

ACTA RHEUMATOLOGICA BELGRADENSIA

.....

Godište 48 * Saplement 1 * 2018
UDK 616-002.77 YU ISSN 0351-7217

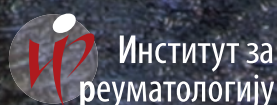
Udruženje reumatologa Srbije · Udruženje obolelih od reumatskih bolesti Srbije

GODIŠNJI KONGRES UDRUŽENJA REUMATOLOGA SRBIJE (UReS)
I UDRUŽENJA OBOLELIH OD REUMATSKIH BOLESTI SRBIJE (ORS)
SA MEĐUNARODNIM UČEŠĆEM



ZBORNİK RADOVA

Vrnjačka Banja, Hotel Zepter, 12 - 15. 9. 2018



abbvie

People. Passion. Possibilities



AbbVie Biopharmaceuticals GmbH,
Bulevar Mihajla Pupina 115E, VI sprat, 11 070 Beograd, Srbija

A C T A

RHEUMATOLOGICA

BELGRADENSIA

.....

Godište 48 * Supplement 1 * 2018

UDK 616-002.77 YU ISSN 0351-7217

ORGANIZACIONI ODBOR KONGRESA

Predsednik:

Prof. dr Jelena Vojinović

Generalni sekretar:

Doc. dr Bojana Stamenković

Sekretari:

Dr Jovana Cvetković

Dr Jelena Čolić

Teh. sekretar:

Gordana Ristanović

Članovi:

Prof. dr Nemanja Damjanov,

Prof. dr Marina Deljanin Ilić,

Prof. dr Milan Petronijević,

Prim. dr Mirjana Lapčević,

Prof. dr Aleksandra Lučić Tomić,

Prof. dr Igor Mitić,

Mr sci. med. dr Jovan Nedović,

Prim. dr Negovan Stojšić,

Prof. dr Mirjana Šefik Bukilica

NAUČNI ODBOR KONGRESA

Predsednik:

Prof. dr Nemanja Damjanov

Sekretar:

Asist. dr sci. med. dr Predrag Ostojić, naučni saradnik

Članovi:

Prof. dr Branislav Bobić,

Prof. dr Branislava Glišić,

Prof. dr Tatjana Ilić,

Asist. dr sci. med. dr Vera Milić, naučni saradnik

Prof. dr Milan Petronijević,

Prof. dr Marija Radak Perović,

Doc. dr Goran Radunović,

Doc. dr Gorica Ristić,

Doc. dr Bojana Stamenković,

Doc. dr Sonja Stojanović,

Prim. dr sci. med. dr Gordana Sušić, naučni saradnik,

Prof. dr Mirjana Šefik Bukilica,

Prof. dr Jelena Vojinović,

Prof. dr Nada Vujasinović Stupar

**DOBRODOŠLI NA GODIŠNJI KONGRES
UDRUŽENJA REUMATOLOGA SRBIJE (UReS) i
UDRUŽENJA OBOLELIH OD REUMATSKIH BOLESTI SRBIJE (ORS)
VRNJAČKA BANJA 2018**

Poštovani,

Zadovoljstvo nam je da Vam u ime Udruženja reumatologa Srbije i svoje lično ime poželimo dobrodošlicu na ovogodišnji kongres koji se održava u Vrnjačkoj Banji, dragulju lepote i zdravlja smeštenom u centralnoj Srbiji. Lekovitost i darovi prirode ovog kraja prepoznati su još u vreme Rimskog carstva.

Nastavljajući dugogodišnju tradiciju Kongres Udruženja reumatologa Srbije i Udruženja obolelih od reumatskih bolesti Srbije i ove godine će pokušati da uspešno ostvari svoju misiju širenja znanja, stvaranja, kreativnosti, međusobnog uvažavanja i druženja. Zahvaljući međunarodnom stručnom priznanju stečenom dugogodišnjim radom članova našeg udruženja, i ove godine će kvalitet sadržaja kongresa obogatiti učešće vodećih stručnjaka iz Evrope, kao pozvanih predavača, dajući mogućnost da se čuju najnovija naučna dostignuća iz oblasti reumatologije u srcu Srbije. Interaktivne „radionice“ posvećene određenim praktičnim i kliničkim problemima, i ove godine su na programu Kongresa, dok će aktuelna naučna i stručna dostignuća reumatologa Srbije biti predstavljena u vidu usmenih i poster prezentacija. Raznovrsnost edukativnog sadržaja obogatiće čak tri posebno akreditivana seminara dominantno namenjena kolegama drugih specijalnosti (specijalisti opšte medicine, fizijatri, internisti i dr.) u cilju unapređenja veština u ranoj dijagnozi i lečenju reumatskih bolesti.

Pružićemo vam priliku da sa kolegama razmenite iskustva, ali i da se opustite inspirisani neposrednom blizinom Mosta Ljubavi. Nadamo se da će vam i ovaj kongres ostati među trajnim dragim uspomnama najlepše ovekovečenih stihovima posvećenih ovom mestu:

*“O, bože, drugi ti se mole za sreću i mir,
a ja: sačuvaj u srcu mom, zarobi,
jučerašnjeg dana nestalni pram.“*

Desanka Maksimović „Molitva za ljubav“

Dobro došli!

Predsednik Udruženja obolelih od reumatskih bolesti
Prim. dr Mirjana Lapčević



Predsednik Udruženja reumatologa Srbije
Prof. dr Jelena Vojinović



SADRŽAJ

PLENARNA PREDAVANJA

PL 01. Tekst nije priložen za štampu

PL 02. Tekst nije priložen za štampu

PL 03. Tekst nije priložen za štampu

PL 04.

Milan Petronijević

OGRANIČENE FORME ANCA POZITIVNIH VASKULITISA.....9

PL 05. Tekst nije priložen za štampu

PL 06.

Sonja Stojanović

REDUKCIJA DOZE BIOLOŠKIH LEKOVA (PERSONALIZOVANI PRISTUP
BIOLOŠKOJ TERAPIJI)..... 14

PL 07.

Slavica Pavlov Dolijanović

AUTOIMUNSKI SINDROMI IZAZVANI ADJUVANSIMA I VAKCINAMA23

KRATKI SADRŽAJI ORIGINALNIH RADOVA

USMENA SAOPŠTENJA

(US 01-US 17)39

POSTER PREZENTACIJE

(P 01-P 24)61

RADIONICE

Radionica 1.

Mirjana Šefik Bukilica, Ivica Jeremić

RACIONALNA LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA U REUMATOLOGIJI85

Radionica 2.

Gorica Ristić, Mirjana Zlatković Švenda, Tanja Janković

PROCENA AKTIVNOSTI BOLESTI U SPONDILOARTRITISIMA89

PROGRAM ORS-A

Gorica Ristić, Tanja Janković

VODIČ ZA BOLESNIKE SA ANKILOZIRAJUĆIM SPONDILITISOM.....99

Vera Milić

ANALIZA LIČNOSTI I UTICAJ OPTIMIZMA NA POZITIVAN ISHOD LEČENJA..... 102

Branko Barać

**MUSKULOSKELETNI ULTRAZVUK U DIJAGNOSTICI, TERAPIJI
I PRAĆENJU REUMATSKIH BOLESTI 105**

Ivica Jeremić

PRIMENA LEKOVA U ZGLOB 106

*Udruženje obolelih od reumatskih bolesti Srbije, Udruženje reumatologa Srbije,
Udruženje sestara imedicinskih tehničara Srbije*

PRIKLJUČI SE, ZADNJI JE VOZ - UOČI RANO (PROJEKAT EULAR)..... 109

Zorica Brdareski

**MEHANIZAM DELOVANJA AKUPUNKTURE I MOGUĆNOST PRIMENE
U LEČENJU REUMATSKIH BOLESTI..... 113**

SESIJA MEDICINSKIH SESTARA

Olivera Mladenov

ADHERENCA KOD BIOLOŠKIH LEKOVA..... 117

Vanja Jovanović

**SPECIFIČNOSTI TRETMANA BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM
ARTRITISOM SA POSEBNIM OSVRTOM NA PRIMENU BIOLOŠKE TERAPIJE 119**

Biljana Arsin, Ljiljana Vračarić

BOL KAO DOMINATAN SIMPTOM U REUMATOLOGIJI I NJEGOVO PRAĆENJE.. 123

Vesna Stoiljković

MOTIVACIJA I MODIFIKOVANO PONAŠAJE ZDRAVSTVENIH RADNIKA..... 125

Marijana Kuslev

KINEZITERAPIJSKI TRETMAN KOD REUMATSKIH BOLESTI..... 126

AKREDITOVANI SEMINARI

Seminar 1.

Bojana Stamenković, Aleksandra Tomić Lučić, Jovan Nedović, Sonja Stojanović, Mirjana Veselinović
**RANA DIJAGNOZA REUMATOIDNOG ARTRITISA, ANKILOZIRAJUĆEG
SPONDILITISA I PSORIJAZNOG ARTRITISA..... 129**

Seminar 2.

Nada Vujasinović Stupar, Slavica Pavlov Dolijanović, Snežana Novković
IZAZOVI U PREVENCIJI I DIJAGNOSTICI OSTEOARTRITISA I OSTEOPOROZE . 137

PLENARNA PREDAVANJA (PL)

PL 04.

Klinika za reumatologiju Vojnomedicinske akademije,
Medicinski fakultet VMA Univerziteta odbrane, Beograd

OGRANIČENE FORME ANCA UDRUŽENIH VASKULITISA

MILAN PETRONIJEVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: Vaskulitisi udruženi sa ANCA (anti-neutrofilnim citoplazmatskim antitelima), uključuju granulomatozu sa poliangiitisom, eozinofilni granulomatozni poliangiitis i mikroskopski poliangiitis. Iako su u pitanju donekle slična ali različita oboljenja, preklapanje širokog spektra kliničkih manifestacija je često. Bolesnici sa ANCA udruženim vaskulitisima najčešće imaju zahvaćenost više organa i sistema koja su i u potpunosti ili delimično definisana klasifikacionom kriterijumima. Međutim, moguće je ispoljavanje bolesti uz tipične imunoserološke i patohistološke karakteristike koje se manifestuje na pojedinačnim ili manjem broju organa. Prema većini autora ovakvi slučajevi se označavaju kao ograničene forme ANCA udruženih vaskulitisa. Isti autori razlikuju pravu ograničenu formu ANCA udruženih vaskulitisa sa manifestacijama samo na gornjim respiratornim ili donjim respiratornim putevima ili samo na pojedinačnim drugim organima isključujući bubrege bez opštih simptoma i manifestacija na više organa i ograničenu formu koja može predstavljati ranu generalizovanu formu sa manifestacijama samo na gornjim respiratornim ili donjim respiratornim putevima ili samo na pojedinačnim drugim organima isključujući bubrege uz prisustvo opštih simptoma. Ograničena forma MPA je retka (učestalost je do 2%), s obzirom da bubrežno oštećenje postoji u 90-100% bolesnika i uglavnom predstavlja uvod u generalizovanu formu. Ograničena forma GPA se znatno češće viđa i opisuje u literaturi. Podrazumeva granulomatozne promene patohistološki tipične za GPA na pojedinačnim organima isključujući bubrege. Prema literaturi učestalost ograničenih formi GPA u trenutku postavljanja dijagnoze je 19,9%, a tokom različitih perioda praćenja iznosi oko 5%. Kod takvih bolesnika udruženost sa pozitivnim c-ANCA je manja. Klinička prezentacija ograničenih formi GPA može biti različita, ali su najčešće manifestacije u gornjim respiratornim putevima, nekomplikovane promene u plućima i orbitalne promene. U literaturi se u okviru ograničene forme GPA opisuju granulomatozni pahimeningitis, dakrioadenitis, faringolaringealni granulomi, subglotične stenoze, subretinalni granulomi. Ograničene forme EGPA su takođe retke budući da po uobičajenom kliničkom toku bolest počinje astmom ili sinuzitisom sa eozinofilijom ali su opisani slučajevi u kojima su neurološke, kožne, oftalmološke, u dužem periodu prva i vodeća manifestacija EGPA. Lečenje ograničenih formi AAV se ne razlikuje bitno od lečenja generalizovanih formi.

