraktura godišnje upravo osteoporoza. Svake tri sekunde nastaje jedna osteoporotična fraktura koju pretrpi jedna od tri žene starije od 50 godina, kao i jedan od petorice muškaraca. Osteoporoza zahvaća oba spola, no žene su ipak fizionomski podložnije. Prevalencija raste sa životnom dobi koja je kao čimbenik nepromjenjiva, ali i s povećanim utjecajem vanjskih, promjenjivih rizičnih čimbenika. Vrlo često osoba nije svjesna da ima osteoporozu sve dok ne pretrpi prijelom, što potvrđuje opis osteoporoze kao „tihe epidemije” modernog društva. Moderiranje tog negativnog trenda leži u prevenciji, koja je i dalje najbolji lijek protiv osteoporoze s naglaskom na primarno djelovanje. Najvažnija komponenta primarne prevencije jest rani probir osoba s visokim rizikom od razvoja osteoporoze, što proizlazi - ili bi barem trebalo proizlaziti - iz djelatnosti te aktivnosti na razi-

ni primarne zdravstvene zaštite. Zdravstveni djelatnici primarne razine u neprekidnom su kontaktu s bolesnicima te bi sukladno znanju i vještinama trebali identificirati osobe s rizikom od osteoporoze, pravilno ih savjetovati ili uputiti drugim zdravstvenim profilima ako je potrebno. Fizioterapija je veoma važna komponenta u prevenciji i liječenju osteoporoze. Primarna prevencija osteoporoze sukladna je filozofiji same struke, čiji je najvažniji dio promocija aktivnog načina života. Prema kliničkim istraživanjima, moguće je prevenirati nastanak osteoporoze te smanjiti njezin progres dostizanjem maksimalne mineralne gustoće kostiju, a to je moguće postići jedino ciljanim terapijskim vježbama, multidisciplinarnom edukacijom te primjenom za kost hranjivih suplemenata. Dokazan je pozitivan utjecaj vježbanja u adolescenciji na koštanu gustoću, kao i povezanost vježbanja s većom gustoćom kostiju u menopauzi, uz povećan unos suplemenata s utjecajem na kvalitativno-kvantitativni status kostiju.

Prema dosadašnjim saznanjima o prevenciji osteoporoze, na uzorku od 180 žena provedeno je istraživanje o identifikaciji rizičnih skupina s pomoću upitnika *Osteoporosis Evaluation Programa*, o informiranosti te želji ispitanica za uključivanje u program prevencije i liječenja. U proces ispitivanja uključene su žene kojima do toga trenutka nije dijagnosticirana osteoporoza i nisu bile u nekom od dijagnostičkih postupaka. Raspon godina ispitanica kretao se od 26. do 64. godine, podijeljen u skupine sljedećim nizom: 25 do 35 godina = 31, 35 do 45 godina = 54, 45 do 55 godina = 51, 55 do 65 godina = 44. Upitnik o životnim stilovima, navikama te anamnestičko-biološkim podacima *Osteoporosis Evaluation Programa* pokazao je sljedeće rezultate: u skupini < 35 godina 35,4 % žena umjerenog je rizika od nastanka osteoporoze, dok je 51,61 % visokog rizika; u skupini < 45 godina 42,5 % žena umjerenog je rizika, dok je visokog rizika 46,29 %; u skupini < 55 godina 47,05 % žena

umjerenog rizika, a 49,01 % visokog rizika; u skupini <65 godina 45,45 % žena umjerenog je rizika, a 52,27 % visokog rizika. Na pitanje jesu li ikada na razini primarne zdravstvene zaštite informirane o osteoporozu, rizičnim čimbenicima nastanka i posljedicama, ispitanice su odgovorile sljedeće: skupina <35 godina DA=6,4 %, NE=93,6 %; skupina <45 godina DA=20,37 %, NE=79,63 %; skupina <55 godina DA=37,25 %, NE=62,75; skupina <65 godina DA=47,72 %, NE=52,28 %. Na postavljeno pitanje o tome žele li se uključiti u program prevencije i liječenja osteoporoze, od 180 žena 60,55 % odgovorilo je po-

tvrdno, dok je 39,45 % pokazalo namjeru uključivanja u takvu vrstu programa, ali uz prethodno objašnjenje što program sadrži.

Rastuća disproporcija genetski uvjetovanih i civilizacijski nametnutih zahtjeva te posljedičnog stanja vidljiva je iz dobivenih rezultata, no je li angažman nas odgovornih za zdravlje, opstanak i razvoj čovjeka kao stvaratelja pozitivnih vrijednosti i materijalnih dobara dovoljan u prevenciji mogućih posljedica?

Ključne riječi: osteoporoza; rizične skupine; primarna prevencija

Ilijana Pranjić
Nikolino Žura
Kristina Curiš
Andreja Matijević
Marija Jovanovac
Narcisa Mandić Cafuta

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

Učinkovitost desetodnevne fizioterapije na snagu šaka bolesnika s reumatoidnim artritismom

The effectiveness of ten-day physiotherapy on hand strength in rheumatoid arthritis

Cilj rada bio je utvrditi učinkovitost fizioterapije u poboljšanju snage šaka bolesnika s reumatoidnim artritismom. U ispitivanje je bilo uključeno 62 ispitanika prosječne dobi 54 godine (51 do 58), od kojih su 52 bile žene, a 10 muškarci. Pritom je prosječna duljina trajanja bolesti bila devet godina. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine, tj. po spolu.

U svih ispitanika prije početka fizikalne terapije načinjeno je mjerenje snage šaka Jamar digitalnim dinamometrom. Ista mjerenja provedena su i po završetku fizikalne terapije. Svi bolesnici bili su hospitalizirani u Klinici i provodili su fizioterapijske vježbe šaka dva puta dnevno.

Nakon provedene fizikalne terapije u obje skupine bolesnika došlo je do znatnog poboljšanja. U žena je medijan desne šake prije terapije mjerio 10,85, a poslije terapije 15,10, dok je za lijevu šaku medijan prije terapije mjerio 10, a poslije terapije 13,20. Wilcoxonovim testom vezanih rangova došli smo do rezultata koji pokazuju znatan napredak u snazi stiska i desne i lijeve šake, štoviše efekt

terapije pokazuje veliki napredak za obje šake ($r = 0,53$ za desnu šaku i $0,46$ za lijevu šaku). U muškaraca je medijan desne šake prije terapije mjerio 16,35, a poslije terapije 26,25, dok je za lijevu šaku medijan prije terapije mjerio 11,55, a poslije terapije 21,35. Wilcoxonovim testom vezanih rangova došli smo do rezultata koji pokazuju znatan napredak u snazi stiska i desne i lijeve šake, štoviše veličina efekta terapije pokazuje veliki efekt za obje šake ($r = 0,44$ za desnu šaku i $0,54$ za lijevu šaku).

Fizikalna terapija visokoučinkovita je u poboljšanju snage stiska šake u osoba oboljelih od reumatoidnog artritisa bez obzira na dob i spol. S obzirom na dobivene rezultate, smatram da bi svi bolesnici oboljeli od reumatoidnoga artritisa trebali vježbati šake kao jedan od najzahvaćenijih segmenata u RA, bez obzira na to je li riječ o dugogodišnjem uznapredovalom reumatoidnom artritisu ili njegovom ranom stadiju, da bi se prevenirao znatniji gubitak snage šaka.

Ključne riječi: reumatoidni artritis; fizioterapijske vježbe; snaga šaka

Mateja Znika¹
Lukrecija Jakuš²
Valentina Matijević³
Iva Šklempe Kokić¹

¹Odjel za studij fizioterapije
Veleučilište Lavoslav Ružička u Vukovaru
Vukovar • Hrvatska

²Studij fizioterapije
Zdravstveno veleučilište Zagreb
Zagreb • Hrvatska

³Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“
Zagreb • Hrvatska

Pozitivni utjecaj vježbanja u prevenciji i liječenju osteoporoze

The positive effect of exercise in the prevention and treatment of osteoporosis

Osteoporoza je metabolička reumatska bolest, koja se može okarakterizirati i kao sistemska bolest koštanog sustava obilježena ne samo smanjenom mineralnom gustoćom kosti (BMD), nego i čvrstoćom kosti te promjenama mikroarhitekture kosti.

Osteoporoza predstavlja veliki javnozdravstveni problem budući da se pretpostavlja kako zahvaća više od 220 milijuna ljudi diljem svijeta te trenutno ne postoji lijek za to oboljenje. Budući da je Svjetska zdravstvena organizacija tek relativno nedavno, 1994. definirala osteoporozu kao stanje mjerljivo mineralnom gustoćom kostiju i njegovim odstupanjem od normalnih vrijednosti, to predstavlja prekratko razdoblje za provođenje većeg broja sustavnih istraživanja o učinkovitosti vježbanja u prevenciji i liječenju osteoporoze.

Tijekom djetinjstva i rane adolescencije, formiranje kostiju prevladava razgradnju kostiju, tako da se koštana gustoća povećava i doseže svoj maksimum između 25. i 30. godine života. Bavljenje fizičkom aktivnošću tijekom djetinjstva i adolescencije dokazano ima važnu ulogu u povećanju koštane mase. Prilagođena fizička aktivnost

pridonosi održavanju koštane mase kod osoba srednje životne dobi, dok kod starijih osoba usporava gubitak koštane mase i smanjuje rizik od prijeloma.

Sinaki je proveo istraživanje o utjecaju snažnih mišića leđa na smanjenje prijeloma kralježaka. Istraživanje se provodilo na 65 postmenopauzalnih žena u dobi od 48 do 65 godina u trajanju od dvije godine i uključivalo je desetogodišnje praćenje. Rezultati istraživanja uputili su na znatno manji broj prijeloma kralježaka kod žena koje su bile uključene u program vježbanja.

