



Časopis Hrvatskoga reumatološkog društva  
Hrvatskoga liječničkog zbora

# REUMATIZAM

Volumen 63

Broj 2

Godina 2016.



UDK 616-002.77  
ISSN 0374-1338 (Tisak)  
ISSN 2459-6159 (Online)



# REUMATIZAM

Časopis Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a

Volumen 63, broj 2, 2016

*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

*Urednica / Editor*

Nadica Laktašić-Žerjavić

*Tajnica / 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 / Croatian language editing*

Branko Erdeljac

*Lektor za engleski jezik / English language editing*

Aleksandra Žmegač Horvat

*Rješenje naslovne stranice / Front page design*

Zvonimir Barišić

*Korektor / Proofreader*

Danka Starčević

*Grafički dizajn i slog / Graphic design and typesetting*

Gredice, Zagreb

*Tisak / Printing*

Printera, Sveta Nedelja

*Naklada / Circulation*

400

Tiskanje dovršeno u siječnju 2017.



# SADRŽAJ / CONTENT

## ORIGINALNI ZNANSTVENI RAD

### ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLE

#### Elektrostimulacija vagalnog živca u liječenju bolesnika s reumatoidnim artritismom – rezultati Hrvatskog centra do 84. dana u sklopu međunarodnog pilot-istraživanja

Vagal nerve stimulation in the treatment of patients with rheumatoid arthritis  
– results through day 84 obtained at the Croatian center of an international pilot study

*Ines Doko, Simeon Grazio, Frane Grubišić, Ralph Zitnik* ..... 1

## PROFESSIONAL PAPER

### STRUČNI RAD

#### Effect of disease-modifying antirheumatic drugs on the values of apolipoprotein A-1 and acute phase reactants in patients with active rheumatoid arthritis

Učinak antireumatika koji mijenjaju tijek bolesti  
na vrijednosti apolipoproteina A-1 i reaktanata akutne faze  
u bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritismom

*Husni Ismaili, Suada Mulić-Bačić, Necmedin Karemani, Nikola Orovčanec* ..... 9

## PRIKAZ BOLESNIKA

### CASE REPORT

#### Infarkt miokarda kao posljedica preboljeloga nodoznog poliarteritisa – prikaz bolesnika

Myocardial infarction as a consequence of childhood polyarteritis nodosa  
– case report

*Viktorija Ana Buljević, Matias Trbušić, Diana Delić-Brkljačić, Ivan Malčić* ..... 15

## PRELIMINARY REPORT

### PRELIMINARNO IZVJEŠĆE

#### Pericardial features of in-hospital rheumatology patients: an observational study

Obilježja perikarda u hospitaliziranih reumatoloških bolesnika:  
opservacijska studija

*Aurora Bakalli, Mjellma Rexhepi, Blerta Rexhepi, Dardan Koçinaj* ..... 21

<b>NOVOSTI IZ STRUČNE LITERATURE</b> <i>NEWS FROM THE LITERATURE</i> .....	26
<b>NOVOSTI</b> <i>NEWS</i> .....	30
<b>OSOBNJE VIJESTI</b> <i>PERSONAL NEWS</i> .....	54
<b>UPUTE AUTORIMA</b> <i>INSTRUCTIONS FOR AUTHORS</i> .....	55

# ELEKTROSTIMULACIJA VAGALNOG ŽIVCA U LIJEČENJU BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM – REZULTATI HRVATSKOG CENTRA DO 84. DANA U SKLOPU MEĐUNARODNOG PILOT-ISTRAŽIVANJA

## VAGAL NERVE STIMULATION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS – RESULTS THROUGH DAY 84 OBTAINED AT THE CROATIAN CENTER OF AN INTERNATIONAL PILOT STUDY

Ines Doko<sup>1</sup>, Simeon Grazio<sup>1</sup>, Frane Grubišić<sup>1</sup>, Ralph Zitnik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, Zagreb

<sup>2</sup>SetPoint Medical, 27441 Tournay Road Valencia, CA 91355, United States

Adresa za dopisivanje:

**Ines Doko, dr. med.**

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta u Zagrebu

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

Vinogradska 29, 10000 Zagreb, Hrvatska;

Tel.: +385-1-3787-248; Faks: +385-1-3787-395;

E-mail: inesdoko@yahoo.com

Primljeno: 19. 1. 2016.

Prihvaćeno: 21. 9. 2016.

### SAŽETAK

Uvod. Električna stimulacija vagusa pokazala se učinkovitom u različitim upalnim stanjima na životinjskim modelima. Cilj je bio prikazati učinak neurostimulacije vagalnog živca na kliničke i laboratorijske pokazatelje u dva bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritismom (RA) i nedostatnim odgovorom na metotreksat.

Ispitanici i metode. Istraživanje je provedeno u sklopu međunarodne pilot-studije. Bolesnicima je ugrađen sustav Cyberonics za električnu stimulaciju vagusa. Nakon prve unutarbolničke stimulacije bolesnici su započeli sa stimuliranjem kod kuće do dana 42. kada je uređaj deaktiviran. Na dan 56. stimulacije su nastavljene. Evaluirani su ovi parametri: broj bolnih zglobova, broj otečenih zglobova, liječnikova (PGA) i bolesnikova (PtGA) globalna ocjena, jačina boli, aktivnost bolesti (DAS28), funkcionalna sposobnost (HAQ), serumska vrijednost CRP-a, kao i odgovor na terapiju prema EULAR-ovim kriterijima.

Rezultati. U oba je bolesnika od probirne vizite do dana 42. nastupilo poboljšanje u vrijednostima DAS28 (7,00 i 6,22 prema 4,03 i 2,13), PGA (70 i 53 prema 27 i 16), PtGA (48 i 43 prema 15 i 14), broja bolnih zglobova (26 i 28 prema 4 i 0) i broja otečenih zglobova (24 i 14 prema 8 i 2), jačine boli (72 i 87 prema 21 i 7), vrijednosti HAQ-a (2,25 i 2,25 prema 1,5 i 1,375) te razine CRP-a (23,8 i 5,58 prema 13 i 4,61). Nakon isključenja uređaja došlo je do pogoršanja DAS28 i VAS-a boli u oba pacijenta.

Zaključak. Vagalna neuralna stimulacija u liječenju bolesnika s aktivnim RA i nedostatnim odgovorom na terapiju metotreksatom učinkovita je u smanjenju kliničkih simptoma i pokazatelja upale. Naši su rezultati u skladu s rezultatima dobivenim i u drugim centrima. Potrebna su istraživanja na većem broju ispitanika da bi se bolje ocijenio učinak ovoga novog pristupa liječenju bolesnika s reumatoidnim artritismom.

**KLJUČNE RIJEČI:** Reumatoidni artritis – dijagnoza, patofiziologija, liječenje; Stimulacija vagusa – metode; Indeks težine bolesti; C-reaktivni protein – analiza; Ishod liječenja; Pilot-istraživanja

**ABSTRACT**

**Objective.** Electrical stimulation of the vagus has proven effective in various inflammatory conditions in animal models. The aim of this study is to show the effect of vagal nerve neurostimulation on clinical and laboratory parameters in two patients with active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to methotrexate.

**Patients and methods.** The research was conducted as part of an international pilot study. Patients were implanted with the Cyberonics system for electrical stimulation of the vagus. After an initial in-clinic stimulation, the patients performed the stimulations at home for 42 days, when the device was inactivated. On day 56 the stimulations were reinitiated. The following parameters were evaluated: tender and swollen joint count, physician's (PGA) and patient's (PtGA) global score, intensity of pain, disease activity (DAS28), functional ability (HAQ), serum CRP level, and EULAR response.

**Results.** In the period from the screening visit to the day 42 visit, both patients experienced an improvement of DAS28 (7.00 and 6.22 vs. 4.03 and 2.13), PGA (70 and 53 vs. 27 and 16), PtGA (48 and 43 vs. 15 and 14), tender joint count (26 and 28 vs. 4 and 0), swollen joint count (24 and 14 vs. 8 and 2), intensity of pain (72 and 87 vs. 21 and 7), HAQ score (2.25 and 2.25 vs. 1.5 and 1.375), and CRP levels (23.8 and 5.58 vs. 13 and 4.61). After the device deactivation, DAS28 and VAS pain worsened in both patients.

**Conclusion.** Vagal neural stimulation in the treatment of patients with active RA and an inadequate response to methotrexate is effective in reducing clinical symptoms and parameters of inflammation. Our results are in accordance with the results obtained in other centers. Research on a larger number of subjects is necessary for a better evaluation of the effect of this new approach to the treatment of patients with rheumatoid arthritis.

**KEYWORDS:** Arthritis, reumatoid – diagnosis, physiopathology, therapy; Vagus nerve stimulation – methods; Severity of illness index; C-reactive protein – analysis; Treatment outcome; Pilot projects

**Uvod**

Unatoč brojnim mogućnostima liječenja bolesnika s reumatoidnim artritisom, koje uključuju i nove lijekove kao što su tzv. biološki lijekovi (npr. inhibitori čimbenika tumorske nekroze-alfa – TNF- $\alpha$  ili inhibitori interleukina 6) u nekih bolesnika nije moguća odgovarajuća kontrola bolesti pa postoji potreba za razvojem i primjenom novih metoda (1). Vagalni živac posreduje u „upalnom refleksu”, mehanizmu kojim središnji živčani sustav (SŽS) regulira stečenu i prirodenu imunost (2). Eferentna grana ovog refleksa, tzv. kolinergički protuupalni put (engl. *cholinergic anti-inflammatory pathway* – CAP), djeluje inhibitorno smanjujući otpuštanje medijatora upale. Refleks djeluje kao fiziološki regulator upale odgovarajući na ozljede, patogene i druge izvanjske prijetnje s odgovarajućim stupnjem aktivacije imunskog sustava (3). Stimulacija CAP-a, isporučena električnim VNS-om (engl. *vagus nerve stimulation*, vagalna neuralna stimulacija) pokazala se učinkovitom u raznim modelima akutnih i kroničnih upalnih bolesti, uključujući akutne ozljede pluća, gušterače, infarkt miokarda, ishemijsko-reperfuzijske ozljede, akutni peritonitis i hemoragični šok, što upućuje na moguću korist te metode i u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima (4, 5). Opravdanje za liječenje reumatoidnog artritisa izravnom stimulacijom vagalnog živca podupiru istraživanja provedena na glodavcima s artritisom potaknutim kolagenom (engl. *collagen induced arthritis* – CIA) (6). Te su studije pokazale da VNS može smanjiti migraciju upalnih stanica na mjesto upale, što je biološki učinak, važan i u suzbijanju upale u zglobovima zahvaćenima reumatoidnim artritisom.

Cilj je ovog istraživanja prikazati učinak neurostimulacije vagalnog živca na kliničke i laboratorijske pokazatelje aktivnosti bolesti u dva bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom (RA) i nedostatnim odgovorom na metotretksat, što je provedeno u sklopu prve takve studije u svijetu na ljudima, odnosno bolesnicima.

**Ispitanici i metode**

Za stimulaciju živca vagusa upotrijebljen je terapijski sustav Cyberonics VNS, koji se sastoji od implantiranoga VNS-terapijskoga generatora, vodiča i vanjskoga programskog sustava (za promjenu postavki stimulacije). Baterijski pulsni generator daje električne signale vagalnom živcu, a smješten je u hermetički zatvorenom titanskom kućištu. Električni signali prenose se iz pulsnooga generatora na nervus vagus putem vodiča, koji zajedno s pulsним generatorom čini implantabilni dio VNS-terapijskog sustava. Vanjski sustav za programiranje uključuje palicu za programiranje, programsku potporu i kompatibilno računalo. Programska potpora (tzv. softver) omogućuje liječniku da postavljanjem programske palice iznad pulsnooga generatora očitava i mijenja postavke uređaja (slika 1.). Sustav Cyberonics VNS odobren je za medicinski refraktorne epilepsije u Europi od 1994., a u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD-u) od 1997. U SAD-u sadašnje odobrene indikacije za uređaj uključuju epilepsiju i depresiju s neadekvatnim odgovorom na četiri ili više lijekova za liječenje depresije. Uporaba uređaja kontraindicirana je u pacijenata kojima je učinjena jednostrana ili obostrana cervikalna vagotomija. Za bolesnike s ugrađenim VNS-sustavom kontraindicirano je provo-





SLIKA 1. Vanjski dio terapijskog sustava VNS  
FIGURE 1. External part of the VNS therapeutic system

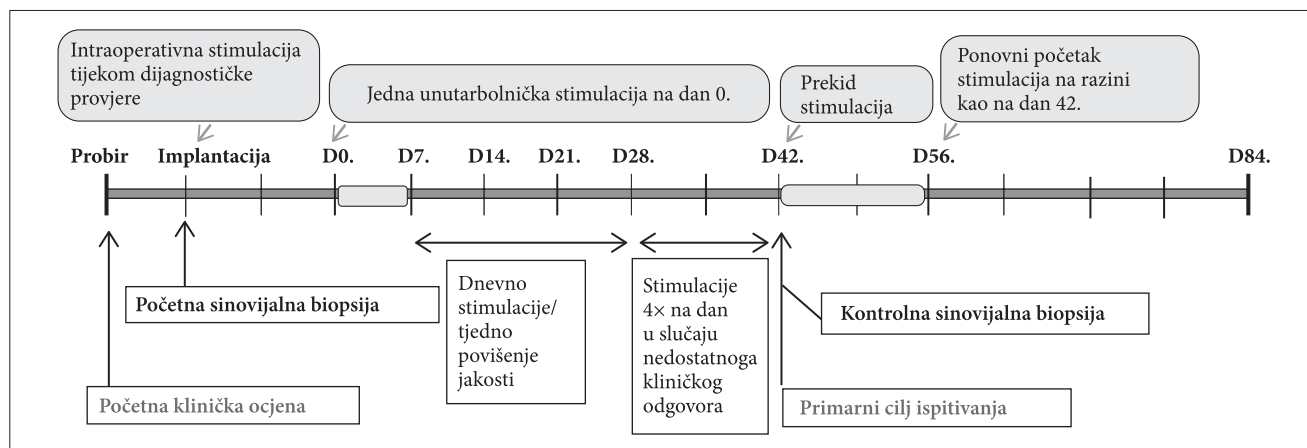
đenje dijatermije (kratkovalne, mikrovalne) i terapijskog ultrazvuka. Postoje određena ograničenja za vrste magnetske rezonancije koje se mogu primijeniti u bolesnika s Cyberonics VNS-implantatom u smislu da se postupci koji sadržavaju radiofrekventnu zavojnicu za cijelo tijelo ne bi trebali primjenjivati u bolesnika s ovim implantatom.

U sklopu otvorene međunarodne multicentrične studije od 8 bolesnika, dvoje bolesnika (žena – ispitanik 1 i muškarac – ispitanik 2) bilo je u Klinici za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu. Uključeni su bolesnici s aktivnim reumatoidnim artritisom ( $\geq 4$  bolna i 4 otečena zglobova prema zbroju 28 zglobova, CRP (C-reaktivni protein) od najmanje 7 mg/L), unatoč stabilnoj dozi metotreksata. Bolesnici koji su prekinuli terapiju TNF-antagonistima zbog pitanja sigurnosti ili tolerancije također su mogli biti uključeni u studiju. Uključni i isključni kriteriji prikazani su u tablici 1. Uz prethodno dopuštenje medicinskog monitora u studiju je uključena bolesnica sa serumskom razinom CRP-a nižom od 7 mg/L, ali uz druge izražene pokazatelje aktivnosti bolesti. Nakon bazičnoga probirnog posjeta bolesnicima je kirurškim zahvatom ugrađen sustav Cyberonics VNS za električnu stimulaciju n. vagusa (pulsni generator potkožno, u područje pektoralne regije, a vodič do anterolateralne regije vrata kuda prolazi n. vagus). Nakon implantacije i prije otpusta iz bolnice uređaj je postavljen u neaktivno stanje tijekom sljedećih 14 dana kako bi se bolesnik oporavio od operacije. Oboje bolesnika pristalo je na sinovijalnu biopsiju koja je učinjena tijekom implantacije uređaja. Prva je stimulacija učinjena tijekom standardne intraoperativne provjere sustava. Na dan 0. (nulti) (2 tjedna nakon implantacije) bolesnici su pozvani u Kliniku gdje je izvršena prva unutarbolnička stimulacija. Nakon kliničke procjene i uzimanja krvi za osnovnu laboratorijsku

TABLICA 1. Kriteriji uključenja u studiju i isključenja iz nje  
TABLE 1. Study inclusion and exclusion criteria

Kriteriji uključenja	Kriteriji isključenja
Reumatoidni artritis u trajanju od najmanje šest mjeseci prema definiciji ACR/EULAR-ovih kriterija iz 2010.	Povijest unilateralne ili bilateralne vagotomije
Muškarci ili žene, dob 18 – 75 godina	Epizode ponavljane vazovagalne sinkope
Funkcionalni stadij I, II ili III prema revidiranim kriterijima ACR-a iz 1991.	Apneja u spavanju
Aktivna bolest – najmanje 4 bolna i otečena zglobova; CRP > 7 mg/L, unatoč najmanje 3 mjeseca uzimanja metotreksata oralno u dozi do 25 mg na tjedan	Povijest poremećaja srčanog ritma ili abnormalnosti AV provođenja
Prethodni TNF-antagonisti dopušteni, ali neuspjeh zbog sigurnosti, podnošljivosti, odnosno problema pristupa, a ne zbog nedostatka učinkovitosti	Znatne disfunkcije ždrijela ili problemi s gutanjem
	Klinički znatno oštećenje glasnica ili promuklost
	Ugrađeni električki aktivni medicinski uređaji (npr. srčani elektrostimulator – <i>pacemaker</i> )
	Nekontrolirana astma ili KOPB, ili druge bolesti koje uzrokuju klinički znatnu dispneju u vrijeme pregleda
	Intraartikularni ili parenteralni kortikosteroidi u 3 mjeseca nakon uključenja
	Aktivni peptički ulkus

analizu i analizu serumskih biomarkera bolesnici su primili jednu stimulaciju u trajanju od 60 sekunda (s), frekvencije 10 Hz, trajanja impulsa od 250 mikrosekunda, a izlazne struje u jačini koja je utvrđena kao maksimalno podnošljiva, između najmanje 0,25 mA do najviše 2,0 mA. Kontrolne vizite u Klinici provedene su na dane 1. i 4. radi procjene serumskih biomarkera, a na dan 7. bolesnici su dobili još jednu stimulaciju u trajanju od 60 sekunda i bili su poučeni o uporabi magneta za aktivaciju uređaja kako bi nakon toga mogli sami provoditi elektrostimulaciju kod kuće, jedanput na dan. Prilikom toga i idućeg posjeta nastojala se povećati isporučena izlazna struja na maksimalno tolerantnu razinu. Kod ispitanika 1 uspostavljena je jačina izlazne struje od 0,75 mA, a kod ispitanika 2 od 1,00 mA. Ispitanici su dolazili u Kliniku na dan 14., 21. i 28. radi praćenja, a prilikom svakog posjeta evaluirani su broj bolnih i otečenih zglobova, liječnikova globalna ocjena (engl. *physician's global assessment* – PGA), bolesnikova globalna ocjena (engl. *patient's glo-*



SLIKA 2. Dijagram tijeka istraživanja

FIGURE 2. Study flowchart

bal assessment – PtGA) i jačina boli (sve troje mjereno na horizontalnoj vizualno-analognj skali – VAS). Osim toga mjerena je i aktivnost bolesti primjenom složenog indeksa *Disease activity score 28 – DAS28*, koji se temelji na broju bolnih i otečenih zglobova (28 zglobova: ramena, laktovi, ručni zglobovi, metakarpofalangealni zglobovi, proksimalni interfalangealni zglobovi, koljena; obostrano), globalne bolesnikove ocjene i razine serumskog CRP-a (7), funkcija, primjenom strukturiranog upitnika *Health assessment questionnaire – HAQ* (8), dok je kao laboratorijski parametar akutne upale mjereno serumski C-reaktivni protein – CRP. Kao mjera odgovora na terapiju primijenjeni su kriteriji prema EULAR-u (*The European League Against Rheumatism*) (9). Razina biomarkera, uključujući razinu serumskih citokina, oslobađanje TNF- $\alpha$  (čimbenika tumorske nekroze) inducirano bakterijskim lipopolisaharidima te *Fluorescence-Activated Cell Sorter – FACS* cirkulirajućih staničnih markera također su provedeni u nekoliko vremenskih točaka. Budući da do trenutka pisanja ovog rada nisu pristigli rezultati navedenih pretraga, kao ni procjena ekspresije citokina i citokinskih gena na sinovijalnoj ovojnici koljena, prikazujemo rezultate koji se odnose na kliničku ocjenu stanja bolesnika i kretanje osnovnih laboratorijskih pokazatelja aktivnosti bolesti. Odgovor prema EULAR-ovim kriterijima evaluiran je na dan 28. Budući da je oboje ispitanika postiglo umjeren ili dobar klinički odgovor prema EULAR-ovim kriterijima, broj dnevnih stimulacija nije povećavan. Tretman je nastavljen do evaluacije na dan 42., što je bio primarni cilj studije. Na dan 42. uređaj je deaktiviran na 14 dana. Također, na dan 42. ponovo je učinjena sinovijalna biopsija koljena u ispitanika 1, dok ispitanik 2 nije pristao na navedeni zahvat. Nakon perioda deaktivacije u trajanju od 2 tjedna, na dan 56., nakon kliničke procjene i vađenja krvi za određivanje razine biomarkera, uređaj je ponovo aktiviran i stimulacije su nastavljene s

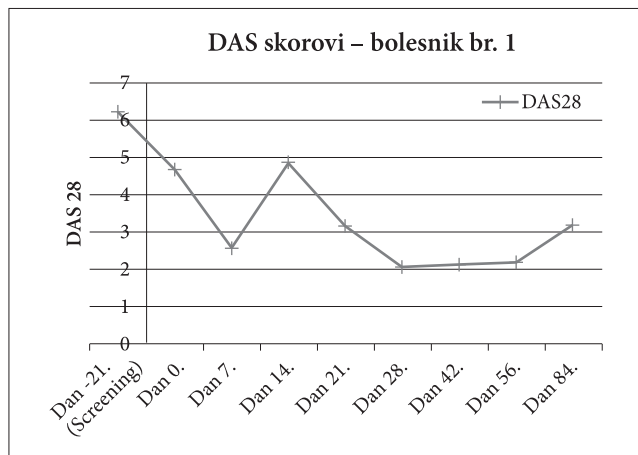
postavkama koje je bolesnik imao na dan 42. te održavane do dana 84. studije. Shema protokola istraživanja prikazana je na slici 2.

## Rezultati

U oboje naših bolesnika od probirne je vizite do dana 42. stimulacija n. vagusa rezultirala pozitivnim učinkom glede ovih parametara: DAS28 (7,00 i 6,22 prema 4,03 i 2,13) (slike 3. i 4.), kao i PGA (70 i 53 prema 27 i 16), PtGA (48 i 43 prema 15 i 14), broja bolnih (26 i 28 prema 4 i 0) i broja otečenih zglobova (24 i 14 prema 8 i 2), jačine boli (72 i 87 prema 21 i 7) (slike 7. i 8.), vrijednosti HAQ-a (2,25 i 2,25 prema 1,5 i 1,375) te razine CRP-a (23,8 i 5,58 prema 13 i 4,61) (slike 5. i 6.). 14 dana nakon inaktivacije uređaja, na dan 56., u oboje ispitanika došlo je do pogoršanja razine CRP-a (13–16,3; 4,61–5,33) (slike 5. i 6.), DAS28 (4,03–5,04; 2,13–2,18) (slike 3. i 4.) i VAS-a boli (21–73; 7–19) (slike 7. i 8.). Nakon ponovnog uključivanja uređaja i nastavka stimulacije, na dan 84., u ispitanika 2 došlo je do pada vrijednosti DAS28 (5,04–4,58) (slika 4.) i VAS-a boli (73–28) (slika 8.), dok je u ispitanika 1 nastavljen rast vrijednosti DAS28 (2,18–3,19) (slika 3.) i VAS-a boli (19–29) (slika 7.). Rezultati svih promatranih parametara za oboje ispitanika prikazani su u tablicama 2. i 3.

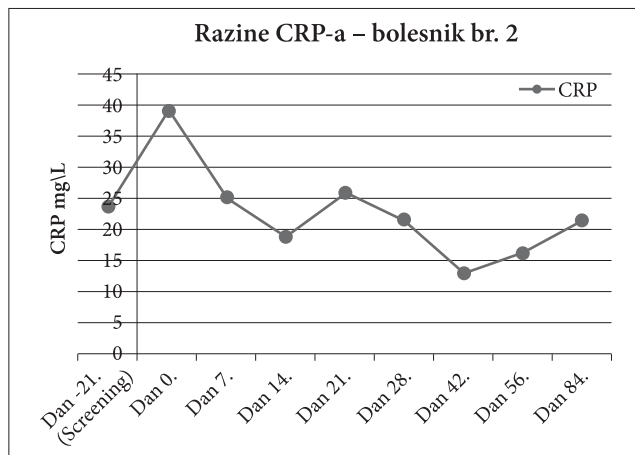
## Rasprava

Optimalna skrb za bolesnika s reumatoidnim artritisom sastoji se od integriranog pristupa koji uključuje niz farmakoloških i nefarmakoloških metoda liječenja, a žarište je na ranom otkrivanju i liječenju prema načelu *treat-to-target – T2T* (liječenje prema cilju) radi postizanja remisije (10–12). Farmakološka terapija bolesnika s reumatoidnim artritisom obuhvaća više razreda lijekova, uključujući nesteroidne antireumatike – NSAR, lijekove koji mijenjaju tijek bolesti (*Dis-*



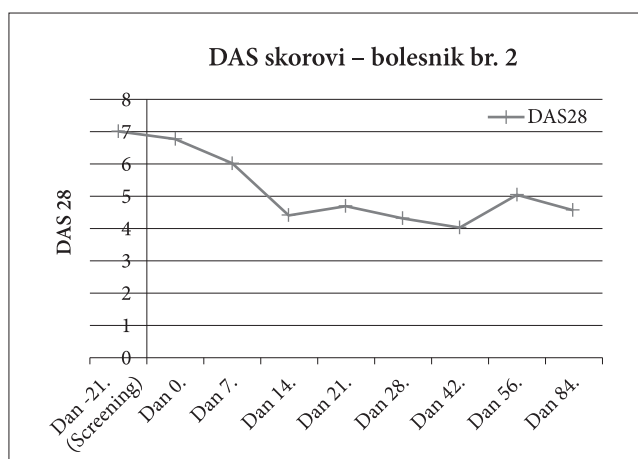
SLIKA 3. Vrijednosti DAS28 tijekom 84 dana studije – ispitanik br. 1

FIGURE 3. DAS28 scores throughout 84 study days – subject No. 1



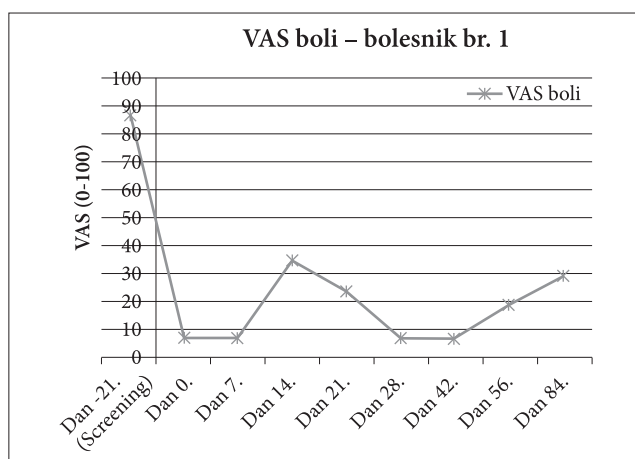
SLIKA 6. Razine CRP-a u serumu tijekom 84 dana studije – ispitanik br. 2

FIGURE 6. Serum CRP levels throughout 84 study days – subject No. 2



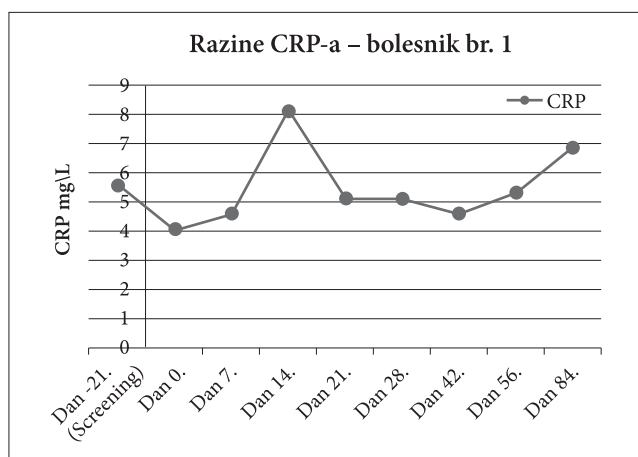
SLIKA 4. Vrijednosti DAS28 tijekom 84 dana studije – ispitanik br. 2

FIGURE 4. DAS28 scores throughout 84 study days – subject No. 2



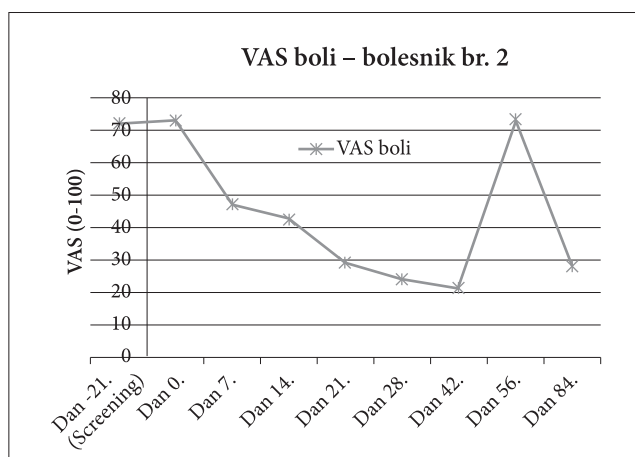
SLIKA 7. Jačina boli (na vizualno-analognj ljestvici) tijekom 84 dana studije – ispitanik br. 1

FIGURE 7. Pain intensity (on visual analogue scale) throughout 84 study days – subject No. 1



SLIKA 5. Razine CRP-a u serumu tijekom 84 dana studije – ispitanik br. 1

FIGURE 5. Serum CRP levels throughout 84 study days – subject No. 1



SLIKA 8. Jačina boli (na vizualno-analognj ljestvici) tijekom 84 dana studije – ispitanik br. 2

FIGURE 8. Pain intensity (on visual analogue scale) throughout 84 study days – subject No. 2

TABLICA 2. Vrijednosti promatranih parametara tijekom prva 84 dana studije – bolesnik br. 1

TABLE 2. Parameters of interest throughout first 84 study days – subject No. 1

	Dan -21. (probir)	Dan -14. (implantacija)	Dan 0.	Dan 1.	Dan 4.	Dan 7.	Dan 14.	Dan 21.	Dan 28.	Dan 42.	Dan 56.	Dan 84.
PGA	53	53	40	35	35	10	32	11	7	16	12	22
PtGA	43	43	10	9	36	7	45	10	5	14	13	29
TJC	28	28	13			0	8	1	0	0	0	1
SJC	14	14	12			11	10	9	2	2	2	4
VAS boli	87		7	7	17	7	35	24	7	7	19	29
CRP	5,58		4,1			4,6	8,12	5,15	5,13	4,61	5,33	6,87
DAS28	6,22		4,67			2,57	4,85	3,15	2,07	2,13	2,18	3,19
HAQ	2,25		1,5			1,25	1,625	1,75	1	1,375	1,125	1,625
EuroQol			90			92				90	92	26

Legenda: PGA – physician's global assessment (liječnikova globalna ocjena), PtGA – patient's global assessment (bolesnikova globalna ocjena), TJC – tender joint count (broj bolnih zglobova), SJC – swollen joint count (broj otečenih zglobova), VAS boli – vizualno-analogni skala boli, CRP – C-reaktivni protein, DAS28 – Disease activity score 28, HAQ – Health assessment questionnaire, EuroQol – European quality of life questionnaire

TABLICA 3. Vrijednosti promatranih parametara tijekom prva 84 dana studije – bolesnik br. 2

TABLE 2. Parameters of interest throughout first 84 study days – subject No. 2

	Dan -21. (probir)	Dan -14. (implantacija)	Dan 0.	Dan 1.	Dan 4.	Dan 7.	Dan 14.	Dan 21.	Dan 28.	Dan 42.	Dan 56.	Dan 84.
PGA	70	85	55	56	51	59	33	20	25	27	38	32
PtGA	48	67	66	60	39	47	32	16	15	15	61	23
TJC	26		16			13	3	6	4	4	4	5
SJC	24		22			19	12	12	11	8	15	11
VAS boli	72	100	73	77	51	47	43	29	24	21	73	28
CRP	23,8		39,2			25,2	18,9	25,9	21,5	13	16,3	21,4
DAS28	7		6,77			6,03	4,41	4,7	4,33	4,03	5,04	4,58
HAQ	2,25		2,375			2	1,25	1,25	1,75	1,5	1,75	1,875
EuroQol			50			50				35	35	60

Legenda: PGA – physician's global assessment (liječnikova globalna ocjena), PtGA – patient's global assessment (bolesnikova globalna ocjena), TJC – tender joint count (broj bolnih zglobova), SJC – swollen joint count (broj otečenih zglobova), VAS boli – vizualno-analogni skala boli, CRP – C-reaktivni protein, DAS28 – Disease activity score 28, HAQ – Health assessment questionnaire, EuroQol – European quality of life questionnaire

ase-modifying antirheumatic drugs – DMARDs), imunosupresive, glukokortikoide i tzv. biološke lijekove. Primjena tih lijekova povezana je s mogućnošću pojave različitih nuspojava, od kojih neke mogu biti teške i nalažu prekid terapije (13–15). Osim toga u nekih se bolesnika s reumatoidnim artritisom unatoč primjeni različitih lijekova ne može postići kontrola bolesti. Stoga je logično istražiti nove mogućnosti liječenja tih bolesnika, što je provedeno u ovom pilot-ispitivanju.

S obzirom na rezultate evaluiranih parametara u naših dvoje bolesnika, ispitanik 2 pokazao je dobar, a ispitanik 1 umjeren terapijski odgovor prema EULAR-ovim kriterijima. Nakon isključenja uređaja došlo je do pogoršanja DAS28 i VAS-a boli u oboje bolesnika, da bi se nakon ponovnog uključivanja pogoršanje nastavilo u ispitanika 2, a kod ispitanika 1 došlo je do poboljšanja

u navedenim parametrima na dan 84. Naši su rezultati u skladu s onima sveukupnima u sklopu ove studije (16, 17). Sam postupak implantacije elektrostimulatora u oboje je bolesnika protekao bez većih komplikacija te su stimulacije dobro podnijeli. Kod ispitanika 1 zabilježena je povremena pojava glavobolje u frontalnoj regiji koja je spontano regresirala i nije nalažala daljnju kliničku obradu. Također, ispitanik 1 prijavljivao je povremeno „peckanje u području ožiljka”, što ubrajamo u nuspojave povezane sa samim postupkom implantacije uređaja. Inače, tijekom razdoblja obuhvaćenog ovim analizama, u cjelokupnom uzorku pacijenata uključenih u studiju, nije bilo teških nuspojava, kao ni štetnih događaja, odustajanja ili smrtnih slučajeva, a ukupno je prijavljena 21 nuspojava u 7 bolesnika i sve su bile blage ili umjerene težine. Nije bilo ni neželjenih pojava vezanih uza sam uređaj, dok su se nuspojave

povezane s postupkom implantacije dogodile u 3 bolesnika, i to najčešće tegobe opisane kao „suho grlo“, „promuklost“, „dispneja“, „tupost kože na vratu ispod čeljusti“. Kod naših bolesnika nisu zabilježeni poremećaji ritma ni rada srca. Unatoč dovoljno razjašnjenju kronotropnoj i dromotropnoj vagalnoj aktivnosti učinak stimulacije živaca na rad srca ostaje kontroverzan (18). U studijama centralne epilepsije i depresije nije pokazan jasan učinak na bazalnu brzinu otkucaja srca ili na razvoj bradiaritmija. Aritmije su rijetke, međutim, zabilježena je pojava simptomatskih bradiaritmija s kasnim početkom, kao i fibrilacije atrijske (19). Većina klinički značajnih smetnja ritma obično se javlja tijekom intraoperativnoga dijagnostičkog testiranja uređaja, odmah nakon što se on ugradi. Prolazna intraoperativna bradikardija i asistolija zabilježene su u 0,1 do 0,2% slučajeva (20). Smatra se da je ovaj fenomen precipitiran traumom u vrijeme izolacije i postavljanja vodiča, kao i učinkom opće anestezije. Upravo zbog toga kriteriji isključenja prema protokolu jesu bolesnici s bolestima provodnog sustava srca. Infekcije nakon implantacije u cijelom su uzorku studije zabilježene u 3 – 6% ispitanika (21). Uz profilaktičko perioperativno davanje antibiotika mogu se očekivati i stope u nižem rasponu od zabilježenih vrijednosti. Bolesnici mogu tražiti eksplantaciju u bilo koje vrijeme nakon toga. Eksplantacija može biti potrebna zbog infekcije, oštećenja ili kvara uređaja. Zbog vlaknaste inkapsulacije koja se obično javlja s vremenom, odstranjivanje elektrostimulatora povezano je s višim stopama oštećenja vagalnog živca nego implantacija. Literatura opisuje mnogo mogućih tehnika za eksplantaciju tih uređaja koje, međutim, mogu biti povezane s oštećenjem živaca i parezom glasnica (22). Učinak stimulacije n. vagusa na simptome i znakove bolesti te laboratorijske parametre u reumatoidnom artritisu nije do kraja istražen i to je predmet ovog istraživanja. Poznato je da je razumijevanje CAP-a počelo proučavanjem Tracyja i suradnika prije desetak godina. Oni su pokazali da se produkcija sistemskog, hepatičkog i spleničkog TNF- $\alpha$ , kao i klinički znakovi endotoksičnog šoka, pogoršavaju u štakora nakon vagotomije, a smanjuju nakon električne stimulacije cervikalnog dijela vagalnog živca (3, 23). Sve je veći broj dokaza da se i CAP može iskoristiti za smirivanje patološke upale, a na temelju *in vitro* pokusa zaključeno je da su ti učinci najveća posljedica direktnog djelovanja acetilkolina na specifične receptore na makrofagima (24). Neuron i imunostanice djeluju zajedno posredujući u upalnom refleksu. Naime, zbog upale na periferiji signali putuju aferentnim vlaknima n. vagusa do vagalnih jezgara u moždanom deblu, što povratno uzrokuje povećanu eferentnu vagalnu aktivnost. Eferentna vlakna n. vagusa tvore sinapsu na celijačnom gangliju i signali se dalje prenose putem spleničkog živca na T-stanice u slezeni,

koje zatim smanjuju oslobađanje medijatora upale iz makrofaga. Na taj način upalni refleks regulira fiziološki prikladnu razinu odgovora na upale, infekcije ili oštećenja tkiva, što je ujedno i osnova djelovanja neuralne električne stimulacije vagalnog živca. Pozitivna strana primjene stimulacije kolinergičkoga protuupalnog puta pomoću VNS-a jest da vrlo kratka epizoda elektrostimulacije rezultira produljenim biološkim učinkom. To su primijetili Huston i sur., koji su na animalnome modelu (štakor) s endotoksemijom isporučili jedan električni podražaj n. vagusa u trajanju od 30 sekunda i potom zabilježili smanjenu proizvodnju TNF- $\alpha$  u serumu i do 48 sati nakon toga. I u humanim *in vitro* pokusima na staničnim kulturama kratka stimulacija od nekoliko sekunda do nekoliko minuta proizvela je protuupalni učinak u trajanju od najmanje 24 sata (25). Ovaj produženi biološki učinak može smanjiti nuspojave.