Ključne reči: Vaskulitisi udruženi sa ANCA, granulomatoza sa poliangiitisom, eozinofilni granulomatozni poliangiitis, mikroskopski poliangiitis, ograničene forme bolesti.

Vaskulitisi udruženi sa ANCA (anti-neutrofilnim citoplazmatskim antitelima), ANCA-associated vasculitides (AAV) su klinički entiteti koje generalno karakteriše nekrotizujuća inflamacija malih krvnih sudova i uključuju granulomatozu sa poliangiitisom (GPA), eozinofilni granulomatozni poliangiitis (EGPA) i mikroskopski poliangiitis (MPA). Ova oboljenja imaju dosta zajedničkih i preklapajućih patohistoloških i imunoseroloških karakteristika. Formiranje granuloma je dominantna patohistološka i klinička manifestacija GPA i EGPA (granulomi sa eozinofilnom infiltracijom u EGPA).

ANCA prema proteinazi-3 (c-ANCA) su uglavnom udružena sa GPA, a ANCA prema mijeloperoksidazi (p-ANCA) su uglavnom udružena sa EGPA i MPA. U odnosu na epidemiološke karakteristike i širok spektar kliničkih manifestacija, AAV su dosta heterogena grupa oboljenja ali istovremeno i oboljenja sa preklapajućim kliničkim karakteristikama.

Sa epidemiološke strane, GPA i MPA se nešto češće ispoljavaju kod muškog pola, EGPA sa podjednakom učestalošću kod oba. EGPA se ispoljava u mlađem životnom dobu u odnosu na druga dva oboljenja. GPA se u odnosu na MPA ređe ispoljava na dalekom istoku i kod afroamerikanaca, u Evropi češće u severnom delu, prema nekim studijama pokazuje „ciklični pik“ incidence na 7-8 godina, povezuje se sa spoljnim agensima kao što je hronična infekcija *Staphylococcus aureus*-om. MPA i EGPA se u odnosu na GPA češće ispoljavaju na dalekom istoku i kod afroamerikanaca, u Evropi češće u južnim delovima, ne pokazuju „ciklični pik“ incidence i ne mogu se sa sigurnošću povezati sa spoljnim agensima osim u slučajevima pokrenutim lekovima (Propiltiouracil, Hidralazin, antagonisti receptora leukotreina...).

Postoje i razlike u prisustvu različitih tipova ANCA. c-ANCA su pozitivna kod 40-95% pacijenata sa GPA, kod 10-20% kod pacijenata sa MPA i do 3,2% kod pacijenata sa EGPA. p-ANCA su pozitivna kod najviše 10% pacijenata sa GPA, 30-80% pacijenata sa MPA i 32-92% pacijenata sa EGPA.

Sa druge strane, ANCA nisu ekskluzivna karakteristika AAV. Mogu biti pozitivna kod određenog broja bolesnika sa nodoznim poliarteritisom, temporalnim arteritisom, IgA vaskulitisom, Behcet-ovom bolesti, sistemskim eritemskim lupusom, ulceroznim kolitisom, primarnom bilijarnom cirozom, primarnim sklerozirajućim holangitisom, reumatoidnim artritisom, Sjogren-ovim sindromom itd.

Postoje i genotipske razlike. GPA se povezuje sa mutacijim SERPINA1 lokusa za alfa1-antitripsin, HLA-DP haplotipom, MPA sa HLA-DQ haplotipom, EGPA sa HL-DRB4 haplotipom.

I pored činjenice da su u pitanju donekle slična ali različita oboljenja, preklapanje širokog spektra kliničkih manifestacija je često. Promene na koži se viđaju kod 30-60% pacijenata sa GPA, 40-70% pacijenata sa MPA, 52-67% pacijenata sa EGPA. Bubrežna lezija postoji kod 50-80% pacijenata sa GPA, 90-100% pacijenata sa MPA, 4-50% pacijenata sa EGPA. Promene na plućima se ustanove kod 60-80% pacijenata sa GPA, 20-60% pacijenata sa MPA, 34-76% pacijenata sa EGPA. Uši i gornji respiratorni putevi (*ETN, Ear-Nose-Throat*) su izmenjeni kod 80-90% pacijenata sa GPA, 20-30% pacijenata sa MPA, 60-78% pacijenata sa EGPA. Artritis se može evidentirati kod 50-80% pacijenata sa GPA, 30-70% pacijenata sa MPA, 30-40% pacijenata sa EGPA. Promene perifernog nervnog sistema se mogu dokazati kod 10-50% pacijenata sa GPA, 20-30% pacijenata sa MPA, 42-84% pacijenata sa EGPA. Zahvatanje očnih struktura je najčešće u GPA (30-60%), a retko u MPA (10-30%) i EGPA (ispod 10%). Promene u digestivnom traktu su najučestalije u MPA (10-30%), zatim u EGPA (do 26%) i najređe u GPA (manje od 10%). Primarne kardiološke manifestacije se viđaju kod 5-15% pacijenata sa GPA, 10-20% pacijenata sa MPA i 12-22% pacijenata sa EGPA.

U skladu sa navedenim, bolesnici sa AAV najčešće imaju zahvaćenost više organa i sistema koja su i definisana klasifikacionom kriterijumima. Međutim, moguće je ispoljavanje bolesti uz tipične imunoserološke i patohistološke karakteristike koje se manifestuje na pojedinačnim ili manjem broju organa.

Termin ograničena forma pojedinačnih entiteta AAV pod svojim starim nazivima se u literaturi prvi put koristi od strane Carrington-a i Liebow-a i pre otkrića ANCA i razlikuje ograničenu formu od tzv generalizovane forme. U to vreme najčešće se odnosila na današnji entitet GPA bez promena na bubrežima. Međutim, *European Vasculitis Study Group* preporučuje „stepenovanje“ AAV u pet oblika:

1. Prava ograničena forma – AAV sa manifestacijama samo na gornjim respiratornim ili donjim respiratornim putevima ili samo na pojedinačnim drugim organima isključujući bubrege bez opštih simptoma i manifestacija na više organa.

2. Ograničena forma koja može predstavljati ranu generalizovanu formu - AAV sa manifestacijama samo na gornjim respiratornim ili donjim respiratornim putevima ili samo na pojedinačnim

drugim organima isključujući bubrege uz prisustvo opštih simptoma

3. Tri generalizovane forme koje uključuju promene na bubrezima diferencirane međusobno prema stepenu oštećenja bubrežne funkcije.

U skladu sa tim, ograničena forma MPA je retka s obzirom da bubrežno oštećenje postoji u 90-100 % bolesnika i opisan je mali broj bolesnika čija se bolest tokom perioda praćenja od nekoliko meseci do nekoliko godina uglavnom kasnije ispoljila kao generalizovana forma. Prema japanskim autorima u grupi od 125 bolesnika sa MPA, tokom perioda praćenja od 24 meseca, učestalost prave ograničene forme MPA iznosi 1,6%, a ograničene forme koja je predstavljala ranu generalizovanu formu 26%. Kod tih bolesnika među kliničkim manifestacijama dominirali su poremećaji opšteg stanja – konstitucionalni simptomi, promene na koži i poremećaji perifernog nervnog sistema. Prema nemačkoj monocentričnoj kohorti od 144 bolesnika sa MPA, prava ograničena forma nije zabeležena, a učestalost ograničene forme koja je predstavljala ranu generalizovanu formu je 6,3%. Postoji podeljenost mišljenja da li se p-ANCA pozitivna intersticijalna bolest pluća bez poremećaja bubrežne funkcije može uvrstiti u ovu grupu. Većina autora smatra da p-ANCA pozitivna intersticijalna bolest pluća bez poremećaja bubrežne funkcije nije ograničena forma MPA s obzirom na lošu prognozu bolesti.

Ograničena forma GPA se znatno češće viđa i opisuje u literaturi. Podrazumeva granulomatozne promene patohistološki tipične za GPA na pojedinačnim organima isključujući bubrege. Prema literaturi učestalost ograničenih formi GPA u trenutku postavljanja dijagnoze je 19,9%, a tokom različitih perioda praćenja iznosi oko 5%. Kod takvih bolesnika udruženost sa pozitivnim c-ANCA je manja i iznosi 40-50% nego kod generalizovanih formi (70-95%).

Klinička prezentacija ograničenih formi GPA može biti različita, ali su najčešće manifestacije u gornjim respiratornim putevima, nekomplikovane promene u plućima i orbitalne promene. Prema analizi baze podataka francuske grupe za ispitivanje vaskulitisa, među 494 bolesnika sa GPA, tokom perioda praćenja čija je medijana iznosila 58 meseci, prava ograničena forma GPA se „održala“ u svega 3,2% bolesnika. Ovi bolesnici su bili u proseku mlađe životne dobi u odnosu na generalizovane forme GPA, učestalost pozitivnih c-ANCA je bila 81%. Kod oko 37,5% bolesnika osnovna klinička manifestacija su bile granulomatozne promene na ušima, u nosu i ždrelu koje su se manifestovale nazalnom obstrukcijom, ulceracijama, seroznom ili purulentnom rinorejom, epistaksom, hipoosmijom, epiforom, a bile praćene destrukcijom nosne kosti, nazalne pregrade i zidova sinusa. U istom procentu bolesnici sa ograničenom formom GPA imali su kao jedinu kliničku manifestaciju granulome u plućima manifestovane kašljem, dispnejom, pleurodinijom, postopstruktivnim infekcijama, bez hemoptizija i stvaranja kaverni. U oko 18% bolesnika bila je prisutna lokalizovana oftalmička bolest prezentovana kao retroorbitalni granulom ili nekrotizujući skleritis. U literaturi se u okviru ograničene forme GPA opisuju granulomatozni pahimeningitis, dakrioadenitis, faringolaringealni granulomi, subglotične stenozе, subretinalni granulomi...

Ograničene forme EGPA su takođe retke budući da po uobičajenom kliničkom toku bolest počinje astmom ili sinuzitisom sa eozinofilijom. Opisani su slučajevi u kojima su *mononeuritis multiplex*, periferna polineuropatija, promene na koži, amauroza zbog okluzije centralne arterije ili ishemijske neuropatije optičkog živca, dakrioadenitis, orbitalni miozitis, retinalni vaskulitis bile u dužem periodu prva i vodeća manifestacija EGPA.

Lečenje ograničenih formi AAV se ne razlikuje bitno od lečenja generalizovanih formi. Prema pomenutoj francuskoj bazi podataka tokom perioda praćenja od 58 meseci, u 50% bolesnika postiže se kompletna ili parcijalna remisija primenom glukokortikoida i Ciklofosfamida sa terapijom održavanja glukokortikoidima i Azatioprinom sa ili bez Kotrimoksazola. Kod ostalih 50% bolesnika ovom terapijom ne postiže se remisija bolesti, ali se tokom perioda praćenja održava ograničena forma bolesti. Opisani su pojedinačni slučajevi lečenja ograničenih formi GPA glukokortikoidima i Metotreksatom.

Ograničene forme AAV su redak entitet. Međutim, u svakodnevnoj kliničkoj praksi srećemo se sa bolesnicima koji imaju patohistološki verifikovan granulomatozni nekrotizirajući vaskulitis udružen sa ANCA bez zahvatanja bubrega i klinički značajnih promena u plućima. Ovakve bolesnike treba lečiti kao generalizovane forme uz intenzivno praćenje s obzirom na mogućnost evolucije bolesti u generalizovanu formu AAV.