Istraživanja su pokazala kako svi oblici vježbi ne pružaju iste rezultate pa su se tako vježbe na suhom, kod kojih se upotrebljavaju velike mišićne skupine, pokazale učinkovitijima od plivanja koje nije dovelo do povećanja BMD-a. Stoga, kad govorimo o tipu vježbi koji se preporučuje kod osoba s osteoporozom, mislimo na kombinaciju aerobnih vježbi u kombinaciji s vježbama s otporom te ne smijemo zaboraviti na vježbe balansa koje se treba uključiti kako bi se prevenirale daljnje komplikacije prouzročene padovima.

Ključne riječi: osteoporoza; vježbe; fizička aktivnost

Iva Perčin

Klinički odjel za reumatologiju i imunologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split
Split • Hrvatska

Patofiziologija reumatoidnog artritisa i mehanizam djelovanja supkutanog tocilizumaba

The pathophysiology of rheumatoid arthritis and mechanism of action of subcutaneous tocilizumab

U radu su kratko prikazane patofiziologija i patogeneza reumatoidnog artritisa (RA), kao i mehanizmi djelovanja metotreksata, anti-TNF-alfa lijekova i tocilizumaba u liječenju RA. Prikazane su kliničke studije ACT RAY korištenja tocilizumaba u monoterapiji i u kombinaciji s metotreksatom, kao i ADACTA studija usporedbe djelovanja tocilizumaba i adalimumaba u bolesnika s RA. Rezultati ispitivanja pokazali su da je tocilizumab podjednako učinkovit u monoterapiji, kao i u kombinaci-

ji s metotreksatom, što se tumači mehanizmom njegova djelovanja. U prvoj „head do head” ADACTA studiji superiornosti dvaju lijekova, tocilizumab je pokazao superiornije djelovanje od adalimumaba u bolesnika s RA u smislu smanjenja aktivnosti bolesti i postizanja remisije, odnosno niske razine aktivnosti. Oba lijeka imaju sličan sigurnosni profil.

Cljučne riječi: reumatoidni artritis; patofiziologija; tocilizumab

Petra Burić

Klinički odjel za reumatologiju i imunologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split
Split • Hrvatska

Pojavnost ulceracija u oboljelih od sistemske skleroze

Incidence of ulcerations in systemic sclerosis patients

Cilj rada bio je istražiti pojavnost ulceracija u bolesnika sa sistemskom sklerozom (SSc) koji se liječe na Kliničkom odjelu za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Split. Retrospektivnom analizom pohranjene dokumentacije obrađena su 53 bolesnika oboljela od SSc koji se liječe na Kliničkom odjelu za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Split od siječnja 2008. do rujna 2013. godine. Dijagnoza SSc postavljena je u skladu s kriterijima Američkog reumatološkog društva od strane reumatologa. Prosječna dob oboljelih od SSc bila je 59,9 g, žene su činile 91 % ispitivanih od čega je

19 % imalo ulceracije. Naime, ulceracije su bile prisutne isključivo u ženskom spolu. Bolest je najprisutnija u šestom desetljeću života (40 %), dok prema mlađoj odnosno starijoj dobi učestalost pada. Pojavnost ulceracija u oboljelih od SSc najizraženija je u dobi od 40 do 49 godine.

Našim istraživanjem dokazali smo najveću pojavnost ravnica u odnosu na broj oboljelih u dobi od 40. do 49. godine života, iako je sama bolest najprisutnija u dobi od 60. do 69. godine.

Ključne riječi: sistemska skleroza; ulceracije

Sabina Bis¹
Živko Stojčić²

¹Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Daruvarske toplice
Daruvar ♦ Hrvatska

²Opća bolnica Bjelovar
Bjelovar ♦ Hrvatska

Zdravstveni turizam i njegov utjecaj na sestrinstvo

Health tourism and its impact on nursing

Zdravstveni turizam jedan je od najstarijih posebnih oblika turizma u sklopu kojeg se stručno i kontrolirano rabe prirodni ljekoviti činitelji i postupci fizikalne i rehabilitacijske medicine te je jedan od posebnih oblika turizma koji brzo raste. Republika Hrvatska iznimno je atraktivno područje, posebice u području zdravstvenog turizma zbog atraktivne i pogodne klime, uglednog medicinskog kadra, nepostojanja liste čekanja te niskih cijena usluga. Vrlo visok potencijal imaju i stomatologija, plastična kirurgija, ortopedija, fizioterapija i talasoterapija te produženi boravak stranih gostiju starije dobi. Ulaskom u Europsku Uniju, inozemni bolesnici mogu se liječiti u našim ustanovama i potom refundirati trošak od svoje osiguravajuće kuće. Pritom se kontinentalna Hrvatska može profilirati u važnu destinaciju zdravstvenog turizma.

Zadovoljstvo pacijenata pri mjerenju kvalitete zdravstvene zaštite neophodno je zbog sve prisutnije transformacije zdravstvene zaštite iz područja pasivne ponude u područje aktivne potražnje zdravstvene zaštite, gdje su bolesnikove potrebe one koje definiraju dio kvalitete. Potrebno je mjerenje, analiziranje i praćenje kvalitete kroz

tri osnovna dijela: strukturu, proces i ishod. Struktura se odnosi na materijalne resurse, ljudske potencijale i organizaciju. Proces je dio traženja i pružanja zdravstvene zaštite. Ishod je definiran zdravstvenim stanjem bolesnika i populacije. U tom smjeru napravljen je i strateški plan razvoja Specijalne bolnice za medicinsku rehabilitaciju Daruvarske toplice.

Prema Zakonu o sestrinstvu iz 2011. godine, zdravstvena / sestrińska njega jest javna djelatnost te podliježe kontroli zadovoljenja standarda obrazovanja i standarda kvalitete. Posjeduju li medicinske sestre u rehabilitaciji specifična znanja iz područja fizioterapije, komunikacijskih vještina, zdravstvenog marketinga? Nažalost, zasad nema adekvatne edukacije o timskom radu, odnosu prema korisniku, općem izgledu i ponašanju koje pristoji određenom profesionalcu. Također, postoji li potreba za specijalizacijom medicinskih sestara u rehabilitaciji? Zaključno, uz vještinu terapeuta i znanje, u konačnoj ocjeni uspješnosti liječenja važna je i subjektivna procjena korisnika - pacijenta.

Ključne riječi: sestrinstvo; rehabilitacija; zdravstveni turizam; kvaliteta

Nada Ivrlač

Timski rad u rehabilitaciji osoba s amputacijom

Teamwork in the rehabilitation of amputees

Amputacija je odstranjenje dijela uda u koštanom području, a dezartikulacija odstranjenje uda u području zgloba. To je događaj za bolesnika koji ima fizičke, psihičke, društvene, obiteljske i profesionalne posljedice. Stoga je osobama s amputacijama važna integralna rehabilitacija. To je proces osposobljavanja nakon bolesti ili ozljede za najvišu moguću fizičku, mentalnu, socijalnu i profesionalnu aktivnost osobe, sukladno njezinim sposobnostima te osposobljavanje za što viši stupanj samostalnosti i što bolju kvalitetu života.

Važno je da u rehabilitaciji sudjeluju članovi interdisciplinarnog tima - profesionalci liječnici, osobito fizijatri i ortopedi, medicinske sestre, fizioterapeuti, radni terapeuti, psiholozi, protetičari, socijalni radnici, vokacijski savjetnici, bolesnici i njegova obitelj. U tim se također mogu uključiti svećenik, okupacijski terapeut, psihijatar, internist, kirurg i arhitekt. Cilj nam je da bolesnik postigne što veću samostalnost u aktivnostima svakodnevnog života - u povratku na posao, bavljenju hobijima, rekreaciji i da postigne poboljšanje izgleda.

Proces rehabilitacije počinje dijagnostičkom obradom i holističkim pristupom bolesniku. Svi članovi rehabilitacijskog tima na redovitim sastancima sastavljaju realan plan rehabilitacije s kratkoročnim i dugoročnim ciljevima, provjeravaju napredak i dogovaraju nove kratkoročne ciljeve. Bitno je da članovi tima imaju iste informacije, kontinuirano međusobno komuniciraju i usklađuju zajedničke aktivnosti.

Ishod rehabilitacije moguće je mjeriti raznim testovima, no najvažniji je onaj koji nam pokazuje stupanj reintegracije u prijašnji život. Rehabilitacija amputiranih ima četiri faze: preoperativnu, postoperativnu, pretprotetičku i protetičku.

Klinički zavod za rehabilitaciju i ortopedska pomagala
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

Bolesnik (30 godina) pri padu pod vlak zadobio je ozljede obje potkoljenice. U bolnici u Klagenfurtu amputirane su obje potkoljenice 18. travnja 2014. Ambulantnim pregledom u našem Zavodu utvrđuje se kako su bataljci puni krusta i secerniraju. Bolesnik je uznemiren i verbalno agresivan prema roditeljima u pratnji, koji su vidno uznemireni, prestrašeni, zabrinuti i pod velikim stresom. S bolesnikom se dogovara ambulantni tretman svakodnevnog previjanja, vježbe te psihološka potpora. Previjanje se obavlja s otopinom vodikova peroksida 3 %, fiziološkom otopinom te se na mjestu sekrecije stavlja oblog otopine Plivaseptova glukonata 0,05 %.

Lijevi bataljak zacjeljuje i skidaju se šavovi. Desni bataljak još secernira pa se skida svaki drugi šav, kirurški se odstranjuju nekroze te se dalje provodi redovita toaleta. Važno je napomenuti da su korištene kupke Plivasepta, a na okolnu kožu nanosile su se neutralne kreme kako bi postala mekana i elastična, što je od izuzetne važnosti za primjenu proteza. Nakon odstranjenja šavova, pristupa se bandaži bataljaka koja je u nadležnosti fizioterapeuta te vježbama jačanja mišićne mase.