Zaključno, u naših dvoje ispitanika s aktivnim reumatoidnim artritisom i nedostatnim odgovorom na terapiju metotreksatom neuralna stimulacija n. vagusa u liječenju bolesnika pokazala se učinkovitom u smanjenju kliničkih simptoma i pokazatelja upale. Prekid stimulacije bio je povezan s pojačanjem, a ponovno uključivanje sa smanjenjem aktivnosti bolesti. Naši su rezultati u skladu sa sveukupnim rezultatima prve takve studije u svijetu, dok će studija s većim brojem ispitanika omogućiti bolji uvid u vrijednost ovog oblika liječenja.

## Zahvala

Zahvaljujemo prof. dr. sc. Krešimiru Rotimu i njegovim suradnicima na ugradnji uređaja za električnu stimulaciju, kao i prof. dr. sc. Aljoši Matejčiću na kirurškom izuzimanju sinovijalnog tkiva iz koljena.

## IZJAVA O SUKOBU INTERESA:

Simeon Grazio i Ines Doko sudjelovali su u ispitivanju sponzoriranom od tvrtke SetPoint.

Ralph Zitnik zaposlenik je Set Pointa, tvrtke koja je sponzor ovog istraživanja.

Frane Grubišić nije u sukobu interesa u vezi s ovim radom.

## LITERATURA

1. Polido-Pereira J, Vieira-Sousa E, Fonseca JE. Rheumatoid arthritis: what is refractory disease and how to manage it? *Autoimmun Rev*. 2011;10(11):707–13.
2. Andersson U, Tracey K. Reflex principles of immunological homeostasis. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:313–35.
3. Tracey KJ. Reflex control of immunity. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(6):418–28.
4. Su X, Matthay MA, Malik AB i sur. Requisite role of the cholinergic  $\alpha$  7 nicotinic acetylcholine receptor pathway in suppressing gram-negative sepsis-induced acute lung inflammatory injury. *J Immunol*. 2010;184(1):401–10.

5. Zitnik RJ. Treatment of chronic inflammatory diseases with implantable medical devices. *Cleve Clin J Med*. 2011;78 (Suppl 1): S30–4.
6. Levine YA, Koopman FA, Faltys M i sur. Neurostimulation of the cholinergic anti-inflammatory pathway ameliorates disease in rat collagen-induced arthritis. *PLoS One*. 2014 Aug 11; 9(8):e104530. doi: 10.1371/journal.pone.0104530. eCollection 2014.
7. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. 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.
8. Pincus T, Summey JA, Soraci SA Jr, Wallston KA, Hummon NP. Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum*. 1983;26:1346–53.
9. Fransen J, van Riel PLCM. The disease activity score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S93–9.
10. 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.
11. Verstappen SM, Albada-Kuipers GA, Bijlsma JW i sur. A good response to early DMARD treatment of patients with rheumatoid arthritis in the first year predicts remission during follow up. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:38–43.
12. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS. 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.
13. Buchman AL. Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2001;33(4):289–94.
14. Babić-Naglić D, Anić B, Čikes N i sur. The proposal of the Croatian Society for Rheumatology for the treatment of adult rheumatoid arthritis patients with biologics, 2013. *Reumatizam*. 2013;60(1):47–51. [in Croatian]
15. Bulatović Čalasan M, van den Bosch OF, Creemers MC i sur. Prevalence of methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(6):R217.
16. Koopman F, Miljko S, Grazio S i sur. First-in-human study of vagus nerve stimulation for rheumatoid arthritis: clinical and biomarker results through day 84. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 (Suppl3):245.
17. Koopman FA, Miljko S, Grazio S i sur. Pilot study of stimulation of the cholinergic anti-inflammatory pathway with an implantable vagus nerve stimulation device in patients with rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology 76th Annual Meeting, Washington, 9. – 14. studenoga 2012, Abstract supplement *Arthritis Rheum* 2012:S195.
18. Zhang Y, Mazgalev T. Arrhythmias and vagal nerve stimulation. *Heart Fail Rev*. 2011;16(2):147–61.
19. Iriarte J, Urrestarazu E, Alegre M i sur. Late onset periodic asystolia during vagus nerve stimulation. *Epilepsia*. 2009;50 (4):928–32.
20. Asconapé JJ, Moore DD, Zipes DP, Hartman LM, Duffell WH Jr. Bradycardia and asystole with the use of vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: A rare complication of intraoperative device testing. *Epilepsia*. 1999;40(10):1452–4.
21. Ben-Menachem E. Vagus nerve stimulation, side effects, and long-term safety. *J Clin Neurophysiol*. 2001;18(5):415–8.
22. Ortler M, Unterhofer C, Dobesberger J, Haberlandt E, Trinka E. Complete removal of vagus nerve stimulator generator and electrodes. *J Neurosurg Pediatr*. 2010;5(2):191–4.
23. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M i sur. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*. 2000;405(6785):458–62.
24. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Anti-inflammatory properties of the vagus nerve: potential therapeutic implications of vagus nerve stimulation. *J Physiol*. 2016 Apr 5. doi: 10.1113/JP271539.
25. Huston JM, Gallowitsch-Puerta M, Ochani M i sur. Transcutaneous vagus nerve stimulation reduces serum high mobility group 1 levels and improves survival in murine sepsis. *Crit Care Med*. 2007;35(12):2762–8.

# EFFECT OF DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS ON THE VALUES OF APOLIPOPROTEIN A-1 AND ACUTE PHASE REACTANTS IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS

## UČINAK ANTIREUMATIKA KOJI MIJENJAJU TIJEK BOLESTI NA VRIJEDNOSTI APOLIPOPROTEINA A-1 I REAKTANATA AKUTNE FAZE U BOLESNIKA S AKTIVNIM REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Husni Ismaili<sup>1</sup>, Suada Mulić-Bačić<sup>2</sup>, Necmedin Karemani<sup>1</sup>, Nikola Orovčanec<sup>3</sup>

<sup>1</sup>University Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tetovo, Macedonia

<sup>2</sup>Department of Rheumatology, University Department of Internal Medicine, Clinical Medical Center Tuzla, Bosnia and Herzegovina

<sup>3</sup>Institute for Epidemiology, School of Medicine, Skopje, Macedonia

Corresponding author:  
Husni Ismaili, MD, PhD  
G. Petrov 16  
1200 Tetovo  
FYR Macedonia  
E-mail: ihysni@gmail.com

Received: 02. 11. 2015  
Accepted: 27. 10. 2016

### ABSTRACT

In this observational study we examined the impact of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) on the disease activity as well as the values of acute phase reactants and the apolipoprotein A1 (Apo A1) in patients with active rheumatoid arthritis (RA). Eighty patients with active RA and newly discovered RA patients who meet the American Rheumatology Association (ARA) 1987 revised criteria were treated with disease modifying anti-rheumatic drugs – DMARDs according to the standard protocol of everyday clinical practice. At 6 and 12 months of treatment the patients achieved a significant decrease in the disease activity score 28 (DAS28), C-reactive protein (CRP), and erythrocyte sedimentation rate (ESR) values. On the other hand, the levels of Apo A-1, which were low at baseline, were significantly higher. In conclusion, the use of DMARDs in patients with RA reduced disease activity and inflammation, but also had a beneficial effect in increasing the levels of atheroprotective Apo A-1 lipoprotein, which can reduce CV risks in these patients.

**KEYWORDS:** Arthritis, rheumatoid – drug therapy; Antirheumatic agents – pharmacology, therapeutic use; Apolipoprotein A-1 – blood; Blood sedimentation; C-reactive protein – analysis; Severity of illness index; Atherosclerosis – metabolism, prevention and control

### SAŽETAK

U ovom opservacijskom radu istražili smo utjecaj antireumatskih lijekova koji mijenjaju tijek bolesti (BMARL) na: aktivnost bolesti, vrijednosti reaktanata akutne faze i apolipoproteina A-1 (Apo A-1) u bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom (RA). Osamdeset pacijenata s aktivnim i novootkrivenim RA, u skladu s revidiranim klasifikacijskim kriterijima Američkoga reumatološkog udruženja (ARA) iz 1987. godine, liječeno je lijekovima koji mijenjaju tijek upalne reumatske bolesti – BMARL-ima, u skladu sa standardnim protokolom liječenja u svakodnevnoj praksi. Nakon 6 i 12 mjeseci liječenja pacijenti su postigli značajno smanjenje vrijednosti DAS28 (*disease activity score*), CRP-a (C-reaktivni protein) i SE (sedimentacija eritrocita). S druge strane, razine Apo A-1, koje su na početku bile niske, značajno su se

povisile. Zaključno, primjena BMARL-a u bolesnika s RA smanjila je aktivnost bolesti i upalu, ali je imala pozitivne učinke u smislu povišenja razine ateroprotektivnog Apo A-1, što može sniziti kardiovaskularne rizike.

**KLJUČNE RIJEČI:** Reumatoidni artritis – farmakoterapija; Antireumatici – farmakologija, terapijska primjena; Apolipoprotein A-1 – u krvi; Sedimentacija krvi; C-reaktivni protein – analiza; Indeks težine bolesti; Ateroskleroza – metabolizam, prevencija

## Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is the most common inflammatory chronic arthritis. It is a symmetric polyarthritis associated with significant structural damage and functional impairment. The main goals of treatment in RA are: controlling the signs and symptoms of the disease, preventing further damage of joints, and improving functional ability. Studies conducted many years back have shown that patients with RA die at a younger age compared to the general population (1–3). In general, the most common cause of death is cardiovascular disease (CVD), and patients with RA are at a 2–5 times higher risk to develop a CVD, which in turn leads to a 5–10 years shorter lifespan than that of the general population (4, 5).

Various studies have confirmed that endothelial dysfunction and dyslipidemia are present in patients with RA. Immune deregulations with systemic inflammation are integral parts of the development of atherogenesis, and the majority of cardiovascular (CV) deaths in patients with RA result from accelerated atherosclerosis (3, 6–8). There is a significant association between the immunological and pathological processes occurring in the synovium and atheromatic lesions of blood vessel walls. Higher levels of rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP), markers of systemic inflammation like erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), or some pro-inflammatory cytokines (tumor necrosis factor  $\alpha$  – TNF- $\alpha$ ; interleukin-6, IL-6), as well as a higher number of inflamed joints, considerable dysfunction at disease onset, and the presence of extra-articular changes are closely related to CV changes that occur in patients with RA (6–10).

In general, the lipid profile of patients with active and newly discovered RA is characterized by a decrease in serum levels of high density lipoproteins (HDL), total cholesterol (TC), and low-density lipoproteins (LDL); thus, according to some authors, low TC and LDL levels are associated with an increased CV risk (11–14). It is important to note that the reduction of HDL levels results in increasing the ratio of TC/HDL, an atherogenic index, which in turn is a very important prognostic marker for CVD. The levels of TC and HDL cholesterol (HDL-C) in RA are inversely correlated with disease activity, which confirms the role of inflammation in the atherogenic profile of these patients (11, 13).

Another group of researchers focused on the function of HDL-C. Normal HDL-C shows its antiatherogenic role by protecting LDL-C from oxidation and inhibiting the expression of adhesion molecules and their role in the reverse transport of cholesterol. These antioxidant effects are largely dependent on the HDL-C content of apolipoprotein A-1 (Apo A-1) and the enzyme paraoxonase (PON1) (15). During acute-phase responses, HDL loses this antioxidant capacity and can even promote an increased oxidation of LDL, thus becoming pro-inflammatory. According to some authors, pro inflammatory HDL-C was detected more often in patients with RA than in controls. Therefore, pro inflammatory HDL-C can be a novel biomarker for the increased atherosclerotic risk in RA (16–20). Apo A-1-containing particles mediate the reverse cholesterol transport, returning excess cholesterol from peripheral tissues to the liver, the only organ capable of excreting it in significant quantities (in bile). Also, Apo A-1 is a major protein of HDL-C, and its main function is to act as a structural protein, to mediate the transfer of cholesterol from cell surfaces to lipoprotein particles, and to activate the enzyme responsible for cholesterol esterification in the circulation (21).

The aim of this study was to examine Apo A-1 levels in newly diagnosed patients with active RA and conventional synthetic disease-modifying drug (csDMARD)-naïve RA patients, as well as the impact of treatment with csDMARDs on acute phase reactants and Apo A-1 lipoproteins at 6 and 12 months of treatment.

## Material and methods

A group of 80 patients with active RA and DMARD-naïve RA patients were enrolled in this study. These patients were treated with csDMARDs and followed up for 12 months. The study was conducted at the Rheumatology Clinic of the Clinical Center Skopje and the Clinical Center in Tetovo, Republic of Macedonia. All the patients with RA met the ARA 1987 revised classification criteria. Exclusion criteria were conditions that may directly or indirectly affect the status of lipids, such as: Cushing syndrome, diabetes mellitus, acute infections, advanced diseases of liver, kidney, thyroid, CVD and associated conditions (stroke, myocardial infarction), cancer, treatment with beta blockers, vitamin E, hypolipidemic drugs, oral contraceptives, pregnancy, BMI over 30 kg/m<sup>2</sup>, and vegetarian/vegan diet (22, 23).



The distribution of treatment with DMARDs according to drugs was as follows: 46 patients were treated with methotrexate (average dose 15 mg OW), 23 patients with hydroxychloroquine (300 mg OD), 9 patients with sulfasalazine (2–3 g/day), 1 patient with gold salts (25–50 mg OW), and 1 patient with azathioprine (150 mg TD). The patients who did not respond to the therapy according to the American College of Rheumatology (ACR) 20 criteria (n=7) were excluded from the follow up.

The laboratory tests were performed at the Institute of Biochemistry in Skopje at baseline as well as at 6 and 12 months during the treatment with DMARDs. The serum levels of Apo A-1 were determined using the radial immunodiffusion method. The ESR was determined by the Westergren method and CRP by immunofluorometric methods. Blood samples were taken in the morning, after at least 12 hours of fasting, as well as after consumption of greasy food the day before drawing blood samples. The rheumatoid factor test was performed using the latex method.

Immediately before the treatment, as well as at 6 and 12 months, several parameters of disease activity and functional ability were obtained, too: Tender Joint Count (TJC), Swollen Joint Count (SJC), Global patient's assessment (on horizontal VAS), and Global physician's assessment (on horizontal VAS). The physical examination was done by experienced rheumatologists (HI, NK). A structured questionnaire was used to obtain the data.

The main characteristics of the patients are presented in Table 1.

TABLE 1. Patient characteristics (n=80)

TABLICA 1. Obilježja ispitivane grupe bolesnika (n = 80)

Variable	Value
Age (years)	45.7±9.8
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.3±2.6
Tender Joint Count (28)	7.8±7.1
Swollen Joint Count (28)	5.2±3.7
Global patient's assessment of the disease (on VAS)	7.0±2.1
Global physician's assessment of the disease (on VAS)	4.5±2.3
ESR (mm/h)	45.4±30.3
CRP (mg/L)	41.4. ±29.4
RF positive/negative	67/13

Legend: BMI: body mass index, ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein

Statistical analysis was performed using Statistica software, ver 7.1. Due to the distribution which was not normal (according to Kolmogorov-Smirnov test), the variable differences were tested using non-parametric tests (Wilcoxon Matched Pair Test or Friedman ANOVA test – Chi Square). The correlation between

the parameters was analyzed using Pearson's correlation coefficient. Significance was set up at  $p < 0.05$ .

## Results

DAS28 scores after 6 months of treatment were significantly lower than at baseline ( $p < 0.01$ ), and the difference was even more pronounced at 12 months in comparison to baseline, as well as in comparison to the results obtained at 6 months ( $p < 0.001$  for both) (Figure 1).

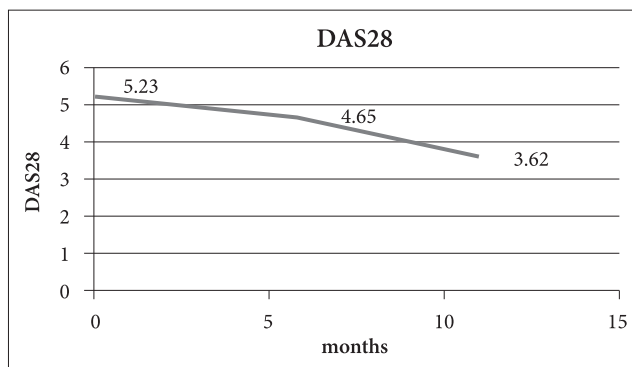


FIGURE 1. Disease activity score 28 (DAS28) at baseline, at 6, and at 12 months during the treatment

SLIKA 1. Indeks aktivnosti bolesti (DAS28) na početku te nakon 6 i 12 mjeseci liječenja

As for ESR and CRP, there was a significant consecutive decrease from baseline, both at 6 and at 12 months (for both variables, between each of time-points; Friedman ANOVA;  $p < 0.001$ ) (Table 2).

TABLE 2. ESR and CRP levels at baseline, at 6 months, and at 12 months

TABLICA 2. Razina SE i CRP-a na početku te nakon 6 i 12 mjeseci liječenja

	Average Rank	Sum of Ranks	Mean	Std. Dev
ESR at baseline	2.53	182.50	40.78	28.07
ESR at 6 months	1.99	143.50	29.06	22.29
ESR at 12 months	1.47	106.00	24.89	22.15
CRP at baseline	2.44	175.50	21.69	15.98
CRP at 6 months	2.08	150.50	20.51	36.19
CRP at 12 months	1.48	106.50	12.31	11.95

TABLE 3. Levels of Apolipoprotein A-1 (Apo A-1) at baseline, at 6 months, and at 12 months

TABLICA 3. Razina apolipoproteina A-1 (Apo A-1) na početku te nakon 6 i 12 mjeseci liječenja

	Average Rank	Sum of Rank	Mean	St. Dev.
Apo A-1 at baseline	1.63	117.00	1.91	0.35
Apo A-1 at 6 months	1.83	132.00	1.96	0.43
Apo A-1 at 12 months	2.54	183.00	2.08	0.37

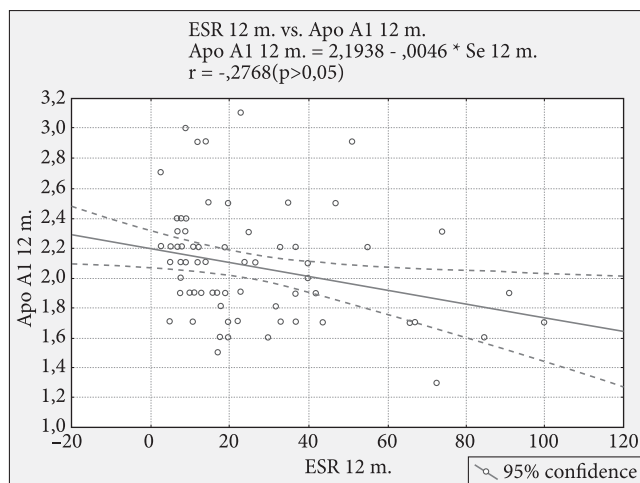


FIGURE 2. Correlation of ESR and Apo A-1 levels at 12 months  
SLIKA 2. Korelacija vrijednosti SE i Apo A-1 nakon 12 mjeseci liječenja

Table 3 shows the results of testing for Apo A-1 at baseline, at 6 months, and at 12 months. There was a significant difference between Apo A-1 levels in the specified period: the levels decreased during the therapy (Friedman ANOVA;  $p < 0.001$ ).

Comparing the results of ESR, CRP, and Apo A-1 at baseline, at 6 months, and at 12 months, we found a moderately weak significant negative correlation only in relation to the values of ESR and Apo A1 at 12 months ( $r = -0.28$ ;  $p < 0.05$ ). In other words, the elevation of ESR by 1mm/hour was accompanied by a decrease of Apo A1 values by 0.005 g/l (Figure 2). As for the relationship of the other variables, we found a moderately poor and weak insignificant correlation ( $p > 0.05$ ) (data not shown).

## Discussion

Data support the view that chronic inflammation affects the endothelium, and that, in association with dyslipidemia, it may be the mechanism that at least partly explains the increased mortality and morbidity occurring in patients with RA. Our goal was to determine the values of Apo A-1 lipoproteins in patients with active RA and DMARD-naïve RA patients before treatment and after 6 and 12 months of treatment with csDMARDs. The patients with active RA had low levels of Apo A-1 before the treatment, while after 6 and 12 months of treatment with csDMARDs the Apo A-1 levels significantly increased. On the other hand, the values of acute phase reactants (ESR and CRP) were lower after 6 months and one year of treatment. This suggests that increasing levels of Apo A-1 lipoproteins were accompanied by a decrease of inflammation at the end of the study. In other words, the results tell us that the inflammation in RA in some way induces the proatherogenic lipid profile. Conventional therapy

with DMARDs has a positive effect on Apo A-1 values and atherogenic index Apo B/Apo A1. This is in accordance with other findings supporting the thesis that treatment with DMARDs has an impact on the mechanisms that affect cardiovascular morbidity and mortality in these patients (7, 8, 11, 21, 23).

A broad body of evidence indicates that inflammation contributes to the pathogenesis of atherosclerosis and CVD in the general population. Epidemiological studies suggest that a number of pro-inflammatory factors, such as CRP, ESR, fibrinogen, and some cytokines are involved in the mediation of this process. They not only promote endothelial dysfunction and structural vessel abnormalities, but also induce other cardiovascular risk factors, such as changes in lipid levels, insulin resistance, and oxidative stress. They are increased in RA patients and some studies have demonstrated a significant association between their levels, ESR in particular, and the risk of CVD (11, 18, 24).

The underlying cause of atherosclerosis are autoimmune inflammatory disorders, in which lipoprotein metabolism alterations are associated with the activation of the immune system, with consequent proliferation of smooth muscle cells, narrowing of the arteries, and formation of atheroma (25). Therefore it is plausible to infer that atherosclerosis and RA share common pathogenetic mechanisms. For instance, CRP, which is increased in active RA, may contribute to atherosclerosis because it stimulates macrophages to produce tissue factor, a procoagulant found in atherosclerotic plaques. On the other hand, the presence of CRP in atheromatous lesions suggests the cause-and-effect relationship between this acute phase reactant and coronary artery events (11, 13, 24, 26, 28).

When lipid profiles were investigated in patients with RA, some of them showed lower values of HDL-C and TC, and increased values of lipoprotein-A (Lp-A), with increased proportions of TC/HDL, LDL/HDL, and Apo B/Apo A-1 in patients with active RA and DMARD-naïve RA patients, compared to the general population (16, 20, 31). Lipids may have paradoxical associations with the risk of CVD in RA, where lower TC and LDL levels are associated with an increased CV risk, called the "lipid paradox". Also, there are studies that show a decline across the lipid fraction in the acute phase of the illness. Such differences that arise in different diseases can be explained by insufficient sample size, type of study (prospective, cross-sectional, or observational), as well as differences in the disease type (early or established) or disease activity (14, 16, 24, 25).

One of the first controlled studies reporting on apolipoprotein levels in RA was performed in 42 untreated patients (mean disease duration 27 months) and 42 age- and sex-matched controls. The authors presented the 12-month changes and found that CRP levels correlated significantly with the change in HDL-C levels

( $r=-0.38$ ,  $p<0.001$ ) and Apo A-1 levels ( $r=-0.29$ ,  $p<0.01$ ). The mean HDL-C levels increased by 21% ( $p<0.001$ ), and the mean Apo A-1 levels increased by 23% ( $p<0.001$ ) after treatment with DMARDs. Studies also mention that the change of protective Apo A-1 showed a strong negative correlation with the changes in CRP levels (26).

In their study, Taysi et al. presented significantly higher values of Lp-A in the sera of RA patients compared to those of the control group ( $p < 0.01$ ), while Apo A-1 levels were significantly lower in patients with RA ( $p < 0.01$ ). ESR and CRP were positively correlated with the levels of Lp-A in RA patients, and negatively correlated with HDL-C and Apo A-1. The authors also emphasized that RA patients with such lipid levels were at higher risk for developing CVD and atherosclerosis compared to controls (27).

Van Halm et al. support the observations that patients with RA have an atherogenic lipid profile even 10 years before the clinical onset of RA, which itself may explain the increase of cardiovascular risk in patients with RA. The study was conducted on 79 patients, blood donors who later developed RA. These patients had low levels of HDL-C and high levels of TC, triglyceride (TG), and apolipoproteins B (Apo B) compared with controls, even 10 years before the disease appeared. This suggests that lipid changes are associated with, and in some way may be a promotive factor for, a higher susceptibility to RA; perhaps these patients are genetically predisposed for dyslipidemia, or the transcriptions of these genes are altered by the presence of inflammation (28).

A recent research has shown that systemic inflammation plays a pivotal role in the development of atherosclerosis, and thus may explain the increased CV risk in RA patients. Also, this study confirmed that inflammation leads to pro-atherogenic changes of the lipoprotein metabolism, and an increased disease activity is associated with lower TC levels, as well as even more depressed HDL-C levels and lowered Apo A1 levels (25).

Treatment with csDMARDs has beneficial effects on the lipid profile in RA, and it is tempting to assume that the favorable effect of these drugs on the CV morbidity and mortality in RA might be partially mediated by this mechanism (30).

Management of dyslipidemia should be considered as part of the cardiovascular risk management in patients with RA. It is clear that good control of the disease has a positive effect on the lipid profile, especially in increasing the anti-inflammatory and atheroprotective Apo A-1 and HDL-C levels. An adequate treatment of traditional, but also nontraditional, CV risk factors is absolutely necessary in these patients; this is supported by epidemiological studies in the field, with

more precise and comprehensive guidelines addressing this issue (29, 30–32).

The strength of our study is the coherent cohort of newly diagnosed patients with RA and the fact that the evaluation was done at the designated times, as well as the fact that the laboratory measurements were performed using reliable methods. The obvious limitation is the design of the study with no control group, and the differences in treatment regimens during the study.

In conclusion, the results of our observational study indicate that patients with active RA and DMARD-naïve RA patients have high levels of acute phase reactants (ESR and CRP) and low levels of atheroprotective Apo A-1. Treatment of these patients with csDMARDs resulted in lower levels of disease activity parameters and the increase of Apo A-1. Therefore, apart from their beneficial effects on disease activity, these drugs have positive effects in reducing the CV risk.

DISCLOSURE: The authors declare no conflict of interest.

## REFERENCES

- Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27:269–81.
- Goodson N, Symmons D. Rheumatoid arthritis in women: still associated with an increased mortality. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:955–6.
- Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum.* 2003;48:54–8.
- Mutru O, Laakso M, Isomaki H, Koota K. Ten year mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *BMJ.* 1985;290:1797–9.
- Watson DJ, Rhodes T, Guess HA. All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK General Practice Research Database. *J Rheumatology.* 2003;30:1196–202.
- Toms TE, Panoulas VE, Kitas GD. Dyslipidemia in rheumatological autoimmune disease. *Open Cardiovasc Med J.* 2011;5:64–75.
- Nurmohamed MT. Atherogenic lipid profile and its management in patients with rheumatoid arthritis. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3:845–52.
- White D, Favez S, Doube A. Atherogenic lipid profiles in rheumatoid arthritis. *N Z Med J.* 2006;119(1240):U2125.
- Hürllimann D, Enseleit F, Ruschitzka F. [Rheumatoid arthritis, inflammation, and atherosclerosis]. *Herz.* 2004;29:760–8. [Article in German.]
- Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 2008;121 (10 Suppl 1): S21–31.
- Hensel B, Bruckert E. [Lipid profile and cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: effect of the disease and drug therapy.] *Ann Endocrinol (Paris).* 2010;71:257–63. [Article in French.]

12. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Seo HS, Song GG. Lipoprotein(a) and lipids in relation to inflammation in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2000;19:324–5.
13. Dursunoglu D, Evrengul H, Polat B, Tanriverdi H, Cobankara V, Kaftan A et al. Lp(a) lipoprotein and lipids in patients with rheumatoid arthritis: serum levels and relationship to inflammation. *Rheumatol Int*. 2005;25:241–5.
14. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HA, Roger VL, Fitz-Gibbon PD, Thorneau TM, et al. 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.
15. Navab M, Berliner JA, Watson AD, Hama SY, Territo MC, Lusis AJ, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:831–42.
16. Papadopoulos NG, Alamanos Y, Papadopoulos IA, Tsifetaki N, Voulgari PV, Drosos AA. Disease modifying antirheumatic drugs in early rheumatoid arthritis: along term observational study. *J Rheumatology* 2002;29:261–6.
17. Charles-Schoeman C, Watanabe J, Lee YY, Furst DE, Amjadi S, Elashoff D, et al. Abnormal function of high-density lipoprotein is associated with poor disease control and an altered protein cargo in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:2870–9.
18. Garcia-Gomez C, Nolla JM, Valverde J, Gomez-Gerique JA, Castro MJ, Pinto X. Conventional lipid profile and lipoprotein(a) concentrations in treated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2009;36:1365–70.
19. Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, Davignon JL, Constantin A. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2011;78:179–83.
20. Selmi C, Shoenfeld Y. Open questions in autoimmunity: discussions from the 2013 Controversies in Rheumatology and Autoimmunity Meeting. *BMC Med*. 2014;12:50.
21. McMahon M, Grossman J, Fitzgerald J, Dahlin-Lee E, Wallace DJ, Thong BY, et al. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2541–9.
22. Marcovina S, Packard C.J. Measurement and meaning of apolipoprotein AI and apolipoprotein B plasma levels. *J Intern Med*. 2006;259:437–46.
23. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315–24.
24. Georgiadis AN, Papavasiliou EC, Lourida ES, Alamanos Y, Kostara C, Tselepis AD, et al. Atherogenic lipid profile is a future characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment – a prospective, controlled study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R82.
25. 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*. 2014;53:2143–54.
26. Amaya-Amaya J, Montoya-Sanchez L, Rojas-Villarraga AR. Cardiovascular involvement in autoimmune disease. *Biomed Res Int*. 2014;2014:367359. doi:10.1155/2014/367359.
27. Park YB, Choi HK, Kim MY, Lee WK, Song J, Kim DK et al. Effects of antirheumatic therapy on serum lipids levels in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Am J Med*. 2002;113:188–93.
28. Taysi S, Bakan E, Kuskay S, Sari RA, Bakan N. Correlation between levels of lipoprotein (a) and disease activity score in patients with rheumatoid arthritis. *The Pain Clinic*. 2004;16(1):53–8.
29. van Halm VP, Nielen MM, Nurmohamed MT, van Schaardenburg D, Reesink HW, Voskuyl AE, et al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:184–8.
30. Kahlenberg JM, Kaplan MJ. Mechanism of premature atherosclerosis in rheumatoid arthritis and lupus. *Annu Rev Med*. 2013;64:249–63.
31. Morris SJ, Wasko MC, Antohe JL, Sartorius JA, Kirchner HL, Dancea S, et al. Hydroxychloroquine use associated with improvement in lipid profiles in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:530–4.
32. Vuilleumier N, Dayer JM, von Eckardstein A, Roux-Lombard P. Pro- or anti-inflammatory role of apolipoprotein A-1 in high-density lipoproteins? *Swiss Med Wkly*. 2013;143:w13781. doi: 10.4414/smw.2013.13781.
33. Kitas GD, Erb N. Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:607–13.

# INFARKT MIOKARDA KAO POSLJEDICA PREBOLJELOGA NODOZNOG POLIARTERITISA – PRIKAZ BOLESNIKA

## MYOCARDIAL INFARCTION AS A CONSEQUENCE OF CHILDHOOD POLYARTERITIS NODOSA – CASE REPORT

Viktorija Ana Buljević<sup>1</sup>, Matias Trbušić<sup>2</sup>, Diana Delić-Brkljačić<sup>2</sup>, Ivan Malčić<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,  
Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb

<sup>2</sup>Klinika za bolesti srca i krvnih žila Medicinskog fakulteta i Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,  
Vinogradska cesta 29, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

**Prof. dr. sc. Ivan Malčić, dr. med.**

Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta

Klinički bolnički centar Zagreb

Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

E-mail: ivan.malcic1@gmail.com

Primljeno: 12. 1. 2016.

Prihvaćeno: 26. 9. 2016.

### SAŽETAK

Poliarteritis nodoza (PAN) sistemski je vaskulitis histološki karakteriziran nekrotizirajućim lezijama srednje velikih i malih arterija, ponajviše na njihovim bifurkacijama. PAN je multiorganski poremećaj koji zahvaća sve visceralne arterije te zbog posljedica upale i nekroze može dovesti do ishemijske vitalnih organa. Etiologija bolesti je nepoznata. Postoje četiri oblika – kutani (koji je najčešći), klasični, sistemski i mikroskopski. PAN ponajprije zahvaća renalne i koronarne arterije. Najčešći nalaz zahvaćenih krvnih žila jesu aneurizme, tromboze i stenozе. Kardijalne su komplikacije rijetke u djece, no u 35% bolesnika u odrasloj dobi razvije se neka komplikacija. Od tih je najčešća kardijalna dekompenzacija koja se objašnjava kao posljedica dugogodišnje hipertenzije te promjena na koronarnim krvnim žilama. Incidencija akutnog infarkta miokarda niska je, posebno u mladih bolesnika. U ovom radu opisan je 25-godišnji bolesnik s akutnim infarktomiokarda i promjenama na koronarnim krvnim žilama te perzistirajućom arterijskom hipertenzijom kao posljedicom dijagnosticiranog PAN-a u djetinjstvu.

**KLJUČNE RIJEČI:** Nodozni poliarteritis – dijagnoza, komplikacije, farmakoterapija; Infarkt miokarda – dijagnoza, etiologija, liječenje; Koronarna stenozа – etiologija, liječenje, radiografija; Hipertenzija – etiologija, farmakoterapija, koronarografija; Potpornice

### ABSTRACT

Polyarteritis nodosa (PAN) is a systemic vasculitis histologically characterized by necrotic lesions of small and medium-sized arteries occurring mostly in their bifurcations. PAN is a multi-organ disorder that affects numerous visceral arteries and leads to inflammation and necrosis, which may result in ischemia of vital organs. The etiology of the disease is unknown. It occurs in four forms - cutaneous (most common), classic, systemic, and microscopic. PAN preferably affects the renal and coronary arteries. The most common findings in the affected blood vessels are aneurysm, thrombosis, and stenosis. Cardiac complications are rare in children, but 35% of patients develop a complication in adulthood. The most common complication in adulthood is cardiac decompensation, which can be explained as a consequence of long-standing hypertension and changes in coronary blood vessels. The incidence of myocardial infarction is low, particularly in young patients. This paper describes a 25-year-old patient with acute myocardial infarction accompanied by changes in the coronary blood vessels and persistent arterial hypertension as a result of PAN diagnosed in childhood.