LITERATURA

1. Millet A, Pederzoli-Ribeil M, Guillevin L, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: is it time to split up the group? *Postgrad Med J* 2014; 90: 290–6.
2. Greco A, De Virgilio A, Ida Rizzo M, et al. Microscopic polyangiitis: Advances in diagnostic and therapeutic approaches. *Autoimmunity Reviews* 2015; 14: 837–44.
3. Almouhawis HA, Leao JC, Fedele S, et al. Wegener's granulomatosis: a review of clinical features and an update in diagnosis and treatment. *J Oral Pathol Med* 2013; 42(7):507-16.
4. Irfan O, Khan H, Khan Z, et al. Granulomatosis with polyangiitis: a 17 year experience from a tertiary care hospital in Pakistan. *BMC Res Notes* 2018; 11: 303-9.
5. Kaieda S, Yoshida N, Minezaki M, et al. The Successful treatment of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive hypertrophic pachymeningitis in patients with the limited form of granulomatosis with polyangiitis using methotrexate: two case reports. *Intern Med* 2017; 56: 959-65.
6. Merkel PA, Xie G, Monach PA, et al. Identification of functional and expression polymorphisms associated with risk for antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Arthritis & Rheumatology* 2017; 69 (5): 1054–66.
7. Pagnoux C, Stubbe M, Lifermann F, et al. The Wegener's granulomatosis strictly and persistently localized to one organ is rare: assessment of 16 patients from the french vasculitis study group database. *J Rheumatol* 2011; 38: 475-8.
8. Sada K, Yamamura M, Harigai M, et al. Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Arthritis Research & Therapy* 2014, 16: 101-11.
9. Schirmer JH, Wright MN, Vonthein R, et al. Clinical presentation and long-term outcome of 144 patients with microscopic polyangiitis in a monocentric German cohort. *Rheumatology* 2016; 55 (1): 71-9.
10. Suwanchote S, Rachayon M, Rodsaward P, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and their clinical significance. *Clinical Rheumatology* 2018; 37 (4): 875-84.
11. Pearce FA, Craven A, Merkel PA, et al. Global ethnic and geographic differences in the clinical presentations of anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology* 2017; 56 (11):1962-9.
12. Houben E, Bax WA, van Dam B, et al. Diagnosing ANCA-associated vasculitis in ANCA positive patients: A retrospective analysis on the role of clinical symptoms and the ANCA titre. *Medicine* 2016; 95: 40: 5096-6003.
13. Pakalniskis MG, Berg AD, Policeni BA, et al. The many faces of granulomatosis with polyangiitis: a review of the head and neck, imaging manifestations *AJR* 2015; 205: 619-29.
14. Watad A, Bragazzi NL, Sharif K, et al. Borderline positive antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-PR3/MPO detection in a large cohort tertiary center: lessons learnt from a real-life experience. *Clin Chem Lab Med* 2018; 56 (6): 947-53.
15. Bui VL, Kermani TA. Clinical Significance of a Positive Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) Test. *JAMA* 2016; 316 (9): 984-5.

SUMMARY

*Clinic of Rheumatology Military Medical Academy,
Faculty of Medicine MMA of the University of Defense, Belgrade*

LIMITED FORMS OF ANCA ASSOCIATED VASCULITIDES

MILAN PETRONIJEVIĆ

Vasculitides associated with ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies) include granulomatosis with polyangiitis, eosinophilic granulomatous polyangiitis, and microscopic polyangiitis. Although they are somewhat similar but different diseases, the overlap of a wide range of clinical manifestations is often. Patients with ANCA associated vasculitis usually have involvement of several organs and systems that are completely or partially defined by classification criteria. However, it is possible to manifest the disease with typical immunoserological and pathohistological characteristics that manifests on an individual or a smaller number of organs. According to most authors, such cases are designated as limited forms of ANCA-associated vasculitis. The same authors deal with the true limited form of ANCA associated vasculitis with manifestations only on the upper respiratory or lower respiratory tract or only on individual other organs excluding the kidneys without generalized symptoms and manifestations of multiple organs and a limited form that can represent an early generalized form with manifestations only on the upper respiratory or lower respiratory tract or only on individual other organs excluding the kidneys in the presence of general symptoms. The limited form of MPA is rare (frequency is up to 2%), since renal impairment exists in 90-100% of patients and is generally an introduction to the generalized form. The limited form of GPA is much more often seen and described in the literature. It implies granulomatous changes pathohistologically typical of GPA on single organs excluding the kidney. According to literature, the frequency of limited forms of GPA at the time of diagnosis is 19.9%, and during the various monitoring periods it is about 5%. In such patients, association with positive c-ANCA is lower. Clinical presentation of limited forms of GPA may be different but are most common manifestations in upper respiratory tract, uncomplicated changes in the lungs, and orbital changes. Within the limited form of GPA, granulomatous pachymenesis, dacrioadenitis, pharyngolaryngeal granulomas, subglottic stenoses, subretinal granulomas are described in the literature. Limited forms of EGPA are also rare because, according to the usual clinical course, the disease begins with asthma or sinusitis with eosinophilia, but cases in which neurological, dermatological, ophthalmic, long-term are the first and leading manifestation of EGPA are described. Treatment of limited forms of AAV does not differ substantially from the treatment of generalized forms.

Key words: ANCA associated vasculitis, granulomatosis poliangiitis, eosinophilic granulomatous poliangiitis, microscopic polyangiitis, limited forms of the disease.

PL 06.

*Institut za lečenje i rehabilitaciju "Niška Banja",
Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu*

REDUKCIJA DOZE BILOŠKIH LEKOVA (PERSONALIZOVANI PRISTUP BILOŠKOJ TERAPIJI)

SONJA STOJANOVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: *Remisija ili niska aktivnost reumatoidnog artritisa (RA) danas su dostižne za veliki broj bolesnika. Za neke od njih, smanjenje doze biološkog leka uz održavanje dobre kontrole bolesti je optimalan terapijski izbor. Kod manjeg broja bolesnika će ovakva terapijska strategija dovesti do pogoršanja bolesti. Na žalost, prediktori uspešne redukcije doze biološkog leka još uvek nisu precizno definisani. Ostaje otvoreno pitanje da li ćemo i kako uspeti da u potpunosti personalizujemo lečenje biološkom terapijom.*

Ključne reči: reumatoidni artritis, biološka terapija, smanjenje doze

UVOD

Terapija reumatoidnog artritisa (RA), značajno je napredovala poslednjih 30 godina. Rana dijagnoza, rani terapijski pristup - „lečenje prema zadatom cilju“, kao i primena biološke terapije koja utiče na tok bolesti (bBMT) umnogome su popravili prognozu bolesti i doveli do porasta broja bolesnika koji postižu terapijski cilj (nisku aktivnost bolesti ili remisiju), uz zaustavljanje ili usporavanje radiološke progresije bolesti. Međutim, poslednjih desetak godina, nagomilano iskustvo reumatologa, posebno svest o povećanim dozno zavisnim neželjenim efektima ove terapije (infekcija), kao i visoka cena lečenja koja ograničava široku primenu bBMT, povećala je kompleksnost lečenja bolesnika sa RA. Posebno ako se ima u vidu i etički aspekt terapije, jer nedostupnost bBMT za sve, stavra uslove nejednakosti među obolelima.

Aktuelne preporuke za lečenje RA, kao i one iz 2013. godine(1,2) preporučuju razmatranje mogućnosti smanjenja doze bBMT (posebno ukoliko se ona primenjuje u kombinaciji sa hemijskim lekovima koji utiču na tok bolesti hBMT) kod bolesnika sa stabilnom remisijom ili niskom aktivnošću bolesti, koja se održava i pored prekida terapije glikokortikoidima (GK). Uz kliničku aktivnost bolesti treba imati u vidu i uticaj smanjenja doze na radiografsku progresiju, bezbednost bolesnika i prisutne komorbiditete (npr. Chronovu bolest, psorijazu...). Pri tom, bolesnika treba upoznati sa mogućnošću pogoršanja bolesti nakon promene terapije. Na sreću, većina bolesnika (oko 80%) , nakon vraćanja prethodne terapije, uspostavlja dobru kontrolu bolesti (nivo aktivnosti pre prekida bBMT), ali ipak ne svi i to treba predložiti bolesnicima (3). Nakon toga treba doneti zajedničku odluku o redukciji doze bBMT.

Činjenica da biološka terapija svojim specifičnim načinom delovanja (blokiranje pojedinih medijatora inflamacije) može da utiče na ključni patogenteski mehanizam bolesti, pruža mogućnost pokušaja njene personalizovane primene. Koji je to mehanizam koji nam omogućava smanjenje doze bBMT? Većina bioloških lekova deluje nakon postizanja određene koncentracije leka u krvi, koja u periodu između dva doziranja ostaje iznad minimalne efikasne koncentracije leka. Doza leka,

neophodna za održavanje ove koncentracije, kao i sama minimalna efikasna koncentracija leka razlikuje se od bolesnika do bolesnika, zbog varijabilne zapremine distribucije leka, različitog vremena polueliminacije leka i drugih metaboličkih karakteristika RA bolesnika (4). Pojedini bolesnici postižu dobar terapijski odgovor sa manjom koncentracijom biološkog leka. Među njima su verovatno i oni koji bi dobar terapijski odgovor imali i bez bBMT, sponatno ili na primenu konkomitantne hBMT. Prema rezultatima holandskih autora koji su analizirali smanjenje doze TNF inhibitora kod bolesnika sa niskom aktivnošću bolesti takvih je 10-30% (5). Kod drugih bolesnika je za dobru kontrolu bolesti potrebna veća doza leka. Ukoliko je ta doza veća od standardne, njena primena u realnim uslovima za sada nije moguća, jer veće doze od standardnih nisu odobrene. Uz to, njihova primena je povezana sa većim rizikom od neželjenih događaja i nemaju povaljan odnos cena/efikasnost. Kod njih kao i kod onih koji imaju delimičan terapijski odgovor, ili ga nemaju, treba primeniti drugi biološki lek. Na osnovu obrasca mogućeg odgovora na lek i merenja koncentracije leka i antitela na lek u krvi uz strog monitoring kliničke aktivnosti RA možda ćemo biti korak bliže personalizovanoj primeni bBMT.

Moguće terapijske strategije redukcije bBMT

Postoji nekoliko strategija za smanjenje doze biološkog leka. Jedna je direktan prekid bBMT, druga je fiksna redukcija doze (najčešće na polovinu inicijalne doze) i treća je smanjenje doze u odnosu na aktivnost bolesti (do pogoršanja ili do potpunog isključenja leka). Poslednje dve opcije smanjenja doze podrazumevaju smanjenje koncentracije leka u propisanim intervalima primene ili produžavanje predviđenog vremena između dve aplikacije leka. Farmakološki je opravdanija strategija produženja intervala između dve doze kod leka sa unapred pripremljenom dozom u spricu za samoaplikaciju, dok je smanjenje doze preferirano kod bBMT za intravensku primenu.