Bolesnik je primljen na bolničko liječenje 25. svibnja 2014. Liječnici, medicinske sestre i fizioterapeuti uzimaju anamneze svatko iz svog djelokruga rada te zajednički na timskom sastanku dogovaraju sve postupke koje će poduzeti u rehabilitaciji i određuju vrste proteza koje će bolesnik dobiti. Svakodnevno se razgovara s bolesnikom radi ohrabrenja. Razgovara se i o njegovim očekivanjima te ga se upoznaje s bolesnicima koji hodaju s protezama. Potiče ga se na realno sagledavanje situacije u kojoj se nalazi (proteze nisu nove noge nego samo njihova zamjena). Razgovor se obavlja i s roditeljima da ih se umiri i upućuje ih se kako da se nose s novonastalom

situacijom. Vidjevši primjer ostalih bolesnika koji hoda-ju s protezama, roditelji dobivaju argument koji najviše pridonosi njihovoj utjesi. U Zavodu nema psihologa ni socijalnog radnika, što je otežavajuća okolnost. Potom se pristupa izradi proteza i započinje škola hoda. Bolesnik je preambiciozan, želi što prije samostalno hodati, zbog čega cijeli tim ulaže dodatni napor kako bi objasnio razloge svih faza škole hoda. Sestre provode edukaciju o važnosti svakodnevne higijene bataljka, navlaka za proteze, kao i samih proteza te o terapiji i prehrani. Fizioter-

apeut provodi edukaciju o bandazi bataljka, mogućim problemima prilikom uporabe proteza te kome se javiti u slučaju problema ili nedoumica. Na završnoj timskoj sjednici cijeli tim s bolesnikom analizira ishod rehabilitacije i postignute ciljeve. Nakon četiri tjedna rehabilitacije bolesnik samostalno hoda bez štaka te se otpušta kući. Bolesnik počinje voziti bicikl te se upisuje u sportsko društvo gdje trenira sjedeću odbojku. Bolesnik je uspješno rehabilitiran i reintegriran u društvo.

Ključne riječi: amputacija; rehabilitacija; timski rad

Zoja Gnjidić

Poliklinika za reumatske bolesti,
fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr. Drago Čop“
Zagreb • Hrvatska

Sportsko-rekreativne aktivnosti u bolesnika s osteoporozom

Sports and recreational activities in patients with osteoporosis

Fizička aktivnost je osnova nefarmakološkog pristupa u prevenciji i liječenju, jer je 50 do 70 % prijeloma moguće spriječiti. Na gustoću kosti utječu dob, spol, hormonske promjene, genetski i okolišni čimbenici te fizička aktivnost. Tjelesnom aktivnosti povećava se koštana masa, a s njom i snaga i gibljivost mišića, što smanjuje rizik od padova i prijeloma. Nema suglasja o tipu i vrsti aktivnosti, intenzitetu, trajanju ili frekvenciji. Načelno, studije pokazuju da najbolje rezultate postizemo aktivnostima i vježbama koje su aerobne, dinamičke antigravitacijske, zatim vježbama koordinacije, balansa, pelvitrohanterne

muskulature, mišićne snage, gipkosti i korekcije posture. Sportovi u kojima se skače, opire o podlogu ili podiže teret, poput gimnastike, trčanja i dizanja utega znatnije povećavaju koštanu masu, poboljšavaju tjelesnu kondiciju i snagu mišića, povećavaju mobilnost, pridonose boljoj koordinaciji i ravnoteži. Trajanje vježbanja doživotno je jer po prestanku fizičke aktivnosti gubi se i učinak na kosti. Stoga treba poticati i osvijestiti potrebu za sportsko-rekreativnom aktivnosti u svim dobnim skupinama jer one nemaju dobnog ograničenje.

Ključne riječi: osteoporoza; fizička aktivnost; sport

Iva Žagar

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

Sportsko-rekreacijske aktivnosti u bolesnika oboljelih od upalnih reumatskih bolesti

Sport and recreational activities in patients with inflammatory rheumatic diseases

Vremena kada se bolesnicima oboljelim od artritisa govorilo da „odmaraju svoje zglobove” odavno su prošla. Danas se zna da fizička aktivnost dovodi do smanjenja bolova, poboljšanja funkcije, mobilnosti, raspoloženja i kvalitete života u svim oblicima artritisa, uključujući i osteoartritis. Fizička aktivnost pomaže i bolesnicima u liječenju komorbiditeta kao što su dijabetes, srčana bolest i debljina.

Bolesnici oboljeli od artritisa mogu imati poteškoće u provođenju fizičke aktivnosti zbog simptoma bolesti

(bolovi, jutarnja zakočenost), manjka samopouzdanja i nejasnih očekivanja od ishoda vježbi. Studije pokazuju da je početno pojačanje boli, zakočenosti i otekline uobičajeno u početku fizičke aktivnosti i trebalo bi u roku od 6 do 8 tjedana postupno prestati.

U bolesnika oboljelih od artritisa dokazano su djelotvorne i aerobne vježbe i vježbe jačanja muskulature. Ono što svaki bolesnik mora imati na umu jest da je bilo koja fizička aktivnost bolja od mirovanja!

Ključne riječi: reumatoidni artritis; sportske aktivnosti

Frane Grubišić

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“
Zagreb • Hrvatska

Sportsko-rekreativne aktivnosti u oboljelih od spondiloartritisa

Sports and recreational activities in patients with spondyloarthritis

U bolesnika s ankilozantnim spondilitisom (AS) od sportsko-rekreativnih aktivnosti preporučuju se one aktivnosti koje u velikoj mjeri mogu ili imitirati ili čak zamijeniti vježbe mobilizacije prsnog koša, kralježnice, korijenskih i perifernih zglobova, poput leđnog plivanja, hodanja na skijama, tenisa, košarke, badmintona ili odbojke. Izbjegavaju se sportovi povezani s prekomjernim potresanjem tijela ili pak pojačanje torakalne kifoze (hokej, veslanje, vožnja biciklom, skijaški skokovi, prsno plivanje, boks).

U bolesnika s dominantnom zahvaćenošću aksijalnog skeleta (psorijatični spondilitis) moguće je preporučiti sportove koji su navedeni i za AS. Ako je riječ o zahvaćenosti perifernih ili korijenskih zglobova, preporučuje se niži stupanj aktivnosti, plivanje, vožnja biciklom te izbjegavanje kontaktnih sportova ili onih koji su povezani s većim opterećenjima (košarka, golf, tenis).

Ključne riječi: spondiloarthritis; ankilozantni spondilitis; psorijatični artritis; sport; rekreacija

Dubravka Bobek

Centar za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu
Klinička bolnica Dubrava
Zagreb • Hrvatska

Sportsko-rekreativne aktivnosti osoba oboljelih od degenerativne bolesti zglobova i kralježnice

Sports and recreational activities of persons suffering from degenerative joint and spinal disease

Osteoarthritis (OA) najčešća je reumatska bolest koja mijenja funkciju zgloba i glavni je uzrok kronične mišićno-koštane boli te fizičke onesposobljenosti. Jedan od osnovnih modaliteta liječenja su vježbe. Rezultati istraživanja upućuju na jednaku učinkovitost vježbi snaženja i aerobnih vježbi u smanjenju boli i poboljšanju funkcije. Međutim, osnovni uvjet za postizanje dugotrajnog učinka vježbi jest suradnja bolesnika, čemu može pridonijeti

primjena sportsko-rekreativnih aktivnosti, kao što su vožnja bicikla, pješaćenje, plivanje s perajama, „aqua-jogging“, skijaško trčanje te nordijsko hodanje uz prikladnu opremu. Nakon kratkotrajne primjene fizikalne terapije, primjena sportsko-rekreativnih aktivnosti pridonosi angažmanu bolesnika u trajnom programu liječenja te pridonosi smanjenju prevalencije nesposobnosti.

Ključne riječi: osteoarthritis; sport

Nenad Horvat

Udruga „Remisija“
Zagreb ♦ Hrvatska

Predstavljanje akcije „Vraćen život“

Presenting „Back to life“ campaign

Udruga „Remisija“ u srpnju 2014. godine, na svojoj web-stranici www.remisija.hr pokrenula je akciju „Vraćen život“, čiji je cilj osigurati dostupnost biološke terapije svim bolesnicima oboljelim od upalnih reumatskih bolesti. Da bi projekt bio uspješno proveden, utvrđeni su komunikacijski ciljevi: podizanje razine svijesti o problemima bolesti i mogućnostima liječenja, educiranje i poticanje ciljane javnosti na akciju – bolesnika i njegove obitelji, liječnika primarne zdravstvene zaštite, subspecialista reumatologa, HZZO-a, predsjednika države, saborskih zastupnika, ministarstava rada i zdravlja – upis bolesnika u registar te konačno ostvarivanje prava na liječenje biološkom tera-

pijom od prvog dana na teret HZZO-a. Omogućili smo slanje pisma putem naše stranice izravno ravnateljici HZZO-a. U odnosu na primarnu zdravstvenu zaštitu ističemo potrebu za boljom uključenosti u naručivanje i dijagnostiku, u odnosu na reumatologe istaknuli smo zahtjev za upisom oboljelih u registar, u odnosu na HZZO istaknuli smo stvarnu potrebu ispunjenja naših zahtjeva. Sve okončavamo medijskom kampanjom, koristeći se svime do sada postignutim, da bismo potaknuli HZZO na ispunjenje zahtjeva i postizanje naših ciljeva.

Ključne riječi: javnozdravstvena akcija; upis u registar; liječenje na teret HZZO-a

Jadranka Andreić
Antun Andreić

Udruga „Remisija“
Zagreb • Hrvatska

Tai chi kod bolesnika s koštano-mišićnim oboljenjima

Tai chi in patients with musculoskeletal diseases

Dio članova Udruge „Remisija“ iz Zagreba s članovima Udruge invalida „Suncokret“ iz Velike Gorice započeo je vježbati Tai chi.