**KEY WORDS:** Polyarteritis nodosa – complications, diagnosis, drug therapy; Myocardial infarction – diagnosis, etiology, therapy; Coronary stenosis – etiology, radiography, therapy; Hypertension – etiology, drug therapy; Coronary angiography; Stents

## Uvod

Poliarteritis nodoza (PAN) sistemski je vaskulitis histološki karakteriziran nekrotizirajućim lezijama srednje velikih i malih arterija, ponajviše na bifurkacijama, uz stvaranje čvorića u njihovim stijenkama. To je multiorganski poremećaj koji zahvaća sve visceralne arterije.

Prvi su ga put opisali Kussmaul i Maier 1866. godine obdukcijom bolesnika čija se klinička slika očitovala bolima u abdomenu, gubitkom tjelesne težine, povišenom tjelesnom temperaturom te polineuropatijom uz eksudat u obliku palpabilnih čvorića uz srednje velike arterije. PAN je rijetka bolest u odraslih, s incidencijom od 2 do 9 na 1.000.000 stanovnika. Također, izuzetno je rijedak u djetinjstvu (točna incidencija nije poznata) (1). Udio PAN-a među vaskulitisima u zemljama Zapadne Europe kreće se od 2 do 3% (2), u Turskoj 5 do 6% (3), a u Republici Hrvatskoj je 3,9% (4). Bolest pretežito zahvaća bolesnike bijele rase te podjednako oba spola.

PAN možemo podijeliti u četiri oblika: 1) *mikroskopski poliarteritis/poliangiitis* koji se očituje nekrotizirajućim glomerulonefritom i pulmonalnim kapilaritisom te ima pozitivna antineutrofilna citoplazmatska protutijela usmjerena na mijeloperoksidazu (MPO-ANCA), 2) *klasični PAN* koji je povezan s HBsAg-om i zahvaća bubrežne arterije, 3) *kutani poliarteritis* koji je ograničen na kožu i ima negativna ANCA-protutijela te 4) *sistemski PAN* koji rijetko ima pozitivna antineutrofilna citoplazmatska protutijela (engl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody* – ANCA), a očituje se nekrotizirajućim arteritisom malih i srednje velikih arterija sa zahvaćenošću organa.

Prema studijama provedenim u Europi i Americi, učestalost sistemskog PAN-a viša je od 50%, kutanoga 30%, dok su mikroskopski i klasični PAN mnogo rjeđi (8 i < 5%) (1). U studiji provedenoj u Republici Hrvatskoj rezultati su bili sukladni onima u svjetskim studijama, točnije sistemski PAN imalo je više od 50% bolesnika, zatim kutani 33%, mikroskopski PAN je bio na trećem mjestu (17%), a nije bilo nijednog slučaja klasičnog PAN-a (4). Zbog nedostatka točnih kriterija definitivna dijagnoza bolesti bila je otežana do 2010. godine, no tada je donesena specifična klasifikacija EULAR/PRINTO/PRES kojom je i dijagnosticiranje postalo konkretnije (5).

Akutni infarkt miokarda u mladih je izuzetno rijedak. Prevalencija akutnog infarkta miokarda u bolesnika između 20 i 29 godina iznosi oko 0,3%. U bolesnika s PAN-om akutni infarkt miokarda je, također, izuzetno rijedak (0,5 – 1%). Najčešći angiografski nalaz čine multiple aneurizme (6, 7). Studije provedene u Njemačkoj i SAD-u navode da incidencija svih aneurizama koronarnih krvnih žila iznosi oko 1,5%. Polovica

od njih je posljedica ateroskleroze, a drugu polovicu čine vaskulitisi, među kojima i PAN (8). Osim aneurizama vaskulitis najčešće dovodi do okluzije koronarnih krvnih žila te do posljedične ishemije, odnosno infarkta miokarda (7).

## Prikaz bolesnika

Bolesnik je rođen kao nedonošče. Poslije je bio sklon čestim respiratornim infekcijama, no nije teže bolovao. U sedmoj godini života bolest je započela konjunktivitisom i stomatitisom uz supfebrilitet. Mjesec dana kasnije simptomi nestaju, no i dalje su prisutne supfebrilne temperature uz otežano gutanje. Liječen je amoksicilinom i azitromicinom. Dva mjeseca kasnije pojavile su se vrlo intenzivne abdominalne boli, a bez kolika. Tad je bio hospitaliziran i liječen cefalosporinima III. generacije i metronidazolom, no bez poboljšanja. Utvrđena je izrazito ubrzana sedimentacija eritrocita (50 do 75/h) i leukocitoza. Bakteriološki i virološki nalazi bili su negativni.

Bolest se potom očitovala s ukupno pet napadaja desnostranih toničko-kloničkih grčeva uz postiktalnu kljenut i pogoršanje općeg stanja. Bolesnik je bio blijed, suhih sluznica i kože, suženog stanja svijesti, soporozan, tako da je tek na jače podražaje reagirao stereotipijama obrambenih pokreta uz asimetrične tetivne reflekse (jače izraženi desno). Također, oči su bile devirane udesno, a zjenice proširene i bez reakcije na svjetlo. I dalje je trbuh bio palpatorno bolan, bez organomegalije, dok se nad mitralnim ušćem pojavio sistolički šum uz tahikardiju (145/min) i arterijsku hipertenziju (150/120 mmHg). Perzistirale su ubrzana sedimentacija, sklonost anemiji i hiperglikemiji, hipokalcemija, visoke vrijednosti LDH i teška disproteinemija (albuminsko-globulinska inverzija, hipergamaglobulinemija, visoka razina alfa-2-globulina). Zbog sumnje na multisistemsku virusnu bolest (znakovi žarišnog encefalitisa, miokarditisa i renalne insuficijencije) bolesnik je bio hospitaliziran u Klinici za infektivne bolesti. Tijekom te jednomjesečne hospitalizacije u bolesnika se razvija diskretni leptirasti eritem, uz ljuštenje kože potkoljenica i tabana. U neurološkom statusu imao je hipertonus donjih udova, obostrano pozitivan Babinskijev refleks, pozitivan Rombergov test, kao i pozitivan meningitički sindrom. Liječen je natrijevim valproatom. Dijagnostika je proširena ultrazvučnim pregledom srca kojim je utvrđeno proširenje lijeve koronarne arterije (6,1 mm), kao i prolaps i minimalna insuficijencija mitralne valvule. Nalazom ANCA te antiparijetalnih protutijela zaključeno je da je posrijedi vaskulitis tipa nodoznog poliarteritisa (PAN). Od početnih simptoma do postavljanja dijagnoze prošlo je pet mjeseci. Nakon postavljanja dijagnoze u liječenje je uključen peroralno primijenjeni glukokortikoid (prednizolon). Na početku te terapije opće stanje bolesnika

bilo je zadovoljavajuće, no nekoliko dana potom dolazi do hipertenzivne krize (RR 210/140 mmHg) s naglim poremećajem svijesti uz glavobolju, povraćanje, febrilitet i pogoršanje općeg stanja. Uz to su se razvile renalna i kardijalna insuficijencija te plućna hemoragija i koma. Bolesnik je premješten na odjel intenzivne skrbi te je započeto liječenje pulsni dozama glukokortikoida (metilprednizolon), citostaticima (bolus ciklofosfamida 500 mg svaka 3 – 4 tjedna) i plazmaferezom, uz strojnu ventilaciju. Desetak dana nakon započete terapije dolazi do poboljšanja stanja (smanjenje dubine cerebralne kome, postupno spontano disanje, uspostava normalnog tlaka i diureze). Stanje svijesti postupno se normalizira i uspostavljena je uredna funkcija ostalih organskih sustava. Pri otpustu bolesniku je ordinirana terapija metilprednizolonom (40 mg svaki drugi dan), fenobarbitonom (50 + 100 mg), niske doze enalapрила (2 × 6,25 mg) i ciklička terapija ciklofosfamidom uz fizikalnu terapiju.

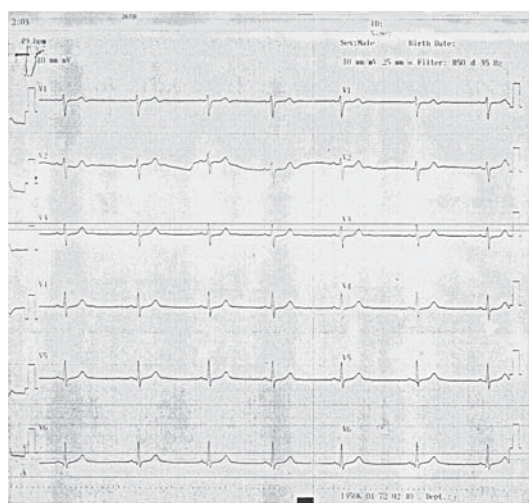
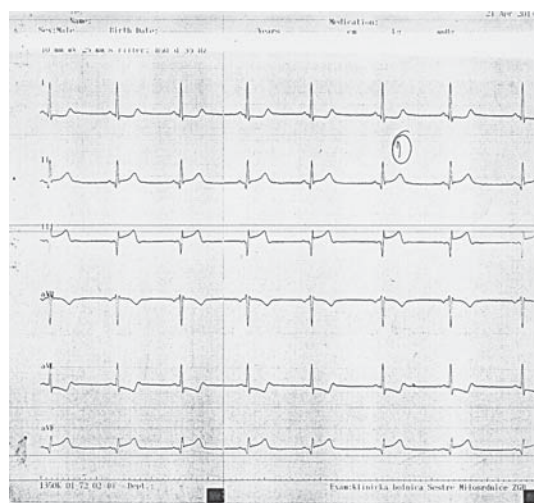
Bolesnik je još 3 godine nakon postavljanja dijagnoze bio na imunosupresivnoj terapiji.

U dobi od 23 godine obolio je od arterijske hipertenzije koja je bila liječena i dobro regulirana kombinacijom atenolola i enalapрила. Nakon jedne godine bolesnik je tijekom tjelesnih napora uz zaduhu počeo povremeno imati prekordijalne opresije. U dobi od 25 godina iznenada se pojavila jaka bol u prsima u mirovanju, a 7 sati nakon početka boli bio je hospitaliziran. Pri hospitalizaciji bolesnik je bio normotenzivan (115/65 mmHg) i eukardan (puls 75/min). U statusu nije bilo patoloških odstupanja osim povećane tjelesne težine (TT 110 kg, TV 186 cm – indeks tjelesne mase 31,8 kg/m<sup>2</sup>).

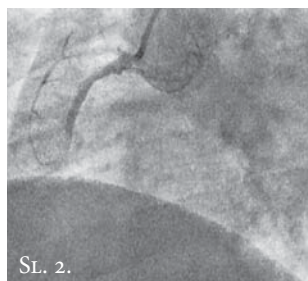
Rezultati laboratorijskih pretraga bili su uredni osim srčanih biljega: razina CK (kreatin kinaza) pri prijmu

bila je 601 J/L, a njezina je vrijednost tijekom hospitalizacije dosegla najvišu vrijednost 3274 J/L. Razina troponina pri prijmu bila je 0,169 mcg/L, a najviša vrijednost bila je 3,120 mcg/L. Osnovni upalni parametri nisu pokazivali bitnija odstupanja (SE 6/h, broj leukocita 12,5 × 10<sup>9</sup> i CRP 5,9 mg/L). Razina kreatinina bila je u referentnim vrijednostima, a vrijednosti lipida bile su granične (ukupni kolesterol 5,1 mmol/L, HDL-kolesterol 1,0 mmol/L, LDL-kolesterol 3,5 mmol/L i trigliceridi 1,2 mmol/L). Elektroforeza bjelancevina pokazala je malo povišene vrijednosti α1-globulina (6,5%), α2-globulina 12,3%, dok su vrijednosti albumina te β i γ-globulinske frakcije bile normalne.

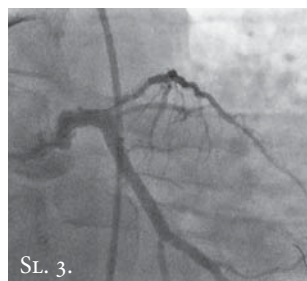
Elektrokardiogram pri prijmu upućivao je na inferiorni infarkt miokarda (ST-elevacija u inferiornim odvodima, uz Q-zubac, a u aVL-u depresija ST-spojnice) (slika 1.). Rendgenska snimka srca i pluća bila je uredna. Ultrazvučnom pretragom srca utvrđena je teža hipokinezija inferiorne stijenke lijeve klijetke uz ejekcijsku frakciju 55%. Nalaz ostalih struktura srca i osrčja bio je uredan. Učinjena je hitna koronarografija na kojoj je utvrđena okluzija desne koronarne arterije (RCA – *right coronary artery*) (slika 2.) iza odvajanja ogranka za desnu klijetku, 95 – 99%-tna stenoza ostijalne prednje silazne grane lijeve koronarne arterije (LAD – *left anterior descending*) sa stenoziranim nastavkom proksimalnog segmenta do 80% te kronična (kalcificirana) okluzija prve dijagonalne grane lijeve silazne arterije (slika 3.). Prilikom intervencije uočen je sporiji protok iza stenoze, no bez ishemije. S obzirom na to da nisu nađene kolaterale s ostalim žilama, pretpostavlja se da postoje neki drugi mehanizmi koji se uključuju kad je stenoza dugotrajna (ponajprije pre-kondicioniranje miokarda). U intervencijskom dijelu koronarografije prvo je bila učinjena dilatacija desne



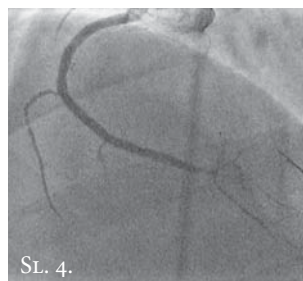
SLIKA 1. Elektrokardiogram pri prijmu upućivao je na inferiorni infarkt miokarda (ST-elevacija u inferiornim odvodima, uz Q-zubac, a u aVL-u depresija ST-spojnice)  
 FIGURE 1. Electrocardiogram on admission indicated an inferior myocardial infarction (ST elevation in the inferior leads, with Q-wave, and ST depression in aVL)



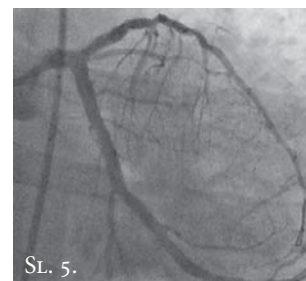
SL. 2.



SL. 3.



SL. 4.



SL. 5.

SLIKA 2. Okluzija desne koronarne arterije iza odvajanja ogranka za desnu klijetku

FIGURE 2. Occlusion of the right coronary artery after the separation of the right ventricular branch

SLIKA 3. 95 – 99%-tna stenozna ostijalna prednje silazne grane lijeve koronarne arterije sa stenoziranim nastavkom proksimalnog segmenta te kronična okluzija prve dijagonalne grane lijeve silazne arterije

FIGURE 3. 95-99% ostial stenosis of the anterior descending branch of the left anterior descending coronary artery with stenotic extension of the proximal segment and chronic occlusion of the first diagonal branch of the left descending artery

SLIKA 4. Metalna potpornica u desnoj koronarnoj arteriji

FIGURE 4. Metal stent in the right coronary artery

SLIKA 5. Potpornica koja ispušta lijek u prednjoj silaznoj grani lijeve koronarne arterije

FIGURE 5. Drug-eluting stent in the anterior descending branch of the left coronary artery

koronarne arterije te je u nju postavljena metalna potpornica (slika 4.). Nakon toga uočeni su izrazito tanki periferni ogranci (PD i PL). Može se raditi o spazmu i endotelnoj disfunkciji kao posljedici prethodne okluzije, ali vjerojatnije je da su difuzno promijenjeni i suženi, jer nisu reagirali na primjenu nitroglicerina. Šest sati kasnije učinjena je ponovna intervencija s dilatacijom i ugradnjom potpornice koja ispušta lijek (DES – drug eluting stent) u prednju silaznu granu lijeve koronarne arterije (slika 5.). Zbog dobro uspostavljenog protoka kroz lijevu silaznu i desnu koronarnu arteriju nije bila potrebna daljnja intervencija na ostalim krvnim žilama.

Za vrijeme hospitalizacije bila je učinjena transkranijalna doplerska sonografija na kojoj je prikazana blaže asimetrična cirkulacija Willisova kruga te blaže povišene vrijednosti SBSK (srednje brzine strujanja krvi) u području lijeve ACM (lat. *arteria cerebri media*), lijevoga karotidnog sifona te snižene vrijednosti u području desne vertebralne i bazilarne arterije. Na *power doppleru* (pojačanom dopleru) karotidnog stabla prikazani su srednje široki lumeni žila uz mjestimično zadržavanje stijenki. Na polazištu lijeve ACI (lat. *arteria carotis interna*) nalazi se plošni, mekani plak. Prikaz vertebralnih arterija pokazao je asimetriju u širini lumena žila, no u fiziološkim granicama.

Bolesnik je otpušten na kućnu njegu u dobrom općem stanju uz terapiju sa 75 mg klopidogrela, 100 mg acetilsalicilne kiseline, 2,5 mg bisoprolola, 5 mg ramiprila, 40 mg atorvastatina te 1000 mg omega-3-kiselina, uz preporuku o smanjenju tjelesne težine i povećanju tjelesne aktivnosti.

Dvije godine nakon otpusta nije imao tegoba srčane naravi uz dobru kvalitetu života (NYHA I – II).

## Rasprava

Opisana je bolest mladog muškarca koji je u dječjoj dobi prebolio PAN, a u 25. godini dobio akutni infarkt miokarda. S obzirom na netipično mladu dob pojave akutnog infarkta miokarda u ovoga bolesnika, vrlo je vjerojatno da su PAN i infarkt patogenetski povezani. U Republici Hrvatskoj prevalencija koronarne bolesti u populaciji između 20 i 39 godina iznosi oko 0,6%, a prevalencija akutnog infarkta miokarda u istoj populaciji oko 0,3% (9). Etiologija PAN-a je nepoznata, no nerijetko se povezuje s infektivnim uzročnicima, posebice streptokokom skupine A i B te hepatitisom B (kod odraslih) (10–12). Također, studija provedena u Klinici za pedijatriju KBC-a Zagreb upućuje i na moguću genetsku predispoziciju (4). Osnovno obilježje PAN-a jest nekrotizirajući vaskulitis s posljedičnim stvaranjem aneurizma i stenozna (12). Klinički se očituje širokom lepezom simptoma i znakova, od vrućice do kožnih, mišićno-koštanih, gastrointestinalnih, bubrežnih i neuroloških simptoma. Gotovo trećina bolesnika ima vrućicu remitentnog oblika. Većina bolesnika ima zahvaćenu kožu u obliku *liveda reticularis*, no poneki imaju kožne infarkte, potkožne nodule, hemoragije, ulceracije. Izuzetno su česte artralgijske, artritiske i mialgijske. Nerijetko se bolest prvo očituje nespecifičnom abdominalnom boli koja se može protumačiti posljedičnom ishemijom mezenterijskih i drugih abdominalnih arterija zbog vaskulitisa. Proteinurija i hematurija javljaju se u otprilike trećine bolesnika. Promjene u središnjem živčanom sustavu mogu se očitovati fokalnim neurološkim defektima, konvulzijama, hemiparezom i jednostranom sljepoćom. Laboratorijski nalazi koji upućuju na PAN jesu povišeni upalni parametri, točnije CRP i sedimentacija eritrocita, uz



leukocitozu, trombocitozu, anemiju te patološki testovi pojedinih organskih sustava. Antineutrofilna citoplazmatska protutijela usmjerena na mijeloperoksidazu (MPO-ANCA) te antineutrofilna citoplazmatska protutijela usmjerena na proteinazu 3 (PR3-ANCA) većinom su negativna (osim u mikroskopskom obliku PAN-a) (10). Konačna dijagnoza postavlja se prikazom stenoza, okluzija i aneurizma malih i/ili srednje velikih arterija (13). Prikaz je najbolji konvencionalnom angiografijom, no moguć je i magnetskom rezonancijom (MR) i kompjutoriziranom tomografijom-angiografijom i/ili biopsijom zahvaćenih krvnih žila. Terapija se sastoji od dviju faza, indukcije i održavanja. Indukcija se obično provodi primjenom sistemskih glukokortikoida, najčešće metilprednizolona – intravenski, uz kasniji nastavak oralnim prednizolonom, zatim ciklofosfamidom (pulsno jedanput na mjesec ili oralno tijekom dva-tri mjeseca) te aspirinom. Katkad je u akutnoj fazi potrebno provoditi plazmaferezu te davati infuzije imunoglobulina kako bi se smanjilo oštećenje krvnih žila u početnom razdoblju bolesti. Održavanje se provodi od godinu i pol do tri godine kombinacijom azatioprina ili mikofenolat-mofetila s prednizolonom i aspirinom. Poneki su bolesnici reagirali na terapiju infliksimabom i rituksimabom. Transplantacija autolognih mišićnih stanica posljednja je opcija (14, 15). Prognoza bolesti ovisi o tipu PAN-a. Najlošiju prognozu imaju bolesnici s mikroskopskim oblikom koji gotovo svi imaju zatajenje bubrega te je zbog toga u ovoj skupini mortalitet najviši.

U našoj retrospektivnoj studiji od troje bolesnika s mikroskopskim PAN-om dvoje je preminulo zbog terminalnog zatajenja bubrega (4).

Našem je bolesniku u 7. godini opsežnom dijagnostičkom obradom postavljena dijagnoza PAN-a sa zahvaćanjem cerebralnih i koronarnih arterija (već tada mu je ultrazvučnom pretragom bila utvrđena aneurizma lijeve koronarne arterije). Nakon trogodišnje imunosupresivne terapije nije bilo znakova aktivnosti bolesti, ali je u 25. godini zadobio akutni infarkt miokarda. Možemo pretpostaviti da je tijekom godina zbog upalnih vaskularnih promjena došlo do pojave stenozе zahvaćenih arterija, odnosno do pretvorbe aneurizmatškog proširenja u stenotični segment arterije. Elektrokardiografski nalaz pri samom prijmu u bolnicu upućivao je na inferiorni infarkt miokarda, u području irigacije desne koronarne arterije, dok u prednjim odvodima nije bilo nikakvih znakova ishemije. S obzirom na angiografski nalaz 95%-tne stenozе prednje silazne grane lijeve koronarne arterije možemo pretpostaviti da je ta stenozа dugotrajna te da su stvorene dobre kolaterale. U času liječenja akutnog infarkta osnovni upalni parametri nisu bili povišeni, a nažalost ne raspoložemo rezultatima laboratorijskih pretraga koji bi bili specifični za PAN. Međutim, u trenutku nastanka

koronarnog incidenta bolest nije bila aktivna. Pri sumnji na aktivnost PAN-a bilo bi potrebno istražiti mogućnost postojanja promjena i na drugim arterijama (npr. renalnim). Osim laboratorijskih parametara bilo bi zanimljivo vidjeti strukturu endotela koronarne arterije IVUS-kateterom (*intravascular ultrasound*) (16, 17): radi li se o aterosklerotskim plakovima i trombozi ili pak proliferativnim promjenama tipičnima za PAN – što histološki odgovara proliferaciji endotela, infiltraciji stijenke, nekrozi ili fibrozi (18). O tome se gotovo ništa ne zna. U literaturi se navodi da se *post-mortem* u bolesnika s nodoznim poliarteritisom koji su preminuli od infarkta miokarda često nalaze znakovi i akutnih i već zaliječenih lezija (8). Akutni infarkt miokarda nakon preboljeloga nodoznog poliarteritisa izuzetno je rijedak, gotovo 76% bolesnika ima zahvaćene koronarne arterije, a najčešći angiografski nalaz čine multiple aneurizme (18). Polovica su posljedica ateroskleroze, a drugu polovicu čine vaskulitisi, među kojima i PAN. Osim aneurizma vaskulitis najčešće dovodi do okluzije koronarnih krvnih žila te posljedične ishemije, odnosno infarkta miokarda. Opisano je izuzetno malo slučajeva u kojima bolesnici s nodoznim poliarteritisom u mladoj dobi imaju akutni infarkt miokarda (8, 9, 20). Upravo u literaturi nailazimo na problem nestandardnog pristupa i nedostatka preporuka i iskustva u tih bolesnika – nije poznato treba li ih tretirati kao „klasične“ bolesnike s akutnim infarktom ili je potrebno drukčije, lokalno i sistemski revidirati osnovnu bolest (PAN) pa liječenje prilagoditi tim rezultatima, i to ne samo dilatacijom i postavljanjem potpornice i na koji način već i sistemskim liječenjem. Kad razmišljamo o mogućoj patogenezi, prilikom intervencije na arteriji nameće se potreba postavljanja potpornice koja ispušta imunosupresivni lijek (DES). Otvoreno je pitanje treba li tražiti i promjene na drugim arterijama u tijelu koje bi mogle biti zahvaćene istim procesom. I u ovome slučaju nameće se važnost edukacije bolesnika i razumijevanja vlastite bolesti kako bi i on sam pravodobno reagirao i potražio pomoć ako zamijeti neke simptome, pa čak i podsjetio dežurnog liječnika na potrebu osobitog pristupa.

### Zaključak

Vaskulitis koji uključuje koronarne arterije može dovesti do okluzije krvne žile te do posljedičnog akutnog infarkta miokarda. Infarkt miokarda rijedak je općenito u mlađoj populaciji te još rjeđi kao klinička prezentacija nodoznog poliarteritisa. Naš bolesnik s PAN-om, koji je u 25. godini doživio infarkt miokarda upućuje na potrebu praćenja bolesnika s PAN-om zbog kroničnih i teških promjena na koronarnim krvnim žilama te u slučaju jakih boli u prsima obavezno treba učiniti koronarografiju. U literaturi nema jasnih preporuka o postupanju s takvim bolesnikom u kojeg se razvija

akutni koronarni sindrom i očito je razvoj tih preporuka nešto čemu trebamo težiti u budućnosti.

**IZJAVA O SUKOBU INTERESA:** Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## LITERATURA

- Jelušić M. Nodozni poliarteritis. Jelušić M, Malčić I i sur. Pedijatrijska reumatologija, Medicinska naklada Zagreb, 2014, str. 252–6.
- Dillon MJ, Ozen S. Polyarteritis nodosa and cutaneous polyarteritis nodosa. U: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (ur.). Textbook of pediatric rheumatology, 6. izd. WB Saunders company, Philadelphia, 2011, str. 498–505.
- Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R i sur. Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. Clin Rheumatol. 2007; 26:196–200.
- Jelušić M, Vikić-Topić M, Batinić D, Milošević D, Malenica B, Malčić I. Polyarteritis nodosa in Croatian children: a retrospective study over the last 20 years. Rheumatol Int. 2013;33: 3087–90.
- Ozen S, Pistorio A, Iusan SM. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. Ann Rheum Dis. 2010;69:798–806.
- Canpolat C, Dural M, Atalar E. Acute inferior myocardial infarction in a young female patient with polyarteritis nodosa. Herz. 2012;37:461–3.
- McWilliams ET, Khonizy W, Jameel A. Polyarteritis nodosa presenting as acute myocardial infarction in a young man: importance of invasive angiography. Heart. 2013;99:1219.
- Amita R. Ischemic heart disease – coronary arteritis and aneurysms. PathologyOutlines.com, 2015.
- Kralj V, Sekulić K, Šekerija M. Kardiovaskularne bolesti u RH. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Ministarstvo zdravlja RH, Zagreb, 2013.
- Malčić I, Buljević AD, Vučinić D, Carin R. Nodozni poliarteritis – kutani ili sistemni oblik? Moguća uloga bakterijskog superantigena u nastanku sistemnih bolesti. Reumatizam. 1996;43: 16–24.
- Mandell B, Hoffman G. Polyarteritis nodosa. U: Zipes D, Libby P, Bonow R, Braunwald E (ur.). Braunwald's Heart disease, 7. izd. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005, str. 2107–8.
- Malčić I, Jelušić M, Sršen-Krstulović M. Današnje poveznice pedijatrijske kardiologije i reumatologije od fetalne do odrasle dobi – sistemske bolesti vezivnog tkiva i srca u stalnom prožimanju. Paediatr Croat. 2014;58(Suppl 2):56–63.
- Chung D, Choi J, Song Y, Lim A, Park K, Choi Y. Polyarteritis nodosa complicated by chronic total occlusion accompanying aneurysms on all coronary arteries. Korean Circ J. 2012;42: 568–70.
- de Menthon M, Mahr A. Treating polyarteritis nodosa: current state of the art. Clin Exp Rheumatol. 2011;29(1 Suppl 64): S110–6.
- Schirmer JH, Holl-Ulrich K, Moosig F. Polyarteritis nodosa: differential diagnostics and therapy. Z Rheumatol. 2014;73: 917–26.
- Nissen S, Mintz G, Anderson W, Bailey S, Erbel R, Fitzgerald P, Pinto F, Rosenfield K, Siegel R, Tuzcu E, Yock P. Standards for the acquisition, measurement, and reporting of intravascular ultrasound studies (a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents). J Am Coll Cardiol. 2001;37:1478–92.
- Reith S, Volk O, Klues H. Use of intravascular ultrasound in evaluating coronary artery aneurysm. Heart. 2002;88:466.
- Doo Cheol C, Jung Eun C, Yong Keun S, Ah Leum L, Kyoung-Ha P, Young-Jin C. Polyarteritis nodosa complicated by chronic total occlusion accompanying aneurysms on all coronary arteries. Korean Circ J. 2012;42:568–70.
- Rubbert-Roth A. „Orphan diseases“ in der Rheumatologie: Beispiel Polyarteriitis nodosa. Z Rheumatol. 2012;71:119–21.
- Zimmerman F, Cameron A, Fisher L. Myocardial Infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors and prognosis (coronary artery surgery study registry). JACC. 1995;26:3654–61.

# PERICARDIAL FEATURES OF IN-HOSPITAL RHEUMATOLOGY PATIENTS: AN OBSERVATIONAL STUDY

## OBILJEŽJA PERIKARDA U HOSPITALIZIRANIH REUMATOLOŠKIH BOLESNIKA: OPSERVACIJSKA STUDIJA

Aurora Bakalli<sup>1</sup>, Mjellma Rexhepi<sup>2</sup>, Blerta Rexhepi<sup>2</sup>, Dardan Kočinaj<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Cardiology, University Clinical Center of Kosovo, Prishtina, Kosovo

<sup>2</sup> Clinic of Rheumatology, University Clinical Center of Kosovo, Prishtina, Kosovo

Corresponding author:

Mjellma Rexhepi, MD

Kodra e diellit Rr. Mehmet Gradica

Ll 11/9, 10000 Prishtinë, Kosovo

Phone: +377 44 127661

E-mail: mjellma\_r@hotmail.com

Received: 10. 12. 2015

Accepted: 23. 06. 2016

### ABSTRACT

Rheumatic disorders can be associated with pericarditis, but severe forms of pericarditis are rare. The aim of this observational study was to evaluate pericardial features in patients with different rheumatic diseases. Thirty-five patients hospitalized at the Clinic of Rheumatology, University Clinical Center of Kosovo, from October 1 to October 21, 2014 were included in the study. Demographic data, history, laboratory, ECG, and echocardiography data, with special emphasis on the analysis of the pericardium, were obtained from each patient. Echocardiography was especially focused on the amount of pericardial fluid and pericardial thickness in the posterior wall of the heart.

Mean patient age was  $51.5 \pm 13.8$  years. 65.7% of the patients were women. Out of the patients that we analyzed, 88.6% had an inflammatory rheumatologic disease. 11.3% of the patients had mild symptoms, in 68.7% the symptoms were moderate, and in 20% severe. In all patients, pericardial hyperechogenicity was marked, with a mean pericardial thickness of  $4.68 \pm 1.66$  mm. Pericardial effusion in a small amount was present in 57.1% of patients, with a mean pericardial fluid amount of  $3.3 \pm 1.9$  mm. The severity of rheumatic disease had a positive and significant correlation with the presence of pericardial effusion ( $r= 0.29$ ,  $p=0.04$ ) and its amount ( $r= 0.28$ ,  $p=0.05$ ). The patients had not been aware of the pericardial involvement and did not have any clinical symptoms.

In conclusion, in this short-term small observational study pericardial changes were a frequent finding in the rheumatology patients. In general, the pericarditis was subclinical and with small amounts of effusion. The disease activity of rheumatic disorders can be associated with pericarditis. Further studies with larger samples of patients and of longer duration are needed to further explore this issue.

**KEYWORDS:** Rheumatic diseases – complications; Pericarditis – etiology, ultrasonography; Pericardial effusion – etiology, ultrasonography; Pericardium – ultrasonography; Cross-sectional studies

### SAŽETAK

Reumatske bolesti mogu biti povezane s perikarditisom, ali su teži oblici te bolesti rijetki. Cilj ovog opservacijskog istraživanja bio je proučiti obilježja perikarda u bolesnika s različitim reumatskim bolestima. Uključeno je trideset i pet bolesnika hospitaliziranih u Klinici za reumatologiju Sveučilišnog kliničkog centra Kosova od 1. do 21. listopada 2014. Prikupljeni su demografski podaci, anamnestički podaci, učinjeni su EKG i ehokardiografija s posebnim naglaskom na perikard. Ehokardiografija je bila posebno usmjerena na količinu perikardijalnog izljeva i njegovu debljinu u stražnjoj srčanoj ovojnici.

Srednja dob bolesnika bila je  $51,5 \pm 13,8$  god., a 65,7% njih bile su žene. Među analiziranim bolesnicima bilo je 88,6% s upalnim reumatskim bolestima, od čega njih 11,3% s blagim simptomima, 68,7% s umjerenim i 20% s teškim

simptomima. U svih je bolesnika naglašena perikardijalna hiperehogenost sa srednjom debljinom perikarda od  $4,68 \pm 1,66$  mm. Perikardijalni izljev manje količine bio je prisutan u 57,1% bolesnika s količinom od  $3,3 \pm 1,9$  ml. Težina reumatske bolesti bila je značajno i pozitivno povezana s prisutnošću perikardijalnog izljeva ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,04$ ) i količinom perikardijalnog izljeva ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,05$ ). Bolesnici nisu znali da imaju perikardijalni izljev niti su imali kliničke simptome u tom smislu.

Zaključno, u ovome kratkotrajnom malom opservacijskom istraživanju promjene perikarda bile su čest nalaz u bolesnika s reumatskim bolestima. Ipak, najčešće se radilo o perikarditisu supkliničkog oblika i s malom količinom izljeva. Aktivnost bolesti može biti povezana s perikarditisom. Potrebne su studije s većim brojem bolesnika i dužeg trajanja da bi se dalje istražilo ovo područje.

**KLJUČNE RIJEČI:** Reumatske bolesti – komplikacije; Perikarditis – etiologija, ultrasonografija; Perikardni izljev – etiologija, ultrasonografija; Perikard – ultrasonografija; Presječna istraživanja

## Introduction

Rheumatic disorders are often associated with pericarditis, but severe forms of pericarditis are rare (1). Based on various methods of assessment (echographic or postmortem studies), pericarditis occurs in 30–50% of patients with rheumatoid arthritis (2). Nevertheless, studies also reveal that clinically evident pericarditis is much less frequent, even in patients with severe RA (3). Early diagnosis of RA is important, as effective treatment improves the outcome of affected patients (4). Thus, along with antibody screening, the use of an etiological evaluation strategy in patients with pericardial effusion may be helpful in diagnosing RA and possibly other most common inflammatory rheumatic diseases (5).

The aim of our study was to determine the prevalence of pericardial effusion in patients with rheumatic diseases hospitalized at the Department of Rheumatology during a three-week period, and to watchfully analyze the pericardium, in regard to its echogenicity and thickness. Furthermore, we wanted to evaluate the relationship between the severity and duration of the rheumatic disease and the confirmed pericardial changes.

## Patients and methods

We present the results of a cross-sectional observational study conducted in the University Clinical Center of Kosovo in the period from October 1 to October 21, 2014. The study included 35 consecutive patients with different rheumatic disorders hospitalized at the Clinic of Rheumatology. Exclusion criteria were: acute myocardial infarction, cardiac surgery, trauma, neoplasia, end-stage renal failure and/or hypothyroidism.

The study was approved by the Ethical Committee of the University Clinical Center, and written informed consent had been obtained from each patient before he/she entered the study.

Demographic data, a thorough history, physical examination, laboratory tests, ECG, and echocardiography were obtained from each patient, with a special emphasis on the pericardium.

## Rheumatic disorders

Rheumatic disorders were divided into two major groups, inflammatory and degenerative. Diagnosis was established by using the criteria issued by the American College of Rheumatology (ACR). Thus, for rheumatoid arthritis and systemic sclerosis the criteria endorsed by the ACR and the European League Against Rheumatism (EULAR) (ACR/EULAR Criteria) were used (6, 7). The severity of inflammatory rheumatic diseases was determined based on their activity. For rheumatoid arthritis we used the six rheumatoid arthritis disease activity markers: Clinical Disease Activity Index (CDAI), Disease Activity Score 28 CRP/ESR (DAS28 CRP/ESR), Patient Activity Scale (PAS), Patient Activity Scale II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data 3 (RAPID3), and Simple Disease Activity Index (SDAI). Disease activity for systemic sclerosis (SSc) was measured according to the European Scleroderma Study Group (ESSG), whereas for Systemic Lupus Erythematosus we used the Disease Activity Index (SLEDAI) (8).