Prema revijskim radovima i na osnovu većeg broja kliničkih istraživanja, evidentno je da prekid terapije, kod većine bolesnika vodi u pogoršanje bolesti, kako kliničko tako i strukturno (radiografsko). Tokom prvih godinu dana od obustave biološkog leka, rizik od pogoršanja bolesti je 45-88% (5,6). Radiografska progresija je blaga, ali ipak značajna (5). Ipak, kod izvesnog manjeg broja bolesnika moguć je direktan prekid bBMT bez dalje aktivacije bolesti, ali njihova identifikacija je još uvek teška. Zbog toga se optimalnijom smatra redukcija doze biološkog leka (fiksna ili prema aktivnosti bolesti). Rizik od pogoršanja u prvoj godini, za fiksnu redukciju doze Etanercepta je oko 40% u PRESERVE studiji (7), i oko 50% u DOSERA studiji (8). Na podjednaku efikasnost redukovane doze Etanercepta (25 mg nedeljno) u odnosu na punu dozu (50 mg nedeljno) ukazuju i rezultati holandske grupe reumatologa (5). Bredemeier i koautori ističu neinferiornost polovine doze Rituksimaba (2x500 mg) u odnosu na punu dozu leka (9). Većina autora preferira strategiju smanjenja doze prema aktivnosti bolesti, a dobra alternativa ovoj strategiji je fiksna redukcija doze (4). Rezultati iz svakodnevne kliničke prakse u Danskoj (rezultati publikovani na EULAR-u 2018.god.) ukazuju da je kod 62% bolesnika sa RA koji su bili u stabilnoj remisiji, uspešno postepeno smanjena doza bBMT (najpre na 2/3 standardne doze, potom na 1/2), dok je prekinuta u 16% bolesnika, bez pogoršanja u naredne 2 godine.

Prediktori uspešne redukcije bBMT

Veliki broj studija je ispitivao moguće prediktore za uspešno smanjenje doze bBMT. Formiranje preciznog modela predikcije bilo bi višestruko korisno, jer bi za one bolesnike koji nisu pogodni za smanjenje doze bBMT značilo prevenciju pogoršanja bolesti, a za bolesnike kod kojih bBMT može biti prekinuta direktno, bez prethodnog smanjenja doze, bi značilo uštedu leka i vremena uz smanjenje rizika od neželjenih događaja i veliku ekonomsku uštedu.

Aktivnost bolesti pre redukcije doze bBMT

Preporuka je da se doza biološkog leka smanji ili lek isključi kod bolesnika koji su u stabilnoj remisiji ili niskoj aktivnosti bolesti. Pri tom, preporučeni period stabilne remisije je 6 meseci i duže, i to više na osnovu mišljenja eksperata, a manje po principu medicine zasnovane na dokazima (2,6). Remisija se definiše na osnovu Booleanovih kriterijuma ili kompozitnih indeksa (SDAI, CDAI, DAS28) aktivnosti bolesti. Treba napomenuti da DAS28 SE ili DAS28 CRP nije optimalan za procenu aktivnosti bolesti kod primene IL-6 blokatora (10). Poznato je da se i kod postojanja kliničke remisije imidžing metodama (UZ i MR) može registrovati subklinički sinovitis. Međutim, remisija na osnovu imidžing metoda, dugoročno gledano, nema prednost u odnosu na kliničku remisiju, a ekonomski je manje isplativa, jer podrazumeva primenu bBMT i kod onih bolesnika kojima nije neophodna (11). Očekivano, pacijenti saremisijom imaju veću šansu za uspešno smanjenje doze bBMT u odnosu na one sa niskom aktivnošću bolesti. Međutim u RETRO studiji (12), napred pomenuti kriterijumi za remisiju nisu bili udruženi sa niskim rizikom od relapsa bolesti. Takođe, u DRESS studiji aktivnost bolesti na početku praćenja nije značajno uticala na uspešno smanjenje doze Adalimumaba ili Etanercepta (13). Dakle, jednaku šansu za uspešnu redukciju doze bBMT imaju pacijenti sa remisijom i sa niskom aktivnošću bolesti.

Dužina trajanja bolesti pre redukcije bBMT

Prema rezultatima meta analiza i preglednih radova, preovladava mišljenje da je prekid bBMT moguć kod bolesnika sa ranim RA, i da je procenat pogoršanja nakon redukcije doze veći u bolesnika sa RA dužeg trajanja (14,15). Rezultati metaanalize (TNF20, OPTIMA, HITHARD, IDEA, PRIZE, EMPIRE, BeST) japanskih autora ukazuju da je prekid TNF terapije, bez kasnijeg kliničkog i funkcijskog pogoršanja moguć u oko 50% bolesnika sa ranim RA. Nasuprot ranom RA, manji broj bolesnika sa RA dužeg trajanja održava nisku aktivnost bolesti ili remisiju nakon prekida TNF inhibitora. Procenat bolesnika sa RA dužeg trajanja a koji su uspešno prekinuli terapiju TNF inhibitorima u prvoj godini kretao se od 13-48%. Zapažanja iz HONOR i RRR studije, korisna za kliničku praksu su, da je kriterijum za remisiju kod ovih bolesnika strožiji (DAS 28 SE 1,98 u grupi koja je prekinula Adalimumab i održala remisiju i DAS 28 SE 2,22 za grupu koja je postigla nisku aktivnost bolesti nakon prekida terapije Infliksimabom). Dakle, moguć je prekid bBMT i kod bolesnika sa kasnim RA, ali je kriterijum za isključenje „čvršća“ remisija (manji DAS 28 skor od uobičajenog) (15).

Biomarkeri kao prediktori redukcije doze bBMT

Unazad par godina, publikovani su rezultati studija koje su proučavale biomarkere (laboratorijski parametri, imidžing metode) kao moguće parametre prognoze bolesti nakon prekida ili smanjenja doze bBMT (16,17,18). Prema prvom sistematskom pregledu literature, koji uključuje 16 kliničkih studija i analizira 64 različitih biomarkera (19), samo su tri identifikovana kao značajna u pogledu predikcije uspešnog smanjenja doze bBMT: visok nivo leka (Adalimumaba) za uspešnu redukciju bBMT i nizak Sharp skor uz kraće trajanje simptoma bolesti za prekid bBMT. Revijski rad Schett-a i saradnika ističe da su odsustvo ACPA, postojana remisija i odsustvo sinovitisa na ultrazvučnom pregledu uz normalne serumske parametre zapaljenja udruženi sa većom šansom za održanje remisije i bez biološkog leka (16). Rezultati iz danskog registra (abstract book EULAR 2018) ističu odsustvo IgM RF kao uspešnog prediktora za prekid bBMT, a maksimalno 1 prethodni biološki lek i nizak MR skor sinovitisa kao nezavistan prediktor uspešnog smanjenja doze. Konfliktni su rezultati o prediktivnom značaju multiplih biomarkera

aktivnosti bolesti (MBDA) (20). U BIORRA studiji (rezultati publikovani na EULAR-u 2018) kompozitni skor koji je obuhvatao 3 gena, nivo IL 27 i jedan klinički parametar (ACR/EULAR/ Boolean remisiju) određuje buduće pogoršanje bolesti sa senzitivnošću 0,91 i specifičnošću 0,95. Uticaj drugih pridruženih stanja može uticati na pojedine biomarkere, što ograničava njihov prognostički značaj. Dakle, predikcija na osnovu biomarkera još uvek nije spremna za svakodnevnu kliničku praksu.

Vrsta terapije kao prediktor redukcije doze bBMT

Najveći broj studija ispituje smanjenje doze TNF inhibitora (5,7,8,15), posebno Etanercepta i Adalimumaba. Bez obzira na to, čini se da velike razlike među različitim lekovima iz grupe bBMT ne postoje. Smanjenje doze TNF inhibitora nije inferiornije u odnosu na nastavak terapije punom dozom leka, kod bolesnika sa stabilnom dobrom kontrolom aktivnosti bolesti. Osim dobre kontrole kliničke aktivnosti bolesti, redukovana terapija ne utiče značajno na radiografsku progresiju i kvalitet života obolelih od RA. Prekid terapije nije preferirana terapijska opcija kod ovih bolesnika (5,21). U otvorenom produžetku RAPID 1 studije redukovana doza Cetrolizumab pegola (200 mg na 14 dana) održava dobar terapijski odgovor u 192. nedelji (22). Slični su rezultati objavljeni i pre 10 godina vezano za efikasnost manje doze Infliksimaba (23). Pogoršanje nakon smanjenja doze TNF inhibitora nastupa u vremenskom periodu od 4 do 20 meseci i duže. Visok procenat bolesnika sa aktivacijom bolesti (70-90%), uspostavlja ponovnu dobru kontrolu nakon ponovne primene TNF inhibitora unutar 2-6 meseci (24).

Manji broj studija analizira kliničku efikasnost smanjene doze tocilizumaba. U DREAM studiji stepen pogoršanja bolesti u prvoj godini nakon prekida mono terapije tocilizumabom (bez hBML) kod bolesnika koji su postigli nisku aktivnost bolesti punom dozom leka je 87%. Aguilar i saradnici su publikovali rezultate koji pokazuju da 55% bolesnika koji su remisiju postigli kombinovanom terapijom tocilizumabom i metotreksatom, nakon prekida terapije biološkim lekom doživi pogoršanje bolesti. Redukcija doze tocilizumaba sa 8 mg/kg na 4 mg/kg, nakon 6 meseci uzrokuje gubitak niske aktivnosti bolesti (pogoršanje RA) kod 41% bolesnika. Čini se da se pogoršanje nakon smanjenja doze IL-6 blokatora dešava prilično brzo (nakon prekida terapije unutar 3 meseca kod 50% bolesnika, a nakon smanjenja doze kod 78% bolesnika unutar 4 meseca). Nakon ponovne primene tocilizumaba brzo se kod značajnog broja bolesnika uspostavlja niska aktivnost bolesti ili remisija (88% unutar 3 meseca nakon prekida i 89% unutar 6 meseci nakon smanjenja doze leka) (24). Rezultati SUPRISE studije (dvogodišnja otvorena studija nakon prekida tocilizumaba) poredi kliničku efikasnost kod RA bolesnika koji su nastavili terapiju MTX-om i kod bolesnika bez terapije MTX-om. Održanje remisije nakon prekida biološkog leka je skoro dvostruko veće u grupi sa MTX-om. Prediktori uspešnog prekida terapije tocilizumabom u ovih bolesnika su RF negativnost i mala ocena globalne procene aktivnosti od strane bolesnika (25).

Što se tiče rituksimaba, skorašnja metaanaliza je pokazala da je polovina odobrene doze (1000 mg) podjednako efikasna kao i puna doza ovog leka (2000 mg) na 6 meseci. Sve više se u kliničkoj praksi koristi ovaj niži dozni režim u fiksnim intervalima doziranja (26).

U odnosu na prethodnu terapiju hBML, publikovani su rezultati koji ističu da agresivniji terapijski pristup na samom početku lečenja (kombinacija 2 ili više hBML ili inicijalna kombinacija MTX i TNF inhibitora), bolesnicima pruža veću šansu za dugoročnu dobru kontrolu RA i nakon prekida bBMT (27). Mada, postoje i kontraverzni rezultati, gde stopa remisije bez bBMT nije udružena sa inicijalno agresivnijim terapijskim pristupom (MTX+visoke doze glikokortikoida) u odnosu na monoterapiju MTX-om (EULAR 2018, Abstarct book).

Uticaj redukcije doze bBMT na ostale parametre RA (radiografsku progresiju, kvalitet života, učestalost neželjenih događaja)

Podaci o radiografskoj progresiji nakon smanjenja doze bBMT su ograničeni. Na osnovu dostupnih podataka može se zaključiti da je strukturno oštećenje pod kontrolom nakon redukcije bBMT, a da je prekid biološke terapije udružen sa značajnom i bržom zglobnom destrukcijom (4,6,7,24).

Što se tiče funkcije i kvaliteta života bolesnika sa RA, nakon smanjenja doze bBMT, većina autora se slaže da je uticaj na ove parametre minimalan i da se fizička funkcija brzo popravlja nakon ponovne primene bBMT. Suprotno ovim, rezultati PRESERVE studije ukazuju na značajnije pogoršanje funkcijskog statusa (merenog HAQ-DI skorom) kod bolesnika koji su obustavili terapiju Etanerceptom u odnosu na nastavak terapije (4,7).