Tai chi dio je kineske medicine koja se temelji na protoku energije. To su vježbe gracioznih pokreta kojima se osvještava važnost pravilnog disanja i sposobnost kontrole naših reakcija na stresove i bolesti. Pokreti su specifični, bez naglih trzaja, rabe snagu vlastita tijela koje se zadržava u jednostavnim položajima. Jača se prirod-

ni imunitet, smiruje um, povećava gipkost. Vježbanje nije uvjetovano posebno opremljenim sportskim dvoranama ni skupim spravama ni specijalnom obučom. Već nakon nekoliko tjedana vježbanja osjetili smo veću gipkost, manje bolove, veći optimizam. Za vježbanje je uz dobrog učitelja potrebna dobra volja, upornost i dosljednost i dobrobit je neupitna.

Ključne riječi: Tai chi; koštano-mišićno oboljenje; vježbanje

Antun Jović

Klub „Reuma“
Hrvatska liga protiv reumatizma
Našice ♦ Hrvatska

Reumatske bolesti i rizik za kardiovaskularne bolesti

Rheumatic diseases and risk for cardiovascular diseases

Najnovija istraživanja upućuju da su upalne reumatske bolesti, a osobito reumatoidni artritis (RA), povezane s povišenim rizikom prerane smrti, prije svega zbog srčanog udara, moždanog udara i zatajenja srca. U liječenju autoimune reumatske bolesti potrebno je slijediti smjernice EULAR-a, čije preporuke uključuju prestanak pušenja, prekomjernog uzimanja alkohola te zdravu, raznovrsnu prehranu i regulaciju tjelesne težine. Naravno, vrlo je važna rana i odgovarajuća dijagnoza i pravilno liječenje. Uz lijekove, liječenje uključuje i fizikalnu terapiju s vježbama pod nadzorom fizioterapeuta, što povoljno

djeluje i na zglobove i na kardiovaskularni (KV) sustav. Na našim zdravstvenim tribinama naglašavamo da oboljeli od RA mogu sami pratiti simptome svoje bolesti te znati da visoki nalaz CRP-a upućuje na jaču upalnu aktivnost, ali i pratiti neke parametre važne za kardiovaskularnu bolest, kao što je primjerice krvni tlak. Dakle, pravilnom kontrolom RA smanjuju se rizici od KV bolesti, a reumatolozi i bolesnici trebaju biti svjesni visokog rizika i osigurati dobar nadzor KV bolesti.

Ključne riječi: reumatske bolesti; kardiovaskularni rizik

Jadranka Brozd

Hrvatska udruga oboljelih od sklerodermije
Zagreb • Hrvatska

Nužnost manualne terapije i terapijsko-rekreativnih aktivnosti u oboljelih od progresivne sistemske skleroze

The necessity of manual therapy and therapeutic-recreational activities in patients with progressive systemic sclerosis

Prema pilot-istraživanju u 45 članova Hrvatske udruge oboljelih od sklerodermije pozivamo na promjenu terapijskog pristupa i rekreativnih aktivnosti oboljelih od sistemske skleroze. Na uzorku od 41 žene i četiri muškarca s prevladavajućom dijagnozom sistemske ili progresivne sklerodermije, CREST i Raynaudova sindroma, rezultati pokazuju znatan nedostatak fizioterapijskih intervencija (miofascijalne relaksacije i osteopatskih tretmana te respiratorne terapije i HBOT-a), koje bi mogle pridonijeti poboljšanju općeg stanja ispitanika. Velik problem

je slaba osviještenost zdravstvenog sustava i samih oboljelih o potrebi korištenja takvih intervencija.

Specifičnom edukacijom fizioterapeuta u oslobađanju miofascijalnih blokada povećala bi se funkcija te radna i socijalna sposobnost oboljelih. Redovitom fizioterapijom i talasoterapijom smanjuju se simptomi zakočenosti i komplikacije te se oboljelom omogućuje provođenje rekreativnih aktivnosti. Rekreacija i zajedništvo podižu psihofizičku kvalitetu života oboljelih od sklerodermije.

Ključne riječi: sklerodermija; manualna terapija; rekreacija

Jadranka Delija

Udruga oboljelih od kolagenoza
Hrvatski savez za rijetke bolesti
Split • Hrvatska

Sportsko-rekreacijske aktivnosti u osoba s kolagenozama

Sports and recreational activities in persons with collagenoses

Tjelesno vježbanje i sportsko-rekreacijske aktivnosti pomažu čovjeku današnjice u očuvanju zdravlja i poboljšanja kakvoće života. Suvremeni način života ima vrlo negativan utjecaj na psihofizičko stanje svakog čovjeka, kao i bolesnika s različitim kolagenozama. Zdravi način života i kvalitetno oblikovanje slobodnog vremena zdravih i bolesnika s kolagenozama pripadaju segmentu visokog društvenog standarda, kojem teži svaka moderna država. Svakodnevna tjelesna aktivnost potrebna je svakoj osobi kako bi mogla dobro funkcionirati. Po-

sebice je tjelesna aktivnost važna bolesnicima s kolagenozama za što bolju prilagodbu na novonastale uvjete života. Očekuje se da programi vježbanja za bolesnike s kolagenozama imaju podršku šire društvene zajednice. Nažalost, u nas su programi iz toga područja, pa tako i naše Udruge za oboljele od kolagenoza, socijalnog karaktera i opstaju uglavnom zbog velikog entuzijazma i volonterskog rada naših članova.

Ključne riječi: reumatske bolesti; sportsko-rekreacijske aktivnosti

Goran Ivanišević

Akademija medicinskih znanosti Hrvatske
Zagreb • Hrvatska

Prirodni ljekoviti činitelji u liječenju reumatskih bolesnika

Natural remedies in the treatment of rheumatic diseases

Rasprostranjenost reumatskih bolesti i njihova relativno velika učestalost tijekom vremena doveli su do razvitka različitih oblika liječenja. U prošlosti su to uglavnom bili prirodni izvori topline, kao što su termomineralne vode, peloidi i sunčevo zračenje. Osim njih, korišteni su različiti biljni i mineralni pripravci, kao i metode tzv. alternativne (komplementarne) medicine.

Na izvorima prirodnih ljekovitih činitelja razvila su se od sredine 18. stoljeća različita lječilišta koja su koristila klimatske, morske i toplične prirodne ljekovite čini-

telje. Njihova je široka primjena u medicini trajala sljedećih 200 godina.

Krajem 19. stoljeća započinje razvitak farmaceutske industrije koja od tada proizvodi velik broj umjetnih pripravaka koji se koriste u liječenju reumatskih bolesnika. Unatoč tome, korištenje prirodnih ljekovitih činitelja nije prestalo i još je uvijek pouzdan dio nefarmakološkog liječenja reumatskih bolesnika.

Ključne riječi: reumatske bolesti; prirodni ljekoviti činitelji; liječenje

Simeon Grazio

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“
Zagreb • Hrvatska

Nove mogućnosti liječenja bolesnika s reumatoidnim artritismom

Novel treatment possibilities of patients with rheumatoid arthritis

Liječenje reumatoidnog artritisa (RA) biološkim lijekovima bitno je smanjilo kliničke i laboratorijske pokazatelje bolesti, znatno usporilo progresiju oštećenja zglobova te poboljšalo funkcionalnu sposobnost bolesnika. Sada je u Hrvatskoj odobren novi oblik poznatog biološkog lijeka tocilizumaba za liječenje reumatoidnog artritisa koji se primjenjuje potkožnim injekcijama, u tjednim intervalima. Učinkovitost i sigurnost njegove primjene u liječenju RA dokazana je u dvije kliničke studije, SUMMACTA i BREVACTA. Novim oblikom

tocilizumaba omogućena je bolesnicima samoprimjena još jednog biološkog lijeka u kućnim uvjetima. Preporučuje se da prvu dozu primjeni zdravstveni djelatnik, a nakon propisne obuke o tehnici injiciranja, bolesnik si lijek može dati sam. Za optimalnu primjenu lijeka i postizanje kliničkih učinka važna je educiranost bolesnika o svrsi i potrebi liječenja, načinu primjene te uvjetima čuvanja lijeka.

Ključne riječi: biološki lijekovi; potkožna primjena; reumatoidni artritis; tocilizumab