## Echocardiography

Echocardiography (Phillips iE 33) examinations and measurements were performed according to the recommendations of the American Society of Echocardiography (9). Left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end-systolic diameter (LVESD), and septal and posterior wall thickness were measured from parasternal M-mode recordings according to standard criteria. LV ejection fraction (EF %) was determined from apical views with the modified Simpson's rule.

## Echocardiographic examination of the pericardium

The pericardium was analyzed by echocardiography in different views, with the main focus on the posterior left ventricular wall depicted by the parasternal long axis view. Additionally, we examined the pericardium from the short axis view and apical four-chamber view.

Pericardial effusion was defined as the presence of echo-free space on M-mode detected between the epicardium and pericardium. The echo-free space was then measured and classified as a small amount of pericardial effusion if the posterior echo-free space was less than 10 mm, as moderate if the posterior space was 10 to 20 mm, and as large if the pericardial effusion in the posterior wall was above 20 mm. In patients without pericardial effusion we measured the pericardial thickness of the posterior wall.

**Statistical analysis**

All data were expressed as mean ± standard deviation (SD) and percentages. The correlation of selected variables was estimated using the Pearson correlation test. Simple regression analysis was performed to determine if the severity of rheumatic disorders and their duration were related to the pericardial changes. Variables with a value of p≤0.05 in simple regression were considered significant. Statistical analysis was performed using the statistical software SPSS, version 2.80, 2005. Significance was set up at p<0.05.

**Results**

The mean patient age was 51.5 ± 13.8 years. 65.7% of the patients were women. Other baseline patient characteristics are presented in Table 1.

TABLE 1. Baseline patient characteristics\*  
TABLICA 1. Osnovna obilježja bolesnika\*

Patient characteristics	n=35
Age, yr	51.46 ± 13.76
Female (%)	23/35 (65.71)
Current smokers (%)	6/35 (17.14)
Alcohol users (%)	1/35 (2.86)
Hypertension (%)	11/35 (31.43)
Diabetes mellitus (%)	6/35 (17.14)
Chronic bronchitis (%)	2/35 (5.71)
Dyslipidemia (%)	3/35 (8.57)
Anemia (%)	1/35 (2.86)

\* Data are presented as mean ± SD or No. (%)  
/ Podaci su prikazani kao srednja vrijednost ± SD ili kao broj (%)

Inflammatory rheumatic disorders were present in 88.6% of our in-hospital rheumatology patients, whereas the rest were degenerative disorders (Table 2).

The mean duration of the disease in these patients was 6.2 ± 7.8 years. As for disease activity, 20% of the patients had a high disease activity, while 68.7% and 11.3% had a moderate and mild activity, respectively.

The mean erythrocyte sedimentation rate (ESR) was above referent values, being 35.3 ± 25.1 after the first hour. The mean value of rheumatoid factor was 41.8 ± 77.9 IU/mL (0.0–14 IU/mL, referent value). There were

TABLE 2. Types of rheumatic disorders in the study population\*

TABLICA 2. Tipovi reumatskih poremećaja u istraživanoj populaciji\*

Rheumatic condition	n=35
Rheumatoid arthritis (%)	13/35 (37.14)
Reactive arthritis (%)	2/35 (5.71)
Systemic lupus erythematosus (%)	4/35 (11.43)
Erythema nodosum (%)	1/35 (2.86)
M. Behçet (%)	3/35 (8.57)
Polyarthritis chronica (%)	6/35 (17.14)
Progressive systemic sclerosis (%)	1/35 (2.86)
Vasculitis (%)	1/35 (2.86)
Cervical syndrome (%)	1/35 (2.86)
Lumbar syndrome (%)	3/35 (8.57)

\* Data are presented as mean ± SD or No. (%)  
/ Podaci su prikazani kao srednja vrijednost ± SD ili kao broj (%)

no major deviations in the results of the routine laboratory tests.

Basic echocardiography measurements were within normal limits (Table 3), with the exception of mean pulmonary artery systolic pressure (PSAP), which was mildly elevated, being 30.1 ± 7.8 mmHg. Mitral and aortic regurgitation was detected rather frequently, although it was mostly low-grade. Table 4 presents the frequency of observed valvular regurgitation, as well as its grade.

In all patients pericardial hyperechogenicity was pronounced. The mean pericardial thickness was 4.68 ± 1.66 mm. An example of pericardial thickness is

TABLE 3. Basic echocardiographic data of the study population\*  
TABLICA 3. Osnovni ehokardiografski podaci u istraživanoj populaciji\*

	n=35
IVSd, mm	10.2 ± 1.6
PWd, mm	9.8 ± 1.6
LVEDD, mm	50 ± 4.9
LVESD, mm	32.1 ± 5.8
LVEF, %	64.9 ± 9
LA, mm	36.4 ± 4.8
Aorta, mm	31.9 ± 4.8
RV, mm	23.9 ± 4.8
PSAP, mmHg	30.1 ± 7.8

\* Data are presented as mean ± SD  
/ Podaci su prikazani kao srednja vrijednost ± SD  
Legend / Legenda: IVSd: diastolic interventricular septum / interventrikularni septum u dijastoli; PWd: diastolic posterior wall / stražnji zid u dijastoli; LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter / promjer lijevog ventrikula na kraju dijastole; LVESD: left ventricular end-systolic diameter / promjer lijevog ventrikula na kraju sistole; LV: left ventricle / lijevi ventrikul; EF: ejection fraction / ejekcijska frakcija; LA: left atrium / lijevi atrij; RV: right ventricle / desni ventrikul; PSAP: pulmonary systolic aortic pressure / plućni sistolički aortalni tlak

TABLE 4. Basic valvular echocardiographic data of the study population

TABLICA 4. Osnovni ehokardiografski podaci zalistaka u istraženoj populaciji

MR			AR			TR		
0-1	1-2	2	0-1	1-2	2	0-1	1-2	2
45.7%	14.3%	5.71%	51.4%	8.57%	2.86%	21.9%	8.6%	2.9%
65.71%			62.83%			33.4%		

Legend / Legenda: MR: mitral regurgitation / mitralna regurgitacija; AR: aortic regurgitation / aortalna regurgitacija; TR: tricuspid regurgitation / trikuspidalna regurgitacija

shown in Figure 1. The presence of pericardial effusion was detected in 20 (57.14%) patients, with a mean pericardial effusion diameter of  $3.3 \pm 1.3$  mm, i.e., a small amount according to the pericardial effusion classification. The small amount of pericardial effusion is confirmed by the fact that the maximum separation that was found was only 7 mm. Two (10%) of the patients with pericarditis had degenerative rheumatic diseases. Small-amount pericardial effusions detected by 2D and M-mode echocardiography are shown in Figures 2 and 3. None of our patients had been aware of the pericardial involvement nor had any clinical symptoms suggesting it.

Regarding the association of severity of symptoms and pericardial features, in a simple regression analysis we found a significant positive correlation with the presence of pericardial effusion ( $r=0.29, p=0.04$ ) and the amount of pericardial effusion ( $r=0.28, p=0.05$ ), whereas there was no significant relationship with the pericardial thickness ( $r=-0.08, p=NS$ ). Concerning the duration of the rheumatic symptoms and the pericardial features, we were unable to find any significant correlation.

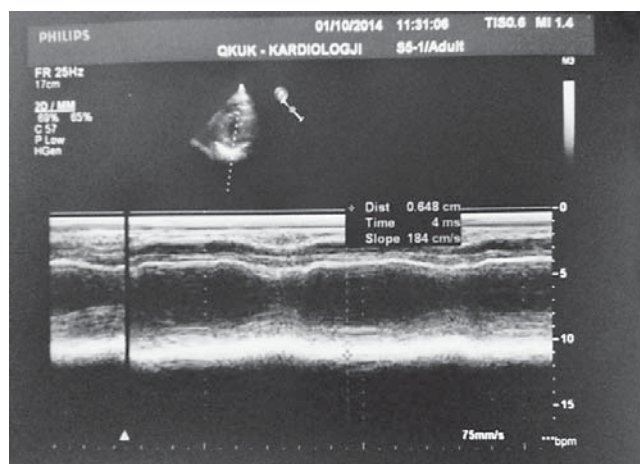


FIGURE 1. Echocardiography image showing pericardial hyperechogenicity and thickness of the posterior wall of approx. 6.5 mm

SLIKA 1. Ehokardiografija koja pokazuje hiperehogenost u području perikarda i zadebljanje stražnjeg zida, oko 6,5 mm

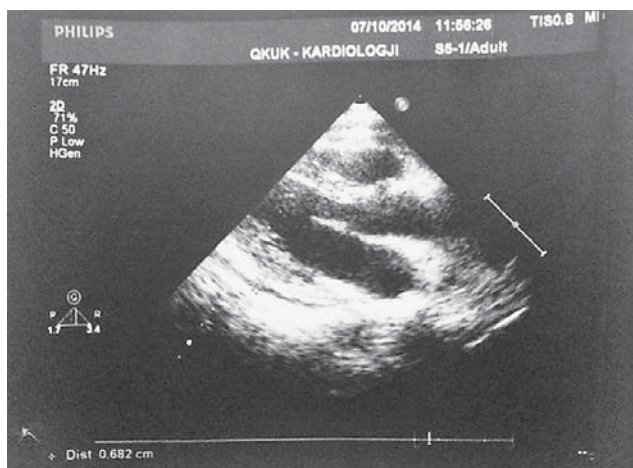


FIGURE 2. 2D echocardiography showing pericardial effusion of approx. 6.8 mm on the posterior LV wall

SLIKA 2. 2D ehokardiografija koja pokazuje perikardijalni izljev od oko 6,8 mm<sup>3</sup> na stražnjem zidu lijevog ventrikula

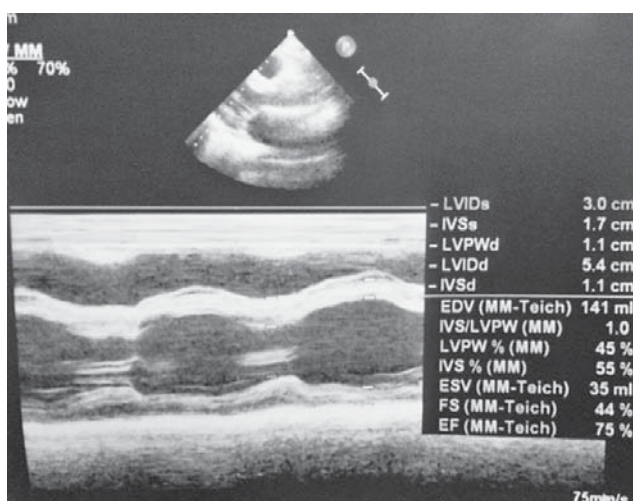


FIGURE 3. M-mode echocardiography showing separation of pericardial layers of the posterior LV wall

SLIKA 3. M-mode ehokardiografija koja pokazuje odjeljivanje slojeva perikarda stražnjeg zida lijevog ventrikula

### Discussion

Rheumatic disorders may be associated with various cardiovascular diseases, including myocardial ischemia, arterial stiffness, systolic and diastolic heart failure, pericardial disease, valvular disease, conduction abnormalities, arrhythmias, et cetera (10, 11). In patients with rheumatoid arthritis, pericarditis is seen predominantly in male patients with a severely destructive and nodular form of the disease (12). This finding is in concordance with our results, as patients with severe forms of rheumatic disease had a significant positive correlation with the presence and amount of pericardial effusion. In rheumatoid arthritis, fibrinous pericarditis has been found at autopsy, but generally it was not of clinical relevance, although in rare cases constrictive pericarditis had developed (13, 5). In patients with systemic lupus

erythematous pericarditis is also the most common clinical cardiovascular manifestation (14, 15), and it is usually presented as a small amount of pericardial effusion, although moderate to large pericardial effusions have been found in up to 7% of cases (15).

Though pericarditis is a frequent finding in patients with rheumatic diseases, it is rarely manifested clinically; however, when it is present as clinical pericarditis, its prognosis appears to be worse (14). Whether pericarditis itself contributes significantly to the overall mortality is unknown, except in the few cases with constrictive pericarditis or rapidly progressive effusive pericarditis that are known to be associated with a high morbidity and mortality (14).

The majority of patients develop pericarditis after the onset of rheumatic disease; however, in some patients pericarditis may precede the diagnosis of rheumatic disease (3). Pericarditis of rheumatic etiology may be found by coincidence on echocardiography or due to pericarditis symptomatology. Thus, as pericarditis may be the initial finding of a rheumatic condition, we consider it an important manifestation that may lead to early and effective treatment of rheumatic disorders. Hence, even a small degree of pericarditis found incidentally on echocardiography might be an indication to refer the patient for a detailed rheumatologic workup.

There are several limitations of this observational study, the most obvious ones being the study design and the small sample of patients. Nevertheless, we consider it a good starting point for a larger study.

In conclusion, pericardial changes were frequently found in our sample of patients with different but mainly inflammatory rheumatic disorders. They were mostly presented as small amounts of pericardial effusion and as subclinical manifestations. Severe forms of rheumatic disorders were more strongly associated with pericarditis. On the other hand, the duration of rheumatic disorders does not seem to be related to pericardial changes, probably due to the small sample of study subjects. Further studies with a larger sample and an appropriate follow up are warranted to help elucidate the significance of pericardial changes in the etiology and course of rheumatic disorders.

**DISCLOSURE:** The authors declare no conflict of interest.

## REFERENCES

1. Gray D. The heart in systemic diseases. *Practitioner* 2004; 248:154–6.
2. Hurd ER. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Sem Arthritis Rheum* 1979;8:151–76.
3. Voskuyl AE. The heart and cardiovascular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45:iv4–iv7.
4. Van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW et al. The effectiveness of early treatment with second line anti-rheumatic drugs; a randomized, controlled trial. *Ann Int Med* 1996;124:699–707.
5. Hara KS, Ballard DJ, Ilstrup DM, Connolly DC, Vollertsen RS. Rheumatoid pericarditis: clinical features and survival. *Medicine* 1990;69:81–91.
6. Kay J, Upchurch KS; ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(6):vi5–vi9.
7. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2737–2747.
8. Arayssi T, Touma Z, Nikpour M, Ghandour L. The assessment of disease activity in rheumatic diseases. *Int J Rheumatol*. 2013;2013:275691.
9. Lang MR, Bierig M, Devereux RB, et al.; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18(12):1440–63.
10. Roman MJ, Salmon JE. Cardiovascular manifestations of rheumatologic diseases. *Circulation*. 2007;116(20):2346–55.
11. Owlia MB, Mostafavi Pour Manshadi SM, Naderi N. Cardiac manifestations of rheumatological conditions: a narrative review. *ISRN Rheumatol*. 2012;2012:463620. doi: 10.5402/2012/463620.
12. Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes JMW. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case control study. *Ann Rheum Dis* 1996;55:190–2.
13. Cathcart ES, Spodick DH. Rheumatoid heart disease: a study of the incidence and nature of cardiac lesions in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 1962;266:959–64.
14. Crozier IG, Li E, Milne MJ, Nicholls GM. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus detected by echocardiography. *Am J Cardiol*. 1990;65:1145–8.
15. Cervera R, Font J, Pare C, Azqueta M, Perez-Villa F, Lopez-Soto A, Ingelmo M. Cardiac disease in systemic lupus erythematosus: prospective study of 70 patients. *Ann Rheum Dis*. 1992;51:156–9.

## MULTIBIOMARKER AKTIVNOSTI BOLESTI I STATUS AUTOPROTUTIJELA KAO PREDIKTORI RELAPSA BOLESTI U PACIJENATA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM LIJEČENIH POSTUPNIM SNIŽENJEM DOZE DMARDS-a

Postizanje stanja remisije u reumatoidnom artritisu (RA) smatra se glavnim ciljem liječenja. Zahvaljujući ranoj dijagnozi, učinkovitoj primjeni lijekova koji mijenjaju tijek upalne reumatske bolesti (engl. skr. DMARDs) i većem izboru lijekova, sve veći broj oboljelih od RA postiže remisiju. U mnogih se pacijenata stanje remisije održava dulje od dva kontrolna posjeta reumatologu. Stoga je veoma važna strategija nadzora oboljelih od RA u fazi remisije, uključujući mogućnost titracije ili čak prekida liječenja. Osobito su potrebni prediktivni biljezi radi identificiranja pacijenata u kojih titracijsko liječenje može biti uspješno bez visokog rizika od relapsa bolesti.

Studija RETRO usmjerena je na definiranje vjerojatnosti ponovnog javljanja bolesti u oboljelih od RA pri titraciji i/ili prekidu liječenja DMARDs-ima. Radi se o multicentričnoj, randomiziranoj, otvorenoj, prospektivnoj, kontroliranoj, paralelnoj grupnoj studiji faze 3, u pacijenata koji zadovoljavaju klasifikacijske kriterije ACR/EULAR-a iz 2010. za RA. Uključeni su pacijenti koji su bolovali barem 12 mjeseci, u održanoj kliničkoj remisiji s vrijednosti DAS28 nižom od 2,6 temeljenoj na vrijednosti SE tijekom barem 6 mjeseci, te uz stabilnu terapiju konvencionalnim i/ili biološkim DMARDs-ima, a bez promjena doze barem 6 mjeseci. Budući da je stopa ponovnog javljanja bolesti bila viša u pacijenata liječenih titracijom ili nakon prekida liječenja DMARDs-ima, u odnosu prema onima liječenim održanom dozom, zadivljuje činjenica da ipak više od polovice tih pacijenata ostaje u remisiji usprkos titraciji doze DMARDs-a.

Prisutnost anti-CCP-a povisuje rizik od relapsa bolesti pri titraciji na niže doze DMARDs-a, ali njegova primjena kao prediktora relapsa nalaže daljnje analize. Opsežnija procjena upale koja a) dopušta detekciju rezidualne supkliničke upale i b) ide dalje od detekcije odgovora na akutnu fazu, može pomoći u predviđanju relapsa bolesti. Odsutnost kliničke otekline zgloba ne znači nužno i stvarnu odsutnost upale. Naime, nalaz supkliničke upale upućuje na to da su lokalne upalne promjene ipak prisutne u oboljelih od RA u remisiji i mogu potaknuti njezino ponovno javljanje. Stoga je

u studiji RETRO provedena opsežna procjena upale određivanjem multibiomarkera aktivnosti bolesti (engl. skr. MBDA) u serumu oboljelih od RA, koji su bili u neprekinutoj remisiji uz titraciju DMARDs-a. Pretpostavljeno je da pacijenti s visokom razinom upalnih markera mogu imati visok rizik od relapsa u usporedbi s onima niske razine upalnih markera.

Od ukupno 94 pacijenta 35 je bilo u 1. grupi liječenih kontinuirano visokom dozom DMARDs-a duže od jedne godine. Ostalih 59 bilo je raspodijeljeno u 2. grupu sa sniženjem doze DMARDs-a za 50% tijekom godine dana i 3. grupu s prekidom svih DMARDs-a nakon 6 mjeseci titracije. Više od 2/3 pacijenata zadovoljavalo je ACR/EULAR-ove kriterije remisije. Razine CRP-a i SE, kao i vrijednost MBDA bile su podjednako raspodijeljene u sve tri grupe. Većina je pacijenata primala metotreksat (84%), a 37% pacijenata biološke DMARDs-e, i to inhibitore TNF- $\alpha$  kao najzastupljenije. Nakon jedne godine 63 od 94 pacijenta ostala su u remisiji, a 31 pacijent imao je relaps bolesti. Vrijednost MBDA, određena serumskom analizom, u pacijenata u remisiji duljoj od godine dana, bila je pomaknuta na niže vrijednosti (79%), dok pomak s umjerene na visoku vrijednost nije bio čest (21%). Učestalost pak promjene umjerene na visoku vrijednost MBDA bila je dvostruko viša (58%) u pacijenata koji su ušli u relaps.

Analiza pojedinačnih komponenata MBDA pokazala je trend visokih vrijednosti parametara povezanih s akutnom fazom odgovora (CRP, IL-6, SAA), tkivnom upalom i energetske metabolizmom (leptin) u pacijenata u relapsu. Stoga spomenuta značajna razlika u vrijednosti MBDA između pacijenata u relapsu i nerelapsu ovisi o više različitih serumskih parametara. Prisutnost rezidualne upale uz standardizirane markere udružena je s visokom stopom relapsa RA nakon titriranja ili prekida liječenja DMARDs-ima. Dobiveni podaci upućuju na to da su a) markeri upale povišeni u pacijenata s RA u kliničkoj remisiji i da b) pacijenti imaju visok rizik od relapsa ako je njihovo protuupalno liječenje smanjeno. Nadalje, više od 80% relapsa može se predvidjeti upotrebom vrijednosti MBDA s testiranjem anti-CCP-a.



MBDA se temelji na razini 12 različitih serumskih proteina čime se dobiva bolji uvid u upalu za razliku od razine samog CRP-a. Vrijednost MBDA uključuje elemente akutne faze odgovora poput CRP-a, IL-6 i SAA te biljege lokalne tkivne upale (TNFRI, EGF, VEGF-A i VCAM-1) iz sinovijalnih fibroblasta. Nadalje, MBDA uključuje i biljege lokalnoga tkivnog remodeliranja sinovije i hrskavice (MMP-1, MMP-3 i YKL-40) te rezistin i leptin, kao adipokine koji kontroliraju interakciju između metabolizma masti i upale. Porast stope relapsa bolesti u pacijenata s visokom vrijednosti MBDA može održavati supkliničku upalu poput rezidualnog sinovitisa ili osteitisa. Razumljivo je da je upala u tih pacijenata učinkovito suprimirana DMARDs-ima na kliničkoj razini, ali ne i potpuno riješena. Stoga titriranje DMARDs-a prema dolje može dovesti do povratka upalne aktivnosti bolesti povezane s kliničkim relapsom. Nasuprot tomu pacijenti s niskom vrijednosti MBDA mogu se doista riješiti upale, što smanjuje rizik od relapsa bolesti ako se DMARDs-i titriraju. Prema podacima iz ove studije, vrijednost MBDA učinkovitija je u predikciji relapsa bolesti nego klinički složeni upitnici/instrumenti. Tako u ovoj studiji rezultat DAS28

nije imao značajnu prediktivnu vrijednost. U prethodnim je analizama anti-CCP bio jedini neovisni prediktor relapsa potvrđujući time ulogu autoimunosti u tijeku RA. Stopa relapsa viša je od 30% u pacijenata s pozitivnim anti-CCP-om ili visokom vrijednosti MBDA te u više od 75% s istodobno prisutnim anti-CCP-om i visokom vrijednosti MBDA. Čini se da anti-CCP i MBDA djeluju neovisno u ubrzavanju relapsa, uz autoimunost i rezidualnu upalu koje utječu na rizik od relapsa RA.

U zaključku, ova studija je pokazala da je visoka razina vrijednosti MBDA neovisni prediktor relapsa tijekom titriranja ili prekida liječenja DMARDs-ima. Zajedno s procjenom statusa anti-CCP-a vrijednost MBDA prediktor je rizika od relapsa u oboljelih od RA, dopuštajući definiranje pojedinih pacijenata s niskim i visokim rizikom od relapsa tijekom titriranja DMARDs-a.

MONIKA RADOLOVIĆ, dr. med.

(Izvor: Rech J, Hueber AJ, Finzel, Englbrecht M, Haschka J, Manger B i sur. Prediction of disease relapses by multibiomarker disease activity and autoantibody status in patients with rheumatoid arthritis on tapering DMARD treatment. *Ann Rheum Dis* 2016;75(9):1637-44.)

## NOVI ALGORITMI ZA PRAGMATIČNU PRIMJENU ULTRAZVUKA U LIJEČENJU PACIJENATA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM: OD DIJAGNOZE DO REMISIJE

Nedavno je Europska liga protiv reumatizma (EULAR) izradila preporuke za primjenu slikovnog prikaza kao pomoć u postavljanju dijagnoze, procjeni prognoze, procjeni terapijskog odgovora, aktivnosti bolesti i nadzoru remisije u oboljelih od reumatoidnog artritisa (RA).

U tome se, među različitim slikovnim tehnikama, ultrazvuk (UZ) pokazao osobito korisnim. Usprkos različitim kvalitetama UZ aparata i mogućem različitom stupnju iskustva operatera, objavljeni podaci podupiru vrijednost primjene UZ-a u praćenju pacijenata s upalnim artritisom. Ekspanzija primjene ultrazvuka u reumatologiji povezana je s modelom *treat-to-target* (liječenje prema cilju) u kojem aktivnost bolesti i terapijski odgovor moraju biti pobliže nadzirani.

### Primjena ultrazvuka u postavljanju ili potvrđivanju dijagnoze RA

Ranom dijagnozom RA i ranim početkom primjene lijekova koji mijenjaju tijek upalnih reumatskih bolesti (DMARDs-i) smanjuje se upala, ograničava progresija

bolesti, kontroliraju simptomi i umanjuje gubitak funkcije. Za potrebe rane dijagnoze klinički pregled i konvencionalna radiografija nisu ni dovoljno osjetljivi ni precizni u detektiranju aktivnosti bolesti i strukturalnih oštećenja. Nasuprot tomu UZ može znatno pomoći u detektiranju sinovitisa u nastajanju i razlikovanju unutarzglobnog sinovitisa i drugih uzroka simptoma/oteklina, kao što su tenosinovitis, burzitis i druge mekotkivne lezije. To se reflektira i u ACR/EULAR-ovim klasifikacijskim kriterijima, u kojima se ultrazvučno detektiran sinovitis klinički nezahvaćenog zgloba može pribrojiti broju zahvaćenih zglobova. Naime, klasifikacijski kriteriji ACR/EULAR-a iz 2010. predloženi su kao pomoć u razvrstavanju pacijenata oboljelih od RA već u ranoj fazi bolesti kako bi pacijent mogao imati dobrobit od što ranijeg odgovarajućeg liječenja i prije strukturalnih oštećenja detektiranih konvencionalnom radiografijom. Ipak, neke studije podupiru činjenicu da i ti novi kriteriji mogu imati nedostatke i u osjetljivosti (kašnjenje dijagnoze) i u specifičnosti (precijenjena prisutnost pravog RA). Postoji

puno dokaza o tome da UZ omogućuje preciznu i osjetljivu dijagnozu RA u odnosu prema kliničkoj promjeni i konvencionalnoj radiografiji, a osobito koristan može biti u diferencijalnoj dijagnozi RA, kao i u razlikovanju upale zgloba i tenosinovitisa, burzitisa i drugih mekotkivnih lezija koje klinički mogu oponašati sinovitis.

Nedavni podaci upućuju na to da doplerski UZ može detektirati supklinički RA u rizičnih seropozitivnih pacijenata (pozitivan RF ili protutijela na anticitrulinizirani peptid (ACPA)) u kojih se još nisu razvili klinički znakovi upale. Kvalitativne i kvantitativne značajke supkliničke upale u seropozitivnih pacijenata prediktor su buduće kliničke progresije u RA. Vrijednost uvođenja UZ-a u rutinsku procjenu čini se važnijom u seronegativnih pacijenata. Stoga preporuke za primjenu UZ-a u dijagnostici RA, a pri izostanku definitivnih erozija na radiogramu jesu: 1) utvrđivanje supkliničkog sinovitisa u rizičnih pacijenata bez kliničkih znakova upale; 2) preispitivanje pacijenata čiji klinički sinovitis ne zadovoljava. Ta dodatna evaluacija može poboljšati pacijentov ishod olakšavajući primjenu ACR/EULAR-ovih kriterija ili povećanjem broja upaljenih zglobova ili, u odsutnosti klinički utvrđene upale, potvrdom prisutnoga supkliničkog sinovitisa, omogućujući dijagnozu u ranom stadiju bolesti. UZ može biti koristan i u isključenju RA u slučaju urednog UZ-og nalaza, ali će daljnji postupci ovisiti o pratećim prognostičkim čimbenicima. Nadalje, iako stoji preporuka da se UZ-i pregled učini i u pacijenata koji početno zadovoljavaju ACR/EULAR-ove kriterije radi pomoći u detekciji lažno pozitivnih, odnosno isključivanja drugih uzroka zglobne patologije, upalne u sklopu osteoartritisa ili bolesti taloženja kristala, temeljem nalaza tipičnih UZ-ih znakova (osteofiti, kristali, prisutnost dvostruke konture itd.), još traje rasprava kako utvrditi prave mogućnosti UZ-a u isključenju bolesti osim RA.

### **Primjena ultrazvuka u ocjeni odgovora na liječenje**

Jednom kad je RA potvrđen, optimalno liječenje nalaže kontrole u kraćim intervalima radi postizanja remisije ili stabilnosti s niskom aktivnosti bolesti u pacijenata s dugotrajnijom bolesti, kao primarnih terapijskih ciljeva prema EULAR-ovim preporukama za liječenje RA (*treat-to-target*). Stoga je nužna rana procjena terapijskog odgovora, odnosno razine upale. UZ pruža objektivnu informaciju o terapijskom odgovoru sinovitisa, bilo na prvi lijek u ranom RA bilo na promjenu terapije u kasnijoj fazi bolesti. Naime, objavljeni podaci pokazuju da UZ može detektirati i terapijski učinak u pacijenata liječenih bilo konvencionalnim sintetskim ili biološkim DMARDs-ima u detekciji upaljenog zgloba primjenom UZ-a (u razdoblju između 1 tjedna i 1 godine). I UZ i dopler bar su podjednako osjetljivi kao

i klinički pregled i laboratorijski nalazi u procjeni terapijskog učinka u pacijenata s RA, a što je UZ pregled opsežniji, to je osjetljiviji u detektiranju promjena. Ipak, UZ-a procjena manjeg broja zglobova pokazala je dobru osjetljivost s fokusom na nekoliko ciljnih zglobova, kao što su ručni zglob, metakarpofalangealni i metatarzofalangealni zglobovi ili nekoliko malih zglobova plus jedan ili dva velika zgloba. Temeljem literature i mišljenja stručnjaka, preporuka je da pacijent s RA na konvencionalnim ili biološkim DMARDs-ima bude podvrgnut UZ-oj procjeni na samom početku liječenja te 3 – 6 mjeseci nakon njega, a radi procjene početnog učinka i pomoći kliničaru u prilagodbi terapije (održavanje, promjena, titracija doze). Nedavne studije propitaju korist UZ-a u tretmanu pacijenata s RA pri postizanju terapijskog cilja (kao što je niska aktivnost bolesti) u odnosu prema vrijednosti aktivnosti bolesti (DAS28).

Preporuke za primjenu UZ-a u procjeni terapijskog odgovora u pacijenata s RA jesu: 1) reevaluacija neupalnih uzroka slaboga kliničkog odgovora u pacijenata s UZ-nim nalazom sinovitisa; 2) potpora promjeni terapije u pacijenata sa slabim kliničkim odgovorom i ultrazvučno potvrđenim sinovitisom; 3) održavanje ili titracija doze u pacijenata s dobrim odgovorom uz odsutnost UZ-og nalaza sinovitisa i 4) procjena promjene terapije u pacijenata liječenih konvencionalnim sintetskim DMARDs-ima s dobrim kliničkim odgovorom, ali značajnim UZ-im sinovitisom ili u slučaju procjene pacijenata liječenih biološkim DMARDs-ima, uz mogućnost održavanja terapije, s obzirom na to da je značenje sinovitisa u pacijenata na biološkim DMARDs-ima manje sigurno. Preporuka je i primjena UZ-a u pacijenata sa slabim terapijskim odgovorom, bilo na konvencionalne ili biološke DMARDs-e te se u slučaju dokaza sinovitisa preporučuje promjena terapije, a pri izostanku sinovitisa reevaluacija. U pacijenata s dobrim kliničkim terapijskim odgovorom i UZ-nim nalazom sinovitisa ne preporučuje se titracijska terapija. UZ nalaz sinovitisa može biti prediktor strukturalnih oštećenja i u ranom i uznapređovalom RA. Ipak, značenje sinovitisa u pacijenata liječenih biološkim DMARDs-ima nalaže daljnje istraživanje.

### **Ultrazvuk u ocjeni remisije /niske aktivnosti bolesti**

Nadzor pacijenata u remisiji primjenom UZ-a može pomoći u predviđanju onih s kasnijim novim zglobnim oštećenjem i pogoršanjem bolesti. Naime, 15 – 62% pacijenata, za koje se smatra da su u remisiji temeljenoj na kliničkom pregledu, ima UZ nalaz hipertrofije sinovije, dok između 19 – 30% pacijenata ima nakon daljnje evaluacije radiološku progresiju. Stoga je predloženo da se remisija definira tek ultrazvučnom odsutnosti sinovitisa. Studije su pokazale da se u pacijenata u remisiji supklinički sinovitis detektira i osnovnim

UZ-om i doplerom neovisno o tome je li pacijent liječen konvencionalnim ili biološkim DMARDs-ima. Nadalje, u pacijenata liječenih konvencionalnim sintetskim DMARDs-ima doplerski signal  $> 1$  povezan je s kasnijom radiološkom progresijom erozija, a UZ nalaz sinovitisa upućuje na mogućnost pogoršanja erozija kosti. Prisutnost supkliničkog sinovitisa s doplerskim signalom  $> 1$  povisuje rizik od pogoršanja u pacijenata s RA, koji su u remisiji, dok je doplerski negativan zglob najbolji prediktor izostanka pogoršanja. Također, trebalo bi nastaviti s titracijom doze ili prekidom primjene biološkog DMARD-a radi izbjegavanja pogoršanja. U pacijenata s visokom UZ-nom vrijednošću (osnovnog UZ-a i doplera) vjerojatan je relaps nakon prekida ili titracije biološke terapije, za razliku od pacijenata s niskom UZ-nom vrijednošću.

Temeljem literature i mišljenja stručnjaka, u pacijenata s RA liječenih konvencionalnim sintetskim ili biološkim DMARDs-ima, potrebna je UZ-a procjena bar 6 mjeseci nakon klinički stabilne faze radi utvrđivanja moguće potrebe terapijske izmjene (povišenja ili titracije). Ako UZ-i pregled ne otkriva znakove sinovitisa, tada treba ili nastaviti aktualno liječenje ili razmisliti o titraciji doze. Ako UZ-i pregled pak otkrije sino-

vitis, tad se mora razmotriti ili promjena ili optimizacija aktualne terapije.

Zaključno, napredak u liječenju RA posljednjih godina i desetljeća rezultirao je boljim ishodom u pacijenata do točke gdje svaki od njih sada ima realne šanse za postizanje bilo remisije bilo niske aktivnosti bolesti. Dok su klinička procjena i konvencionalna radiografija pokazale znatnu vrijednost u dijagnostici i praćenju RA, ipak pojedinačno nisu dovoljno osjetljive da podupru pristup *treat-to-target*. Dodatna UZ-a procjena može poboljšati dijagnostiku i liječenje pacijenata s RA u svakodnevnoj kliničkoj praksi, a algoritmi mogu pomoći u postizanju tog cilja, osobito dostupnost visokokvalitetnih uređaja s doplerskim postavkama za analizu sporog protoka u tkivima promijenjenim upalom. U tom kontekstu edukacija i praksa primjene dijagnostičkog UZ-a imaju glavnu ulogu u poboljšanju sposobnosti reumatologa.

MONIKA RADOLOVIĆ, dr. med.

(D'Agostino MA, Terslev L, Wakefield R, Østergaard M, Balint P, Naredo E, et al. Novel algorithms for the pragmatic use of ultrasound in the management of patients with rheumatoid arthritis: from diagnosis to remission. *Ann Rheum Dis* 2016;0:1–7. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209646.)



[www.reumatologija.org](http://www.reumatologija.org)

## SEDAMDESET PET GODINA KLINIKE ZA REUMATOLOGIJU, FIZIKALNU MEDICINU I REHABILITACIJU KLINIČKOGA BOLNIČKOG CENTRA SESTRE MILOSRDNICE U ZAGREBU\*

**KLJUČNE RIJEČI:** Fizikalna medicina i rehabilitacija – povijest; Reumatologija – povijest; Kliničke bolnice – povijest; Medicinski fakulteti – povijest; Hrvatska; Povijest 20. stoljeća; Povijest 21. stoljeća

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta u Zagrebu KBC-a Sestre milosrdnice organizacijski se sastoji od Odjela za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju odraslih (17 postelja) i Odjela za rehabilitaciju djece (11 postelja, od toga 2 u sklopu programa „Majka i dijete“) te Poliklinike, koja u svojem sastavu na lokaciji Vinogradska 29 ima Fizijatrijske ambulante za odrasle (uključivo i posebnu Ambulantu za osteoporozu), Reumatološke (supspecijalističke) ambulante (uključivo i posebnu Ambulantu za spondiloartritis), Fizijatrijske ambulante za djecu, Ambulantu za elektrodijagnostiku i ultrazvučnu dijagnostiku te Fizikalnu terapiju. Na lokaciji Ilica 197 (bivša Klinička jedinica za rehabilitaciju onkoloških bolesnika) i Draškovićeve 19 (bivša Klinička jedinica za rehabilitaciju traumatoloških bolesnika) jesu Fizijatrijske ambulante, a na potojnoj su lokaciji i posebne Ambulante za osteoporozu, sve uz popratnu fizikalnu terapiju. Dnevna bolnica ima 6 postelja/stolaca.