Jedan od osnovnih razloga za smanjenje doze bBMT jeste smanjenje rizika od neželjenih događaja. Međutim, mali broj studija je dizajniran tako da prati učestalost neželjenih događaja nakon redukcije bBMT. Raffener i koautori su objavili da je manja učestalost infekcija u grupi bolesnika lečenih etanerceptom u dozi 25 mg nedeljno u odnosu na one lečene punom dozom leka (28). Prema dostupnim podacima iz drugih studija, čini se da razlika u učestalosti neželjenih događaja nakon prekida bBMT i nastavka iste nije statistički značajna. Ovo se može objasniti činjenicom da su bolesnici koji su učestvovali u studijama sa redukcijom doze bBMT bili relativno kratko na bBMT (4).

Kriterijumi za povećanje doze bBMT, nakon redukcije

Na osnovu raspoloživih podataka čini se da je ponovno uvođenje ili povećanje doze bBMT efikasno i sigurno za većinu bolesnika. Kod većine bolesnika (80-100%) se postiže niska aktivnost bolesti ili remisija posle povećanja doze bBMT ili ponovnog uvođenja bBMT (4,24,25). Osim što je efikasna ponovna primena bBMT je i bezbedna. Većina studija pokazuje dobru toleranciju bBMT, bez povećane učestalosti neželjenih događaja i imunogenosti leka. Iako postoje podaci u literaturi koji povećano stvaranje antitela na lek povezuju sa strategijom smanjenja doze bBMT i time objašnjavaju nepovoljan konačni ishod nakon tretmana, nema dokaza koji ovo podržavaju. Verovatno da količina slobodnih antitela, koja je detektibilna (merljiva) zavisi od koncentracije antigena (leka), te će kod većih doza bBMT antitela biti vezana za lek. Kod administracije manje doze biološkog leka, višak antitela biće slobodno, te će pri merenju dati veću koncentraciju antitela na lek u krvi, što ne znači automatski veću produkciju antitela kao i manji terapijski efekat zbog njihovog stvaranja (29). Holandski autori ističu da među bolesnicima koji su na terapiji biološkim lekom i imaju dobar terapijski odgovor 5-43% ima neutrališuća antitela na lek (5).

Jedan od glavnih ograničenja meta analizadostupnihstudija jeste korišćenje različitih kriterijuma za pogoršanje bolesti. OMERACT radna grupa preporučuje DAS 28 za svakodnevnu kliničku praksu. Pri tom su zaključili da je značajan porast indeksa za više od 1,2 ako je bolest u niskoj aktivnosti ili remisiji, ili za 0,6 ako je bolest u umerenoj aktivnosti bolesti (30). Ova radna grupa je osmislila upitnik za pacijente, koji bi u budućnosti mogao biti od koristi kliničarima.

S obzirom na to da smanjenje doze bBMT kod izvesnog broja bolesnika može da dovede do pogoršanja bolesti, važno je intenzivno praćenje ovih bolesnika (interval monitoringa ne treba da bude duži od 3 meseca). U slučaju pogoršanja RA treba brzo povećati dozu do najmanje efikasne doze biološkog leka.

Ekonomski aspekt redukcije doze bBML

Iako je finansijski motiv, jedan od glavnih razloga razmatranja smanjenja doze bBMT, mali broj studija se bavi farmakoekonomskom analizom ove terapijske strategije. Jedan od razloga je i ogra-

ničen interes farmaceutskih kompanija koje finansiraju ova klinička istraživanja. Logično je da smanjenje doze bBMT vodi finansijskoj uštedi. Međutim, pitanje je da li ova ušteda prevazilazi troškove prouzrokovane češćim kontrolama (kliničke, laboratorijske, imidžing procedure), edukacijom bolesnika, eventualnom pogoršanju kvaliteta života, povećanom broju hospitalizacija... Da je ovo pitanje opravdano sugerišu nam rezultati analize američkih autora koji su upoređivali medicinske i farmaceutske troškove kod bolesnika sa privatnim i državnim osiguranjem a koji su lečeni standardnim ili redukovanim dozama infliksimaba (21). Obe vrste troškova bile su manje kod bolesnika koji su nastavili lečenje standardnom dozom leka, kako kod onih u privatnom, tako i kod onih u državnom osiguranju. Zabeležen je značajno veći broj hospitalizacija, poseta lekaru, laboratorijskih provera i dijagnostičkih procedura kod bolesnika sa redukcijom doze infliksimaba.

Farmakokonomska analiza PRESERVE studije koja je podatke iz Švedskog registra ekstrapolirala na desetogodišnji vremenski period, pokazala je da su troškovi po jednom QALY najmanji za bolesnike koji su lečeni metotreksatom i etanerceptom u dozi od 25 mg nedeljno (manje u odnosu na mono terapiju metotreksatom i manje u odnosu na kombinaciju etanercepta 50 mg nedeljno i metotreksata) (7, 21). Tri observacione studije ističu značajnu uštedu nakon smanjenja doze biološkog leka. Van der Mas i sar. su istakli da smanjenje doze i prekid terapije infliksimabom dovodi do prosečne uštede po pacijentu od 3474 eura u prvoj godini i 5689 eura nakon druge godine (31). Borrás-Blasco i saradnici beleže direktnu uštedu od 404008 eura uz terapiju etanerceptom u dozi od 25 mg nedeljno u odnosu na etanercept 50 mg nedeljno za period praćenja od juna 2006 do 2013. godine (32). Farmakoekonomska analiza de Torre-a i saradnika ukazuje da primena manjih doza etanercepta i adalimumaba dovodi do uštede od 1223,6 eura po pacijent godini za etanercept i 839,7 eura za adalimumab (33).

Sveukupno dozna optimizacija bBMT u odnosu na aktivnost bolesti rezultuje velikom finansijskom uštedom po pacijentu godišnje, ne utičući značajno na QALY (4).

Implementacija smanjenja doze bBMT u svakodnevnu kliničku praksu

Podaci iz rutinske kliničke prakse ukazuju da je smanjenje doze bBMT još uvek nedovoljno prihvaćeno i primenjeno u svakodnevnom radu. Prema rezultatima analize upotrebe redukovanih doza bBMT, etanercept u smanjenoj dozi koristi 13,2% bolesnika, adalimumab 8,9% bolesnika a infliksimab 25% bolesnika (34). U retrospektivnoj studiji sa 26510 ispitanika, 10-20% bolesnika koji su adherentni na etanercept i adalimumab je lečeno redukovanom dozom biološkog leka (35). U tercijarnim ustanovama u Španiji 40% bolesnika je lečeno smanjenom dozom biološkog leka zbog remisije ili niske aktivnosti bolesti. S obzirom da su u nekim studijama tim procentom obuhvaćeni i bolesnici sa redukcijom doze ili prekidom terapije zbog neželjenih događaja, realan procenat bolesnika koji koriste smanjenu dozu bBMT u cilju optimizacije lečenja je 10-25% (4). Mogući razlozi koji otežavaju širu primenu predložene strategije personalizovane primene biološke terapije su višestruki: kompleksnost i nedovoljna standardizacija predloženih inovacija, ograničenja vezana za zdravstveni sistem (vreme, finansije...), nedovoljna edukacija ili neslaganje lekara i bolesnika sa novim terapijskim pristupom.

ZAKLJUČAK

Razmatranje personalizovanog pristupa biološkoj terapiji u RA aktuelna je tema poslednjih godina. U ovom trenutku podaci iz literature sugerišu da je smanjenje doze bBMT moguće u većine bolesnika sa niskom aktivnošću bolesti i remisijom. Međutim, način praktične realizacije ove terapijske strategije još uvek nije precizno definisan i standardizovan. Neophodne su dobro dizajnirane randomizovane kliničke studije koje koriste standardno definisane kriterijume remisije i pogoršanja

bolesti kako bi njihovi zaključci bili koristan vodič kliničarima pri razmatranju optimizacije biološke terapije za pojedinačnog bolesnika sa RA. U nedostatku pouzdanih prediktora uspešne redukcije doze bBMT, reumatolog će se pri razmatranju i donošenju konačne odluke oslanjati na rezultate kliničkih studija po principu medicine zasnovane na dokazima. Njegov je zadatak da na osnovu trenutnih saznanja o smanjenju doze biološkog leka edukuje i motiviše bolesnika, a odluka je na kraju zajednička.

LITERATURA:

1. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update; *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun; 76(6):960-977.
2. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:492–509.
3. Tanaka Y, Hirata S, Saleem B, et al. Discontinuation of biologics in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(Suppl 78):522–7.
4. Verhoef LM, Tweehuysen L, Hulscher ME, Fautrel B, den Broeder AA. bDMARD Dose Reduction in Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review with Systematic Literature Search. *Rheumatol Ther* (2017) 4:1–24.
5. van Herwaarden N, den Broeder AA, Jacobs W, and al. Downtitration and discontinuation strategies of tumor necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 9. Art. No. CD010455. DOI: 10.1002/14651858.CD010455.pub2.
6. Fautrel B, den Broeder AA. De-intensifying treatment in established rheumatoid arthritis (RA): why, how, when and in whom can DMARDs be tapered? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015;29(4–5):550–65.
7. Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;381(9870):918–29
8. van Vollenhoven RF, Ostergaard M, Leirisalo-Repo M, et al. Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):52–8.
9. Bredemeier M, de Oliveira FK, Rocha CM. Low versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(2):228–35.
10. Fleischmann R, van der Heijde D, Koenig AS, et al. How much does Disease Activity Score in 28 joints ESR and CRP calculations underestimate disease activity compared with the Simplified Disease Activity Index? *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1132–7.
11. Dale J, Stirling A, Zhang R, et al. Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1043–50.
12. Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ, et al. Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):45–51
13. van Herwaarden N, van der Maas A, Minten MJ et al. Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: open label, randomised controlled, non-inferiority trial. *BMJ.* 2015;350:h1389.
14. Kavanaugh A, Smolen JS. The when and how of biologic agent withdrawal in rheumatoid arthritis: learning from large randomised controlled trials. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(4 Suppl 78):S19–21.