- A** Jure Aljinović 100
Antun Andreić 177
Jadranka Andreić 177
Branimir Anić 13,19,105,115,128,133,136,
138,139,144,149,151
Igor Antončić 135
Ronald Antulov 135
- B** Đurđica Babić-Naglić 55,133,140,149
Tomislav Badel 145
Arta Baftiu 116
Ismet Bajraktari 116
Dubravko Bajramović 37
Marija Bakula 133,138
Diana Balen 131
Vesna Barbarić 154
Marko Barešić 139
Idriz Berisha 116
Leopold Bienenfeld 123
Sabina Bis 169
Dubravka Bobek 133,175
Katarina Borić 24,125,126,147
Igor Borić 75
Dubravka Bosnić 128,139
Ivona Božić 24,126,147
Ika Brkić 117
Arian Brovina 116
Jadranka Brozd 179
Vesna Budišin 123,129
Biljana Bunjevac Horvatić 141
Petra Burić 168
- C** Mislav Cerovec 136,138,139
Mario D. Cordero 122
Kristina Curiš 165
Selma Cvijetić 133
Miljenko Cvjetičanin 118,119,120,121
- Č** Nada Čikeš 138,148
Ognjen Čulić 122
Melanie-Ivana Čulo 114,132
- D** Perinka Dabić 153,159
Mladen Defranceschi 135
Jadranka Delija 180
Snježana Dotlić 115
Ines Drenjančević 113
Bastri Durmishi 116
- Đ** Dragan Đurđević 131
- F** Aida Filipčić 124
Marijan Frković 117,143
- G** Alenka Gargo 143
Afrim A. Gashi 116
Zoja Gnjudić 172
Jasminka Godinić 160
Majda Golob 132,137
Simeon Grazio 70,95,131,133,146,182
Frane Grubišić 133,146,174
Ana Gudelj Gračanin 114,132
- H** Mario Habek 115
Miroslav Harjaček 144
Nenad Horvat 176
Karlo Houra 127
- I** Jehona Ismaili 116
Goran Ivanišević 181
Jakov Ivković 140
Nada Ivrlač 170
- J** Zrinka Jajić 118,119,120,121
Ivanka Jakovac 159
Lukrecija Jakuš 166
Marija Jelušić 117,143
Marija Jovanovac 165
Antun Jović 178
Ana Jurin 158
- K** Boris Karanović 128
Željka Kardum 65
Josipa Kaurić 160
Tatjana Kehler 60
Vladimir Knež 146
Gordana Kokanović 130
Helena Kolar Mitrović 140
Ivana Kovačević 65
Ladislav Krapac 145
Avni Kryeziu 116
- L** Ali Lahu 116
Nadica Laktašić-Žerjavić 80,140
Lovro Lamot 144
Iva Lončarić 163
- Lj** Nikolina Ljubičić Marković 141
- M** Ivan Malčić 117,143
Narcisa Mandić Cafuta 165
Daniela Marasović Krstulović 24,126,134,147
Karmen Markičević 143
Ivan Marković 132
Dušanka Martinović Kaliterna 24,125,126,
134,147,149
Aljoša Matejčić 131
Andreja Matijević 165

- Valentina Matijević 166
 Miroslav Mayer 19,105,115,136,139,144
 Marija Medved 156
 Martina Mihalj 113
 Jasminka Milas-Ahić 65,113
 Joško Mitrović 114,132
 Marija Mlinarić 141
 Jadranka Morović-Vergles 31,114,132,137,149
 Marinka Mravak Stipetić 145
- N** Tomislav Nemčić 146
 Tatjana Nikolić 131
 Srđan Novak 89,135,149,151
- O** Verica Oreščanin 158
- P** Ivan Padjen 115,136
 Ivana Papić 152
 Branimira Pašalić 124
 Marijana Pavlinović 125
 Rajna Pelivan 157
 Iva Perčin 167
 Marija Perica 144
 Porin Perić 43
 Igor Perković 140
 Dijana Perković 24,125,126,134,147
 Darko Perović 75,127
 Marica Petričević 152,154
 Marin Petrić 134
 Kristina Potočki 37
 Ilijana Pranjić 165
 Višnja Prus 65,113
 Silva Pukšić 31,114,132
 Marija Punda 70,131
- R** Mislav Radić 24,126,134,147
 Goranka Radmilović 140
 Blerta Rexhepi 116
- Mjellma Rexhepi 116
 Sylejman Rexhepi 116
 Nevenka Rihtarić 161
 Davorka Rosić 129,145
 Vojko Rožmanić 143
 Iva Rukavina 117
- S** Vjollca Sahatçiu-Meka 116
 Mirna Sentić 128,139
 Hana Skala Kavanagh 133
 Šekib Sokolović 142
 Tena Sopić 140
 Živko Stojčić 169
 Anamarija Sutić 132
- Š** Davorin Šakić 137
 Lana Šepec 140
 Iva Šklempe Kokić 166
- T** Gordana Tajsiić 131
 Lana Tambić Bukovac 144
 Andrea Tešija Kuna 133
 Renata Tomić 155
 Nevenka Turjak 143
- V** Marija Vešliga 152
 Mandica Vidović 144
 Roberta Višević 113
 Tonko Vlak 100
 Dragica Vrabec-Matković 129
 Josipa Vujanić 156
- W** Anthony Gerard Wilson 151
- Z** Dijana Zadravec 145
 Tatjana Zekić 135
 Mateja Znika 166
 Neno Zovko 137
- Ž** Iva Žagar 173
 Nikolino Žura 165

Upute autorima

O ČASOPISU

Reumatizam je službeni recenzirani časopis Hrvatskoga reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora. Izlazi dva puta godišnje. Objavljuje uvodnike, znanstvene radove, stručne radove, kratka priopćenja, pregledne radove, preliminarna izvješća i prikaze bolesnika. Informira reumatologe o novostima u kliničkom i nekliničkom djelokrugu rada. Također, u časopisu se periodično kao suplement objavljuju sažetci ili cjeloviti radovi s kongresa i simpozija. Časopis čitatelju daje bitne informacije o dijagnostičkim i terapijskim procedurama, odnosno pružanju sveobuhvatne skrbi osobama oboljelima od reumatskih bolesti i stanja. Radovi su napisani hrvatskim ili engleskim jezikom, a objavljeni su uz uvjet da nisu prethodno publicirani u istom obliku. Reumatizam je indeksiran u MEDLINE/PubMed (Index Medicus) i Scopusu.

Sadržaj iz časopisa Reumatizam smije se bez naknade koristiti u nastavne i istraživačke svrhe, uz potpuno navođenje izvora. Svaka druga uporaba zabranjena je bez izričitog dopuštenja izdavača.

PREDAJA RADA / OBJAVA RUKOPISA

Objavljuju se članci na hrvatskom jeziku (s naslovom, sažetkom, ključnim riječima te naslovom i legendom tablica i slika na engleskom jeziku) ili na engleskom jeziku (s naslovom, sažetkom, ključnim riječima te s naslovom i legendom tablica i slika na hrvatskom jeziku). Upute autorima sukladne su uputama u članku: *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) - Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals* (Preporuke za provođenje, prikazivanje, uređivanje i objavljivanje radova u medicinskim časopisima) koje su dostupne na: <http://www.icmje.org/recommendations/>. Za tekstove na engleskom jeziku preporučuje se da autori koji nisu izvorni govornici engleskog jezika potraže savjet stručnjaka radi točnog i kvalitetnog prijevoda. Izdavač može osigurati takvu uslugu uz plaćanje.

Rukopisi se dostavljaju u papirnatom obliku (tri identična računalna ispisa), zajedno s elektroničkom verzijom napisanom u formatu Microsoft Word na CD-u, DVD-u, USB-sticku ili elektroničkom poštom (uz prethodni dogovor s glavnim urednikom) na adresu: **Reumatizam**,

Uredništvo, Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb, Hrvatska (e-adresa: glavni-urednik-reumatizam@reumatologija.org).

Radovi se ne objavljuju prema redosljedu prispjeća rukopisa u uredništvo časopisa. Rukopisi i ostali dostavljeni materijali pošiljateljima se ne vraćaju.

AUTORSTVO

Osobe određene kao autori moraju se kvalificirati za autorstvo. Svaki autor treba dostatno sudjelovati u izradi rada kako bi preuzeo javnu odgovornost za odgovarajući dio sadržaja rada, a svi autori trebaju preuzeti odgovornost za cjelokupan rad od početka rada do njegove objave. Svi koji su sudjelovali u radu, a nisu autori, trebaju biti spomenuti u zahvali.

Uz rukopis treba priložiti pisanu izjavu da rad prethodno nije bio objavljen ili ponuđen/prihvaćen za objavu u nekom drugom časopisu, da su ga pročitali i odobrili svi autori te izjavu da ne postoji financijski ili bilo kakav drugi sukob interesa. Također, uz rukopis treba priložiti i izjavu o prijenosu autorskih prava na časopis.

PRIPREMA RADA / RUKOPISA

Tekst treba biti otisnut slovima veličine 12 točaka na bijelom papiru formata A4 (210 × 297 mm) samo s jedne strane s dvostrukim proredom, uključujući i naslovnu stranicu, sažetak, tekst, zahvale, izjavu o sukobu interesa, referencije, tablice i legende. Lijeva margina treba biti široka 35 mm, a desna margina te gornji i donji rub 25 mm. Sve stranice, uključujući naslovnu, trebaju imati redni broj u donjem desnom kutu.

Tekst znanstvenog ili stručnog rada treba sadržavati: naslovnu stranicu, sažetak i ključne riječi, uvod, materijal i metode, rezultate, raspravu, zaključke, zahvale (opcionalno), izjavu o sukobu interesa, referencije, tablice, legende i slike.

Pregledni radovi mogu biti opsega do 15 stranica (uključujući tablice i slike), znanstveni i stručni radovi do 12 stranica (uključujući tablice i slike), prikazi bolesnika do 8 stranica (uključujući tablice i slike). Kratka priopćenja i preliminarna izvješća opsega su do 4 stranice (uključujući tablice i slike) i do 15 referencija.

NASLOVNA STRANICA

Na naslovnoj stranici treba biti naslov rada (mora biti sažet, jasan i informativan) na hrvatskom i engleskom jeziku i puno ime svakog od autora. U sljedećem redu treba navesti puni naziv ustanove, ulicu i broj, grad i državu autora. Ako su u izradi rada sudjelovali autori iz različitih ustanova, za svakog od njih poslije imena i prezimena te prije navoda ustanove treba napisati odgovarajući broj u superskriptu.

Slijedi ime i prezime te puna adresa autora za dopisivanje u vezi s radom, njegov/njezin telefonski broj, broj faksa i e-mail adresa.

SAŽETAK I KLJUČNE RIJEČI

Druga stranica treba sadržavati sažetak na hrvatskom i engleskom jeziku (do 300 riječi) u kojem su navedeni cilj studije ili istraživanja, osnovni postupci, najvažnija otkrića te osnovni zaključci.

U sažetku valja naglasiti nove i važne aspekte studije ili opservacije. Ispod sažetka autori trebaju navesti četiri do šest ključnih riječi ili kratkih pojmova na hrvatskom i engleskom jeziku koji će pomoći pri indeksiranju članka i mogu se objaviti uz sažetak. Za ključne riječi treba se koristiti pojmovima iz popisa *Medical Subject Headings (MeSH)* Index Medicusa. Općenite, pluralne i mnogostruke koncepte (primjerice uz uporabu „i”, „ili”) treba izbjegavati. Sažetak ne smije sadržavati navode referencija.