U Klinici je zaposleno 16 liječnika specijalista fizijatarata (od toga 3 supspecijalista reumatologa), 1 liječnik na specijalizaciji, 2 defektologa-rehabilitatora, 1 logoped, 53 fizioterapeuta (od toga 3 dipl. fizioterapeuta i 1 magistar fizioterapije), 2 radna terapeuta, 17 medicinskih sestara (od toga 2 više medicinske sestre), 1 tajnica i 2 administratora (u sklopu Poslovnog centra).

Predstojnik Klinike je prof. dr. sc. Simeon Grazio, a glavni fizioterapeut Ivan Anzulović, dipl. physioth. Voditelj Odjela za rehabilitaciju djece je doc. dr. sc. Valentina Matijević, a v. d. voditelja Odjela za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju odraslih je prim. mr. sc. Frane Grubišić.

Klinika je na lokaciji Vinogradska 29 smještena u prostorima I. kata zgrade br. 7 (ambulante polikliničkog dijela za odrasle), na V. katu zgrade br. 5 (ambulante polikliničkog dijela za djecu), u zgradi br. 28 (Odjel za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju,

Odjel za rehabilitaciju djece i Dnevna bolnica) te u zgradi br. 24 (predstojnik, tajništvo, biblioteka, sobe liječnika, kabinet za praktičnu nastavu). Poliklinički dio Klinike na lokaciji Ilica 197 smješten je u novom dijelu zgrade Klinike za tumore, dok je dio na lokaciji Draškovićeve 19 smješten u prostorijama zgrade Klinike za traumatologiju.

U 2015. godini u Klinici je bilo hospitalizirano 1205 bolesnika (Odjel odraslih 569 bolesnika, Dječji odjel 636 bolesnika, od čega 113 u sklopu programa „Majka i dijete“), s ukupno 10.357 dana bolničkog liječenja; liječenje je trajalo prosječno 8,6 dana. U Dnevnoj bolnici bila su obrađena i liječena 852 bolesnika, s 909 dana liječenja; liječenje je trajalo prosječno 1,07 dana. Kroz polikliničko-konzilijarnu zaštitu prošlo je na lokaciji Vinogradska 29 23.010 bolesnika (131.336 usluga), na lokaciji Draškovićeve 19 19.976 bolesnika (143.361 usluga), a na lokaciji Ilica 197 7309 bolesnika (54.830 usluga). Također, elektromiografska i ultrazvučna dijagnostika učinjene su u 1462 bolesnika (2815 usluga).

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju najstarija je organizacijska jedinica iz tog područja medicine, koja je dio jedne bolnice u Hrvatskoj. Prvi počeci uvođenja fizikalne terapije u nas bili su početkom 1920-ih godina, u sklopu Internog odjela Bolnice Milosrdnih sestara, kako se tada zvala, kada se tom problematikom počeo baviti internist dr. Lujo Thaller. Godine 1938. tadašnji Interni odjel, čiji je voditelj bio upravo dr. Thaller, bio je adaptiran i uređen, a dijelom i dograđen, te je u to vrijeme bio najsuvremeniji bolnički odjel, s ukupno 135 kreveta. Na tom je Odjelu 1. 8. 1938. započeo s radom Odsjek za fizikalnu terapiju i reumatizam, a njegov voditelj bio je dr. Aleksandar Kraut. Među 4 liječnika-volontera na specijalizaciji tadašnjeg Internog odjela bio je i dr. Jozo Budak, koji će se usmjeriti u područje fizikalne medicine i rehabilitacije. On će 19. ožujka 1940. postati i voditelj toga Odsjeka, koji se od tada počinje i intenzivnije razvijati. Odsjek je bio smješten u tadašnjoj III. kući (danas Klinika za unutarnje bolesti), a imao je 12 kre-

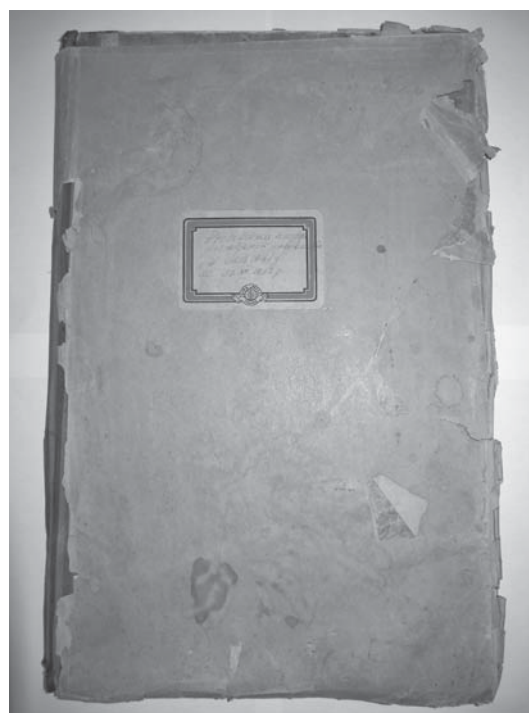
\* Članak je prethodno objavljen u Liječničkom vjesniku 2016.; godište 138., a ovdje ga objavljujemo uz dopuštenje uredništva Liječničkog vjesnika.

veta i kabinet za elektroterapiju, u okviru kojeg su bolesnici liječeni galvanoterapijom, Faradayevim strujama i fototerapijom, a provođena je i početna galvanско-faradska elektrodijagnostika. U podrumu Internog odjela provođeno je liječenje hidroterapijom i blatnim kupkama, uključivo kupelji s ugljičnim dioksidom, „enterocleanerima“ (irigacijska metoda čišćenja crijeva) itd. U početku su primani samo bolnički pacijenti, a već sljedeće godine i ambulantni. Proširenjem na tadašnju IV. kuću (danas Klinika za očne bolesti) gdje se smješta kabinet za elektroterapiju, u III. kući dobiva se prostor za još 6 kreveta i laboratorij. Odsjek postaje samostalan i prerasta u Odjel za fizikalnu terapiju i reumatologiju, koji je službeno počeo s radom 19. 3. 1941. Bio je to prvi samostalni odjel u našoj zemlji za bolesnike koji su bolovali od reumatskih bolesti. Zbog ratnih prilika 1942. prostorije Odjela bile su oduzete za vojne svrhe, a bolesnici su bili preseljeni po drugim odjelima bolnice. Nakon Drugoga svjetskog rata Odjel ponovo započinje s radom 15. travnja 1946. u prijeratnim prostorima. Uslijedio je kraći prekid rada, a potom je zbog velikog broja invalida, a na poticaj UNICEF-a i Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), osnovana Srednja medicinska škola te je vezano za to Odjel ponovo otvoren 1948. god., pod nazivom Odjel za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju. Bio je smješten u XI. kući Bolnice, nakon iseljenja đačkog doma. Naime, tu je zgradu Bolnica prethodno bila napustila kao neupotrebljivu, a Crveni križ ju je adaptirao za potrebe đačkog doma. Prof. Jozo Budak je, inače, bio jedinstvena osoba, inovativan i dalekovidan. S pravom se može reći da se suvremena koncepcija fizikalne medicine i rehabilitacije u Hrvatskoj počela oblikovati upravo njegovim profesionalnim radom, a imao je važnu ulogu u organizaciji fizijatrijske službe tadašnje države (npr. ključna uloga u organizaciji i proširenju lječilišta „Igalo“ u Crnoj Gori). Dr. Budak je stručnu kvalifikaciju stekao u inozemstvu (diplomirao u Grazu, a specijalizirao u Beču, Frankfurtu na Majni, Städtu, Parizu), dok je sam specijalistički ispit položio u Zagrebu (17. 10. 1939.) i bio je prvi specijalist iz fizikalne terapije, balneologije i klimatologije u tadašnjoj državi. Iz Beča je bio poslao svoj članak „Današnje stanje primjene niskofrekventnih struja u medicini i njihovo značenje“, koji je objavljen u Liječničkom vjesniku br. 3, 1938. god., dok je u Zboru liječnika u Zagrebu 14. 3. 1939. održao predavanje „Bit djelovanja visokofrekventnih struja i glavni principi metoda aplikacije“. Još 1940. konstruirao je aparat za elektroterapiju u tadašnjem laboratoriju Odsjeka, a potom i aparat za terapiju zvukom, provodio je pokuse s elektronarkozom, primjenjivao piroterapiju, intenzivno proučavao metode fizikalne terapije za liječenje limfedema, istraživao biologiju invalidnosti i adaptacije na vanjske čimbenike (uključivo i pokuse na eksperimentalnim



SLIKA 1. Prof. dr. Jozo Budak, prvi predstojnik Klinike

životinjskim modelima). Općenito, prof. Budak se najviše zalagao za primjenu aktivne kineziterapije, kao najvrednijeg dijela u liječenju i rehabilitaciji. Pod njegovim vodstvom u razdoblju od 1948. do 1954. u oko 300 bolesnika s reumatoidnim artritisom istraživano je liječenje svježim hipofizama mladih životinja, a terapijski odgovor praćen je klinički i laboratorijski. Prof. Budak je još 1942. počeo predavati na Medicinskom fakultetu Fizikalnu terapiju kao honorarni nastavnik (do zvanja izvanrednog profesora), u sklopu Katedre za neurologiju i psihijatriju. Vrijedno je napomenuti da



SLIKA 2. Knjiga protokola primljenih pacijenata od 6. mjeseca 1941. do 12. mj. 1958.



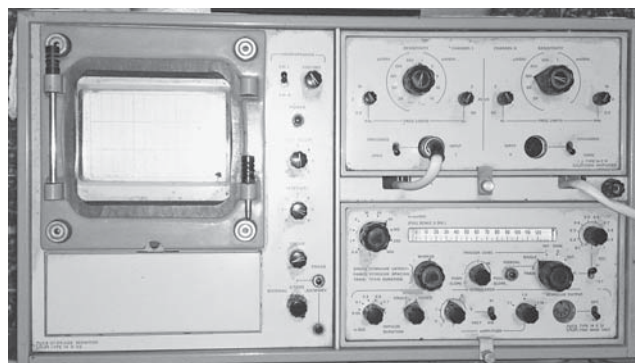
SLIKA 3. Zgrada Klinike 1958.

je 1946. prof. Budak predložio Medicinskom fakultetu u Zagrebu osnivanje samostalne Katedre za fizikalnu terapiju, što, na žalost, tada nije realizirano. Prof. Budak je bio vrlo aktivan u mnogim stručnim društvima i organizacijama. Tako je bio jedan od utemeljitelja i prvi predsjednik Sekcije za reumatologiju, fizikalnu medicinu i balneoklimatologiju (1947. – 1949.), osnovane 30. 6. 1947. Uz prof. dr. Budaka osnivači sekcije bili su prof. dr. Josip Breitenfeld (neurolog), prim. dr. Drago Čop (reumatolog), dr. Herman Jurak (reumatolog), prof. dr. Danko Riessner (neurokirurg), prof. dr. Dinko Sučić (internist), prim. dr. Lujo Thaller (internist), dr. Leo Trauner (balneolog) i dr. Anka Zdunić-Orešković (fizijatar). U tome stručnom društvu prof. Budak je imao istaknutu ulogu te je, između ostaloga, bio i njezin dopredsjednik (1949. – 1956.). U prosincu 1949. Sekcija je organizirala svoj „Prvi naučni sastanak“, održan u Hrvatskome liječničkom zboru, na kojem je prof. Budak bio nositelj jedne od glavnih tema „Organizacija zdravstvene službe u reumatologiji, balneoklimatologiji i fizikalnoj medicini“. Pod njegovim se vodstvom u nas, napose od 1951., počelo sa suvremenom rehabilitacijom kao samostalnim oblikom zdravstvene zaštite, na koncepcijama SZO-a. Prof. Budak bio je najvažniji pokretač, utemeljitelj i predavač Škole za fizikalnu medicinu i röntgen, osnovane 1. 8. 1947., koja je bila prva takva škola u tadašnjoj državi, a 1957. proširena je Odsjekom za radne terapeute i medicinske elektroničare. Iako je tada u inozemstvu bio običaj da se edukacija iz fizioterapije i radne terapije upisuje s navršениh 19 godina, prof. Budak je inzistirao na upisu nakon osnovne škole (osmoljetke), jer je držao da je za razvoj sposobnosti i savladavanje znanja i vještina potrebna što mlađa životna dob. Inače, u toj su školi predavali brojni djelatnici tadašnjeg Odsjela/Zavoda. Odsjel 1. kolovoza 1958. prerasta u Republički

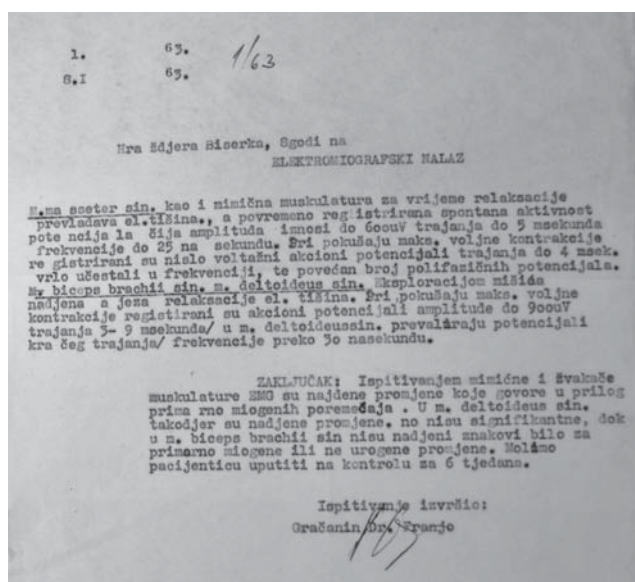
zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju NR Hrvatske, čiji direktor postaje prof. Budak, a od 1. ožujka 1959. godine Zavod se i formalno odvađa od tadašnje Bolnice „Dr Mladen Stojanović“ i postaje samostalna ustanova, iako uvijek radi na istoj lokaciji u bolničkom krugu te surađuje s organizacijskim jedinicama Bolnice. Osnivanje i rad Zavoda značili su velik pomak u kvaliteti rehabilitacije osoba s posebnim potrebama. U Zavodu se provodila sveobuhvatna multidisciplinarna rehabilitacija, uključivo i onu profesionalnu (više od 30 zanimanja), počele su se primjenjivati radna terapija i terapija glazbom (muzikoterapija), kao i kibernetika u rehabilitaciji i edukaciji djece ometene u razvoju pa je 1964. izrađena i uvedena u rad prva elektronička eksperimentalna učionica u tadašnjoj državi (poslije poklonjena Tehničkomu muzeju u Zagrebu). Godine 1960. Zavod se proširuje izgradnjom stacionara u kojem su smješteni Odsjel za reumatske bolesti i fizikalnu terapiju i Odsjek za rehabilitaciju djece, kao i montažne zgrade za profesionalnu rehabilitaciju (obrada drva, obrada metala – precizna mehanika, radiomehanika i dr.). Otvara se i Odsjel za dijagnostiku i uvode suvremene elektrodijagnostičke metode. Naime, u nas se EMG kao dijagnostička metoda pojavio 1958. kad je prof. Budak dobio na dar od UNICEF-a trokanalni elektromiografski uređaj DISA, prvi takav na Balkanu. Tako je u Zavodu razvijana elektromiografija pod vodstvom dr. Franje Gračanina (prvi službeni nalaz izišao je 1963.), a uz njega se tom metodom bavila i dr. Ruža Sabol. Kraće je vrijeme 1963. trajala intenzivna suradnja s pedijatrima (P. Žeškov), odnosno dijagnostika u djece. U suradnji sa specijalistima ORL-a (F. Marinović) rađene su pretrage na otvorenom larinksu, a u suradnji s okulistima (N. Laktić i S. Padovan) ispitivani su vanjski i unutarnji mišići oka. Također s dermatologima (A. Gospodnetić) ispitivane su promjene mišića u bolesnika s polimiozitisom i sistemskim lupusom, a s neurologima miastenije (tenzilonski test). Odlaskom dr. Gračanina u Ljubljani jedno se vrijeme u Zavodu dijagnostikom bavi prof. Zlatko Domljan, a od 1968. prim. Čedo Ljubić (nakon specijalističkog ispita i edukacije u Ljubljani). Od 1963. započinje veće zanimanje neurologa i suradnja Zavoda s našom poznatom stručnjakinjom iz tog područja prof. Anicom Jušić, koja tu dobiva prvu edukaciju i koja, uočivši vrijednost metode, odlazi 1964. u München, na daljnje usavršavanje. Istodobno s metodom EMNG-a razvijala se i dijagnostika niskofrekventnim strujama I/t-krivulja (intenzitetno-vremenska krivulja) ili elektrostimulogram, koji je prvi u Hrvatskoj 1962. učinila dr. Ruža Sabol. U laboratoriju za elektromiografiju i elektrodijagnostiku uz prim. Ljubina poslije su radili i liječnici specijalisti prim. dr. sc. Maja Dubravica, prim. dr. Astrid Marčić te prim. dr. sc. Fani Doko Guina, a danas rade prim. dr. sc. Tomislav Nemčić i mr. sc. Diana Balen. Zavod je,

prema kriterijima SZO-a, bio ogledna ustanova za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju. Tako je u toku turneje po tada Istočnoj Europi 1963. Zagreb posjetio ekspert SZO-a prof. Howard Rusk, predstojnik Odjela za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u New Yorku, koji je dao najbolje ocjene za rad i organizaciju Zavoda. Zavod i prof. Budak osobno dali su važan doprinos podizanju stručne razine defektologa (danas rehabilitatora), kao i u osnivanju tadašnje Više defektološke škole, danas Edukacijsko-rehabilitacijskog fakulteta, 1962. godine. Reorganizacijom zdravstvenog sustava, 31. prosinca 1966. Zavod 1. 1. 1967. ponovo postaje dio Bolnice, djeluje kao Odjel za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, sa 64 postelje u stacionaru i s polikliničkom službom. Nakon prof. Budaka u prijelaznom razdoblju predstojnik Odjela bio je dr. Mijo Rudar, a od 1. svibnja 1967. za predstojnika je izabran prof. dr. sc. Ferdo Licul. Od 21. 1. 1971. Odjel postaje Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, a voditelj katedre istoimenog predmeta bio je prof. Licul. On je napisao knjigu „Elektrodijagnostika i elektroterapija“ (prvo izdanje 1971.), prvu knjigu iz tog područja u nas. I dalje je glavni smjer Klinike timski rad, usredotočen na fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, a napose je vrijedno istaknuti rad prof. dr. sc. Milene Stojčević Polovine, koja ima velike zasluge za razvoj polivalentne (re)habilitacije djece ometene u razvoju u nas. U početku je segment (re)habilitacije djece bio pod vodstvom prof. Sabol, a ubrzo je prof. Stojčević Polovina u suradnji s prim. Margitom Klobučar i prim. dr. sc. Fani Doko Guina razvila intenzivnu i znatnu aktivnost na tom području. Prof. Stojčević Polovina još 1973. uviđa važnost i započinje s uvođenjem superrane rehabilitacije djece, kao tada novine u medicinskoj literaturi i kliničkoj praksi; 1974. su prvi put primijenjene rehabilitacijske tehnike kod djeteta u inkubatoru, a od 1975. se započinje s rehabilitacijom u Rodilištu Bolnice, kao i s interdisciplinarnim timskim praćenjem djece s čimbenicima rizika, što je nastavljeno sve do danas. Također, pod vodstvom prof. dr. sc. Stojčević Polovine ustanovljen je 2000. god. program „Majka i dijete“. Na žalost, nema cjelovitog popisa liječnika koji su radili u Klinici, a, uz već prethodno navedene, vrijedno je spomenuti liječnike specijaliste za koje je poznato da su radili u Klinici, neki još od vremena kad je predstojnik bio prof. Budak, a neki su u Kliniku došli u vrijeme dok je njezin predstojnik bio prof. Licul. To su dr. Aleksandar Klimek, dr. Vladimir Pajas, dr. Valerija Pavletić, dr. Ljerka Gruis-Globarević, dr. Drago Radej i prim. dr. Fatima Krajina.

Od 1. 2. 1981. do 1. 6. 1985. predstojnik Klinike bio je prof. dr. sc. Franjo Gračanin. On je naglasak aktivnosti usmjerio na neurološku rehabilitaciju, a posebno je razvijao funkcionalnu elektrostimulaciju, gdje je ste-

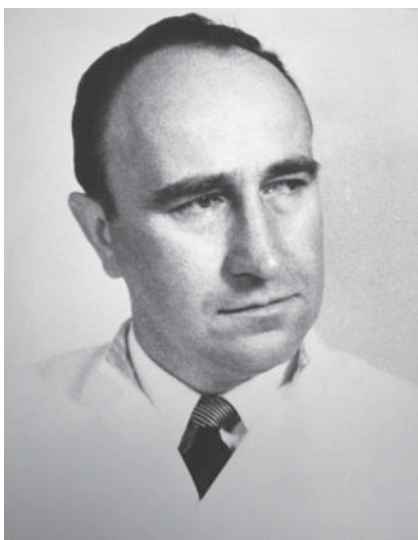


SLIKA 4. Prvi aparat za elektromioneurografiju



SLIKA 5. Prvi elektromiografski nalaz

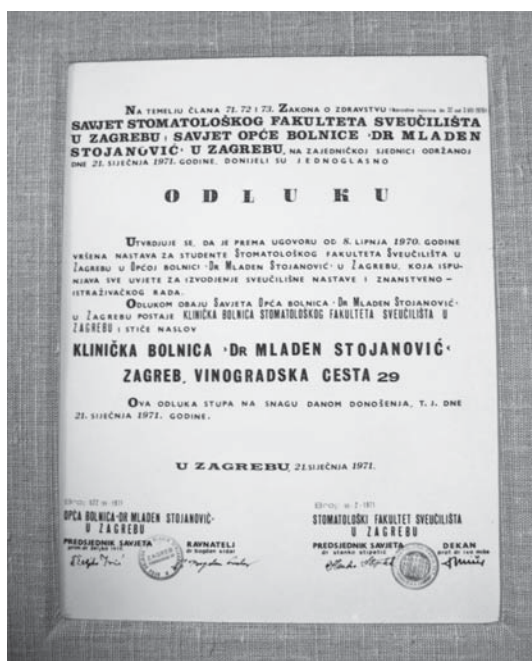
kao velik međunarodni ugled. Utemeljio je Jedinicu za bol, a jedini je naš stručnjak iz fizikalne medicine i rehabilitacije koji je napisao poglavlje u tako prestižnoj knjizi kao što je tada bila „Krusen's Handbook of Physical Medicine and Rehabilitation“. Od 1. 8. 1985. predstojnik Klinike bio je prof. dr. sc. Ivo Jajić. Njegovim dolaskom Klinika postaje klinikom Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (22. 10. 1987.). Preimenovana je najprije u Kliniku za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju, a poslije u Kliniku za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, jer su pod njegovim vodstvom stručne i znanstvene aktivnosti usmjerene više prema reumatologiji. Uz stručni rad i nastavu na Medicinskom fakultetu i nekim drugim visokoškolskim ustanovama razvio je opsežnu publicističku djelatnost, uključivo i objavljivanje većeg broja knjiga iz područja reumatologije, fizikalne medicine i rehabilitacije. Organizirao je brojne stručno-znanstvene skupove, intenzivirao je međunarodnu suradnju, a bio je začasni član i nekoliko europskih reumatoloških društava, član Britanskog društva reumatologa (*British*



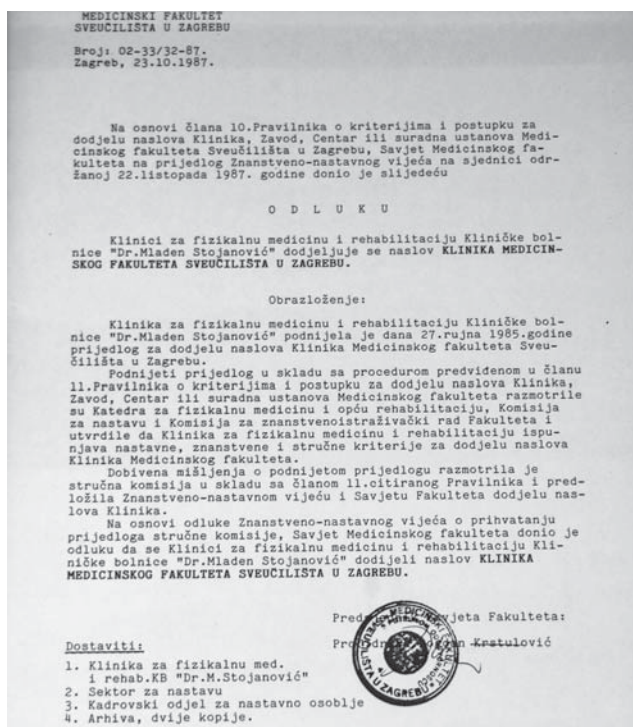
SLIKA 6. Prof. dr. Ferdo Licul



SLIKA 8. Prof. dr. Ivo Jajić



SLIKA 7. Odluka o Klinici Stomatološkog fakulteta u Zagrebu, 1971.



SLIKA 9. Odluka o Klinici Medicinskog fakulteta u Zagrebu, 1987.

*Society of Rheumatology*) te naš predstavnik u više međunarodnih foruma i odbora. Inače, prof. Jajić je u dva mandata bio predsjednik Upravnog odbora Reumatološke sekcije Jugoslavije (1977. – 1981. i 1981. – 1985.), predsjednik Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a (1996. – 1998.) i drugi po redu predsjednik Hrvatskoga vertebralnog društva HLZ-a (nakon prof. dr. Pavla Dürriгла). Utemeljio je prvi registar reumatskih bolesti u Hrvatskoj, koji, nažalost, nije uspio zaživjeti. Klinika je od 1996. do 1998. bila sjedište Katedre za fizikalnu medicinu i opću rehabilitaciju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, a prof. Jajić je bio glavni inicijator i prvi vodi-

telj poslijediplomskoga stručnog studija iz fizikalne medicine i rehabilitacije. Utemeljio je časopis Fizikalna i rehabilitacijska medicina (1984.), a od 1991. do 1998. bio je glavni i odgovorni urednik časopisa Reumatizam. Godine 1999. Klinika je postala Referentni centar za upalne reumatske bolesti Ministarstva zdravstva RH. Prof. Jajić bio je glavni inicijator osnutka i prvi predsjednik Hrvatske lige protiv reumatizma (1992.), tada jedine neprofitne udruge na državnoj razini koja se bavi promicanjem važnosti reumatskih bolesti, a



koja je proistekla iz Društva reumatičara, osnovanog još 1982.

Nakon umirovljenja prof. Jajića 2001. god. v. d. predstojnika Klinike postala je prim. dr. sc. Maja Dubravica. Tijekom njezina mandata poboljšani su prostorni uvjeti polikliničkog dijela namijenjenog rehabilitaciji djece, dobivanjem prostora na V. katu zgrade br. 5 (2004. god.).

Od 7. 10. 2005. predstojnik Klinike je prof. dr. sc. Simeon Grazio. Sveukupne aktivnosti usmjerene su na ranu dijagnostiku i multidisciplinarnost u obradi i liječenju, pri čemu se rabe najsvremenije dijagnostičke i terapijske mogućnosti. Kazuistika bolesnika u Klinici kod kojih provodimo postupke radi postavljanja dijagnoze, liječenja i rehabilitacije obuhvaća različite bolesti i stanja, ponajprije ona koja se odnose na lokomotorni sustav, kao što su upalne i neupalne reumatske bolesti, bolni sindromi, ometenost djece u razvoju, neurološke bolesti i stanja, posttraumatska stanja, stanja nakon operacija i drugih oblika liječenja onkoloških bolesnika i dr. Krajnji cilj naših djelovanja jest ponovno uključivanje bolesnika u obiteljsku, socijalnu i radnu sredinu.

U Klinici se hospitalizacija odraslih odnosi na visokodiferentnu dijagnostiku i terapiju u prvom redu bolesnika s reumatskim bolestima i bolnim sindromima, a hospitalizacija djece uglavnom na neurološka oštećenja, odnosno njihovu rehabilitaciju. Odjel za rehabilitaciju djece jedina je takva organizacijska jedinica u Hrvatskoj koja djeluje u sklopu klinike odnosno kliničkoga bolničkog centra, što osigurava visoku razinu kvalitete dijagnostike i rehabilitacije.

Godine 2012. oformljena je Dnevna bolnica, čime su dobiveni uvjeti za primjenu diferentne terapije, ponajprije bioloških lijekova intravenskim putem, kao i dijagnostičke obrade, liječenja i rehabilitacije bolesnika, koji ne trebaju prekonozni boravak u Klinici. Sukladno općim trendovima u zdravstvu planira se preko Dnevne bolnice provoditi još znatniji dio aktivnosti.

Pod vodstvom prof. Grazija Klinika je 2007. postala Referentni centar za spondiloartropatije Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske, a naziv je u suvremenijoj inačici kao Referentni centar za spondiloartritise obnovljen 2013. na razdoblje od 5 godina. Sukladno tomu naglasak u radu je na dijagnostici, liječenju i rehabilitaciji bolesnika s tom grupom upalnih reumatskih bolesti, gdje je Klinika postigla znatne stručne i znanstvene rezultate i u čemu je prepoznata u Hrvatskoj i šire. U sklopu akcije „Ne okrećite leđa križobolji“, koju kontinuirano provodimo, nastojimo to još osnažiti. Naime, Klinika je, uz Hrvatsku ligu protiv reumatizma prvi put u Hrvatskoj 2015. obilježila Svjetski dan spondiloartritisa (29. travnja), što je bio i početak akcije „Ne okrećite leđa križobolji“, koja za cilj ima rano prepoznavanje i odgovarajuće liječenje bolesnika



SLIKA 10. Prof. dr. Simeon Grazio

s ovom grupom upalnih reumatskih bolesti. Akcija je usmjerena na opće pučanstvo, bolesnike s kroničnom križoboljom, kao i na liječnike, ponajprije one obiteljske medicine, a postoji mogućnost narudžbe i pregleda bolesnika s upalnom križoboljom i sumnjom na aksijalni spondiloarthritis od supspecijalista reumatologa izvan redovite liste čekanja.

U posljednjih 10-ak godina uz tzv. velike vizite (jedanput na tjedan), obnovljena je praksa održavanja redovitih sastanaka stručnog kolegija i stručnih predavanja (za liječnike i za fizioterapeute) te tjednih kliničko-radioloških sastanaka (u suradnji s radiolozima specijaliziranim za lokomotorni sustav). Također, unaprijeđene su mogućnosti dijagnostike, liječenja i rehabilitacije. U specifičnoj dijagnostici u Klinici se provode elektromioneurografija i dijagnostički ultrazvuk lokomotornog sustava. U elektromioneurografiji imamo dugu tradiciju; troje liječnika Klinike koji trenutno rade završilo je edukaciju, a trenutačno tu pretragu rade dvoje liječnika specijalista (prim. dr. sc. Tomislav Nemčić i mr. sc. Diana Balen). Primjenom dijagnostičkog ultrazvuka znatno je poboljšana mogućnost rane i točne dijagnoze različitih fizijatrijsko-reumatoloških bolesti i stanja. Redovita ambulanta za dijagnostički ultrazvuk ustanovljena je 2002. (prim. dr. sc. Tomislav Nemčić), a u međuvremenu je edukaciju završilo još dvoje liječnika pa trenutačno tu pretragu radi troje liječnika specijalista (prim. dr. sc. Tomislav Nemčić, dr. Hana Skala Kavanagh i dr. Ines Doko). Uz povećan broj ambulanta u Klinici su uvedene nove ambulante (Ambulanta za spondiloartritise, Ambulanta za osteoporozu – lokacija Vinogradska 29).

Uvedeno je kvantificirano praćenje bolesnika s upalnim reumatskim bolestima, što je važno u provođenju načela liječenja prema cilju (engl. *Treat-to-Target* – T2T). U vezi s tim hospitalizirane i ambulante reu-



SLIKA 11. Liječnici Klinike, ožujak 2016. Sjede slijeva nadesno: prim. dr. sc. Tomislav Nemčić, doc. dr. sc. Valentina Matijević, mr. sc. Diana Balen, prof. dr. sc. Simeon Grazio, mr. sc. Nada Kraljević, prim. dr. Tatjana Nikolić; stoje slijeva nadesno: dr. Senija Brnić, dr. sc. Iva Popović, dr. Vedran Brnić, dr. Gordana Tajsic, dr. Dubravka Šajković, prim. mr. sc. Frane Grubišić, dr. Ines Doko, dr. Hana Skala Kavanagh (nedostaju: prof. dr. sc. Zrinka Jajić, dr. Velimir Šušak i dr. Jelena Marunica Karšaj)

matološke bolesnike u svakodnevnom radu pratimo uporabom validiranih indeksa – upitnika (npr. DAS, HAQ, SF-36, BASDAI, BASFI, WOMAC), a doprinos naše Klinike jest da smo validirali i publicirali hrvatsku inačicu upitnika specifičnih za ankilozantni spondilitis (BASFI, BASDAI), što je za sada jedina formalna validacija upitnika za jednu reumatsku bolest u Hrvatskoj (2009.).

U farmakološkom liječenju, uz tradicionalne lijekove, od 2006. u Klinici primjenjujemo biološke lijekove u bolesnika s najvažnijim upalnim reumatskim bolestima (reumatoidni artritis, psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis, neradiografski aksijalni spondil-artritis), koje ne reagiraju zadovoljavajuće na tradicionalnu terapiju. Tako smo bolesnicima s tim onesposobljavajućim kroničnim reumatskim bolestima znatno poboljšali prognozu, omogućili bolju kvalitetu života i produžili preživljavanje. Time se naša Klinika svrstala uz bok drugih vodećih ustanova. Prednost je naše Klinike što uz lijekove provodimo funkcionalno liječenje, a to je povezano s nabavom novih aparata za fizikalnu terapiju, uključivo laser, izvantjelesni udarni val, trakciju s računalnom potporom itd., kao i neizostavnom edukacijom liječnika i fizioterapeuta u kineziterapijskim metodama. Tako se u Klinici provode individualni suvremeni programi terapijskih vježba (kineziterapija) i primjenjuju različiti oblici fizikalne terapije (ter-

moterapija, krioterapija, elektroterapija, terapijski ultrazvuk, elektromagnetoterapija, svjetlosna terapija, terapija udarnim valovima – ECSWT itd.). Od 2011. godine fizioterapijski tretman imamo organiziran prema najsuvremenijem integriranom modelu pružanja usluga u fizioterapiji. U posljednjih 5 – 6 godina poboljšana je dostupnost fizioterapijskog tretmana na više organizacijskih dijelova KBC-a, posebno u jedinicama intenzivnog liječenja. Naime, valja napomenuti da se rad fizioterapeuta Klinike ne provodi samo u našoj Klinici već i u drugim klinikama KBC-a. Radna (okupacijska) terapija, propisivanje i edukacija o primjeni rehabilitacijskih pomagala također su dio intervencija. Kod onkoloških bolesnika rehabilitacija je dio kompleksnog liječenja, prisutnog u svim stadijima bolesti, a napose nakon kirurškog zahvata. Inače, kod te rehabilitacije možda najviše dolazi do izražaja sveobuhvatnost psihosocijalnih i somatomotoričkih područja ljudskog života. Stoga se kod kroničnih bolesti i stanja primjenjuje psihosocijalna potpora (npr. i u suradnji s Hrvatskom ligom protiv reumatizma, s udrugama žena liječenih zbog raka dojke, udruge laringektomiranih osoba, udruge osoba s koloileourostomom), što znatno pridonosi sveukupnom povoljnijem ishodu. Katkad se primjenjuje i komplementarna suportivna terapija (terapija glazbom, duhovna terapija, terapijski ples i sl.). U sveobuhvatnoj rehabilitaciji traumatoloških

bolesnika specifičnosti rada su politraumatizirani bolesnici, opekline ozljede, spinalne ozljede, ozljede šake, ozljede zdjelice, sportske ozljede, ortopedska rehabilitacija itd.

U posljednjih 10 – 15 godina poboljšani su prostorni uvjeti Klinike, a ponajprije komfor hospitaliziranih bolesnika, savladane su arhitektonske zapreke, proširen je i uređen prostor Poliklinike za odrasle bolesnike (na I. katu zgrade broj 7).

Šestero liječnika Klinike ima naziv primarijusa (S. Grazio, F. Grubišić, Z. Jajić, V. Matijević, T. Nemčić, T. Nikolić), a troje liječnika uže specijalizacije iz reumatologije (prof. S. Grazio od 2001., prof. Z. Jajić od 2003. i prim. F. Grubišić od 2008.). U siječnju 2011. Klinika je nakon akreditacijskog postupka i posjeta predstavnika mjerodavnih tijela dobila naziv Centra obuke Europskog odbora za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu (*European Board for Physical and Rehabilitation Medicine*), što je obnovljeno u veljači 2016., te je jedan od dva takva centra u Hrvatskoj i pridružila se popisu od trenutačno 27 ustanova u cijeloj Europi s tim prestižnim naslovom. U vezi s tim prof. dr. sc. Simeon Grazio i prim. dr. sc. Tomislav Nemčić su, nakon postupka certifikacije, stekli naslove *Fellow of the European Board of Physical and Rehabilitation Medicine* i *Board Certified Trainer*. Vrijedno je navesti glavne fizioterapeute Klinike, koji su svojom stručnošću i organizacijom rada imali važnu ulogu u tom segmentu njezine djelatnosti. To su od početka Klinike do danas redom: Marta (prezime nepoznato), Marija Barbić, Vera Došen, Mateja Znika i Ivan Anzulović (od 2011. nadalje).