15. Yoshiya Tanaka: Stopping tumour necrosis factor-targeted biologicalDMARDs in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2016;55:ii15- ii22.
16. Schett G, Emery P, Tanaka Y, et al. Tapering biologicand conventional DMARD therapy in rheumatoidarthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(8):1428–37.
17. Nagy G, van Vollenhoven RF. Sustained biologic free and drug-free remission in rheumatoid arthritis, where are we now? *Arthritis Res Ther.*2015;3(17):181.
18. van den Broek M, Visser K, Allaart CF, Huizinga TW. Personalized medicine: predicting responses totherapy in patients with RA. *Curr Opin Pharmacol.*2013;13(3):463–9.
19. Tweehuysen L, van den Ende CH, Beeren FM, BeenEM, van den Hoogen FH, den Broeder AA. Littleevidence for usefulness of biomarkers for predictingsuccessful dose reduction or discontinuation of abiologic agent in rheumatoid arthritis: a systematicreview. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(2):301–308.
20. Bouman C, van der Maas A, van Herwaarden N, Sasso EH, van den Hoogen FH, den Broe-der AA. Themulti-biomarker disease activity score in a TNF inhibitor tapering study in rheumatoid arthritis patients: predictive value for successful tapering,flaring and radiographic progression [ab-stract], *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(Suppl 10).
21. Sing LC, Gibofsky A, Damjanov N, Lula S, Marshall L, Jones H, Emery P. Down-titration of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatol Int* (2017) 37:1789–1798.
22. Keystone E, Landewé R, van Vollenhoven R, Combe B, Strand, V, Mease P et al (2014) Long-term safety and efficacy of certolizumabpegol in combination with methotrexate in the treatmentof rheumatoid arthritis: 5-year results from the RAPID 1 trialand open-label extension. *Ann Rheum Dis* 73:2094–2100.
23. van den Bemt BJJ, den Broeder AA, Snijders GF, Hekster YA, vanRiel PLCM, Benraad B et al (2008) Sustained effect after loweringhigh-dose infliximab in patients with rheumatoid arthritis: aprospective dose titration study. *Ann Rheum Dis* 67:1697–1701.
24. Kuijper T.M., Lamers-Karnebeek F.B.G., Jacobs J.W.G., Hazes J.M.W., Luime J.J. Flare rate in patients with rheumatoidarthritis in low disease activity orremission tapering or stopping synthe-tic or biologic DMARDs: A systematic review. *Journal of Rheumatology* 2015, 42:2011-22.
25. Kaneko Y, Kato M, Tanaka Y and al. Tocilizumab discontinuation after attaining remissionin patients with rheumatoid arthritis who weretreated with tocilizumab alone or in combinationwith methotrexate: results from a prospectiverandomised controlled study (the second year of theSUR-PRISE study). *Ann Rheum Dis* 2018 doi:10.1136/annrheumdis-2018-213416.
26. Bredemeier M, Campos GG, de Oliveira FK. Updatedsystematic review and meta-analysis of randomizedcontrolled trials comparing low- versus high-doserituximab for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.*2015;34(10):1801–5.
27. Kuijper T.M., Luime J.J., de Jong P.H.P. and al. Tapering conventional syntheticDMARDs in early arthritis patients insustained remission: 2 year follow-up ofthe tREACH trial. *Annals of the Rheumatol c Diseases;* 2016(75):2119-2123.
28. Raffener B, Botsios C, Ometto F, et al. Effects of half dose etanercept (25 mg once a week) on clinicalremission and radiographic progression in patientswith rheumatoid arthritis in clinical remissionachieved with standard dose. *Clin Exp Rheumatol.*2015;33(1):63–8.
29. Chan CK, Holroyd CR, Mason A, Zarroug J, Edwards, CJ. Are there dangers in biologic dose reductionstrategies? *Autoimmun Rev.* 2016;15(7):742–6.
30. Bartlett SJ, Bykerk VP, Cooksey R, et al. Feasibilityand domain validation of rheumatoid arthritis (RA)flare core domain set: report of the OMERACT 2014RA Flare Group Plenary. *J Rhe-umatol.*2015;42(11):2185–9.
31. van der Maas A, Kievit W, van den Bemt BJJ, van den HoogenFHJ, van Riel PL, den Broe-

der AA (2012) Down-titration and discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity and stable treatment: an observational cohort study. *Ann Rheum Dis* 71:1849–1854.

32. Borrás-Blasco J, Gracia-Pérez A, Rosique-Robles JD, Casterá MDE, Abad FJ (2014) Clinical and economic impact of the use of etanercept 25 mg once weekly in rheumatoid arthritis, psoriatic arthropathy and ankylosing spondylitis patients. *Expert Opin Biol Ther* 14:145–150.

33. de la Torre I, Valor L, Nieto JC, Hernandez D, Martinez L, Gonzalez CM et al (2013) Anti-TNF treatments in rheumatoid arthritis: economic impact of dosage modification. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 13:407–414.

34. Ferriols-Lisart R, Ferriols-Lisart F. Dose modification of anti-TNF drugs in rheumatoid arthritis patients under real-world settings: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2015;35(7):1193–210.

35. Zhang J, Xie F, Delzell E, et al. Impact of biologic agents with and without concomitant methotrexate and at reduced doses in older rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(5):624–32.

SUMMARY

*Institute for prevention and rehabilitation „Niska Banja“,
University of Nis, Faculty of Medicine*

DOSING DOWN WITH BIOLOGIC THERAPIES (PERSONALIZED APPROACH TO BIOLOGIC THERAPIES)

SONJA STOJANOVIC

Today, remission or low disease activity are achievable for a large number of patients with rheumatoid arthritis. For some of them, reduction dose of a biological drugs, while maintaining good disease control is an optimal therapeutic choice. However, some patients are unable to remain in remission and will experience a disease flare. Unfortunately, the predictors of a successful dose reduction of the biological drugs are still not precisely defined. The question remains whether we will be able to personalize the treatment of biological therapy completely.

Key words: rheumatoid arthritis, biological therapy, reduction dose

PL 07.

*Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za reumatologiju, Beograd***AUTOIMUNSKI SINDROMI IZAZVANI ADJUVANSIMA I VAKCINAMA**

SLAVICA PAVLOV- DOLIJANOVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: *Od početka osamdesetih godina, prikazi slučajeva i serije slučajeva opisuju vezu između silikonskih implantata dojki i pojave autoimunih bolesti, naročito skleroderme. Godine 2011, Shoenfeld i Agmon-Levin su predložili da adjuvansi, uključujući silikone i vakcine, mogu da pokrenu imunološki sistem kod genetskih predisponiranih osoba koji dovodi do ispoljavanja simptoma opisanih kao autoimunska/inflamatorna sindromi indukovani adjuvansima (ASIA). Klinička slika je vrlo heterogena, od blagih do teških manifestacija, uključujući smrt. Većina ozbiljnih slučajeva odnosila se na HPV vakcinu, HBV vakcinu, silikon, vakcinu protiv gripa, injekcije mineralnih ulja i filere. Interval od ekspozicije do teških manifestacija je bio od 2 dana do 23 godine. Raniji izveštaji o tome da je silikon bio biološki relativno inertan nedavno su izmenjeni opisom ASIA sindroma.*

Ključne reči: autoimuni/inflamatorni sindromi indukovani adjuvansima, ASIA sindrom, silikonski implantati dojki, vakcine

Od kada su prvi put predstavljeni u rekonstruktivne i kozmetičke svrhe 1962. godine silikonski implantati dojki (SID) stižu ekstremnu popularnost i postaju predmet internacionalnih debata. Tih 60-tih godina proizvođači silikonskih implantata nisu bili u obavezi da pruže dokaze o sigurnosti i efikasnosti Američkoj Upravi za Hranu i Lekove (Food and Drug Administration - FDA). Međutim, ubrzo posle njihovog uvođenja pojavili su se prikazi slučajeva kao i serije slučajeva pojave sistemske skleroze (SSc) kod žena sa SID sugerišući na uzročni odnos između SID i pojave SSc. Otvorila su se pitanja u vezi sa lokalnom i sistemskom sigurnošću implantata o kojima se i dan danas raspravlja.

Povećanje grudi je najčešća plastična hiruška procedura u SAD. Približno 890 000 žena je povećalo grudi iz kozmetičkih razloga u periodu između 1963. i 1988. godine. Izračunata prevalencija SID u ranim 1990-tim godinama bila je 11-12 osoba na 100.000 žena ili približno 1% ženske populacije starije od 15 godina. Tokom 2009. godine urađeno je u SAD 311 957 operacija povećanja grudi (1), da bi 2013. godine ista intervencija urađena na 290.224 pacijentkinje, što je povećanje od 37% u odnosu na 2001. godinu (2). Trenutno preko 4 miliona žena širom sveta je povećalo ili rekonstruisalo dojke silikonskim implantatima. Ogromna većina ovih žena je zadovoljna svojim implantatima i ne doživljavaju nikakve lokalne ili sistemske simptome (3). U našoj zemlji nema podataka o tome koliko se plastičnih intervencija povećanja grudi silikonskim implantatima, iz kozmetičkih razloga, tokom jedne godine uradi jer s jedne strane nema registra, a sa druge strane većina intervencija se izvrši u privatnim ordinacijama.

Silikon

Silikon je zapravo silicijum (Si), hemijski elemenat, jedan od glavnih sastojaka zemljine kore i važan mineral koji u tragovima učestvuje u formiranju i mineralizaciji kostiju (4). U ljudskim tkivima silicijum je udružen sa glikozaminoglikanima kovalentno se vezujući za jezgro proteina, te

formira proteoglikane koji su deo matriksa vezivnog tkiva. Silikoni koji se koriste u medicinskim proizvodima su heterogeni i međusobno se razlikuju u dužini polimera i građi bočnih lanaca, što dovodi do odličnih varijacija u biološkim i fizičkim svojstvima ovih hemikalija. Sintetički polimer se može formirati u gel produžavanjem polimernih lanaca ili se može modifikovati u gumeni materijal (elastomer) putem unakrsnog povezivanja polimernih lanaca. Tri uobičajene forme silikona su tečnost, gel i silikonski elastomer ("silastic") koji se najčešće upotrebljava.

Silikon se široko koristi u proizvodnji medicinskih implantata kao što su arteficialni zglobovi, intraokularna sočiva, veštačke srčane valvule, ventrikulo-peritonealni šantovi, testikularne proteze, cevčice, igle, bočice za bebe i implantati dojke. Smatrao se inertnim materijalom, što znači da nije mogao da izazove imunološku reakciju. Međutim, kao i ostali adjuvansi može da indukuje autoimune fenomene koji su početkom devedesetih godina nazvani "adjuvantna bolest", tj "silikon-oza" (5).

Silikon i autoimunost

Nakon implantacije silikona u dojke, formira se kapsula oko implantata kao deo inflamatornog odgovora na strano telo. Ovaj odgovor se smatra kao normalna reakcija na nerazgradiv materijal koji je prevelik da bi ga eliminisali makrofagi. Najčešća komplikacija SID je kapsularna kontraktura koja se viđa u oko 50% bolesnica sa silikonskim gel implantatima. Pored navedene kapsularne kontrakture (tj. kapsularne kontrakcije) kao lokalne komplikacije nakon SID opisani su i bolovi u dojke, rupturi implantata, kao i asimetrije implantata (6). Difuzija silikona ("krvarenje") kroz silikonski elastomerni omotač u okolinu tkiva, čak i u odstustvu rupturi implantata je još jedna komplikacija implantacije (7). Tokom vremena "krvarenje" se povećava i pospešuje upalni odgovor oko kapsule. Takođe, nizak stepen bakterijske infekcije kože može dalje da stimuliše lokalni imuni odgovor oko implantata, povećavajući rizik od kapsularne kontrakture. Pored toga, alergijska reakcija na silikon ili platinu koja se koristi kao katalizator u polimerizaciji silikona je moguća. Uglavnom se javlja kod ljudi koji su prethodno bili izloženi platini, što može da bude rezultat hroničnog kontakta sa različitim kućnim proizvodima kao što je šminka i bočice za bebe (8). Ovako senzitivisani pacijenti potencijalno mogu da razviju alergijske reakcije preosetljivosti nakon implantacije silikona. Pored lokalne aktivacije imunskog sistema, silikon može da izazove i sistemske efekte degradacijom, te tako nastali fragmenti nisu inertni i potencijalno mogu da se prenesu na celo telo dovodeći do pojave karcinoma (najčešće limfomi i to veoma retki oblik kao što je anaplastični limfom velikih ćelija) (9) ili autoimunih fenomena (10). Međutim, kompilacija nekoliko velikih epidemioloških studija sa preko 73 000 pacijenata sa SID nije pokazala viši nivo incidence tumora ili viši mortalitet osoba sa SID (11).

Kod pacijenta sa teškim imuno-posredovanim reakcijama na silikonske implantate nađene su povećane vrednosti IgG u tkivu koje okružuje silikonski implantat kao i povećan nivo anti-silikonskih antitela u poređenju sa asimptomatskim implantiranim pacijentima (12). Takođe je pokazano da postoji povećan titar autoantitela i kod asimptomatskih žena sa SID i to se najčešće detektuju dsDNA (8%), ssDNA (9%), SSB/La (13%), antitela na silicon (9%) i kolagen tipa II (9%), nasuprot tome kod 20% od 86 simptomatickih žena detektovano je više od 4 napred navedenih autoantitela (13).