UVOD

U uvodu se navodi svrha rada i razlog provođenja studije ili opservacije. Preporučuje se navesti samo relevantne referencije, bez podataka ili zaključaka iz rada.

MATERIJAL I METODE

Navodi se odabir i sve važne karakteristike ispitanika ili laboratorijskih životinja koje su studirane ili opservirane. Treba detaljno specificirati značenje deskriptora te objasniti kako su prikupljeni podaci, identificirati metode, aparate (s nazivom proizvođača u zagradi) te postupke s dovoljnim brojem detalja da bi se rezultati mogli reproducirati. Za metode treba navesti referencije ili detaljno opisati nove metode ili one metode koje su znatnije modificirane, navodeći razlog njihova korištenja i procjene njihovih ograničenja.

Za lijekove i kemikalije moraju se rabiti generička imena. Sve veličine trebaju biti izražene u SI jedinicama. U tekstovima na hrvatskom jeziku koristi se decimalni zarez, a u tekstovima na engleskom decimalna točka.

ETIKA / ETIČKI STANDARDI

U radovima koji se bave eksperimentima na ljudima jasno treba navesti da su postupci provedeni sukladno etičkim standardima institucijskog ili regionalnog odbora odgovornog za izvođenje eksperimenata na ljudi-

ma te u skladu s Helsinškom deklaracijom iz 1975. godine, revidiranom 1983. godine. Ne smije se navoditi ispitanikovo ime i/ili prezime, osobito u ilustrativnim materijalima. U radovima koji se bave eksperimentima na životinjama treba navesti da je poštovan institucionalni ili nacionalni pravilnik o brizi o laboratorijskim životinjama i njihovu korištenju.

STATISTIČKA OBRADA

Treba iscrpno opisati statističke metode kako bi se obrazovanom čitatelju koji ima pristup originalnim podacima dala mogućnost da potvrdi navedene rezultate. Gdje god je to moguće zaključke treba kvantificirati i prezentirati odgovarajućim indikatorima pogreške ili odstupanja od mjerenja. Treba navesti korišteni računalni program.

REZULTATI

Rezultati se izlažu logičnim slijedom u tekstu, tablicama i ilustracijama. U tekstu se ne ponavljaju svi podaci iz tablica ili ilustracija već se naglašavaju ili sažimaju samo bitna opažanja.

RASPRAVA

Treba naglasiti nove i bitne aspekte studije te zaključke koji proistječu iz nje. Ne preporučuje se detaljno ponavljati podatke ni bilo koje druge materijale koji su navedeni u uvodnom dijelu ili u dijelu s rezultatima. U dijelu za raspravu treba objasniti važnost dobivenih rezultata i njihova ograničenja, uključujući i implikacije vezane uz buduća istraživanja, ali uz izbjegavanje izjava i zaključaka koji nisu potpuno potvrđeni dobivenim podacima. Opažanja iz ove studije treba usporediti s ostalim relevantnim studijama. Kad je potrebno, mogu se navesti nove hipoteze uz jasno naglašavanje da su nove.

ZAKLJUČCI

Zaključci se izvode na osnovi vlastitih rezultata, odvojeno od rasprave.

KRATICE

Treba rabiti samo standardne kratice. Puni pojam za koji se rabi kratica mora biti naveden pri prvom korištenju kratice u tekstu, osim ako je riječ o standardnim kraticama mjernih jedinica. Kratice treba izbjegavati u naslovu rada.

SIMBOLI

U tekstu se simboli moraju objasniti. U dodatku se može navesti iscrpan popis simbola.

TABLICE

Tablice se pišu s dvostrukim proredom na posebnoj stranici. Tablice se ne smiju slati kao fotografije. Svaka tablica mora imati naslov i redni broj prema redoslijedu po-

javljanja u tekstu. Tablica mora biti pregledna i jednostavna. Primjedbe trebaju biti napisane ispod tablice, uz oznaku u tablici malim slovima u superskriptu. Tablice ne bi trebale ponavljati rezultate koji su prezentirani bilo gdje drugdje u radu (npr. u grafikonu).

SLIKE/ILUSTRACIJE

Sve ilustracije trebaju biti profesionalno nacrtane ili snimljene. Slova, brojevi i simboli moraju biti čitljivi i u smanjenom obliku u kojem će se objaviti. Svaka fotografija mora imati broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu, ime autora i označenu gornju stranu. Svaki crtež mora imati broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu i označenu gornju stranu. Crteži trebaju biti izrađeni ili otisnuti crnom tintom na bijelom papiru. Otisci u boji ili fotokopije nisu pogodni za reprodukciju. Fotokopije fotografija nisu prihvatljive. Fotografije osoba mogu se objavljivati samo uz pismeno dopuštenje osobe na fotografiji ili osoba mora biti neprepoznatljiva. Preuzete slike i tablice iz drugih izvora treba popratiti dopuštanjem njihova izdavača i autora.

Ako se dostavljaju u elektroničkom obliku, slike/ilustracije moraju biti u formatu TIFF ili JPEG visoke kvalitete, najmanje širine 1500 piksela. Ilustracije u ostalim formatima mogu biti prihvaćene isključivo uz prethodno odobrenje uredništva. Uredništvo pridržava pravo ne objaviti ilustracije koje ne zadovoljavaju ove uvjete.

ZAHVALA

U zahvali treba navesti sve suradnike koji nisu zadovoljili kriterije za autorstvo, poput osoba koje su pružile tehničku podršku pomoć pri pisanju ili predstojnika koji je pružio opću podršku. Financijska i materijalna potpora također treba biti navedena.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA

Autori moraju izjaviti postoji li financijski odnos između njih i organizacije/tvrtke koja je sponzorirala istraživanje. Ova bilješka mora se dodati u odvojenom odjeljku prije popisa literature. Ako nema sukoba interesa, autori trebaju napisati: „Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.”

LITERATURA

Literatura se navodi primjenom *vancouverских pravila* koja propisuju numerički način citiranja, prema preporukama američke *National Library of Medicine*. Najčešći primjeri mogu se naći u članku *ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals: Sample References* (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Detaljne upute mogu se naći u knjizi *Citing Medicine* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256>).

Literaturu u tekstu, tablicama i legendama treba navoditi arapskim brojevima u zagradi, prema redoslijedu pojavljivanja. Ako brojeva ima više, odvajaju se zarezima.

U popisu literature **autori** i/ili **urednici** navode se prezimenom/prezimenima i inicijalima imena. Iza inicijala ne stavlja se točka, osim ako je riječ o inicijalu neposredno prije naslova. Ako autora/urednika ima više, odvajaju se zarezima. Ako ih ima više od šest, nakon prva tri treba napisati „i sur.,” a ostale ispustiti. U **naslovu** se velika slova rabe samo za početno slovo prve riječi u naslovu i u riječima koje se uobičajeno pišu velikim slovima. Kad se navode **brojevi stranica**, treba ispustiti iste početne znamenke stranica (npr. 123-125 postaje 123-5). Na kraju svake referencije stavlja se točka, osim ako referencija završava navođenjem URL-a.

U tekstovima na **engleskom** jeziku pri navođenju radova objavljenih na drugim jezicima preporučuje se navesti naslov na engleskom (ako postoji) ili ga prevesti na engleski (u tom slučaju treba ga staviti u uglate zagrade), a na kraju se navodi izvorni jezik rada.

Pri navođenju prihvaćenih, ali još neobjavljenih radova, na kraju treba dodati: „U tisku.” Autori trebaju dobiti pismeno odobrenje za citiranje takvog rada zajedno s potvrdom da je rad prihvaćen za objavu.

Članak u časopisu

Naslovi časopisa trebaju se navoditi uobičajenim skraćenicama (*NLM Title Abbreviation*) koje se mogu naći u katalogu *National Library of Medicine* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>). Za časopise se ne navodi izdavač. Obvezno se navode godište, volumen i stranice časopisa. Ako časopis ima kontinuiranu paginaciju, može se izostaviti mjesec/broj u godištu časopisa i pripadajuća zagrada.

Članak iz časopisa, više od šest autora:

1. Ćurković B, Babić-Naglić Đ, Morović-Vergles J, i sur. Prijedlog primjene bioloških lijekova u reumatoidnom artritisu. *Reumatizam*. 2010;57(1):29-35.

Članak iz časopisa, kontinuirana paginacija:

2. Ritchlin CT. From skin to bone: translational perspectives on psoriatic disease. *J Rheumatol*. 2008;35:1434-7.

Članak iz suplementa:

3. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Supl 2):ii14-7.

Knjige

Obvezno se navode mjesto izdanja, izdavač i godina izdanja. Brojevi stranica navode se samo kada se citira dio knjige.

Knjiga (autori):

4. Walker JM, Helewa A. *Physical rehabilitation in arthritis*. 2. izd. St. Louis: Saunders; 2004.

Knjiga (urednici):

5. Isenberg DA, Maddison PJ, Woo P, Glass D, Breedveld FC, urednici. *Oxford textbook of rheumatology*. 3. izd. New York: Oxford University Press; 2004.

Poglavlje u knjizi:

6. Vasey FB, Espinoza LR. Psoriatic arthritis. U: Calin A, urednik. *Spondyloarthropathies*. Orlando: Grune and Stratton; 1984. str. 151-85.

Izlaganje na znanstvenom skupu

Ako je izlaganje objavljeno u časopisu ili suplementu, treba slijediti upute za časopis ili suplement. Ako su izlaganja objavljena u knjizi, nakon naslova knjige dodaje se napomena „Zbornik izlaganja na”, naziv skupa te vrijeme, mjesto i država održavanja.