Nakon formiranja Kliničkoga bolničkog centra Sestre milosrdnice (2010.) Klinici su pridružene fizijatrijske službe Klinike za traumatologiju (Draškovićeve 19) i Klinike za tumore (Ilica 197), što je potvrđeno sistematizacijom 2011., kada su u sklopu Zavoda za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju u Klinici tadašnji odsjeci postali zasebni odjeli (odrasli i djeca). U nastavku ukratko navodim povijesni razvoj i doprinos tih pridruženih dijelova Klinike.

Provođenje fizikalne medicine i rehabilitacije u Bolnici, Kliničkoj bolnici, a naposljetku Klinici za traumatologiju počelo je 1951. u ranim godinama rada Bolnice, u sklopu rehabilitacije ozljeđenika. Odjel za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju osnovan je 1964. godine, kada je dogradnjom i preuređenjem starog dijela Bolnice dobio i svoje prostore u podrumu zgrade, gdje je smješten i danas. Od tog vremena raspolaže uređajima za elektroterapiju i dvoranom za kineziterapiju. Vrijedno je napomenuti da je u sklopu fizikalne medicine i rehabilitacije bila napose razvijena radna terapija. Voditelji Službe, a poslije Odjela bili su redom prim. dr. Branko Haramustek, dr. Marijan Hlavka, dr. Vladimir Vinčeković, prim. dr. Ružica Nikolić, prim. dr. Dušanka Kostenarović Živković (od 1984. do 2004.), dr. Nina

Bival Fak (od 2004. do 2012.), a od 2012. prim. dr. Tatjana Nikolić. Dva velika preuređenja Odjela bila su 1987. godine i 2004. – 2005. (donacija japanskog naroda) kada je nabavljena nova oprema i uređaji za elektroterapiju i rehabilitaciju, čime je učinjena prilagodba suvremenim zahtjevima. U Domovinskom su ratu Klinika za traumatologiju, a time i Odjel imali posebnu ulogu u zbrinjavanju ozljeđenika. U sklopu fizijatrijsko-rehabilitacijske specijalističko-konzilijarne djelatnosti u žarištu je djelovanja i osteoporoza pa je 2000. godine u Klinici za traumatologiju službeno osnovana Ambulanta za osteoporozu. Od 2000. do 2004. u Ambulanti su se izmjenjivale dr. Dolores Car (internistica) i dr. Tatjana Nikolić (spec. fizikalne medicine i rehabilitacije), a od 2004. god. priključuje im se i dr. Gordana Tajsic (spec. fizikalne medicine i rehabilitacije). Od 2012. u Kliničkoj jedinici za rehabilitaciju traumatoških bolesnika dolazi do reorganizacije rada fizikalne terapije, kada se uvodi koncept rada po fizioterapijskim jedinicama. Tada se reorganizira i prostor, uz manju obnovu postojećih prostorija. Od jeseni 2014. godine dolazi do daljnjeg unapređenja rada Kliničke jedinice za rehabilitaciju traumatoških bolesnika, jer se uvodi rad u dvije smjene, i liječničkih ambulanta i fizikalne terapije.

Služba za rehabilitaciju onkoloških bolesnika osnovana je u sklopu Instituta za tumore u Zagrebu 1979. godine. Utemeljiteljica Službe, a istodobno i hrvatske onkološke rehabilitacije jest prof. dr. sc. Ruža Sabol, specijalistica fizikalne medicine i rehabilitacije i profesorica defektologije, koja je prethodno do 1974. radila na tadašnjem Odsjeku za rehabilitaciju djece naše Bolnice, a potom u Bolnici za rehabilitaciju djece Goljak. Odmah nakon osnivanja koncepcija rada usmjerena je na medicinsku i psihosocijalnu rehabilitaciju kao integralne dijelove kompleksnog liječenja onkološkog bolesnika. Dugogodišnjom suradnjom s Edukacijsko-rehabilitacijskim fakultetom i Visokom zdravstvenom školom/Zdravstvenim veleučilištem provodilo se i kontinuirano se provodi stručno usavršavanje i znanstveni rad u onkološkoj rehabilitaciji. Djelatnici Službe od početka su aktivno uključeni u rad različitih udruga onkoloških bolesnika, a profesorica Sabol bila je glavni inicijator uvođenja i dvaju neprofitnih, humanitarnih programa vezanih za rak dojke (1993.). To su *Reach to Recovery*, svjetski program u kojem rehabilitirana i stručno educirana bolesnica pruža psihosocijalnu potporu novooboljeloj; drugi je *Europa Donna Hrvatska*, u sklopu „Europske koalicije protiv raka dojke“, a odnosi se ponajprije na ranu dijagnostiku i liječenje te promicanje kvalitete života bolesnica s karcinomom dojke. Nakon umirovljenja profesorice Sabol 1990. voditeljica Službe postaje mr. sc. Nada Kraljević. U posljednjih 5 god. djelatnost je izrazitije unaprijeđena zahvaljujući većem broju djelatnika, novim fizikalnim

postupcima uvedenim na listu HZZO-a, a napose dobivanjem novih većih i prikladnijih prostora preseljenjem u novi dio zgrade Klinike za tumore (2012. godine), nakon čega je nabavljeno nekoliko novih aparata.

Najnovije organizacijske promjene dogodile su se sistematizacijom 2015. godine, kada su ukinute Klinička jedinica za rehabilitaciju traumatoloških bolesnika i Klinička jedinica za rehabilitaciju onkoloških bolesnika uklopljene u Polikliniku, kao i Zavod.

Multidisciplinarni pristup temelj je dijagnostike, liječenja i rehabilitacije svih hospitaliziranih i ambulantnih bolesnika naše Klinike, za što je nuždan timski rad. Suradnja se odnosi na članove tima u Klinici (liječnik, fizioterapeut, radni terapeut, logoped, defektolog-rehabilitator, psiholog, medicinska sestra te bolesnik, odnosno roditelj), ali i izvan nje. Pri tome je važno naglasiti da je bolesnik aktivan član tima, koji s napredovanjem liječenja i rehabilitacije postaje sve odgovorniji za ishode.

Primjer suradnje s liječnicima i drugim zdravstvenim djelatnicima svih klinika i zavoda samog KBC-a, a prema potrebi i izvan njega jesu obrada i liječenje bolesnika s upalnim reumatskim bolestima, u kojih može biti zahvaćen praktički bilo koji organ ili organski sustav (srce, pluća, jetra, slezena, crijeva, bubrezi, središnji i periferni živčani sustav, koža, oči itd.). Imamo dobru suradnju s: neurolozima – npr. bolesnici s bolestima i oštećenjima gornjeg i donjega motornog neurona kao što su vertebralni i vertebrogejni sindromi, stanja nakon cerebrovaskularnog infarkta itd.; kirurzima, traumatolozima, neurokirurzima i anesteziolozima – npr. stanja nakon traumatoloških zahvata, neurokirurških operacija, operacija probavnog trakta; ginekolozima i urolozima – npr. problemi inkontinencije, postoperativna stanja; ginekolozima-opstetričarima – npr. ocjena stanja i edukacije trudnica; pedijatrija – npr. neurorazvojni poremećaji, djeca s upalnim reumatskim bolestima, s tumorima, nedonošćad; dermatolozima – npr. psorijaza, sklerodermija; onkolozima – npr. žene u tretmanu nakon mastektomije ili drugih kirurških zahvata; kardiolozima – npr. stanje nakon infarkta miokarda; pulmolozima – npr. KOPB, malignomi; endokrinolozima – npr. osteoporoza, akromegalija; gastroenterolozima – npr. perkutane stome, inkontinencija; nefrolozima – npr. bolesnici na hemodijalizi. Osobito je vrijedno istaknuti suradnju u dijagnosticiranju bolesti i stanja lokomotornog sustava s Kliničkim zavodom za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju i s Kliničkim zavodom za kemiju, dok je recentno uspostavljena suradnja s pedijatrija-reumatolozima, formiranjem novoga takvog odjela u Klinici za pedijatriju KBC-a, čime se u komplementarnom radu postiže bolja kvaliteta skrbi za bolesnike s upalnim reumatskim bolestima te je u tom smislu uspostavljena tzv. tranzicijska ambulanta. Djelatnici Poli-

klinike koji se bave rehabilitacijom traumatoloških bolesnika (lokacija Draškovićeve 19) usko surađuju s kirurzima i drugim liječnicima Klinike za traumatologiju (uključujući i jedinicu intenzivne skrbi), dok djelatnici koji se bave rehabilitacijom onkoloških bolesnika (lokacija Ilica 197) usko surađuju s onkolozima, kirurzima i drugim liječnicima Klinike za tumore. Kontinuirana je dobra suradnja s drugim bolnicama i klinikama u Hrvatskoj, s Medicinskim fakultetom, Edukacijsko-rehabilitacijskim fakultetom, Kineziološkim fakultetom i Stomatološkim fakultetom te sa Zdravstvenim veleučilištem, kao i Institutom za medicinska istraživanja i medicinu rada i Institutom „Ruđer Bošković“ u Zagrebu te s ustanovama i organizacijama iz inozemstva. Prof. Grazio bio je glavni inicijator osnivanja i voditelj multidisciplinarnog tima u sklopu KBC-a Sestre milosrdnice i u suradnji s Laboratorijem za kalcificirana tkiva Zavoda za anatomiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, u skrbi za bolesnike s vrlo rijetkom nasljednom bolešću, fibrodysplasia ossificans progressiva, a tim djeluje već više od 10 godina.

Uočivši potrebu za izjednačavanjem s europskom kvalitetom i kriterijima rada u medicini, Klinika je aplicirala i ispunila kriterije Europske unije, koji jamče kvalitetu i održivost specifične djelatnosti kojom se bave te od 9. travnja 2009. ima certifikat za sustav upravljanja prema EN ISO 9001:2000 za dijagnostiku i konzervativno liječenje lokomotornog sustava (nova je inačica 9001:2008). Time je postala jedna od svega tri organizacijske jedinice našeg KBC-a koja ima taj certifikat i jedna od relativno rijetkih u Hrvatskoj. Riječ je o međunarodno priznatoj normi koju je uvela Organizacija za standardizaciju (ISO) radi uspostave međunarodnih zahtjeva za Sustave upravljanja kvalitetom.

Certifikat se redovito obnavlja te u tom smislu Klinika usmjeruje svoje napore.

U edukativnoj i znanstvenoj djelatnosti Klinika je oduvijek imala važnu ulogu. Njezini su djelatnici stalno poticatelji edukacije i edukatori na svim razinama. Uz dodiplomsku nastavu na Medicinskom fakultetu u Klinici je potaknut poslijediplomski stručni studij čiji je prvi voditelj bio prof. dr. sc. Ivo Jajić, a poslije je voditeljica prof. dr. sc. Zrinka Jajić. Također, na istom Fakultetu potaknut je i realiziran izborni predmet „Križbolja – najčešći problem lokomotornog sustava u primarnoj zdravstvenoj zaštiti“ (voditelj prof. S. Grazio). Obnovljena je suradnja radi održavanja nastave Zdravstvenog veleučilišta (prof. S. Grazio bio je suvoditelj predmeta Fizioterapija u reumatologiji, poslije Fizioterapija IV), a uz kontinuiranu suradnju s Edukacijsko-rehabilitacijskim fakultetom i Kineziološkim fakultetom, u Klinici je kratko vrijeme provedena i nastava Odjela za lingvistiku Filozofskog fakulteta u Zagrebu. Nedavno smo ponovo započeli suradnju sa Stomatološkim fakultetom u Zagrebu. Klinika ima dugo

iskustvo u provođenju edukacije specijalizanata i supspecijalizanata (reumatologija). Djelatnici naše Klinike (prof. Z. Jajić, prof. S. Grazio) sudjelovali su u izradi novih programa specijalizacije iz fizikalne medicine i rehabilitacije i iz reumatologije. U Klinici se provodi edukacija specijalizanata (fizikalna medicina i rehabilitacija i manji dio nekih drugih specijalizacija) i subspecijalizanata iz reumatologije. Kontinuiramo sudjelujemo u edukaciji liječnika, fizioterapeuta, medicinskih sestara i drugih zdravstvenih djelatnika i stručnih djelatnika u zdravstvu. Prof. Grazio je 2012. ministar zdravlja RH imenovao voditeljem specijalističkog usavršavanja iz fizikalne medicine i rehabilitacije za Hrvatsku, što je priznanje i samoj Klinici.

Djelatnici Klinike aktivno su sudjelovali na brojnim tečajevima trajne edukacije te brojnim domaćim i međunarodnim stručno-znanstvenim skupovima. Već tradicionalno, od 2006. smo suorganizatori tečaja Medicinskog fakulteta u Zagrebu „Izvanzglobni reumatizam – novosti u dijagnostici i liječenju“. Klinika je aktivno uključena u aktivnosti „Desetljeća kostiju i zglobova“ (prof. Grazio je tajnik Hrvatskoga nacionalnog odbora „Desetljeća kostiju i zglobova 2010. – 2020.“) od samog početka djelovanja u Hrvatskoj 2004. god. Tako smo suorganizatori uvijek dobro posjećenog simpozija u povodu Svjetskog dana kralježnice, koji održavamo svake godine u listopadu, a u posljednje dvije godine pod pokroviteljstvom Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti. Na simpozijima su liječnici Klinike uvijek imali zapaženu ulogu, odnosno redovito su aktivno sudjelovali, a suvoditelj simpozija (osim prvoga) jest prof. dr. sc. Simeon Grazio. Simpoziji u povodu Svjetskog dana kralježnice bili su kako slijedi: „Križobolja“ (2004.), „Križobolja – biopsihosocijalni aspekt“ (2005.), „Dijagnostika i liječenje hernije lumbalnog diska“ (2006.), „Prognoza i ishod križbolje: medicina temeljena na dokazima“ (2007.), „Vratobolja: od uzroka do rehabilitacije“ (2008.), „Torakalna kralježnica – zanemareni dio kralježnice“ (2009.), „Novosti i perspektive u vertebralogiji“ (2010.), „Smjernice za dijagnostiku, konzervativno i invazivno/operacijsko liječenje bolesnika s križboljom“ (2011.), „Neuspjeh kirurških postupaka na slabinskoj kralježnici – uzroci i rješenja“ (2012.), „Medicinske vježbe u križbolji“ (2013.), „Ozljeđe kralježnice u sportu“ (2014.) i „Atlanto-aksijalna regija – bolesti i ozljeđe“ (2015.).

Radi podizanja sveukupne svijesti o važnosti radne sposobnosti u bolesnika s mišićno-koštanim bolestima i stanjima osnovana je Nacionalna koalicija „Sposoban za rad – Hrvatska“ (*Fit for Work Croatia*) u sklopu projekta EU-a *Fit for Work*, a sve radi podizanja sveukupne svijesti o važnosti radne sposobnosti i ostvarenja njezina što duljeg trajanja u bolesnika s mišićno-koštanim bolestima i stanjima. Djelatnici naše Klinike (prof. dr. sc. Simeon Grazio i prim. mr. sc. Frane Grubišić) njezi-

ni su aktivni sudionici i prisustvovali su osnivačkom sastanku u Hrvatskom saboru 13. svibnja 2015., dok je na sljedećoj sjednici Koalicije prof. Grazio izabran za voditelja Radne grupe za križbolju.

Klinika je niz desetljeća bila jedna od vodećih u znanstvenoj aktivnosti, a posljednjih godina to je još osnaženo. U Klinici je pet doktora znanosti (troje je steklo titulu u razdoblju 2005. – 2015.), a još četvero djelatnika je s magisterijem znanosti (dvoje je steklo titulu u razdoblju 2005. – 2015.). Troje liječnika završilo je doktorski studij i u fazi su prijave ili pred završetkom doktorske teze.

U Klinici provodimo više projekata i neprofitnih istraživanja te kliničkih studija. Samo u posljednjih 5 godina u Klinici su provedena ili se još provode 4 znanstvena projekta službeno poduprta od institucija zaduženih za znanost (npr. Ministarstvo znanosti RH). To su: „Psorijatični artritis – epidemiologija i čimbenici rizika progresije“, „Utjecaj čimbenika iz općeg i radnog okoliša na mišićno-koštani sustav“, „Molekularni mehanizmi učinka imunskih poremećaja na kost“, „Karakterizacija reakcije osteoklastnih progenitora na artritis“. U jednom smo projektu, također poduprtom od Ministarstva znanosti RH, sudjelovali kao kooptirani suradnici, „Patogeneza sustavnih poremećaja u reumatoidnom artritisu“.

Osim toga u Klinici je provedeno ili se provodi više neintervencijskih, uglavnom akademskih, istraživanja, kojih je većinom upravo naša Klinika bila poticatelj. Od 2010. do danas odobrena su, provedena ili se provode ova istraživanja: „Učinkovitost elektromagnetoterapije u liječenju osteoartritis koljena“, „Proces lateralizacije kod djece s odstupanjima u neuromotornom razvoju“, „D-vitamin i aktivnost i težina bolesti u bolesnika sa psorijatičnim artritisom i reumatoidnim artritisom u državama Sredozemlja – multicentrična, međunarodna studija“, „Usporedba terapijskih vježba na suhom i u vodi u bolesnika s kroničnom križboljom (u suradnji sa Specijalnom bolnicom za medicinsku rehabilitaciju Varaždinske toplice)“, „Novi evaluacijski parametri funkcionalnog potencijala šake temeljeni na dinamičkim dinamometrijskim mjerenjima“, „Pilot-studija probira i ranijeg dijagnosticiranja bolesnika s aksijalnom spondiloartropatijom“, „Odnos energičnosti stiska šake, funkcionalne sposobnosti i aktivnosti bolesti u bolesnika s reumatoidnim artritisom“, „Razvoj i validacija novog upitnika temeljenog na ishodu izvještenom od pacijenta i njegova korelacija s kvalitetom života i nesposobnosti u pacijenata s reumatoidnim artritisom u Europi“, „ASAS-indeks zdravlja – novi alat za mjerenje zdravstvenog stanja pacijenata sa spondiloartritisom ili spondiloartropatijom prema Međunarodnoj klasifikaciji funkcioniranja, nesposobnosti i zdravlja“, „Praćenje bolesnika s osteoporotskim (niskoenergetskim) prijelomom kuka u svrhu sekun-

darne prevencije novih prijeloma“, „Obilježja osteoartritisisa i drugih manifestacija na lokomotornom sustavu u bolesnika s akromegalijom“, „Učinak uporabe anatomske jastuka u bolesnika s vratoboljom na bol, kvalitetu spavanja i onesposobljenost“, „Ocjena učinka kineziterapijskog programa s biomagnetoterapijom ili bez nje na bol i funkciju u bolesnika s osteoartritisom šaka“, „Razina lijeka i protutijela na lijek u bolesnika s reumatoidnim artritisom u kojih nije postignut zadovoljavajući terapijski učinak primjenom biološkog lijeka“, „Neintervencijsko, multicentrično, presječno ispitivanje procjene aktivnosti bolesti i obrazaca liječenja u bolesnika s reumatoidnim artritisom u Balkanskoj regiji“, „Multinacionalna opservacijska studija s ciljem da se istraži učinak nedavnih preporuka za liječenje pacijenata s reumatoidnim artritisom – jedno praćenje pacijenata temeljeno na mreži“, „Učinak neinvazivnog ultrazvučnog sustava (Exogen) na cijeljenje kosti u bolesnika s prijelomom palčane kosti na tipičnome mjestu“, „Učinak senzomotoričkih vježbi na bol i osposobljenost bolesnika s kroničnom nespecifičnom križoboljom“, „Procjena plantarnog potiska primjenom pedobarografije u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom“, „Procjena razlika učinkovitosti programa neurorazvojne stimulacije u stacionarnim i ambulantnim uvjetima“.

Posebno je vrijedno istaknuti da je dio ovih istraživanja ostvaren u suradnji s drugim ustanovama u Hrvatskoj (Institutom za medicinska istraživanja i medicinu rada, Institutom „Ruđer Bošković“ u Zagrebu, fakultetima, kliničkim bolničkim centrima i kliničkim bolnicama u Hrvatskoj), kao i s međunarodnim ustanovama i institucijama, pri čemu se ističu Reumatološka klinika Charité u Berlinu, Istraživački laboratorij i Klinička akademska jedinica reumatologije Fakulteta u Genovi i Klinika za unutarnje bolesti – Klinička imunologija/Reumatologija u Reumatološkom centru Ruhrgebiet u Herneu (Njemačka).

Djelatnici Klinike sudjelovali su u više multicentričnih intervencijskih studija čime su stečene nove spoznaje i iskustva o novim mogućnostima liječenja, poglavito upalnih i neupalnih reumatskih bolesti, osteoporoze i traumatologije.

Djelatnici Klinike bili su članovi organizacijskih i znanstvenih odbora više domaćih i međunarodnih kongresa.

Znanstvena se aktivnost odražava i u broju aktivnih sudjelovanja na znanstvenim skupovima i objavljenih publikacija u čemu Klinika ima zavidnu tradiciju. Djelatnici Klinike jesu autori, koautori i urednici više od 80 poglavlja u knjigama ili u cjelovitim knjigama, a više tih knjiga jesu nastavni/sveučilišni udžbenici. Djelatnici Klinike pojavili su se oko 300 puta kao autori ili koautori stručno-znanstvenih radova *in extenso*, od čega više od 80 puta u časopisima koji se citiraju u naj-

prestižnijim bazama podataka (CC i SCI-Expanded), a s oko 400 radova sudjelovali su na domaćim i međunarodnim skupovima (objavljeni sažetci).

Djelatnici Klinike aktivno su sudjelovali u radu međunarodnih i hrvatskih društava i organizacija, njihovih odbora i drugih tijela, a imali su i važnu ulogu pri kreiranju smjernica stručnih društava za najvažnije entitete iz reumatološke i fizijatrijske prakse. Prof. dr. sc. S. Grazio jedan je od osnivača i kreatora novog Registra reumatskih bolesnika na biološkoj terapiji, a doc. dr. sc. V. Matijević glavni je inicijator Nacionalnog registra neurorizične djece.

Neki od zaposlenika obavljali su dužnosti u stručnim društvima i organizacijama, domaćim i međunarodnim. Tako je, na primjer, prof. dr. sc. Simeon Grazio izabran za predsjednika Hrvatskoga vertebrološkog društva (od 2013.), prvi je dopredsjednik Hrvatskog društva za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu (od 2013.) i prvi dopredsjednik Hrvatskoga reumatološkog društva (od 2015.); prim. mr. sc. Frane Grubišić tajnik je Hrvatskoga vertebrološkog društva i član Upravnog odbora Hrvatskoga reumatološkog društva i Hrvatskog društva za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu; prim. dr. Tatjana Nikolić član je Upravnog odbora Hrvatskog društva za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, a doc. dr. sc. Valentina Matijević voditeljica je Sekcije za rehabilitaciju djece toga Društva. Također, prof. Grazio je od 2008. do 2011. bio predstavnik Hrvatskoga reumatološkog društva u Europskome znanstvenom odboru istraživanja u reumatologiji (EULAR *Scientific Committee on Investigative Rheumatology* – ESCIR) Europskoga reumatološkog društva (EULAR), od 2011. do 2015. bio je član Stalnog odbora za epidemiologiju i istraživanje zdravstvenih servisa (*The Standing Committee of Epidemiology and Health Services Research*) EULAR-a, dok je prim. mr. sc. Frane Grubišić od 2014. predstavnik Hrvatskog društva za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu u Europskom društvu za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu (ESPRM). Djelatnici Klinike dobitnici su diploma i zahvalnica stručnih društava, institucija i neprofitnih udruga.

Djelatnici Klinike uvijek su bili aktivni u uređivanju stručno-znanstvenih časopisa. U Klinici je sjedište dvaju časopisa – „Reumatizam“ i „Fizikalna i rehabilitacijska medicina“. „Reumatizam“, časopis Hrvatskoga reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora jedan je od naših najdugovječnijih časopisa (izlazi u kontinuitetu od 1954.) i šesnaesti je po redu među reumatološkim svjetskim časopisima. Indeksiran je u PubMedu i Scopusu te u hrvatskoj bazi časopisa Hrčak. Djelatnici naše Klinike bili su uključeni u njegov uređivački odbor, a uz prof. Jajića koji je bio njegov glavni i odgovorni urednik, od 2014. je glavni i odgovorni urednik prof. dr. sc. Simeon Grazio. U Klinici je i

sjedište časopisa „Fizikalna medicina i rehabilitacija“, časopisa Hrvatskog društva za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu pri HLZ-u, koji je najprije bio namijenjen fizioterapeutima. Časopis je od 2011. indeksiran u Indexu Copernicusu te u hrvatskoj bazi časopisa Hrčak. Glavni i odgovorni urednici časopisa, uz jedan izuzetak, bili su djelatnici Klinike, prof. dr. sc. Ivo Jajić (1984. – 1998.; ujedno i pokretač časopisa), prim. dr. sc. Ladislav Krapac (1999. – 2004.), prim. dr. sc. Tomislav Nemčić (2005. – 2008.), prof. dr. sc. Simeon Grazio (2009. – 2012.), a od 2013. glavni i odgovorni urednik je prim. mr. sc. Frane Grubišić. Prof. Grazio je od 2005. do 2015. bio član Uredničkog odbora časopisa *Acta Clinica Croatica* (od druge polovice 2015. nadalje je član Uredničkog savjeta časopisa), a odnedavno i uglednih međunarodnih časopisa *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine* i *Mediterranean Journal of Rheumatology*. Djelatnici Klinike recenzirali su više radova za domaće i međunarodne medicinske časopise.

Liječnici i ostali djelatnici Klinike s fakultetskom naobrazbom članovi su domaćih i međunarodnih stručnih udruga i organizacija kao što su Hrvatsko reumatološko društvo, Hrvatsko društvo za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, Hrvatsko vertebrološko društvo, Hrvatsko društvo za liječenje boli, Hrvatsko društvo za palijativnu medicinu, Hrvatsko društvo za sportsku medicinu, Hrvatsko društvo za neuromuskularne bolesti i kliničku elektromiografiju, Hrvatsko društvo za reanimatologiju, Hrvatsko logopedsko društvo, Hrvatsko udruženje za bihevioralno-kognitivne terapije, Hrvatski olimpijski odbor (Sportska sekcija), kao i nekoliko međunarodnih udruga i organizacija, kao što su Britansko reumatološko društvo, Europska liga protiv reumatizma (*European League Against Rheumatism* – EULAR), Europsko društvo za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu (*European Society for Physical and Rehabilitation Medicine* – ESPRM), Međunarodna zaklada za osteoporozu (*International Osteoporosis Foundation*), Međunarodno društvo za ortotiku i protetiku (*International Society for Prosthetic and Orthotic* – ISPO), međunarodna grupa ASAS (*Assessment of Spondyloarthritis*), međunarodna grupa GRAPPA (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*). Fizioterapeuti i medicinske sestre članovi su svojih stručnih udruga.

Klinika je usko povezana s Hrvatskom ligom protiv reumatizma, najmasovnijom neprofitnom udrugom na državnoj razini koja okuplja bolesnike s reumatskim bolestima, kao i stručnjake koji se bave tom problematikom. Liga ima oko 3500 članova, u 13 županijskih ogranaka. Od osnutka sjedište joj je u Klinici, a dosadašnji predsjednici bili su prof. dr. sc. Ivo Jajić (1992. – 2001.), prim. dr. sc. Tomislav Nemčić (2001. – 2009.), prof. dr. sc. Simeon Grazio (2009. – 2013.), a

sadašnji predsjednik Lige je prim. mr. sc. Frane Grubišić. Više djelatnika Klinike bilo je ili su trenutačno članovi Upravnog odbora Lige. Liga provodi brojne aktivnosti, među kojima su organizacija popularnih predavanja i tribina (u posljednjih 12 godina i u sklopu obilježavanja „Desetljeća kostiju i zglobova“), a djelatnici Klinike u njima su vrlo često aktivno sudjelovali. Liga je objavila 28 priručnika za bolesnike (u 21 su autori ili koautori djelatnici Klinike), kao i 2 knjige (koautori su također djelatnici Klinike), a dva puta na godinu redovito objavljuje svoje glasilo „Reuma“ (ranije „Reumatičar“) (glavni i odgovorni urednik prof. dr. sc. Simeon Grazio). Liga je članica udruge pacijenata pri EULAR-u (PARE) (predstavnik Lige je od 2008. prim. Grubišić), Međunarodne udruge za ankilozantni spondilitis (ASIF) i Međunarodne zaklade za osteoporozu (IOF) (predstavnik Lige je prof. Grazio). Također, Liga je jedan od utemeljitelja AGORA-e, platforme za organizacije osoba s reumatskim bolestima južne Europe (u sklopu PARE-a) (član Stalnog odbora je od 2011. prim. Grubišić). Posljednjih nekoliko godina intenzivirale su se međunarodne aktivnosti Lige. Njezini predstavnici redovito sudjeluju na EULAR-ovoj godišnjoj konferenciji PARE-a. Liga je u svibnju 2011. organizirala Međunarodni projekt, izložbu „Working Wonders Exhibition“, koja je održana pod visokim pokroviteljstvom predsjednika Republike Hrvatske, dok je u studenome 2014. organizirala vrlo uspješnu konferenciju PARE-a koja je okupila predstavnike svih udruga bolesnika iz Europe. Hrvatska liga protiv reumatizma bila je glavni inicijator održavanja tematske sjednice Odbora za zdravstvo Hrvatskog sabora posvećene koštano-mišićnim bolestima (listopad 2009.), kada je i u Hrvatskoj predstavljena i prihvaćena Europska povelja o radu bolesnika s koštano-mišićnim bolestima. Također, Liga je jedan od utemeljitelja inicijative *Fit for work – Hrvatska*.

Sveukupno, Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu dala je izuzetno velik doprinos hrvatskoj fizikalnoj medicini i rehabilitaciji i reumatologiji, a vjerujem da će tu, jednu od vodećih uloga, zadržati i nadalje.

### Zahvala

Zahvaljujem prof. Gordani Ramljak, prof. Veri Došen, prof. dr. sc. Mileni Stojčević Polovina, mr. sc. Nadi Kraljević, prim. dr. Tatjani Nikolić i Mariji Mustafa, ft., na korisnim informacijama i pribavljanju dijela materijala upotrijebljenih za ovaj članak.

Zagreb, 30. travnja 2016.

PROF. DR. SC. SIMEON GRAZIO  
predstojnik Klinike

## LITERATURA/IZVORI

1. Povijest družbe sestara Milosrdnica sv. Vinka Paulskog u Zagrebu, Zagreb, 1935.
2. Budak J. Današnje stanje primjene niskofrekventnih struja u medicini i njihovo značenje. *Liječ Vjesn.* 1938;60(3):107–10.
3. Budak J. Demonstracija aparata za elektrogimnastiku. *Liječ Vjesn.* 1942.
4. Sabol R. In memoriam prof. Budak. *Liječ Vjesn.* 1966;88:894–6.
5. Lovrić S. 20-godišnjica Škole za fizikalnu medicinu i röntgen u Zagrebu. Razdoblje: 1947 – 1967.
6. Reiner I. Život i rad profesora dra Dinka Sučića. *An Boln „Dr M. Stojanović“.* 1968;7:5–6.
7. Reiner I. Historijski razvoj Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Općoj bolnici „Dr Mladen Stojanović“ u Zagrebu. *An Boln „Dr M. Stojanović“.* 1968;7:7–13.
8. Reiner I. Povodom 75. godišnjice Internog odjela u Bolnici „Dr Mladen Stojanović“ u Zagrebu. *An Boln „Dr M. Stojanović“.* 1970;9:5–11.
9. Orlić A. Prije dvadeset godina. *An Boln „Dr M. Stojanović“.* 1970;9:12–9.
10. Hajnšek F. Razvoj i perspektive neurofizioloških istraživanja u nas. *Liječ Vjesn.* 1976;98:393–8.
11. Švajger A (urednik). Medicinski fakultet u Zagrebu 1917 – 1977. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1977. (str. 138).
12. Dürriegl T. Trideseta obljetnica Reumatološke sekcije Zbora liječnika Hrvatske. *Reumatizam.* 1977;24:75.
13. Zenić N. Povijestni razvoj Zavoda za reumatske bolesti i njegov utjecaj na razvoj reumatološke službe u SR Hrvatskoj kroz prošlih 50 godina. *Reumatizam.* 1978;25 (izvanredni broj 7/156):7–11.
14. Licul F, Ljubić Č, Krajina F. Fizikalna medicina i rehabilitacija. U: Popović B, Letica S, Škrbić M (urednici). *Zdravstvo u Socijalističkoj Republici Hrvatskoj. Razvoj – stanje – perspektive.* Knjiga druga. Medicinske struke. Zagreb: Jugoslavenska medicinska naklada, 1981, str. 126–7.
15. Stojčević-Polovina M. Polivalentna rehabilitacija hendikepirane djece. U: Popović B, Letica S, Škrbić M (urednici). *Zdravstvo u Socijalističkoj Republici Hrvatskoj. Razvoj – stanje – perspektive.* Knjiga druga. Medicinske struke. Zagreb: Jugoslavenska medicinska naklada, 1981, str. 162–3.
16. Gračanin F. Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju. *An Klin boln „Dr M. Stojanović“.* 1985;24(2):40–1.
17. Sabol R. Razvoj fizikalne medicine i rehabilitacije kroz djelovanje i rad dra. Jozе Budaka. *An Klin boln „Dr M. Stojanović“.* 1985;24(2):107–14.
18. Hudolin V (urednik). Klinička bolnica „Dr Mladen Stojanović“, Zagreb, 1845 – 1985. Zagreb: Klinička bolnica „Dr Mladen Stojanović“; 1985., (str. 73).
19. Dürriegl T, Ivanišević G. *Reumatologija u Hrvatskoj.* Zagreb: Hrvatski liječnički zbor. Hrvatsko reumatološko društvo. 2005; 1–222.
20. Jajić Z (urednik). Spomenica u povodu 75. obljetnice uvođenja fizikalne terapije, 58. obljetnice utemeljenja Odsjeka za fizikalnu terapiju i reumatizam i 23. obljetnice Klinike za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“. Split: Redak. 1996;1–176.
21. Kusić Z, Belicza M, Demarin V, Lechpammer S (urednici). Sto pedeseta obljetnica Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“. Zagreb: Klinička bolnica „Sestre milosrdnice“; 1997;114–5.
22. Dubravica M. Neki povijesni podaci o elektromioneurografiji. *Fiz Rehabil Med.* 1999;16:101–5.
23. Stojčević Polovina M. Polivalentna rehabilitacija djece ometene u razvoju. U: Bobinac-Georgievski A, Domljan Z, Martinović-Vlahović R, Ivanišević G (urednici). *Fizikalna medicina i rehabilitacija u Hrvatskoj.* Zagreb: Hrvatski liječnički zbor. Hrvatsko društvo za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju. Naklada Fran. 2000;52–69.
24. Jajić I. Klinička bolnica „Sestre milosrdnice“, Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Referentni centar za upalne reumatske bolesti Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske. U: Bobinac-Georgievski A, Domljan Z, Martinović-Vlahović R, Ivanišević G (urednici). *Fizikalna medicina i rehabilitacija u Hrvatskoj.* Zagreb: Hrvatski liječnički zbor. Hrvatsko društvo za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju. Naklada Fran. 2000; 368–70.
25. Stojčević Polovina M. Habilitacija i rehabilitacija djece ometene u razvoju u Klinici za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“, Zagreb. U: Bobinac-Georgievski A, Domljan Z, Martinović-Vlahović R, Ivanišević G (urednici). *Fizikalna medicina i rehabilitacija u Hrvatskoj.* Zagreb: Hrvatski liječnički zbor. Hrvatsko društvo za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju. Naklada Fran. 2000; 502–3.
26. Kusić Z (urednik). Klinička bolnica Sestre milosrdnice. 155. obljetnica 1846. – 2001. Zagreb: KB Sestre milosrdnice; 2001. – str. 58 (početak fiz. terapije); str. 131–4 (Klinika za reumatologiju, fiz. medicinu i rehabilitaciju); str. 216 (popis ref. centara); str. 240–1 (popis djelatnika Klinike).
27. Sabol R. Prof. dr. Jozo Budak: utemeljitelj fizikalne medicine i rehabilitacije u Hrvatskoj. *Fiz Rehabil Med* 2002. U povodu 100. obljetnice njegova rođenja. *Fiz Rehabil Med.* 2002;19: 144–6.
28. Grazio S. Četrdeseta obljetnica smrti prof. dr. Jozе Budaka (1902. – 1966.). *Fiz Rehab Med.* 2006;20(3–4):96–9.
29. Jajić I. Život s reumatologijom. Zagreb: Medicinska naklada. 2009;1–204.
30. Grazio S. In Memoriam professor Ivo Jajić. *Acta Clin Croat.* 2010;49:201–2.
31. Grazio S. Seventieth anniversary of the University Department of Rheumatology, Physical and Rehabilitation Medicine, School of Medicine, University of Zagreb, Sestre milosrdnice University Hospital Center, Zagreb. *Acta Clin Croat.* 2011;50: 567–76.
32. Kraljević N. In memoriam prof. dr. sc. Ruža Sabol. *Fiz Rehabil Med.* 2014;26:91–2.
33. Sabljak T. Prof. dr. Ruža Sabol – Svestrana liječnica i humanitarka velikog srca. *Liječ Nov.* 2016;147:85.