Da i druga medicinska sredstava koja u sebi sadrže silicon, sem implantata dojki, mogu da izazovu imunološku reakciju pokazali su Goldblum i saradnici (12). Oni su otkrili povećan nivo IgG antitela protiv silikonskih medicinskih implantata kod dva pacijenta sa ventrikuloperitonealnim šantom, koji su ispoljili ozbiljnu, očigledno imunološki posredovanu reakciju na elastomere polidimetilsiloksana koji je građivni deo ventrikuloperitonealnog šanta.

White i Klykken (14) su razvili modifikovani ELISA test za otkrivanje IgG vezanog za silikon i IgG podtipova u serumu pacijentkinja sa silikonskim trakama, silikonskim spužvama i intraokularnim silikonskim uljima. Beležili su prisustvo autoantitela kao što je reumatoidni faktor (RF), antinu-

kleusna antitela (ANA) i Scl-70 antitela, kao i znake i simptome autoimunih bolesti. Anti silikonska antitela su nađena kod 35.7% pacijenata sa čvrstim silikonom i kod 83% pacijenata sa silikonskim uljima. Povećanje IgG je bilo na račun IgG1. Simptomi i znaci autoimunih bolesti nisu zabeleženi.

Postojanje silikona u drugim telesnim tkivima pacijenata sa SID je potvrđeno mikroskopskim ispitivanjima (15). Iannelo i Belfiore (16) identifikovali su jedinjenja silikona u krvi i jetri pacijenata sa SID. Ovo navodi na moguću zaključak da silikonske čestice, iako u malim količinama, rasipaju se kroz tkiva dovodeći do proizvodnje specifičnih antitela. Takođe je bilo pokazano da je serumski nivo IgE bio povišen kod žena sa SID, možda zbog reakcije na strano telo. Nije bilo korelacije između nivoa serumskog IgE i nivoa kapsularnih ili serumskih anti-silikonskih antitela (17). Nekoliko autora spekulisalo je o mogućem odnosu između silikonskih implantata i aktivacije imunološkog sistema. Karlson i saradnici (18) su zaključili da nema dovoljno dokaza za aktivaciju imunskog sistema kod žena sa SID. Klinički značaj izolovane redukcije nivoa C3 i C4 u žena sa SID u odsustvu drugih abnormalnosti, kao što je povećan nivo ANA, je nejasan. Teuber i saradnici (19) su ustanovili da postoji statistički značajna incidenca antitela na kolagen kod žena sa SID. Oni su našli da 35% žena sa SID ima ova antitela. Njihov zaključak je bio da SID u genetski podložnih domaćina mogu da predstavljaju značajan rizik za imunopatološka zbivanja.

Još jedna studija sprovedena od strane FDA naučnika, pokazala je da postoji statistički značajna veza između rupturiranog silikonskog gel implantata i fibromialgije, kao i nekoliko SBVT. U ovoj studiji pacijenti su imali SID najmanje 6 godina i otkrivena je migracija silikona izvan implantata. Ove žene su značajno češće prijavljivale da im je otkrivena fibromialgija, dermatomiozitis, polimiozitis, Hashimoto tireoiditis, mešovita sistemska bolest vezivnog tkiva, plućna fibroza, eozinofilni fasciitis ili polimialgija (20).

Značajno pre napred navedene studije sprovedene od strane FDA stručnjaka, Kumagai i saradnici (21), 1984 godine opisuju spektar jasno definisanih sistemskih bolesti kao što je reumatoidni artritis (RA), sistemski eritemski lupus (SEL), polimiozitis i SSc kod 24 pacijenta sa SID urađenih iz kozmetičkih razloga. Zatim slede da se pojavljuju novi izveštaji o pojavi RA, Sjögrenovog sindroma, SEL, SSc, mešovite bolesti kod pacijenata kod kojih su ugrađeni SID (22- 26).

Janowsky i saradnici (27) 2000-te godine sumiraju podatke 20 različitih publikacija i izračunavaju relativni rizik između SID i SBVT koji iznosi 0.80 (95% interval poverenja: 0.62-1.04). Šta više, sveobuhvati izveštaj 20 epidemioloških studija procenjenih od strane Nacionalnog naučnog Panela potvrdio je da nema udruženosti između SID i jasnih autoimunih bolesti (28). Nasuprot tome, Vasey i saradnici (29) su ustanovili statistički značajan porast u 27 znaka i simptoma udruženih sa SID uključujući najčešće: bolove u telu, abnormalan umor, poremećaj pamćenja, suvo oko, suva usta, kožne manifestacije, parestezije, bolovi i otoci aksilarnih žlezda, neočekivana groznica, gubitak kose, glavobolja i jutarnja ukočenost.

Upravo zbog ovakvih kontraverzi oko sigurnosti SID i zabrinutosti zbog njihove moguće povezanosti sa sistemskim simptomima i autoimunim bolestima, FDA je ograničila upotrebu SID od 1992 godine do 2003 godine. Januara 2004 godine FDA je objavila da neće da odobri silikonske gel implantate zato što nema dovoljno podataka o njihovoj bezbednosti. Aprila 2005 godine, FDA je održala javni sastanak sa ciljem da se ponovo razmotri odobrenje za silikonske implantate. Novembar 2006 FDA je saopštila da odobrava upotrebu silikonskih gel implantata i to samo dva proizvođača Allegan i Mentor. Pored toga FDA je naveo i da silikonski implantati nisu odobreni za žene mlađe od 22 godine i da se savetuje njihova zamena na 10 godina (30).

Iako je FDA 2006 godine, odobrio upotrebu SID, neželjeni efekti silikona su i dalje privlačili pažnju. U maju 2007. godine kongresmenka Rosa DeLauro iz Connecticut je uvela zakonodavstveni član (HR2503, Naučna pravičnost za ženske postupke) u čijem delu je rekla da FDA nije mogla sa razumnom sigurnošću da utvrdi sigurnost silikonskih implantata dojki, koji su bili odobreni za opštu upotrebu, i da je FDA u obavezi da ih ukloni sa tržišta. Ovaj zakon tada nije usvojen. Tokom

2014, 2015 i 2016. godine preko 70 000 žena u SAD sa novim kohezivnim silikonskim gelom je trajno uklonila silikonske implantate zbog teških komplikacija. Brawer 2017 godine opisuje 6 žena, koje su deo napred navedenog uzorka (31). U svom radu on govori da su pre 25 godina advokati koji predstavljaju bolesne žene u parničnom postupku koji se vodi protiv proizvođača silikonskih implantata napravili proceduralnu grešku u definisanju toksičnosti izazvane silikonom, pre nego što je pravilno proučavana toksičnost istih. Ova neuobičajena metodologija je sprečila pravilan proces istraživanja i zaustavila je osnovu za ponovljenu javnu zdravstvenu krizu u kojoj je potencijalno uključeno 2 miliona žena u SAD-u koje poseduju nove silikonske gel preparate implantirane u proteklih 10 godina. Ovaj autor opisuje šest žena starosti od 27 do 53 godine (prosečno 42 godine) koje su ugradile silikonske implantate ispunjene novim kohezivnim gelom. Nijedna od njih nije imala simptome SBVT pre implantacije i ni jedna nije imala rupture implantata. Kod tri bolesnice urađena je bilateralna rekonstrukcija dojki nakon obostrane mastektomije zbog dukalnog carcinoma in situ. Dve bolesnice su imale unilateralnu rekonstrukciju posle mastektomiju zbog kancera. Jedna bolesnica je imala povećanje grudi iz kozmetičkih razloga. Vreme od implantacije do početka sistemskih tegoba je iznosilo 3.5 godine. Za sedam godina zabeleženo je prosečno 14 simptoma i znakova i to: multipli kožni raš, kožne pigmentne promene, svrab, fotosenzitivnost, gubitak kose, poliartritis, umor, dugotrajna jutarnja ukočenost, mialgije, glavobolja, tinitus, parestezije, bol u grudima, limfadenopatija, kognitivna disfunkcija, suvo oko (dokumentovano pozitivnim Širmerovim testom), podrhtavanje mišića, vrtoglavica, mučnina, laka pojava modrica, povećana osetljivost ukusa i mirisa. Niti jedna bolesnica nije imala rekurentne ili nove anaplastične procese. Četiri žene su zbog navedenih simptoma uklonile SID i poboljšanje/ili rezolucija simptoma zabeležen je kod 50% ispitanica. Autor zaključuje da je ponovna pojava krize javnog zdravlja podstaknuta prevarama proizvođača, neefikanošću FDA, neispravno informisanim saglasnostima, tajnom proizvodnjom, indiferentnošću lekara, podrivanjem reklamiranja, nepredviđenom istraživačkom metodologijom i slabim nadzorom Kongresa.

Autoimuni/inflamatorni sindromi indukovani adjuvansima (ASIA) ili Shoenfeld-ov sindrom

Shoenfeld i Agmon-Levin 2011 godine, objavljuju u Journal of Autoimmunity veoma interesantan rad o novom sindromu kojeg su nazvali autoimuni/inflamatorni sindromi indukovani adjuvansima (ASIA) (autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants) (32). Ovaj sindrom su kasnije nazvali i Shoenfeld-ov sindrom, po autoru koji ga je prvi opisao.

ASIA obuhvata: "silicon-ozu", sindrom zalivskog rata (Gulf War syndrome-GWS), makrofagni miofasciitis sindrom i post vakcinalni fenomeni. Od skora pridružuje im se i novi sindrom nazvan ASIA izazvana infiltracijom mineralnim uljima u kozmetičke svrhe. (ASIA by mineral oil, tj. ASIA-MO). Najčešća područja gde se ubrizgavaju mineralna ulja su zadnjica (38-72%), dojke (12-16%), donji ekstremiteti (18-22%), i lice (6-10%). Povećanje penisa je takođe uobičajeno. Patogeneza ASIA-MO nije jasna, ali se karakteriše hroničnom granulomskom inflamacijom. Kod miševa tretiranih mineralnim uljima beleži se porast proinflamatornih citokina, tip I interferona (IFN α i IFN β), razvoj sistemskog eritemskog lupusa (SEL) i erozivnog artritisa. Kod ljudi je zabeležen porast IL-1, dok je klinički spectrum ASIA-MO heterogen, varirajući od blagih to teških i od lokalnih do sistemskih manifestacija, sa pojavom jasno definisanih autoimunih bolesti kao što je SEL, RA i SSc (33, 34).

Shoenfeld i Agmon-Levin su predložili glavne i sporedne kriterijume za dijagnozu ASIA sindroma. Da bi se postavila dijagnoza ASIA sindroma potrebna su 2 glavna kriterijuma ili 1 glavni i 2 sporedna kriterijuma.

Glavni kriterijumi su:

1. Izloženost spoljašnjim stimulusima (silikoni, mineralna ulja, hijaluronski fileri, vakcine, infekcija...) pre kliničkih simptoma
2. Pojava tipičnih kliničkih manifestacija (mialgija, miozitis, slabost mišića, artralgiya i/ili artritis, hronični umor, ne okrepljujući san, ili ometanje spavanja)
3. Neurološke manifestacije (posebno udružene sa demijelinizacijom)
4. Kognitivno oštećenje i gubitak pamćenja
5. Pyrexia
6. Suva usta
7. Poboljšanje simptoma nakon uklanjanja podstičućeg agensa
4. Tipična biopsija zahvaćenog organa

Sporedni kriterijumi su:

1. Pojava autoantitela ili antitela usmerena na adjuvans
2. Druge kliničke manifestacije (npr. sindrom iritabilnog kolona)
3. Specifičan HLA (i.e. HLA DRB1, HLA DQB1) genotip
4. Pojava autoimunih bolesti (tj. multipla skleroza, scleroderma...)