Izlaganje na znanstvenom skupu, objavljeno u suplementu:

7. Matucci Cerinic M, Pignone A. The early diagnosis of rheumatoid arthritis (RA). *Reumatizam*. 1997;44(Supl):1.

Izlaganje na znanstvenom skupu, objavljeno u knjizi:

8. Babić-Naglić Đ. Fizička aktivnost i vježbe. U: Ivanišević G, urednik. *Talassoterapija, kineziterapija i aromaterapija u Hrvatskoj. Zbornik izlaganja na 14. lošinj-skoj školi prirodnih ljekovitih činitelja*; 2013 Ruj 6-7; Veli Lošinj, Hrvatska. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor; 2013. str. 49-55.

Zbornik izlaganja na znanstvenom skupu (knjiga):

9. Gordon DA, urednik. Immune reactions and experimental models in rheumatic diseases. *Zbornik izlaganja na Četvrtoj kanadskoj konferenciji o istraživanju reumatskih bolesti*; 1970 Lis 15-17; Toronto, Kanada. Toronto: University of Toronto Press; 1972.

Mrežne publikacije

Citati mrežnih publikacija trebaju uključivati datum pristupa i URL, osim ako je riječ o publikaciji koja ima DOI.

Članak iz časopisa na internetu:

10. Mak A, Kow NY. The pathology of T cells in systemic lupus erythematosus. *J Immunol Res* [Internet]. 2014

[pristup 2014 Svi 25];2014:419029. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4017881>

Članak iz časopisa na internetu, sadrži DOI:

11. Vivar N, Van Vollenhoven RF. Advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *F1000Prime Rep*. 2014 Svi 6;6:31. doi: 10.12703/P6-31. PubMed PMID: 24860653; PubMed Central PMCID: PMC4017904.

Knjiga/monografija na internetu:

12. Chen Q, urednik. Osteoarthritis – diagnosis, treatment and surgery [Internet]. Rijeka: InTech; 2012 [pristup 2013 Lis 8]. Dostupno na: <http://www.intechopen.com/books/osteoarthritis-diagnosis-treatment-and-surgery>

Mrežna stranica:

13. Hrvatsko reumatološko društvo [Internet]. Zagreb: Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a; c2014 [pristup 2014 Tra 1]. Dostupno na: <http://www.reumatologija.org/Pocetna.aspx>

PROCES OCJENE RADA

Proces ocjene rada provodi se anonimno. Svaki rad šalje se dvojici recenzenata, a preslik njihova mišljenja dostavlja se anonimno autoru. Autor treba uzeti u obzir mišljenja recenzenata u izradi konačne verzije rada ili argumentirano obrazložiti svoje mišljenje.

Uredništvo zadržava pravo prilagoditi stil rada određenim standardima ujednačenosti.

POSljednja izmjena

15. srpnja 2014.

Instructions for authors

ABOUT THE JOURNAL

Reumatizam (Rheumatism) is the official peer-reviewed journal of the Croatian Medical Association's Croatian Society for Rheumatology. It appears twice a year and publishes editorials, scientific papers, professional papers, short communications, review papers, preliminary reports, and case reports. It informs professionals in the field of rheumatology on developments in clinical and non-clinical aspects of their work. Additionally, supplements with abstracts or full texts presented at congresses or symposia are periodically published. The journal presents relevant information on diagnostic and therapeutic procedures, as well as on providing comprehensive care for individuals affected by rheumatic diseases and conditions. The papers are written in English or Croatian, and are published under the condition that they were not previously published in the same form. Reumatizam is indexed by MEDLINE/PubMed (Index Medicus) and Scopus.

The content of the journal Reumatizam may be used free of charge for educational and research purposes, with full reference to the source. Any other use is prohibited, except with explicit prior permission from the publisher.

PAPER SUBMISSION / MANUSCRIPT PUBLICATION

Articles are published in the Croatian (with title, abstract, keywords, table and figure titles and legends in English) or English languages (with title, abstract, keywords, table and figure titles and legends in Croatian). Instructions to Authors are in accordance with the instructions in the article: *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) – Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals*, available at: <http://www.icmje.org/recommendations/>. For texts in English, authors who are not native speakers are advised to seek professional assistance to ensure the accuracy and quality of the translation. The publisher can provide such service upon payment.

Manuscripts are submitted on paper (three identical computer printouts) accompanied by an electronic version written in Microsoft Word format on a CD, DVD, or USB stick, or by e-mail (upon previous agreement with the Editor-in-Chief) to: **Reumatizam**, Editorial Board, Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinska 29, 10000 Zagreb, Croatia (e-mail: glavni-urednik-reumatizam@reumatologija.org).

The order in which papers are published does not correspond to the order by which manuscripts have reached the editorial board. Manuscripts and other submitted materials will not be returned.

AUTHORSHIP

Persons designated as authors must qualify for authorship. Each author should have sufficiently participated in creating the paper in order to be able to take public responsibility for the appropriate portion of its content, and all authors should take responsibility for the paper as a whole, from its inception to the published form. All others who have participated in the work but are not authors should be mentioned in the acknowledgments.

Manuscripts should be accompanied by a written declaration that the paper has not been previously published or submitted/accepted for publication elsewhere, and that it has been read and approved by all the authors, as well as by a declaration on absence of any financial or other conflict of interest. Additionally, the manuscript should be accompanied by a declaration of copyright transfer to the journal.

PREPARATION OF PAPER / MANUSCRIPT

The text should be printed in 12-point sized letters on white bond ISO A4 paper (210 × 297 mm), double spaced on one side only, including the title page, abstract, text, acknowledgments, declaration on conflict of interest, references, tables, and legends. The left margin should be 35 mm wide, while the right, top, and bottom margins should all be 25 mm. All pages, including the title page, should be consecutively numbered in the lower right-hand corner.

The text of a scientific or professional paper should contain: title page, abstract and keywords, introduction, materials and methods, results, discussion, conclusions, acknowledgments (optional), declaration on conflict of interest, references, tables, legends, and figures.

Review papers should not exceed 15 pages (including tables and figures), scientific and professional papers should not exceed 12 pages (including tables and figures), and case reports should not exceed 8 pages (including tables and figures). Short communications and preliminary reports should not exceed 4 pages (including tables and figures) and 15 references.

TITLE PAGE

The title page should contain the title of the paper (which must be concise, clear, and informative) in the Croatian and English languages, and the full name of each author. In the next line the institutional affiliation of the author(s) should be listed, with the full name of the institution, street, house number, city, and country. If the authors of the paper have different institutional affiliations, after every name and surname, as well as before each affiliation, a corresponding number should be written in superscript.

This should be followed by the name, surname, and full address of the author responsible for correspondence, along with his/her phone number, fax number, and e-mail address.

ABSTRACT AND KEYWORDS

The second page should contain the abstract in the Croatian and English languages (up to 300 words), stating the purpose of the study or investigation, the basic procedures, main findings, and principal conclusions.

The abstract should emphasize new and important aspects of the study or observation. Below the abstract authors should list four to six keywords or short phrases in Croatian and English, which will help indexers to cross-index the article and may be published with the abstract. Terms from the Index Medicus *Medical Subject Headings (MeSH)* list should be used. General and plural terms, and multiple concepts (for example using „and”, „or”) should be avoided. The abstract must not contain references.

INTRODUCTION

The introduction section should state the purpose of the paper and the aim of the study or observation. It is recommended to include relevant references only, without the data or conclusions from the paper.

MATERIAL AND METHODS

The selection criteria and all important characteristics of the studied or observed human subjects or laboratory animals should be stated in this section. The author(s) should specify the meaning of the descriptors in detail, explain how the data was collected, and identify methods, devices (with the manufacturer's name in parentheses), and procedures in sufficient detail to allow others to reproduce the results. For established methods references should be provided, while new or substantially modified methods should be described in detail, alongside with the reasons for their use and estimates of their limitations.

For drugs and chemicals generic names must be used. All measurements should be expressed in SI units. In texts in Croatian decimal commas are to be used, and in texts in English decimal points.

ETHICS / ETHICAL STANDARDS

In papers dealing with experiments on human subjects it should be clearly stated that all procedures were performed in accordance with the ethical standards of an institutional or regional committee responsible for human experimentation, as well as the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 1983. The subjects' names and/or surnames must not be mentioned, especially in illustrative materials. Papers dealing with experiments on animals should state that institutional or national regulations for the care and use of laboratory animals were complied with.

STATISTICS

Statistical methods should be described with enough detail to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. Whenever possible, the findings should be quantified and presented with appropriate measurement error or uncertainty indicators. The computer program that was used should be specified.

RESULTS

The results are to be presented in logical sequence in the text, tables, and illustrations. Not all the data from the tables or illustrations is to be reiterated in the text, only the important observations should be emphasized or summarized.

DISCUSSION

New and important aspects of the study and the conclusions that follow should be emphasized. Reiterating data or other material which was presented in the Introduction or the Results sections is discouraged. The discussion should elaborate the significance of the findings and their limitations, including the implications on future research, while avoiding statements and conclusions that are not completely supported by the data. Observations from the study should be compared with other relevant studies. When necessary, new hypotheses may be stated, clearly labeled as such.

CONCLUSIONS

The conclusions are to be derived from the authors' own results, separately from the discussion.

ABBREVIATIONS

Only standard abbreviations should be used. The full term for which an abbreviation stands must precede its first use in the text, unless it is a standard abbreviation for a unit of measurement. Abbreviations in the title of the paper should be avoided.

SYMBOLS

Symbols must be explained in the text. An extensive list of symbols may be provided in the appendix.

TABLES

Each table is to be double spaced and printed on a separate page. Tables must not be submitted as photographs. Each table must have a title and be consecutively numbered in order of appearance in the text. Tables must be clear and simple. Any remarks should be written below the table, and referred to in the table by superscript lowercase letters. Tables should not reiterate results presented elsewhere in the paper (e.g., in a diagram).