## DESETLJEĆE KOSTIJU I ZGLOBOVA: 2010. – 2020. – GLOBALNI SAVEZ ZA MIŠIĆNO-KOŠTANO ZDRAVLJE

### *Aktivnosti u 2016. godini*

Desetljeće kostiju i zglobova 2010. – 2020. – Globalni savez za mišićno-koštano zdravlje bilo je i 2016. uključeno u brojne stručne aktivnosti, kao i one usmjerene na bolesnike i na opće pučanstvo.

Članovi Katedre za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu organizirali su i održali 1. i 2. listopada 2016. poslijediplomski tečaj I. kategorije pod nazivom „Ortotska potpora rehabilitaciji osteoartritisisa i ozljeda koljena i stopala” koji je Hrvatska liječnička komora ocijenila maksimalnim brojem bodova za licenciranje predavačima i slušačima. Tečaj je organiziran i uz potporu Hrvatskog društva za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu HLZ-a i HNO-a Desetljeća kostiju i zglobova 2010. – 2020. – Globalnog saveza za mišićno-koštano zdravlje „Potičimo kretanje”. Bio je usmjeren na funkcionalna pomagala – ortoze, koje su sastavni dio svih rehabilitacijskih protokola, u procesu liječenja i rehabilitacije bolesnika s osteoartritisom (OA) koljena i nožnog zgloba-stopala te stanja nakon njihove traume. Ortotika je uobičajeni dio rehabilitacijske aktivnosti u procesu liječenja i rehabilitacije, a protetičari su sastavni dio širega rehabilitacijskog tima. Iako općeprihvaćena i etablirana u svim smjernicama (OARSI, EULAR, NICE) liječenja i rehabilitacije ovakvih bolesnika, rijetke su edukacije iz ovog područja, a još rjeđe prigode kada se mogu vidjeti najmodernije i tehnološki najnovije ortoze, koje se u svijetu rabe u procesu liječenja OA i posttraumatskih stanja koljena i stopala (gležnja). Zahvaljujući višegodišnjoj dobroj suradnji s renomiranim tvrtkom Bauerfeind Hrvatska, osigurano je predstavljanje pomagala jednog od vodećih i najrenomiranijih proizvođača ortoza u svijetu – Össura (islandska kompanija

sa sjedištem u Reykjaviku, koja se bavi razvojem, proizvodnjom i prodajom najsuvremenijih ortopedskih-funkcionalnih pomagala). Usredotočivši se ovaj put na pomagala za koljeno, gležanj i stopalo, tijekom tečaja ponuđene su brojne informacije o anatomiji, funkciji, patologiji, dijagnostici, kliničkoj slici te liječenju i rehabilitaciji dvaju zglobova, u kojih je čest OA i koji su izloženi posttraumatskim promjenama. Predavači na tečaju bili su brojni nastavnici Medicinskog fakulteta i Odjela zdravstvenih studija (OZS) Splitskog sveučilišta te Kineziološkog fakulteta iz Splita. Tijekom tečaja polaznici su imali priliku i aktivno sudjelovati te izravno aplicirati najnovije Össurove ortoze za koljeno i gležanj. Takav način upoznavanja s pomagalima najsuvremeniji je i najkorisniji, jer omogućuje praktičnu primjenu i upoznavanje sa svim mogućnostima koje takva pomagala nude bolesnicima.

Predavanja i praktični dio održalo je 10 nastavnika Splitskog sveučilišta uz dva strana predavača i demonstratora, a u nazočnosti 60 polaznika tečaja (ortopeda, radiologa, anesteziologa, reumatologa i fizijataru, ali i fizioterapeuta), koji su i ovaj put došli s raznih strana Hrvatske (Dubrovnik, Metković, Jelsa, Omiš, Trogir, Knin, Biograd, Vela Luka, Šibenik, Zadar, Rab, Zagreb, Split) i s velikim zanimanjem sudjelovali u tečaju. Zanimljivost tema i njihovo svakodnevno pojavljivanje u rutinskom radu razlog su velikog interesa iako je broj polaznika-sudionika bio ograničen zbog praktičnog rada i vježbi.

Radiološki aspekt fokusiranih kliničkih tema tumačio je prof. dr. sc. Igor Barišić, a na kraju je prof. dr. sc. Jelena Paušić, sa splitskoga Kineziološkog fakulteta, demonstrirala mogućnosti uporabe Optogaita – uređaja za analizu hoda u

svakodnevnoj kliničkoj praksi. Paul Embrechts i Irene Rodriguez-Mortimer iz Össurove akademije održali su nekoliko zapaženih predavanja te su vodili praktični dio tečaja, uz naše fizioterapeute. Domaćini i organizatori tečaja, članovi Katedre za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu Medicinskog fakulteta u Splitu i OZS-a, koji su se istaknuli kvalitetnim i korisnim predavanjima te radom u praktičnom segmentu upoznavanja sudionika s ultrazvučnim dijagnostičkim aparatom bili su: doc. dr. sc. Jure Aljinović, Boris Bećir, dr. med., doc. dr. sc. Ana Poljičanin, mr. sc. Asja Tukić i prof. dr. sc. Tonko Vlask.

Dana 12. listopada 2016. godine u Klubu književnika u Zagrebu obilježen je Svjetski dan artritisa simpozijem „Spremni za život, spremni za rad” pod visokim pokroviteljstvom predsjednice Republike Hrvatske gđe Kolinde Grabar-Kitarović, a svojom su ga prisutnošću uveličali predstavnici Ministarstva rada i mirovinskoga sustava, Gradskog ureda za zdravstvo, Koalicije u zdravstvu, brojnih udruga te predstavnici medija. Mišićno-koštane bolesti (MKB) jedan su od glavnih uzroka kronične radne nesposobnosti u cijelom svijetu i vodeći uzrok izgubljenih radnih dana u EU-u. S obzirom na to da je prošle godine osnovana Nacionalna koalicija „Spreman za rad Hrvatska” (*Fit for Work Hrvatska*) koja je dio *Fit for Work Europe* te da je u rujnu 2016. godine Svjetska zdravstvena organizacija u akcijskom planu istaknula MKB kao najveći uzrok invalidnosti u Europi i jedan od vodećih uzroka nezaposlenosti i gubitka neovisnosti (što je posebice izraženo u bolesnika starije životne dobi), liječnice iz triju hrvatskih institucija odlučile su govoriti o važnosti potrebe za međusobnom suradnjom radi prevencije, rane dijagnoze i pravodob-

nog, adekvatnog liječenja i skrbi za bolesnika.

Na početku okupljene je pozdravila prof. dr. sc. Jadranka Morović-Vergles, dr. med., predstojnica Klinike za unutarnje bolesti i pročelnica Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju KB-a Dubrava te koordinatorica HNO-a Desetljeća kostiju i zglobova 2010. – 2020. – Globalnog saveza za mišićno-koštano zdravlje i predstavila projekt *Fit for Work Europe*. Prvi predavač bila je Željka Martinović, dr. med., načelnica Samostalnog sektora za reviziju i nadzor medicinskog vještačenja Ministarstva rada i mirovinskoga sustava, koja je istaknula važnost očuvanja radne sposobnosti osoba s artritisom kao jedan od ključnih čimbenika u zadržavanju samostalnosti i podizanju samopouzdanja bolesnika. Iznijela je podatak da 20 – 30% bolesnika s reumatoidnim artritisom postane trajno radno nesposobno tijekom prve 2 – 3 godine od početka bolesti, što upućuje na to da je posebice važno rano prepoznati i ciljano, adekvatno liječiti bolesnike. Poseban naglasak dan je potrebi za suradnjom među različitim institucijama i sustavima, koja bi putem zajedničke platforme uključivala liječnike, zdravstveno osiguranje, poslodavce, centre za profesionalnu rehabilitaciju i vještace u ocjeni radne sposobnosti.

*Zadržavanje radne sposobnosti kod bolesnika s reumatoidnim artritisom važno je socijalno, ekonomsko i političko pitanje koje zahtijeva pažnju što većeg broja liječnika i informiranost javnosti, uz što bolje i što ranije liječenje bolesti. Zajedničkim pristupom trebamo nastojati prevenirati gubitak radne sposobnosti kod oboljelih, motivirati osobe sa smanjenom radnom sposobnošću te im omogućiti povratak na tržište rada, pritom pomažući poslodavcima u prilagodbi radnog mjesta, a sve radi zapošljavanja osoba sa smanjenom radnom sposobnošću i očuvanja kvalitete života osoba s artritisom,* rekla je Željka Martinović, dr. med.

Nakon toga je univ. mag. medicinske rada i sporta Srebrenka Mesić, dr. med., ovlaštena doktorica-kontrolorka Regionalnog ureda Zagreb HZZO-a istaknula da su mišićno-koštane bolesti (MKB) pojedinačno najučestaliji uzrok privremene nesposobnosti za rad u Hrvatskoj, s udjelom od 23% od ukupnog broja uzroka. Navela je zanimljiv podatak da u područjima u kojima su MKB uzrok iznadprosječnog broja dana privremene nesposobnosti za rad po pojedinom slučaju prednjače manje sredine, poput Čakovca, Virovitice, Koprivnice i Gospića. Takvi rezultati mogu upućivati na to da je, osim u najvećim hrvatskim gradovima, potrebno osigurati i dovoljan broj specijalista reumatologa u svim područjima Hrvatske.

*MKB su problem koji utječe na kvalitetu života i rada velikog broja naših sugrađana. Rješavanju ovoga javnozdravstvenog problema treba posvetiti veću količinu pozornosti i truda u podizanju svijesti o problemima vezanim uz radnu sposobnost, kao i u prilagodbi i organizaciji uvjeta radnog mjesta, kako bismo u budućnosti ipak mogli isticati malo pozitivnije podatke od ovih koji su danas prezentirani,* izjavila je dr. Mesić.

Naposljetku, prof. dr. sc. Jadranka Morović-Vergles dodatno je naglasila problem nedostatnog broja reumatologa u RH, zbog čega bolesnici nerijetko dulje čekaju na prvi pregled. Radi premošćivanja i rješavanja nedostatnog broja reumatologa predstavljen je program „Suradnja obiteljskog liječnika i reumatologa”, kratko nazvan e-konzultacija. Njime se osigurava bolja suradnja obiteljskog liječnika i reumatologa putem web-aplikacije (strukturiranih upitnika za RA i SpA). To liječnicima obiteljske medicine omogućuje e-konzultaciju s reumatologom i prvi reumatološki pregled bolesnika u Dnevnoj bolnici Zavoda u roku od 2 do 4 tjedna.

*Svjesni smo da samo zajedničkim djelovanjem svih društvenih subjekata i promicanjem spoznaje o važnosti, značenju i utjecaju MKB na pojedinca i ukupno društvo te*

*podizanjem svijesti o neprocjenjivoj važnosti rane dijagnoze i pravodobnog liječenja odnosno prevencije gdje je to moguće, možemo utjecati na očuvanje funkcijskog zdravlja, radne sposobnosti i produktivnosti, što u konačnici pridonosi boljoj kvaliteti života oboljelih,* zaključila je prof. Morović-Vergles.

Istog dana u Tribini grada Zagreba na Kaptolu u organizaciji Društva reumatičara za djecu i odrasle Zagreb (predsjednica: prim. mr. sc. dr. Ksenija Berdnik-Gortan) održana su predavanja za pučanstvo. Dr. sc. Joško Mitrović govorio je o Desetljeću kostiju i zglobova od osnutka do danas, potom je Vesna Budišin, dr. med., održala predavanje o bolesti šaka. Damir Starčević, dr. med., u svojem je izlaganju upoznao slušateljstvo s ozljedama i bolestima šake i ručnog zgloba te s mogućnostima kirurškog liječenja. Na kraju su Saša Čabraja, bacc. physioth. i Ivan Budimir, univ. bacc. nutr., govorili o fizioterapijskim postupcima u bolestima šaka, odnosno o vitaminima K<sub>2</sub> i D<sub>3</sub> u borbi protiv osteoporoze. Skup je bio izvrsno posjećen i nakon predavanja prisutni su postavljali pitanja predavačima o ovim zanimljivim temama.

Dana 13. listopada 2016. godine u Zagrebu je u organizaciji Hrvatskoga vertebrološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora u suradnji s Klinikom za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju i Klinikom za neurokirurgiju KBC-a Sestre milosrdnice održan simpozij „Stenoza spinalnog kanala lumbalne regije” u povodu obilježavanja Svjetskog dana kralježnice. Radi se o 13-godišnjem simpoziju koji se održava od samog početka obilježavanja Svjetskog dana kralježnice u Hrvatskoj, odmah nakon formiranja Hrvatskoga nacionalnog odbora Desetljeća kostiju i zglobova (2004. god.), međunarodne inicijative koja u novom desetljeću nosi naziv „Desetljeće kostiju i zglobova 2010. – 2020. – Globalni savez za mišićno-koštano zdravlje”. Skup je održan u Velikoj dvorani palače i pod pokroviteljstvom Hrvatske

akademije znanosti i umjetnosti (Razred za medicinske znanosti). Voditelji simpozija bili su prof. dr. sc. Simeon Grazio, koji je gotovo od početka na čelu ovih simpozija (predsjednik Hrvatskoga vertebralnog društva) i prof. dr. sc. Boris Božić (prvi dopredsjednik Hrvatskoga vertebralnog društva). Nižom predavanju obuhvaćena je tema spinalne stenozе lumbalne regije, od funkcionalne anatomije, epidemiologije i etiopatogeneze te kliničke slike do mogućnosti suvremene dijagnostike, konzervativnog i kirurškog liječenja, kao i rehabilitacije tih bolesnika. Cilj simpozija bio je da se predstavljanjem novih spoznaja u dijagnostici i liječenju sudionici upozore i educiraju o ovom ne tako rijetkom, a potencijalno onesposobljavajućem entitetu.

Na otvaranju simpozija pozdravnu riječ prisutnima uputili su predsjednik Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti akademik Zvonko Kusić te predsjednik Razreda medicinskih znanosti akademik Marko Pećina, koji već godinama prate i daju potporu ovim simpozijima, kao i dr. Ivan Radić, pomoćnik za kvalitetu ravnatelja KBC-a Sestre milosrdnice.

Prvo predavanje održala je prof. dr. sc. Lovorka Grgurević, predstojnica Zavoda za anatomiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, s temom funkcionalne i topografske anatomije lumbosakralnog dijela kralježnice. U svojem je predavanju prof. Grgurević upozorila na implikacije anatomskih specifičnosti tog dijela kralježnice na kliničku sliku i načine liječenja bolesnika s lumbalnom spinalnom stenozom, uključujući nove i nadolazeće mogućnosti liječenja. Prim. dr. sc. Frane Grubišić iz KBC-a Sestre milosrdnice govorio je o epidemiologiji i etiopatogenezi lumbalne spinalne stenozе. Lumbalna regija najčešće je mjesto nastanka stenozе spinalnog kanala, a njezini uzroci mogu biti različiti, od razvojnih poremećaja, upalnih reumatskih bolesti, tumora i traume, no najčešći su degenerativne promjene. Stoga je, s obzirom na starenje populacije, ste-

noza spinalnog kanala sve veći problem. Dr. sc. Marijana Lisak iz Klinike za neurologiju KBC-a Sestre milosrdnice umjesto prof. dr. sc. Vanje Bašić Kes, predstojnice Klinike, iznijela je kliničku sliku stenozе spinalnog kanala lumbalne regije. Bolesnici s centralnom lumbalnom spinalnom stenozom najčešće se prezentiraju neurogenim klaudikacijama, dok se oni s lateralnom ili foraminalnom stenozom prezentiraju kliničkom slikom radikulopatije. Upozorila je i na važnost diferencijalne dijagnoze prema patološkim stanjima koja se prezentiraju sličnim simptomima, poput okluzivne bolesti perifernih arterija nogu, artritisa kuka ili periferne polineuropatije. Dr. Rudolf Vukojević iz KBC-a Sestre milosrdnice (u koautorstvu s dr. sc. Matejem Mustapićem, doc. dr. sc. Igorom Borićem i doc. dr. sc. Dijanom Zadravec) govorio je o radiološkoj dijagnostici lumbalne stenozе. Navedeno je da je rendgenogram lumbosakralne kralježnice, zbog dostupnosti, najčešće prva metoda u obradi bolesnika sa stenozom spinalnog kanala, ali je vrlo ograničena u pružanju potrebnih dijagnostičkih informacija. CT je bolja metoda u analizi koštanih promjena, dok je detaljna procjena mekih tkiva najbolja MR-om, koji je, dakle, metoda izbora ako je stenozа uzrokovana patološkim promjenama na mekotkivnim strukturama. Stoga je nerijetko potrebno učiniti obje pretrage, CT i MR. Prof. dr. sc. Ivan Mikula iz Specijalne bolnice Sveta Katarina održao je predavanje o elektrofiziološkoj dijagnostici. U okviru toga najviše se rabi elektromioneurografija donjih ekstremiteta, koja znatno pomaže pri utvrđivanju promjena na strukturama perifernoga živčanog sustava. Može se provoditi s pomoću iglenih ili površinskih elektroda, a odabir pojedine tehnike ima i prednosti i nedostatke. Osim u inicijalnoj dijagnostičkoj obradi ova je pretraga prikladna i za praćenje bolesnikova stanja. Prof. dr. sc. Simeon Grazio, predstojnik Klinike za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabili-

taciju KBC-a Sestre milosrdnice (u koautorstvu s dr. Vedranom Brničem) prikazao je mogućnosti konzervativnog liječenja, koje su za većinu bolesnika prva linija liječenja. Zbog nedostatka dobro oblikovanih studija nema specifičnih smjernica za konzervativno liječenje ovog stanja, već se izbor najčešće temelji na preporukama za liječenje kronične križbolje. Fizikalna terapija glavna je sastavnica konzervativnog liječenja, s naglaskom na Williamsove fleksijske vježbe. Među sustavno primijenjenim lijekovima najčešće se rabe nesteroidni anti-reumatici, a osim njih i opioidni analgetici te koanalgetici (npr. antidepressivi, antikonvulzivi). Prof. dr. sc. Boris Božić iz Klinike za neurokirurgiju KBC-a Sestre milosrdnice govorio je o kirurškom liječenju. Metode kirurškog liječenja mogu se podijeliti na: metode stražnje (direktne) dekompresije centralnog kanala ili neuralnih foramina, s fuzijom ili bez nje (ovisno o nestabilnosti). Tu su i metode koje povećavaju visinu intervertebralnog prostora i metode koje limitiraju ekstenziju upotrebom interspinalnih proširivača. Dr. sc. Darko Perović iz KB-a Dubrava predstavio je dekompresijske i stabilizacijske kirurške metode. Spinalna stenozа najčešći je razlog za operacijsko liječenje lumbalne kralježnice u dobi iznad 65 godina. Prikazani su kriteriji prema kojima se uz dekompresiju u kirurškom liječenju primjenjuje i stabilizacija te prednosti i nedostaci minimalno invazivne dekompresije i stabilizacije. Doc. dr. sc. Karlo Houra iz Specijalne bolnice Sveta Katarina održao je predavanje o intervencijskim minimalno invazivnim zahvatima. Od tih intervencija u liječenju spinalne stenozе najučinkovitijima su se pokazale epiduralne steroidne injekcije (ESI), za čiju se primjenu rabe četiri pristupa: interlaminarni medijalni, interlaminarni paramedijalni, transforaminalni i kaudalni. Transforaminalni i paramedijalni interlaminarni pristup pokazali su se najboljima. Učinak jednokratne primjene ESI varira od nekoliko

tjedana do nekoliko mjeseci, a kod ponavljanih ESI postoje dokazi o učinkovitosti i u periodu od nekoliko godina. Prim. dr. Tatjana Nikolić iz Klinike za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KBC-a Sestre milosrdnice prikazala je mogućnosti rehabilitacije nakon kirurških zahvata učinjenih zbog stenoze u području lumbalne regije. U ranome postoperativnom razdoblju započinje se s vježbama disanja, izometričkim vježbama i prevencijom duboke venske tromboze. Bolesnik se vertikalizira uz lumbalnu ortoza, a prema potrebi i uz pomagalo. Izvode se vježbe za prevenciju paraforaminalnih adhezija. U kasnijoj fazi rehabilitacije, nakon cijeljenja tkiva, okvirno 6 tjedana nakon operacije, uvode se vježbe istezanja, stabiliziranja i snazjenja. U literaturi nema dovoljno radova koji evaluiraju preporučene rehabilitacijske programe. Nakon završetka predavanja uslijedila je zanimljiva rasprava u kojoj se kao najveći problem u postizanju uniformne kvalitete liječenja istaknulo nepostojanje definiranih smjernica i postupnika liječenja ovog stanja, na čemu treba poraditi. Dobra posjećenost simpozija i do posljednjeg mjesta ispunjena dvorana (131 registrirani sudionik) svjedoče o važnosti teme i zanimanju za stjecanje novih znanja i razmjenu iskustava, što je uz relevantne predavače i dobru organizaciju omogućilo uspješnost održanog simpozija.

U povodu obilježavanja Svjetskog dana artritisa dječje dobi dana 19. 10. 2016. u Multimedijskoj dvorani Kliničkoga bolničkog centra Sestre milosrdnice održan je simpozij „Sveobuhvatni pristup djeci oboljeloj od reumatskih bolesti”. Organizatori simpozija bili su Klinika za pedijatriju i Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KBC-a Sestre milosrdnice, a u suradnji s Hrvatskim reumatološkim društvom HLZ-a i udrugom „Remisija”. Voditelj simpozija bio je prof. dr. sc. Miroslav Harjaček, predstojnik Klinike za pedijatriju. Predavači i teme bili su ovi: prof. dr. sc. Miroslav Harjaček,

dr. med. „Kako prepoznati i potvrditi reumatsku bolest u djece”, dr. sc. Lovro Lamot, dr. med. „Juvenilni idiopatski artritis (JIA): najčešća reumatska bolest u djece”, Darija Sudić, bacc. med. tech. i Boris Valjan, bacc. physioth. „Uloga medicinske sestre i fizioterapeuta u sveobuhvatnom pristupu djeci oboljeloj od reumatskih bolesti i njihovim obiteljima”, prim. Mandica Vidović, dr. med. i prim. dr. sc. Frane Grubišić, dr. med. „Tranzicija iz pedijatrijske skrbi u adultnu”, a posebno je bilo zapaženo izlaganje gđe Željke Anić, majke djevojčice oboljele od juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA) „Perspektiva roditelja djeteta oboljelog od JIA”. Uz vrijednost ovakvog pristupa iz različitih perspektiva problematici reumatskih bolesti u djece na kraju skupa u organizaciji udruge „Remisija” naša poznata književnica za djecu gđa Silvija Šesto darovala je djeci s reumatskim bolestima svoju knjigu „Palac sim, palac tam” u kojoj se progovara o ovom problemu na način prilagođen djeci. Bio je to lijep način kojim je udruga „Remisija” odlučila malim pacijentima uljepšati taj dan.

Još jedno obilježavanje Svjetskog dana artritisa kao dječje bolesti održano je isti dan, i to u Klinici za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu KBC-a Zagreb. Dio obilježavanja popratio je HRT u emisiji *Hrvatska uživo* u kojoj su o svojoj bolesti govorila djeca oboljela od artritisa, predsjednik udruge „Remisija” gospodin Nenad Horvat, pomoćnik ravnatelja KBC-a Zagreb prim. dr. Milivoj Novak i voditeljica Referentnog centra za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju Ministarstva zdravstva RH prof. dr. sc. Marija Jelušić-Dražić.

U Hrvatskoj se svake godine otkrije oko 400 djece novooboljele od neke reumatske bolesti. Najčešća reumatska bolest jest juvenilni idiopatski artritis koji se može pojaviti već u prvoj godini života. Prema riječima prof. dr. sc. Marije Jelušić-Dražić, glavni cilj liječenja djece



SLIKA 1. Knjižica za male bolesnike

oboljele od juvenilnog idiopatskog artritisa jest postići remisiju bolesti, što se može ostvariti prikladnim liječenjem, a to uključuje i primjenu bioloških lijekova. U liječenju i praćenju malih bolesnika sudjeluje multidisciplinarni tim stručnjaka uz nužnu suradnju roditelja. Način je to na koji se oboljeloj djeci omogućava da odrastu bez posljedica karakterističnih za ovu bolest.

U ime Uprave KBC-a Zagreb prim. dr. Milivoj Novak, pomoćnik ravnatelja za kvalitetu, ovom je prigodom izrazio zadovoljstvo situacijom u liječenju malih bolesnika koji boluju od ove bolesti, jer bez obzira na izrazito visoku cijenu biološke terapije, nijedno dijete ne čeka na liječenje.

Obilježavanje Svjetskog dana dječjeg artritisa bilo je popraćeno i stručnim predavanjem prof. dr. sc. Marije Jelušić-Dražić u Klinici za pedijatriju „Sistemske artritise i sindrom aktivacije makrofaga – novosti u kriterijima i liječenju”. Na kraju je u organizaciji udruge „Remisija” i ovom prigodom malim bolesnicima s artritismom gđa Silvija Šesto darovala svoju knjigu „Palac sim, palac tam”.

Dana 21. listopada 2016. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu održan je 21. simpozij o osteoporozi. Organizatori simpozija bili su Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatsko društvo za kalcificirana tkiva te HNO Društvo za kostiju i zglobova 2010. – 2020. – Globalni savez za mišićno-koštano zdravlje „Poticimo kreta-

nje". Kao i svake godine glavna tema simpozija bila je osteoporoza kao važan javnozdravstveni problem, a skup je otvorio akademik Slobodan Vukičević. Ove godine nastojala se navedena problematika sagledati s nekoliko strana na nekoliko različitih načina koji su dali potpuniju sliku i nove smjernice u rješavanju spomenutog problema. U dijagnostici osteoporoze poseban su osvrt dali prof. dr. Kristina Potočki i dr. sc. Marija Punda definirajući specifične radiološke metode kao zlatne standarde u dijagnostici osteoporoze. Prof. Potočki dala je pregled cijelog područja prikazujući široku paletu dijagnostičkih mogućnosti analize koštanog tkiva koji uključuju: UZ, DXA, QCT i HRQCT-analize uz naglasak da su kliničarima sve navedene metode dostupne te da bi se njima trebalo koristiti što više, posebice kod specifičnih i nejasnih slučajeva. Dr. sc. Marija Punda izložila je osnove denzitometrijskog snimanja, analize te ključne sastavnice povezane uz interpretaciju denzitometrijskih nalaza kao važne elemente u dijagnostici, terapiji i praćenju osteoporoze. Dr. sc. Ruđer Novak prikazao je osnove proteomske analize proteina u tkivima i biološkim tekućinama kao važne metode pri otkrivanju novih potencijalno važnih molekula u nastanku osteoporoze, dok je dr. sc. Igor Erjavec izložio učinak serotoninina na koštanu masu interesantnim prikazom novorazvijenih pretkliničkih modela. Budući da je jedan od važnih simptoma osteoporoze prijelom, prof. dr. sc. Lovorka Grgurević prikazala je novu

potencijalnu terapiju u liječenju koštanih prijeloma pod nazivom „Osteogrow” razvijenu u sklopu europskog projekta FP7 koja se nalazi u I. fazi kliničkih istraživanja. Važnost hrane u prevenciji osteoporoze na vrlo interesantan način približila je auditoriju doc. dr. Donatella Verbanac upozoravajući na neka farmakološka svojstva biološki aktivnih molekula – ključnih komponenata svakodnevne prehrane. Simpozij je dao velik doprinos navedenoj problematici otkrivajući neka nova područja, pitanja i rješenja koja bi mogla znatno unaprijediti kvalitetu života oboljelih. Na kraju se akademik Vukičević osvrnuo na izazove u otkrivanju novih lijekova od prošlosti do današnjeg dana upozoravajući na teškoće u razvoju novih pristupa te nove mogućnosti njihova održivog razvoja.

Dana 21. 10. 2016. u povodu Svjetskog dana traume Desetljeća kostiju i zglobova 2010. – 2020. – Globalnog saveza za mišićno-koštano zdravlje u multimedijskoj dvorani Kliničkoga bolničkog centra Sestre milosrdnice održan je simpozij „Osteoporotski prijelomi – dijagnostika, liječenje i rehabilitacija”. Organizatori simpozija bili su: Klinika za traumatologiju i Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Kliničkoga bolničkog centra Sestre milosrdnice u Zagrebu, u suradnji s Hrvatskim traumatološkim društvom, Hrvatskim vertebrološkim društvom Hrvatskoga liječničkog zbora i Zdravstvenim veleučilištem u Zagrebu. Voditelji simpozija bili su prof. dr. sc. Aljoša Matejčić i prof.

dr. sc. Simeon Grazio. Održana su ova predavanja: dr. sc. Marija Punda, dr. med. (Klinika za nuklearnu medicinu i onkologiju, KBC Sestre milosrdnice) „Denzitometrija – zlatni standard u dijagnostici osteoporoze”, Ivan Karlak, dr. med. (Klinika za traumatologiju KBC-a Sestre milosrdnice) „Prijelomi vrata bedrene kosti u starijoj životnoj dobi – koju vrstu endoproteze izabrati?”, prim. dr. sc. Srećko Sabalić, dr. med. (Klinika za traumatologiju KBC-a Sestre milosrdnice) „Osteoporotski prijelomi distalnog dijela nadlaktice”, dr. sc. Vide Bilić, dr. med. (Klinika za traumatologiju KBC-a Sestre milosrdnice) „Kirurško zbrinjavanje osteoporotskih prijeloma kralježnice”, Tomislav Vlahović, dr. med. (Klinika za traumatologiju KBC-a Sestre milosrdnice) „Prijelom distalnog dijela palčane kosti – prvi znak osteoporoze?”, prim. dr. sc. Tomislav Nemčić, dr. med. i prim. Tatjana Nikolić, dr. med. (Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KBC-a Sestre milosrdnice) „Rehabilitacija nakon osteoporotskih prijeloma”, Iva Lončarić, dipl. physioth. (Zdravstveno veleučilište Zagreb) „Fizioterapijske intervencije u rehabilitaciji osteoporotskih prijeloma”. Predavanja su izazvala živu raspravu.

U okviru aktivnosti Desetljeća kostiju i zglobova održan je i XVIII. kongres Hrvatskoga reumatološkog društva, Solaris, 20. – 23. listopada 2016., o kojem se u ovom broju Reumatizma izvještava posebno.

JADRANKA MOROVIĆ-VERGLES  
SIMEON GRAZIO

## XVIII. KONGRES HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA

### *Solaris, 20.–23. listopada 2016.*

U Šibeniku (Solaris) održan je od 20. do 23. listopada 2016. XVIII. kongres Hrvatskoga reumatološkog društva. Valja podsjetiti

da je prvi godišnji kongres Hrvatsko reumatološko društvo organiziralo iste godine kad je s praksom godišnjih kongresa počela i Eu-

ropska liga protiv reumatizma (EULAR). Dosadašnji predsjednici godišnjih kongresa bili su prof. dr. sc. Božidar Ćurković i prof. dr. sc.

Durđica Babić-Naglić, a ove je godine predsjednik Kongresa bio predsjednik Hrvatskoga reumatološkog društva prof. dr. sc. Branimir Anić. Kongres već tradicionalno prate i edukacijski tečaj medicinskih sestara i tehničara (27. edukacijski tečaj), ove godine obogaćen i 1. sastankom Hrvatske udruge zdravstvenih profesionalaca u reumatologiji i rehabilitaciji i EULAR-a te i ove godine sastankom Sekcije udruga bolesnika.

Po običaju, službeni dio Kongresa počeo je predavanjem u spomen na Dragu Čopa. Predavanje „Klasifikacija i dijagnoza aksijalnih spondiloartritisa – povijest, sadašnje stanje i perspektive” održao je prof. dr. sc. Simeon Grazio, predstojnik Klinike za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KBC-a Sestre milosrdnice i voditelj Referentnog centra za spondiloartritis Ministarstva zdravstva RH. Prof. Grazio stavio je naglasak na nedoumice i kritike ASAS-ove klasifikacije spondiloartritisa, kao i na odgovore na kritike te potrebu što bolje edukacije pučanstva, bolesnika, liječnika i drugih medicinskih stručnjaka.

Kongres je imao dvije teme: bol u reumatologiji i reumatologija dječje dobi. Prva je tema odabrana jer je 2016. proglašena godinom boli u zglobovima, dok je druga tema bila prigoda ponajprije reumatolozima za odrasle da se upoznaju s problematikom i specifičnostima pedijatrijske reumatologije, s kojom dolaze u doticaj u tranzicijskim ambulancama.

Tema bol u reumatologiji (moderatori: prof. dr. sc. Jadranka Morović-Vergles i prof. dr. sc. Tonko Vlák) obrađena je sveobuhvatno, od epidemiologije do nefarmakološkog liječenja. Predavači i teme su bile: doc. dr. sc. Miroslav Mayer (KBC Zagreb) „Epidemiologija i značenje boli u reumatologiji”, dr. Melanie-Ivana Čulo i prof. dr. sc. Jadranka Morović-Vergles (KB Dubrava) „Etiologija i patogeneza boli u reumatskim bolestima”, doc. dr. sc. Višnja Prus i dr. Željka Kardum

(KBC Osijek) „Klinički entiteti i obilježja boli u bolesnika s reumatskim bolestima”, prof. dr. sc. Dušana Martinović-Kaliterna i dr. Ivona Božić (KBC Split) „Fibromialgija – je li to reumatska bolest?”, prof. dr. sc. Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić (KBC Rijeka) „Evaluacija boli i lokalno farmakološko liječenje boli u bolesnika s reumatskim bolestima”, prof. dr. sc. Simeon Grazio i dr. Ines Doko (KBC Sestre milosrdnice) „Sustavno farmakološko liječenje boli u reumatskim bolestima”, doc. dr. sc. Ana Poljičanin i prof. dr. sc. Tonko Vlák (KBC Split) „Nefarmakološko liječenje boli u reumatskim bolestima”.

Uz suvremena saznanja, napose u patofiziologiji boli, najveća vrijednost sekcije bilo je poticanje reumatologa da još više razmišljaju o boli kao takvoj te da u pristupu bolesniku s reumatskom boli više pozornosti posvete njezinoj kvantifikaciji, a terapijski pristup što više personaliziraju.

Moderatori teme o pedijatrijskoj reumatologiji bili su dr. sc. Mandica Vidović i doc. dr. sc. Miroslav Mayer, a predavanjima iz te sekcije obuhvaćene su samo neke, ali vrlo zanimljive teme toga širokog područja. Predavači i teme su bile: prim. dr. Lana Tambić-Bukovac i dr. Marija Perica (Dječja bolnica Srebrnjak) „Juvenilni idiopatski artritis”, dr. sc. Lovro Lamot i prof. dr. sc. Miroslav Harjaček (KBC Sestre milosrdnice) „Juvenilni spondiloartritis”, doc. dr. sc. Alenka Gagro (Klinika za dječje bolesti, Zagreb) „Autoimunost i imunodeficijencije”, prof. dr. sc. Kristina Potočki i dr. Dubravko Bajramović (KBC Zagreb) „Osobitosti radioloških pretraga u dječjoj dobi”, prof. dr. sc. Tadej Avčin (UKC Ljubljana, Slovenija) „SLE u dječjoj dobi”, prof. dr. sc. Marija Jelušić-Dražić i dr. Marijan Frković (KBC Zagreb) „Vaskulitisi u dječjoj dobi”, prof. dr. sc. Ivan Malčić (KBC Zagreb) „Reumatologija u pedijatrijskoj kardiologiji od fetalnog razdoblja do odrasle dobi – uloga fetalne ehokardiografije”, dr. sc. Mandica Vidović

i doc. dr. sc. Miroslav Mayer (KBC Sestre milosrdnice, KBC Zagreb) „Važnost tranzicije u reumatološkoj skrbi”.

Od ukupno 45 sažetaka neki su odabrani za usmena priopćenja. Tri odabrana kratka usmena priopćenja o pedijatrijskoj reumatologiji u ime grupe autora izložili su dr. Marija Perica „Tranzicija u reumatologiji – naša iskustva”, dr. Marijan Frković „Sistemske eritemske lupus u djece – retrospektivna studija u Referentnom centru za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju Klinike za pedijatriju, KBC Zagreb tijekom 25 godina” i dr. sc. Lovro Lamot „Metilacija PTPN12-gena mogla bi utjecati na razvoj juvenilnog spondiloartritisa i postati mjesto djelovanja novih terapijskih modaliteta”.