FIGURES/ILLUSTRATIONS

All illustrations should be professionally drawn or photographed. Letters, numbers, and symbols must be legible even when reduced in size for publication. Each photograph must be consecutively numbered in order of appearance in the text, list the author's name, and have its top side marked. Each drawing must be consecutively numbered in order of appearance in the text, and have its top side marked. Drawings should be produced or printed in black ink on white bond paper. Color printouts or photocopies are not suitable for reproduction. Photocopies of photographs are not acceptable. Photographs depicting people may be published only when accompanied by a written permission of the person in the photograph, or if the person is unrecognizable. Pictures and tables taken from other sources should be accompanied by their publisher's and author's permission.

When submitted in electronic form, figures/illustrations must be in TIFF or high quality JPEG format, with a minimum width of 1500 pixels. Illustrations in other formats might be accepted only with prior consent of the editorial board. The editorial board reserves the right not to publish illustrations that fail to meet these requirements.

ACKNOWLEDGMENTS

In the acknowledgments one should mention all associates who did not meet the criteria for authorship, such as individuals who provided technical writing assistance, or a department chair who provided general support. Financial and material support should also be mentioned.

DECLARATION ON CONFLICT OF INTEREST

Authors must declare whether or not there is a financial relationship between them and the organization/company that sponsored the research. This note must be added in a separate section preceding the references. When no conflict of interest exists, authors should write: "The authors declare that there is no conflict of interest."

REFERENCES

References are to be listed using the *Vancouver reference style* which specifies the numerical referencing sys-

tem, according to the recommendations of the American *National Library of Medicine*. The most frequently used examples can be found in the article *ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals: Sample References* (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Detailed instructions can be found in the book *Citing Medicine* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256>).

References in the text, tables, and legends should be consecutively numbered using Arabic numerals in parentheses, in order of appearance. If there is more than one number, they should be separated by commas.

In the list of references **authors** and/or **editors** are to be listed by their surname(s) and initials of their name(s). After the initial(s) no period is added, except when the initial immediately precedes the title of the reference. Multiple authors'/editors' names are separated by commas. If there are more than six authors/editors, after the first three names „et al.” should be written, and the others should be omitted. In the **title** capital letters are used only for the first letter of the first word in the title, and in the words that are commonly written with capital letters. When **page numbers** are included, identical initial digits should be omitted (e.g., 123-5 instead of 123-125). Each reference should end with a period, except when the reference ends with a URL.

In texts in the **English** language, when listing references published in other languages it is recommended to list the title in English (if it exists) or to translate it into English (in which case it should be put in square brackets), while at the end of the reference the original language is to be mentioned.

When listing papers which have been accepted but not yet published, „In press” should be added at the end. Authors should obtain written permission when citing such a paper, as well as confirmation that the paper has been accepted for publication.

Journal articles

Journal titles should be listed by their usual abbreviations (*NLM Title Abbreviation*), which can be found in the *National Library of Medicine* catalogue (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>). Publishers of journals are not to be listed. It is obligatory to include the year of publication, volume, and page numbers. If the journal carries continuous pagination, the month and issue along with the parentheses may be omitted.

Article from a journal, more than six authors:

1. Ćurković B, Babić-Naglić Đ, Morović-Vergles J, et al. Proposal for biologic drugs therapy in rheumatoid arthritis. *Reumatizam*. 2010;57(1):29-35. Croatian.

Article from a journal, continuous pagination:

2. Ritchlin CT. From skin to bone: translational perspectives on psoriatic disease. *J Rheumatol*. 2008;35:1434-7.

Article from a supplement:

3. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl 2):ii14-7.

Books

It is obligatory to include the place of publication, publisher, and year of publication. Page numbers are to be included only when a part of the book is cited.

Book (authors):

4. Walker JM, Helewa A. Physical rehabilitation in arthritis. 2nd ed. St. Louis: Saunders; 2004.

Book (editors):

5. Isenberg DA, Maddison PJ, Woo P, Glass D, Breedveld FC, editors. Oxford textbook of rheumatology. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2004.

Chapter in a book:

6. Vasey FB, Espinoza LR. Psoriatic arthritis. In: Calin A, editor. Spondyloarthropathies. Orlando: Grune and Stratton; 1984. p. 151-85.

Conference proceedings

If the conference paper was published in a journal or a supplement, the instructions for journals and supplements should be followed. If the conference paper was published in a book, after the book's title the words „Proceedings of” followed by the conference name, date(s), place, and country are to be added.

Conference paper, published in a supplement:

7. Matucci Cerinic M, Pignone A. The early diagnosis of rheumatoid arthritis (RA). *Reumatizam*. 1997;44(Suppl):1.

Conference paper, published in a book:

8. Babić-Naglić Đ. Physical activity and exercises. In: Ivanišević G, editor. [Thalassotherapy, kinesitherapy and aromatherapy in Croatia]. Proceedings of the 14th Lošinj School of Natural Remedies; 2013 Sep 6-7; Veli Lošinj, Croatia. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor; 2013. p. 49-55. Croatian.

Conference proceedings (book):

9. Gordon DA, editor. Immune reactions and experimental models in rheumatic diseases. Proceedings of the Fourth Canadian Conference on Research in the Rheumatic Diseases; 1970 Oct 15-17; Toronto, Canada. Toronto: University of Toronto Press; 1972.

Web publications

References of web publications should contain the date of access and URL, except when the publication has a DOI.

Article from a journal on the Internet:

10. Mak A, Kow NY. The pathology of T cells in systemic lupus erythematosus. *J Immunol Res* [Internet]. 2014 [cited 2014 May 25];2014:419029. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4017881>

Article from a journal on the Internet, contains DOI:

11. Vivar N, Van Vollenhoven RF. Advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *F1000Prime Rep*. 2014 May

6;6:31. doi: 10.12703/P6-31. PubMed PMID: 24860653; PubMed Central PMCID: PMC4017904.

Book/monograph on the Internet:

12. Chen Q, editor. Osteoarthritis - diagnosis, treatment and surgery [Internet]. Rijeka: InTech; 2012 [cited 2013 Oct 8]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/osteoarthritis-diagnosis-treatment-and-surgery>

Web page:

13. Croatian Society for Rheumatology [Internet]. Zagreb: Croatian Society for Rheumatology of the CMA; c2014 [cited 2014 Apr 1]. Available from: <http://www.reumatologija.org/engPocetna.aspx>

REVIEW PROCESS

The review process is conducted anonymously. Each paper is reviewed by two reviewers, and a copy of their evaluation is sent anonymously to the author. When producing the final version of the paper, the author should take into consideration the reviewers' assessment or explain his/her standpoint based on fact.

The editorial board reserves the right to adapt the style of each paper to certain standards of uniformity.

LAST UPDATE

15 July 2014

Ivan Krečak¹
Sandra Bašić-Kinda²
Snježana Dotlić³
Miroslav Mayer⁴

¹Odjel interne medicine
Opća bolnica Šibensko-kninske županije
Šibenik • Hrvatska

²Zavod za hematologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

³Klinički zavod za patologiju i citologiju
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

⁴Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

Prikaz bolesnice s multicentričnom plućnom Castlemanovom bolešću

The patient with multicentric pulmonary Castleman's disease - a case report

Castlemanova bolest heterogena je skupina benignih nodalnih i ektranodalnih limfoproliferativnih poremećaja koja je u određenoj populaciji bolesnika udružena s infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV) i/ili humanim herpes virusom 8 (HHV-8). Karakterizira je limfadenopatija povremeno povezana sa sistemskim manifestacijama. Postoje dva klinička oblika: unicentrični (UCD), koji karakterizira limfoproliferativni proces samo jedne lokalizacije i multicentrični (MCD), koji je povezan s generaliziranom limfadenopatijom i agresivnijom kliničkom slikom. Tri su histološke varijante; hijalino-vaskularna, plazmastanična i miješana. Prognostički i histološki razlikuje se od malignih limfoproliferativnih bolesti. Zlatni standard za dijagnostiku jest patohistološka analiza limfnog čvora. Liječenje uključuje kiruršku eksciziju zahvaćenog limfnog čvora u unicentričnoj bolesti, dok je imunoterapija (anti IL-6, anti CD20) osnovni modalitet liječenja u multicentričnoj bolesti.

Prikazujemo 26-godišnju bolesnicu s kroničnim kašljem, povremenim supfebrilitetima, ubrzanom sedimentacijom (do 102 mm/h), poliklonskom hipergamaglobuli-

nemijom (do 37 g/L) i na klasičnom radiogramu opisanim infiltratom lijevog plućnog krila. Fizikalni status bio je uredan. U nekoliko navrata liječena je antibiotskom terapijom pod sumnjom na pneumoniju. S obzirom na radiološku refraktornost infiltrata te poslije pojavu novog infiltrata desnog plućnog krila, napravljen je MSCCT toraksa koji je prikazao obostrane kronične konsolidate plućnog parenhima. Imunološki testovi bili su uredni, uključujući serologiju na HIV. Sputum na bacile tuberkuloze opetovano je bio negativan. Prema nalazu PET-CT-a, koji je uputio na pojačani metabolizam 18-fluorodeoksiglukoze u konsolidatima oba plućna krila, pristupilo se otvorenoj biopsiji pluća. Patohistološki nalaz plućevine ukazao je na folikularnu hiperplaziju limfnog čvora sa znakovima kastlemanizacije (interfolikularno krvne žile s gustim hijalnim vezivom uz nakupine poliklonalnih plazma stanica), nalaz koji odgovara miješanoj hijalino-vaskularnoj i plazmastaničnoj varijanti. Tijekom kontrola pacijentica je bila bez progresije bolesti. Razmatra se liječenje biološkom terapijom.

Ključne riječi: multicentrična Castlemanova bolest; prikaz bolesnice