U slobodnim temama (moderatori: prof. dr. sc. Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić i dr. sc. Joško Mitrović) izloženi su rezultati raznolikih i in- struktivnih istraživanja. Kratka priopćenja iznijeli su prof. dr. sc. Gordana Laškarin „Izražaj citotoksičnog posrednika granulizina u bolesnika s osteoartritisom”, dr. sc. Ana Gudelj Gračanin „Utječe li pušenje na aktivnost reumatoidnog artritisa?”, doc. dr. sc. Daniela Marasović Krstulović „Klinička obilježja bolesnika s HLA-B35-pozitivnim spondiloartritisom u Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju od 2005. do 2015. godine”, dr. Blerta Rexhepi „Seronegativni reumatoidni artritis: a case report”, prim. dr. sc. Franje Grubišić „Adalimumab u liječenju recidivirajućeg uveitisa u sklopu Behçetove bolesti – prikaz bolesnika”, dr. Andrei Petru Ghizdavescu (predstavljajući neautor) „Baricitinib, methotrexate, or baricitinib plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis who had received limited/no treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs: Phase 3 trial results” i doc. dr. sc. Mislav Radić „Stopa ostanka na biološkoj terapiji u bolesnika s reumatoidnim artritisom – podaci iz Registra Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Split”.

Sekcija mlade reumatologije (moderatori: dr. sc. Felina Anić i dr. Kate Borić) pokazala je da hrvatska reumatologija ima odličnu perspektivu. Priopćenja su iznijeli dr. Karla Ištuk „Prekid biološke terapije nakon postizanja kliničke remisije u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom – iskustva Referentnog centra za dječju i adolescentnu reumatologiju”, dr. Saša Sršen „Epidemiološke značajke bolesnika oboljelih od Henoch-Schoenleinove purpure liječenih u dva tercijarna centra u Hrvatskoj u desetogodišnjem razdoblju”, dr. Jelena Andrić „Uspješno liječenje digitalne ulceracije u bolesnice sa sistemskom sklerozom kombiniranom s primjenom intravenskog iloprosta i hiperbarične oksigenoterapije”, dr. Mirna Reihl „Prikaz bolesnice s intermetatarzalnim burzitisom kao očitovanjem reumatoidnog artritisa”, dr. Ines Doko „Apsces m. psoasa kod liječenja toclizumabom i niskom dozom glukokortikoida – prikaz bolesnice s reumatoidnim artritismom” i dr. Ivana Erceg „Određivanje razine lijeka TNF- $\alpha$ -inhibitora i prisutnost protutijela na lijek u bolesnika s kroničnim reumatskim bolestima u Splitsko-dalmatinskoj županiji”. Posebno je bio zanimljiv obilazak postera (moderatori: prof. dr. sc. Bo-

židar Ćurković, prof. dr. sc. Jasminka Milas-Ahić i prof. dr. sc. Branimir Anić) s kratkom prezentacijom autora i uvijek živom raspravom.

Ovogodišnja tema sastanka Sekcije Udruge bolesnika na XVIII. godišnjem kongresu Hrvatskoga reumatološkog društva bila je „Bol u reumatskim i koštano-mišićnim bolestima”. Glavna ideja vodilja ovogodišnje Sekcije bila je da se svim sudionicima (osobito bolesnicima) približi kompleksan mehanizam koji dovodi do pojave boli, neke specifičnosti boli u koštano-mišićnim bolestima, kao i mogućnosti farmakološkog liječenja. Nakon pozdravne riječi prim. dr. sc. Frane Grubišića prvi dio rada Sekcije moderirali su prim. mr. sc. Zoja Gnjidić i gospodin Nenad Horvat. Predavači i teme bili su: doc. dr. Tatjana Kehler „Zašto upalne reumatološke bolesti bole?”, dr. sc. Dubravka Bobek „Farmakološko liječenje boli – ima li mjesta opioidofobiji?”, prim. mr. sc. Zoja Gnjidić „Kronična koštano-mišićna bol – simptom ili bolest?”, Jadranka Brozd, vft. „Bol kod sistemske skleroze”, dr. Marin Petrić „Bol u reumatskim bolestima”, gosp. Nenad Horvat „Volja kao mentalni sklop u borbi protiv boli kod reumatoidnog artritisa”, gosp. Antun Andreić „Zdravstvene dobrobiti Tai Chi

Chuana, Quigonga – istraživanja”, prim. dr. sc. Frane Grubišić u koautorstvu s dr. sc. Anom Gudelj Gračanin „Komunikacija bolesnik-reumatolog: temelj uspješnog liječenja”, dr. sc. Ana Gudelj Gračanin „Učinkovitost usmenog savjeta o prestanku pušenja”, prof. dr. Simeon Grazio „Liječenje bolesnika s reumatoidnim artritismom s fokusom na ishode liječenja bitne za bolesnika”.

Kao i prethodnih godina, održana je ultrazvučna radionica (moderatori: doc. dr. sc. Porin Perić, doc. dr. sc. Nadica Laktašić-Žerjavić, doc. dr. sc. Tatjana Kehler i doc. dr. sc. Miroslav Mayer). Valja napomenuti da Hrvatsko reumatološko društvo ima važnu ulogu u edukaciji kolega iz ultrazvuka mišićno-koštanog sustava, što je prepoznato i u europskim razmjerima.

Program Kongresa bio je obogaćen s nekoliko sponzoriranih simpozija uz aktualne i nadolazeće teme, a sudionici su bili počašćeni predavanjima svjetski priznatih stručnjaka prof. dr. sc. Xenofona Baraliakosa (Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne, Ruhr – Sveučilište Bochum, Njemačka) i prof. dr. sc. Daniela Aletaha (Reumatološki odjel, Sveučilište u Beču).

HANA SKALA KAVANAGH  
SIMEON GRAZIO

### 3<sup>rd</sup> NATIONAL KOSOVO RHEUMATOLOGY CONGRESS with international participation 2016 *Prishtina, November 3–4, 2016*

The 3rd national Kosovo rheumatology congress with international participation was held in the Emerald Hotel in Prishtina on November 3 and 4, 2016. The congress brought together 300 doctors from Kosovo, among them 40 rheumatologists and rheumatology residents. Out of the total number of 46 lecturers, 23 were from regional and European countries. Professor Sylejman Rexhepi, MD,

PhD, President of the Kosovo Rheumatology Society and member of the Croatian Rheumatology Society, was President of the Organizing Committee. The Secretary of the Organizing Committee was Ismet Bajraktari, MD, PhD, and members of the Organizing and Scientific Committee were as follows: Afrim A.Gashi, MD, PhD, Assist. Prof. Idriz Berisha, MD, PhD, Prof. Vjollca Sahatçiu-Meka,

MD, PhD, Prof. Cen Bytyqi, MD, PhD, Ali Lahu, MD, Avni Kryeziu, MD, Ismajl Blakaj, MD, Arian Brovina, MD, MSc, Assist. Mjellma Rexhepi, MD, Jehona Ismaili, MD, Arta Baftiu, MD, Bastri Durmishi, MD, Linda Jerliu, MD, MSc, Blerta Rexhepi, MD, PhD candidate, Nazmije Martinaj, MD, Fidan Berisha, MD, Valton Saiti, MD, Prof. Remzi Izairi, MD, PhD (Macedonia), and Prof. Teuta Backa, MD,

PhD (Albania). Honored members of the congress were Albanian Nobelist Ferid Murat, MD, PhD and the doyen of Croatian rheumatology Theodor Dürriegl, MD, PhD, who are both also honored members of the Kosovo Rheumatology Society.

The congress was officially opened by Prof. Sylejman Rexhepi, who greeted all the guests and expressed his gratitude and welcome to the considerable number of lecturers from other countries. The greeting letter from Theodor Dürriegl to the Kosovo Rheumatology Society was read. Brief addresses were held by the Rector of the University of Prishtina Prof. Marjan Demaj, the Minister of Health Imet Rrahmani, PhD, the Mayor of the Pristina Municipality Prof. Shpend Ahmeti, the representative of the UCCK Prof. Hilmi Dauti, PhD, who expressed his support for this important event and its role in the promotion of Kosovo and international rheumatology.

After the musical part of the program, Prof. Sylejman Rexhepi opened the first session with the presentation "Kosovo experiences in treatment of rheumatoid arthritis", giving an overview of more than 40 years of experience in the treatment of this disease, from the establishment of the Rheumatology Department in 1974 until the establishment of Rheumatology Clinic in 2012 and up to the present day. The other presenters were as follows: Prof. Remzi Izairi, MD, PhD (Macedonia) "Rheumatic diseases, classification and epidemiology"; Prof. Teuta Backa, MD, PhD on behalf of Ervin Rapushi, MD, PhD (Albania) "Safety of treatment with biological drugs in patients with systemic autoimmune diseases"; and Prof. Idriz Berisha, MD, PhD "Cardiac manifestations in rheumatoid arthritis".

The second session started with Prof. Vjollca Sahatçiu-Meka, MD, PhD "Extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis", followed by Prof. Ergeta Ktona, MD, PhD (Albania) "Lupus nephritis: an important and prognostic factor in

systemic lupus erythematosus", Arbi Pecani, MD, PhD (Italy) "Antibodies against carbamylated proteins: a possible new biomarker for rheumatoid arthritis"; Prof. Christopher Edwards, MD, PhD (United Kingdom) "Dose optimisation of biological therapies"; Prof. Simeon Grazio, MD, PhD (Croatia) "Classification and diagnosis of axial spondyloarthritis"; Prof. Suada Mućić-Baćić, MD, PhD (Bosnia and Herzegovina) "Polymyalgia rheumatica: a case report"; Rifat Medjedović, MD (Montenegro) "Updates in pathogenesis and therapy of psoriatic arthritis"; Ali Lahu, MD (Kosovo) "Sources of infection and most frequent causes of reactive arthritis in Kosovo"; Prof. Nedima Kapidžić, MD, PhD (Bosnia and Herzegovina) "Problems in understanding and diagnosing fibromyalgia"; and Prof. Dashnor Nebija, MD, PhD (Kosovo) "Recent developments in the biological therapy of rheumatic disease".

All sessions involved questions, comments, and discussions. During the gala dinner with the professional Albanian Qerimaj Family Band, the President of the Organizing Committee awarded certificates of acknowledgment to special guests who contributed to the development of rheumatology in Kosovo, and a certificate of gratitude to Prof. Theodor Dürriegl, which was received by primarius Goran Ivanišević on his behalf.

The second day of the congress started with the presentation by Ali Lahu, MD (Kosovo) "Efficacy of intra-articular therapy to stop the pain in frozen shoulder", followed by Ervin Rapushi, MD (Albania) "The role of IL-6 in the production of immunoglobulins in patients with rheumatoid arthritis"; Ismet Bajraktari, MD, PhD (Kosovo) "Patients' knowledge about and attitude towards osteoporosis"; Goran Ivanišević, MD, MSc (Croatia) "Healthy lifestyle and natural remedies in rheumatic diseases"; Prof. Tadej Avčin, MD, PhD (Slovenia) "Early detection and differential di-

agnosis of juvenile idiopathic arthritis"; Alessandro Consolaro, MD (Italy) "Differences in disease phenotype, management, and outcomes in children with juvenile idiopathic arthritis throughout the world – analysis of 8,325 patients enrolled in the EPOCA study"; Prof. Branimir Anić, MD, PhD (Croatia) "Care for patients with lupus in Croatia"; Assist. Mjellma Rexhepi, MD, PhD candidate (Kosovo) "Still disease: a case presentation"; Arta Baftiu, MD (Kosovo) "Occurrence of gout in rheumatoid arthritis: a case report"; Linda Jerliu-Osmani, MD (Kosovo) "Case report: Takayasu arteritis"; Prof. Remzi Izairi, MD, PhD and Besim Aliu, MD (workshop, Macedonia) "Diagnosis and treatment of patients with peripheral osteoarthritis"; Pranvera Izairi, MD (Macedonia) "Gravidity and rheumatic inflammatory diseases"; Hasmije Izairi, MD (Macedonia) "Pregnancy and rheumatism"; Mire Zičishti, MD (Albania) "Diagnosis of vitamin D deficiency in osteoporotic patients and those with bone fragility"; Safa Boja-Dashevci, MD (Kosovo) "Morbus Behçet: a case report"; Xhavit Gashi, MD (Kosovo) "Osteoporotic compression fractures and vertebroplasty"; Avni Kryeziu, MD (Kosovo) "Gastric manifestations in treatment with NSAIDs"; Artur Zoto, MD (Albania) "Disease activity in patients with systemic lupus erythematosus"; Hysni Ismaili, MD, PhD (Macedonia) "Correlation between the values of C-reactive protein and LDL cholesterol in patients with rheumatoid arthritis"; Blerta Rexhepi, MD, PhD candidate (Kosovo) "Bone mineral density in patients with early-onset rheumatoid arthritis"; Bastri Durmishi, MD (Kosovo) "Adult Still disease as a rare rheumatic problem: a case report"; Lutfi Zylbeari, MD (Macedonia) "Apolipoprotein disorders in patients with rheumatoid arthritis"; Merita Emini, MD, PhD (Kosovo) "Treatment of osteoporosis due to Vitamin D deficiency: a case report



and review of literature”; and Entela Matoshi, MPharm (Kosovo) “Overview of the availability of biological targeted therapy in Kosovo”.

After completion of the sessions, interesting comments were raised

and lively discussions developed. In his closing speech, President of the Kosovo Rheumatology Society Professor Sylejman Rexhepi thanked all the lecturers and participants of the congress, as well as the Orga-

nizing Committee members and the congress sponsors, who were also awarded certificates of appreciation. The next congress will be held in November 2018.

SYLEJMAN REXHEPI

## XVI. MEDITERANSKI REUMATOLOŠKI KONGRES

*Sarajevo, 1. – 4. rujna 2016.*

U Sarajevu u Bosni i Hercegovini održan je od 1. do 4. rujna 2016. XVI. Mediteranski reumatološki kongres. Radi se o kongresu sa znatnom tradicijom koji okuplja reumatologe iz Mediteranskog bazena, a ovaj put su bili nazočni, održali predavanja i predstavili postere stručnjaci i iz drugih zemalja. Naime, na Kongresu su bili reumatolozi iz 23 zemlje, i to redosljedom prema broju sudionika: Bosne i Hercegovine, Turske, Crne Gore, Hrvatske, Izraela, Ukrajine, Italije, Rusije, Tunisa, Irana, Srbije, Egipta, Bjelorusije, Španjolske, Grčke, Iraka, Kazahstana, Azerbajdžana, Nizozemske, Portugala, Poljske, Saudijske Arabije i Slovenije. Bio je 21 pozvani govornik i 24 pozvana predavača. Izložena su 24 postera, dok

je 14 sažetaka predstavljeno usmeno. Također, održane su tri radionice: Intraartikularna primjena natrij-hijaluronata, Znanstvene komunikacijske vještine za reumatologe i Kapilaroskopija. Jedna stručna sjednica bila je posvećena dječjoj reumatologiji.

I hrvatski reumatolozi bili su zastupljeni. Plenarna predavanja održali su ovi naši stručnjaci: prof. dr. sc. Jasminka Milas-Ahić „Uloga pretilosti u patogenezi reumatoidnog artritisa i spondiloartritisa”, prof. dr. sc. Simeon Grazio „Utjecaj pretilosti na kliničku učinkovitost bioloških lijekova”, doc. dr. sc. Mislav Radić „Hipertenzija plućne arterije povezana s bolestima vezivnog tkiva” te dr. Lea Šalamon, prof. dr. sc. Jadranka Morović-Vergles

„Metabolički sindrom kod reumatoidnog artritisa i osteoartritisa”. Predstavljani su i poster s radovima stručnjaka iz Hrvatske: Frane Grubišić, Hana Skala Kavanagh, Jelena Marunica Karšaj, Marina Nekić i Simeon Grazio „Maligna bolest u bolesnika s hipertrofičnom osteoartropatijom – retrospektivna studija provedena u tercijarnom centru” te Diana Balen, Tomislav Nemčić i Simeon Grazio „Senzomotorne vježbe kod kronične nespecifične križobolje – preliminarni rezultati”.

Mediteranski kongres bio je ponovo prigoda za stjecanje novih saznanja i razmjenu iskustava među stručnjacima Mediteranskog bazena, a ovom prigodom i šire.

SIMEON GRAZIO

## XVII. LOŠINJSKA ŠKOLA – AKADEMIJA PRIRODNIH LJEKOVITIH ČINITELJA I LJEČILIŠNE MEDICINE

*Veli Lošinj, 2. – 3. rujna 2016.*

Dana 2. i 3. rujna 2016. održana je u Lječilištu Veli Lošinj XVII. lošinjska škola / akademija prirodnih ljekovitih činitelja i lječilišne medicine „Hrvatska. Prevencijom do zdravlja i vitalnosti”. Skup su organizirali Hrvatsko društvo za balneoklimatologiju i prirodne ljekovite činitelje HLZ-a, Odbor za zdravstveni turizam i lječilišnu medicinu AMZH i Lječilište Veli Lošinj. Predsjednica Organizacijskog odbora bila je mr. ph. Renata Žugić, ravnateljica Lječilišta Veli Lošinj, a

voditelj prim. dr. Goran Ivanišević. Skupu je nazočilo 40-ak sudionika iz Hrvatske i Švedske. Prikazan je 21 rad 35-ero autora. Radovi su unaprijed tiskani u zborniku „Hrvatska. Prevencijom do zdravlja i vitalnosti”, koji je uredio voditelj. U petak su prikazani radovi: Lidija Kosmos „Haračićeva prirodnoznanstvena istraživanja”; Goran Ivanišević „Hrvatska. Prirodni ljekoviti činitelji u prevenciji do zdravlja i vitalnosti”; Ivana Bočina “Važnost preventivne medicine za zdravlje”;

Vladis Vujnović, Jadranka Roša, Dragan Roša „Zemljino magnetsko polje sve slabije štiti od kozmičkog zračenja”, Margita Čmelić Holm „Vrtovi zdravlja kao efikasna terapija za liječenje bolesti i unapređenje zdravlja”; Renata Žugić „Novosti u Lječilištu Veli Lošinj”; Đurđica Šimičić „Zdravstveni turizam na otoku Lošinju”; Gilbert Hofmann „Mobilno zdravstvo”; Damir Gortan, Ksenija Berdnik Gortan „Zamjedbena naglušnost – prevencija i liječenje”; Damir Radišić, Gilbert

Hofmann, Mirjana Berković-Šubić „Adolescentna idiopatska skolioza”; Svjetlana Gašparović Babić, Suzana Janković, Helena Glibotić Kresina, Radojka Grbac, Sandro Kresina, Ines Lazarević Rukavina, Iva Sorta-Bilajac Turina, Albert Cattunar „Uloga Narodnog zdravstvenog lista u promociji zdravlja u Primorsko-goranskoj županiji – evaluacija zadovoljstva korisnika”; Dobrica Rončević, Albert Cattunar „Provedba preventivnih mjera radi smanjenja rizika od pojave legionarske bolesti”; Karlo Jurica, Irena Brčić Karačonji, Dario Kremer „Fenolne sastavnice i antioksidacijska svojstva lista obične planike (*Arbutus unedo* L.) s otoka Lošinja”; Jelena Ivanišević „Piramide mediteranske prehrane – od prehranbenog modela do životnog stila”; Mašenjka Katić „Prirodne mineralne vode u boci i

isticanje njihovih karakteristika”; Senka Rendulić Slivar, Oto Kraml, Robert Rendulić „Tjelesna aktivnost djelatnika službe za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Toplica Lipik”; Ljubiša Postolović „Bicikl – prijatelj zdravlja i vitalnosti”; Gilbert Hofmann, Ena Bajrić „Sportsko i terapijsko penjanje”; Marijana Dlačić „Osvrt na publikaciju *Crkve i kapele Cresko-lošinjskog arhipelaga*”; Dorian Božičević „120. obljetnica posjeta američkog astronoma Percivala Lowela Zvezdarnici Manora u Malome Lošinja”; Julijano Sokolić „Brod MARINA – osam desetljeća na moru”; Goran Ivanišević „Hrvatski balneolog i reumatolog dr. Leo Trauner (1893. – 1963.)” i Leo Trauner „Veli Lošinj – stručna mišljenja”.

Osim spomenutih u zborniku su objavljeni i radovi sudionika koji

nisu mogli doći: Darko Vlahović „*Tvornice zdravlja* u funkciji promicanja kvalitete preventivnih turističkih programa”; Ankica Senta Marić, Daniel Bačić „More, alge, rekreacija”; Jelena Ivanišević „Piramide mediteranske prehrane – od prehranbenog modela do životnog stila”.

Subotu smo proveli na otvorenom. „Haračićevim stopama” u Malome Lošinja vodila nas je profesorica Lidija Kosmos. Uslijedio je višesatni izlet brodom iz uvale Valdarke do Orjula i otoka Ilovika. Na taj smo način imali prilike uživati u prirodnim velološinjskim morskim činiteljima: čistom zraku, sunčevu zračenju, morskoj vodi, raslinju i lijepim vidicima. Skup je završio s nadom u ponovni susret u jesen 2017. godine.

GORAN IVANIŠEVIĆ

## SREDNJOEUROPSKI REUMATOLOŠKI KONGRES (CECR)

*Prag, 8. – 10. prosinca 2016.*

U Pragu je od 8. do 10. prosinca 2016. održan 11. Srednjoeuropski reumatološki kongres (Central European Congress of Rheumatology – CECR) na kojem se hrvatska reumatologija predstavila prvi put kao punopravni član te asocijacije te je predsjednik Hrvatskoga reumatološkog društva prof. dr. sc. Branimir Anić ravnopravno sudjelovao u plenarnoj sjednici na otvaranju. Organizacija Kongresa je takva da reumatološko društvo iz svake od zemalja, članica udruge organizira po jednu temu. HRD organizirao je sekciju „Cardiovascular manifestations of rheumatic diseases” koju su vodili prof. dr. sc. Jadranka Morović-Vergles i prof. dr. sc. Branimir Anić. CECR se organizira svake druge godine u jednoj od zemalja-osnivačica: Austriji, Češkoj Republici, Mađarskoj, Poljskoj, Slovačkoj i Sloveniji, a sad im se pridružila i Hrvatska.

U rujnu 2014. godine na Mađarskome reumatološkom kongresu prof. dr. sc. Dušanka Martinović-Kaliterna i prof. dr. sc. Jadranka

Morović-Vergles, koje su bile pozvani predavači, u razgovoru s domaćinima, posebice prof. dr. sc. Laszlo Czirjakom, dotaknule su temu priključenja Hrvatske CECR-u, kamo i povijesno pripada. Nakon povratka u Hrvatsku zaslugom prof. Martinović-Kaliterne i doc. dr. sc. Mislava Radića i uz suglasnost Upravnog odbora HRD-a i tadašnje predsjednice prof. dr. sc. Đurđice Babić-Naglić krajem te godine i ostvareno. U prosincu 2014. na CECR-u u Beču kojemu je nazočila prof. Martinović-Kaliterna Hrvatska je postala članica CECR-a, čime je ostvarena mogućnost posebice za mlađe reumatologe da prezentiraju svoja istraživanja i radove te da sudjeluju u međunarodnim istraživanjima. Tijekom proljeća 2016. godine je predsjednik HRD-a usuglasio prijedlog programa hrvatske sekcije s ostalim organizatorima kongresa.

Tijekom ovoga 11. CECR-a, u sekciji „Cardiovascular manifestations of rheumatic diseases” pozvana predavanja iz RH imali su dr. sc.

Lea Šalamon (KB Dubrava) „Differences in the prevalence of arterial hypertension and metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis and patients with osteoarthritis: the results of our study” i doc. dr. sc. Daniela Marasović-Krstulović (KBC Split) „Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and myocardial involvement in patients with active rheumatoid arthritis”, a usmenu prezentaciju dr. sc. Joško Mitrović (KB Dubrava) „Ambulatory arterial stiffness index and carotid intima-media thickness in hypertensive rheumatoid patients: experience in our center”.

U ovoj sekciji pozvano predavanje imao je i Istok Holc (KBC Maribor, Slovenija), a usmene prezentacije Cecilia Varju (Pečuh, Mađarska) i M. Shubertova (Sveučilište Palacky u Olomoucu, Češka Republika).

Usmenu prezentaciju na CECR-u imalo je još troje naših kolega iz Hrvatske: doc. dr. sc. Mislav Radić (KBC Split) „Eradication of *Helicobacter pylori* reduces disease seve-

rity and activity in systemic sclerosis patients”, u sekciji „Sistemska skleroza”, dr. sc. Ana Gudelj Gračanin (KB Dubrava) „Neoplasma in rheumatoid arthritis patients – our experience” u sekciji „Malignancy and rheumatic diseases, Epidemiology”, dok je u sekciji „Young rheumatologists from CECR countries” dr. sc. Ivan Pađen (KBC Zagreb) održao predavanje „Cardiovascular damage in deceased patients with systemic lupus erythematosus”. U posterskoj sekciji imali smo dva

postera, i to „Intermetatarsal bursitis as manifestation of rheumatoid arthritis – case presentation” autorâ Mirne Reihl, Miroslava Mayera i Branimira Anića iz KBC-a Zagreb i „Referral of early arthritis patients to rheumatology Clinic – a model developed in a Croatian tertiary centre” Krešimira Rukavine, Ivana Pađena, Mislava Cerovca, Miroslava Mayera i Branimira Anića iz KBC-a Zagreb. Potonji je nagrađen trećom nagradom kongresnog ocjenjivačkog suda. Za spomenuti je da

je prof. dr. sc. Branimir Anić su-predsjedavao slovenskoj sekciji o antifosfolipidnom sindromu.

Izlaganja naših kolega kojima su prikazana istraživanja provedena u posljednjih nekoliko godina u našoj zemlji bila su odlična. Lijepo smo se predstavili u Pragu, a predsjednik HRD-a prof. dr. sc. Branimir Anić sa zadovoljstvom je prihvatio prijedlog panela da se sljedeći CECR, za dvije godine, održi u Zagrebu.

JADRANKA MOROVIĆ-VERGLES

## XI. TRADICIONALNI STRUČNI SKUP O BIOLOŠKIM LIJEKOVIMA Zagreb, 26. studenoga 2016.

U Zagrebu je 26. 11. 2016. održan XI. tradicionalni stručni skup o biološkim lijekovima, koji četvrtu godinu zaredom organizira tvrtka Pfizer, a prethodno ga je organizirala tvrtka Pharmaswiss. Vrijednost je ovog skupa da su uvijek obuhvaćene raznolike, zanimljive i relevantne teme za svakodnevnu kliničku praksu. Moderatori simpozija bili su prof. dr. sc. Jadranka Morović-Vergles (KB Dubrava) i prof. dr. sc. Simeon Grazio (KBC Sestre milosrdnice). Skupu je nazočilo osamdesetak reumatologa, pedijatar i dermatologa. Predavanja prvog bloka bila su ova: doc. dr. sc. Nadica Laktašić-Žerjavić (KBC Za-

greb) „Utjecaj prehrane, stila života i drugih okolišnih čimbenika na pojavnost reumatoidnog artritisa”, prof. dr. sc. Marija Glasnović (KBC Osijek) „Rana dijagnoza psorijatičnog artritisa”, prof. dr. sc. Srđan Novak (KBC Rijeka) „Racionalna primjena biološke terapije”, doc. dr. sc. Tatjana Kehler (Thalassotherapy, Opatija) „Biosimilari”, doc. dr. sc. Miroslav Mayer (KBC Zagreb) „Strategija prekida biološke terapije u RA”, doc. dr. sc. Višnja Prus (KBC Osijek) „Je li nuspojava razlog za prekid biološke terapije?”, doc. dr. sc. Mislav Radić (KBC Split) „Cijep-ljenja”. Potom su, uz uvodnu riječ prof. Grazija, uslijedile prezentacije

o novostima s ovogodišnjeg sastanka Američkoga reumatološkog društva (Washington D.C., 12. – 16. 11. 2016.), a održali su ih: prof. dr. sc. Miroslav Harjaček (KBC Sestre milosrdnice), prof. dr. sc. Marija Jelušić-Dražić (KBC Zagreb), doc. dr. sc. Porin Perić (KBC Zagreb), prim. dr. Mirna Sentić (KBC Zagreb) i doc. dr. sc. Daniela Marasović Krstulović (KBC Split). Na kraju je prof. dr. sc. Dušanka Martinović-Kaliterna (KBC Split) održala prigodno predavanje *Kroz vrijeme*. Nakon završne riječi moderatora uslijedilo je ugodno druženje.

SIMEON GRAZIO

## OKRUGLI STOL – POZNATO, MANJE POZNATO I NOVO U 2017. Zagreb, 3. prosinca 2016.

U Zagrebu je 3. 12. 2016. održan okrugli stol „Poznato, manje poznato i novo u 2017.”, na kojem su se okupili hrvatski stručnjaci iz područja reumatologije. Skup je organizirala tvrtka Roche, a moderator je bila prof. dr. sc. Dušanka Martinović-Kaliterna (KBC Split). Predavanja su bila ova: doc. dr. sc. Tatjana Kehler (Thalassotherapy, Opatija) „Biološka monoterapija, tocilizumab, rezultati studije TOZURA”, prof. dr. sc. Simeon

Grazio (KBC Sestre milosrdnice) „Usporedba učinkovitosti i sigurnosti primjene bioloških lijekova u liječenju reumatoidnog artritisa”, prof. dr. sc. Srđan Novak (KBC Rijeka) „Prikaz rezultata studije ENTRACTE”, doc. dr. sc. Višnja Prus (KBC Osijek) „Učinak biološke i nebiološke terapije na anemiju kod bolesnika s RA”, prof. dr. sc. Branimir Anić (KBC Zagreb) „Prijave nuspojava na biološke lijekove”, prof. dr. sc. Miroslav Harja-

ček (KBC Sestre milosrdnice) „Tocilizumab u liječenju poliartikularnog JIA”, prof. dr. sc. Jadranka Morović-Vergles (KB Dubrava) „Nove smjernice za liječenje vaskulitisa”, prof. dr. sc. Marija Jelušić-Dražić (KBC Zagreb) „Liječenje vaskulitisa u djece”, prof. dr. sc. Dušanka Martinović-Kaliterna (KBC Split) „U susret edukacijskom tečaju EUSTAR”. Uslijedila je plodna rasprava.

SIMEON GRAZIO

## ČESTITAMO PROFESORU THEODORU DÜRRIGLU 90. ROĐENDAN

Profesor Theodor Dürrigl, hrvatski reumatolog svjetskoga glasa, učitelj je mnogim generacijama fizijatarata i reumatologa, i hrvatskih i onih iz bivše Jugoslavije. Vodio je i još vodi bogat i sadržajan život ispunjen radom, brigom za obitelji i reumatske bolesnike, putovanjima, neprekidnim pisanjem i objavljivanjem, a i dalje s velikim zanimanjem prati reumatološku struku. Prvi članak o masaži u ambulatnoj praksi objavio je u *Reumatizmu* još 1955. godine, dok je jedan od posljed-

njih članaka o hrvatskome fizijatru i reumatologu profesoru Oskaru Plevku (1916. – 1965.) objavio u našem časopisu 2015. godine. Bio je glavni i odgovorni urednik *Reumatizma* 27 godina.

Od srca čestitamo 90. rođendan dragom i cijenjenom prof. Dürriglu!

HRVATSKO REUMATOLOŠKO DRUŠTVO  
I UREDNIČKI ODBOR ČASOPISA *REUMATIZAM*

## NOVI ČLANOVI AKADEMIJE MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE: PROF. DR. SC. DUŠANKA MARTINOVIĆ-KALITERNA I PROF. DR. SC. SIMEON GRAZIO

Akademija medicinskih znanosti Hrvatske primila je u 2016. nove članove, među kojima su i članovi Hrvatskoga reumatološkog društva. Tako su redoviti članovi Akademije, čiji je izbor potvrđen na Izornoj skupštini, postali prof. dr. sc. Dušanka Martinović-Ka-

litterna i prof. dr. sc. Simeon Grazio. U članstvo Akademije primljeni su na svečanosti održanoj u Hrvatskome liječničkom zboru 14. prosinca 2016. godine.

Čestitamo!

UREDNIŠTVO ČASOPISA

## POSEBNA ZAHVALNICA HLZ-a PRIM. GORANU IVANIŠEVIĆU

Nakon 14. sjednice Glavnog odbora Hrvatskoga liječničkog zbora, u petak 23. rujna 2016. održana je svečana dodjela odličja koja je okupila mnogobrojne cijenjene kolegice i kolege liječnike, članove Zbora. Posebnu zahvalnicu dobio je prim. mr. sc. Goran Ivanišević za dugogodišnje uspješno vođenje Povjerenstva za

medicinsku etiku i deontologiju HLZ-a, koji je s uzbuđenjem u glasu zahvalio na odanom priznanju te istaknuo „važnu ulogu Hrvatskoga liječničkog zbora u njegovanju i napredovanju medicinske struke”.

Čestitamo!

UREDNIŠTVO ČASOPISA *REUMATIZAM*

## DR. FRANE GRUBIŠIĆ OBRANIO DOKTORSKU DISERTACIJU I DOBIO DEKANOVU NAGRADU

Dana 29. srpnja 2016. prim. mr. sc. Frane Grubišić na Medicinskom je fakultetu u Zagrebu obranio svoju doktorsku disertaciju naslova „Kvaliteta života osoba oboljelih od psorijatičnoga artritisa u usporedbi s reumatoidnim artritismom i degenerativnom bolešću zglobova” i time stekao naslov doktora znanosti iz znanstvenog područja Biomedicina i zdravstvo, znanstveno polje Kliničke medicinske znanosti, znanstvena grana Fizikalna medicina i rehabilitacija. Disertacija je izrađena u Klinici za reumatologiju, fizikalnu medicinu

i rehabilitaciju KBC-a Sestre milosrdnice, pod mentorstvom prof. dr. sc. Simeona Grazija.

Na sjednici održanoj 29. studenoga 2016. god. Dekanski kolegij Medicinskog fakulteta u Zagrebu jednoglasno je odlučio da se Dekanova nagrada u ak. godini 2015./16. dodijeli dr. sc. Frani Grubišiću. Nagrada mu je uručena na Svečanoj sjednici Fakultetskog vijeća 19. prosinca 2016.

Čestitamo!

UREDNIŠTVO ČASOPISA *REUMATIZAM*

# 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

Objavljaju 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/index.html>. 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, DVDu, 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 redoslijedu 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 (opcionally), 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 deset 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 Medicus*. 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 podatci, 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 ljudima 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 podatci 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 kra-

tice 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 redosljedu pojavljivanja 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 redosljedu pojavljivanja u tekstu, ime autora i označenu gornju stranu. Svaki crtež mora imati broj prema redosljedu 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 dopuštenjem 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](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 pojavljivajuća. 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.

[Primjer] 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.

[Primjer] Članak iz časopisa, kontinuirana paginacija:

2. Ritchlin CT. From skin to bone: translational perspectives on psoriatic disease. *J Rheumatol*. 2008;35:1434-7.

[Primjer] 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.

[Primjer] Knjiga (autori):

4. Walker JM, Helewa A. *Physical rehabilitation in arthritis*. 2. izd. St. Louis: Saunders; 2004.

[Primjer] 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.

[Primjer] 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.

[Primjer] 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.

[Primjer] Izlaganje na znanstvenom skupu, objavljeno u knjizi:

8. Babić-Naglić Đ. Fizička aktivnost i vježbe. U: Ivanišević G, urednik. *Talasoterapija, kineziterapija i aromaterapija u Hrvatskoj*. Zbornik izlaganja na 14. lošinjskoj školi prirodnih ljekovitih činitelja; 2013. Rij 6-7; Veli Lošinj, Hrvatska. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor; 2013. str. 49-55.

[Primjer] 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.

[Primjer] 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>

[Primjer] 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.

[Primjer] 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>

[Primjer] 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.

# INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

## ABOUT THE JOURNAL

Reumatizam (Rheumatism) is the official peer-reviewed journal of the Croatian Medical Association's Society for Rheumatology. It appears twice a year and publishes editorials, scientific and 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/index.html>. 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, Vinogradska 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 sub-

mitted/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 ten 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 labelled 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 system, 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](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.

*[Example] Article from a journal, more than six authors:*

- 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.

*[Example] Article from a journal, continuous pagination:*

- Ritchlin CT. From skin to bone: translational perspectives on psoriatic disease. *J Rheumatol*. 2008;35:1434-7.

*[Example] Article from a supplement:*

- 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.

*[Example] Book (authors):*

- Walker JM, Helewa A. Physical rehabilitation in arthritis. 2nd ed. St. Louis: Saunders; 2004.

*[Example] Book (editors):*

- Isenberg DA, Maddison PJ, Woo P, Glass D, Breedveld FC, editors. Oxford textbook of rheumatology. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2004.

*[Example] Chapter in a book:*

- 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.

*[Example] Conference paper, published in a supplement:*

- Matucci Cerinic M, Pignone A. The early diagnosis of rheumatoid arthritis (RA). *Reumatizam*. 1997;44 (Suppl):1.

*[Example] Conference paper, published in a book:*

- 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.

*[Example] Conference proceedings (book):*

- 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.

*[Example] Article from a journal on the Internet:*

- 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>

*[Example] Article from a journal on the Internet, contains DOI:*

- 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.

*[Example] Book/monograph on the Internet:*

- 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>

*[Example] Web page:*

- 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.