Inače, ASIA je vrlo slična tzv. Humana adjuvantna bolest (human adjuvant disease-HAD), entitetu inicijalno opisanom od strane japanskih autora Miyoshi i saradnika (35), 1964. godine. HAD se karakteriše evolucijom u definitivne autoimune reumatske bolesti kao što je SSc, SEL, RA, Sjögrenov sindrom i druge, kao i prisustvom nespecifičnih simptoma kao što su artralgiye, mialgije, kognitivno oštećenje, groznica, slabost itd. nakon izlaganja stranim supstancama kao što su adjuvansi.

ASIA izazvana silikonskim implantatima dojki

Od svog uvođenja na tržište 1962. godine, silikonski implantati dojki (SID) su postali predmet inetrnacionalnih debata. Kako je 2006. godine proglašeno da je rizik od razvoja sistemskih bolesti vezivnog tkiva (SBVT) među osobama izloženim SID samo 0.8%, i da nije značajno veći nego što je to rizik u opštoj populaciji, 2009. godine Levy i saradnici (30) ponovo pažljivo analiziraju studije, posebno one pre 1999. godine (17 epidemioloških studija SID i autoimunih bolesti i 20 meta analiza) i dolaze do zaključka da nekoliko publikacija nikada nije bilo recenzirano, da većina nije bila adekvatno dizajnirana za proučavanje retkih bolesti ili bolesti za čije ispoljavanje treba mnogo godina. Sve u svemu, najvažnija ograničenja ovih studija su sledeća:

- 1) Korišćeni su medicinski zapisi i samo-prijavlivanje, pre nego klinička ispitivanja.
- 2) Autori su se fokusirali na klasične jasno definisane SBVT i nisu proučavali većinu drugih bolesti ili atipične autoimune bolesti
- 3) U većini studija većina žena je imala implantate samo nekoliko meseci ili godina, što je kratak period za procenu dugoročnog rizika.

Da je dugoročni period praćenja i te kako važan pokazali su Levy i saradnici (30) koji su opisali četiri žene koje su razvile SSc posle 5, 14, 15 i 20 godina nakon ugradnje SID. Pavlov-Dolijanović i Stupar Vujasinović su opisali 3 pacijenta sa SID koji su posle 1, 4 i 10 godina od ugradnje SID razvile erozivni arthritisa sa spontanom pobačajima, nerazjašnjenju SBVT i SSc, redom (36).

FDA je 2006. godine zatražila da se sprovede studija kako bi se procenila pojava retkih neželjenih događaja tokom 10 godina nakon ugrađenih Natrelle okruglih silikonskih implantata dojki. Ciljani neželjeni događaji koji su beleženi bili su SBVT, neurološke bolesti, kancer i samoubistva. Prvi presek urađen je nakon 5 godina i rezultati su objavljeni 2017 godine. Ispitivana populacija je obuhvatila 55.279 žena (primarno povećanje grudi -augmentacija, n = 42.873, revizija povećanja, n = 6837, primarna rekonstrukcija, n = 4828 i revizija rekonstrukcije, n = 741). Ciljani neželjeni do-

gađaji nisu nađeni u značajno većoj meri kod grupe sa SID u odnosu na nacionalne norme u svim indikacijama. Standardizovana stopa incidence (primećena/nacionalna norma) za sve indikacije iznosi 1.4 za rak grlića materice/vulve, 0.8 za rak mozga, 0.3 za multiplu sklerozu i 0.1 za SEL. Silikonski implantati nisu značajno povećali rizik za bilo kakve neželjene događaje u poređenju sa fiziološkim implantatima. Stopa samoubistava (10.6 događaja na 100.000 osoba godišnje) nije bila znatno viša od nacionalne norme. Nije bilo smrtnih ishoda vezanih za implantaciju. U zaključku se navodi da rezultati 5 do 8 godina praćenja kod velikog broja ispitanika su potvrdili sigurnost Natrelle okruglih silikonskih implantata, bez povećanog rizika od SBVT ili samoubistava u odnosu na nacionalne norme ili fiziološke implantate (37)

Dana 9. marta 2012. godine FDA odobrila je u SAD još jedan tip silikonskih gel implantata proizvođača Sientra. Prvi preliminarni rezultati osmogodišnjeg praćenja silikonskih gel implantata proizvođača Sientra publikovani su 2015. godine. Bila je to studija Sientre Core koja je obuhvatila 1.788 implantiranih pacijenata sa 3.506 Sientra implantata koji su primenjivani za četiri indikacije (primarno uvećanje grudi, revizija uvećanja grudi, primarna rekonstrukcija i revidacija rekonstrukcije). Rezultati su pokazali da je nakon 8 godina, ukupan rizik od rupture bio 4.6%, rizik od kapsularnih kontraktura je bio 11,8% (stope su bile niže kada se koristi True Texture™), a rizik od reoperacija je bio 28.3%. Od 580 operacija kod 456 pacijenta, tj. više od polovine svih operacija je bilo zbog kozmetičkih razloga (n=299). Najčešći razlozi za reoperaciju su bili kapsularne kontrakture (19%), modni stil i/ili promena veličine (18.4%) i asimetrija (8.8%). Zadovoljstvo bolesnica SID je bilo visoko kod 87% ispitanica (38).

Međutim, pojedini autori i dalje smatraju da su nespecifični simptomi kao što su artralgijske i mialgijske, pa čak i neke difuzne neurološke manifestacije češće kod osoba izloženih silikonskim implantatima (39).

Od 2011. godine kada je incijalno opisan ASIA sindrom do 2016 godine prijavljeno je 4479 ASIA slučajeva i to 3986 nakon HPV vakcinacije, 180 nakon HBV vakcinacije, 37 nakon influenza vakcine, 61 nakon drugih vaccina, 42 nakon ubrizgavanja mineralnih ulja, 1 živa kao adjuvans, 2 niktitan, 4 drugi metali, 22 drugi fileri, i kod 130 osoba sa SID. Zadate arbitarne uslove za težak ASIA sindrom ispunilo je 305/4479 (6.8%) bolesnika (HPV vakcina -220, HBV vakcina-10, influenza vakcina-21, druge vaccine- 23, mineralnih ulja-8, živa-1, niktitan-1, drugi fileri-8). Zadati arbitarni kriterijumu za težak ASIA sindrom su zahvaćenost važnih organa, životno ugrožavajuća stanja, intenzivni tretmani, trajni invaliditet, hospitalizacija i ishod (preživljavanje ili smrt), (40). Zabeleženo je i 11/4479 (0.24%) smrtnih ishoda i to 7 nakon HPV vakcine, 1 sa SID i 3 sa mineralnim uljima. Sledeći organski sistemi su bili zahvaćeni: koža kod 54 (17.70%) bolesnika, muskuloskeletni sistem kod 44 (14.43%), tireoidna žlezda kod 42 (13.77%), nervni system kod 40 (13.11%), gastrointestinalni trakt kod 39 (12.79%), hematopoezni system kod 29 (9.51%), vaskularni kod 28 (9.18%), pluća kod 12 (3.93%), jetra kod 8 (2.62%), srce kod 8 (2.62%), jajnik kod 8 (2.62%), bubreg kod 4 (1.31%) i slezina kod 2 (0.66%) bolesnika.

Poseban problem koji se beleži poslednjih godina je ASIA sindrom indukovani ilegalnim injekcijama uljanih supstrata, posebno izražen u Meksiku i drugim Latino Američkim zemljama. Vera-Lastra i saradnici (33) su opisali 50 bolesnika kojima su aplicirane strane supstance: 41 sa mineralnim uljima, 3 jodni gadilat, 1 guayacol, 1 guayacol plus silikon fluid, 2 kolagen, 2 tečni silikon. Mesta gde su aplicirane strane supstance bila su zadnjica (36), noge i/ili butine (11), dojke (8), šake i lice (1), lice (2). Sedam bolesnika je primilo injekcije više puta u jedno isto mesto. Trideset pacijenata je imalo nespecifične autoimune manifestacije, dok je 20 ispunilo kriterijume za jasnu SBVT (6 SEL, 5 fibromialgija, 4 RA, 3 overlap sindrom, 2 autoimuna hemolitička anemija, 2 vaskulitis, 1 SSc, 1 autoimuni hepatitis i 1 ulcerozni colitis). Svi bolesnici su imali opšte simptome i bol i eritem na mestu aplikacije, 49 zadebljanje na mestu aplikacije, 48 hiperpigmentaciju kože, 48 poliartralgijske, 18 adenopatiju, 15 mialgijske, 15 ulceracije nogu ili zadnjice, 13 gubitak kose, 10 artritis, 6 kalcifi-

kacije, 6 Raynaudov fenomen, 5 oralne ulceracije, 5 livedo retikularis, 5 noduli, 3 sika sindrom, 2 senzitivnu neuropatiju i 1 calcinosis universalis. Svi bolesnici su imali pozitivna ANA, 48 ubranu sedimentaciju, polovina anemiju, 10 trombocitozu, 3 trombocitopeniju, 5 leukocitopeniju, 5 nizak C3 i C4, 3 pozitivan direktni Coombsov test, 5 anto-dsDNA, 6 RF, 4 anticentromerna antitela, 3 antikardiolipinska antitela, 2 antitireoglobulinska antitela. U svih pacijenata urađena je biopsija koja je pokazala hronične inflamatorne infiltrate, sa formacijama granuloma na strano telo, fibrozu, masne vezikule, i kod 2 pacijenta je nađen vaskulitis srednjih i malih krvnih sudova.

Nedavno su Dagan i saradnici (41) predložili da kod osoba sa ASIA sindromom prva linija delovanja treba da bude medicinski tretman. Ako pacijent ne uspe da se oporavi medicinskim tretmanom, potrebno je uraditi MR dojki da bi se otkrilo da li postoji “krvarenje” (“curenje”) silikona, a zatim porazgovarati sa pacijentom i ako je saglasan uraditi hirušku invenciju vađenja silikona. Nakon vađenja implantata zabeležena je redukcija simptoma u čak 69% ispitanika (42).

Prethodni podaci ukazuju na činjenicu da neki pacijenti imaju tendenciju da razviju autoimunske fenomene posle ekspozicije SID, kao što je ASIA sindrom, dok drugi nemaju. Bez obzira na rasprostranjenost i upotrebu silikonskih implantata, kao i značajne rizike za razvoj ASIA sindroma, do 2015 godine nije bilo definisanih kriterijuma za stratifikaciju rizika. Goren i saradnici (43) su definisali 4 grupe žena koje su u povećanom riziku za razvoj ASIA sindroma. Osobe koje nisu kandidati za silikonsku implantaciju su:

- 1) Osobe sa prethodno dokumentovanom autoimunošću udruženom sa izloženošću adjuvantima (vaccine, implantati),
- 2) Osobe sa prethodno dijagnostikovanim autoimunim bolestima (SEL, Hashimoto, Graves, dijabetes tipa 1, RA, itd.),
- 3) Bolesnici sa istorijom alergijskih stanja/atopijskih poremećaja (ekcem, polenska groznica, alergija na polen i prašinu, alergija na lekove, na gumu ili Latex),
- 4) Osobe koje su sklone da razvijaju autoimunost i imaju genetsku predispoziciju (HLA-DR4, DRB1, DR53, DQA1 * 0102 HLA-C) i/ili relevantnim okidačima životne sredine (aktivno pušenje, gojaznost).

ASIA izazvana adjuvansima u vakcinama

Uvođenje vakcinacije od strane Edwarda Jennera 1798. godine je najvažniji korak u razvoju moderne vakcinacije, koja dovodi do eradikacije smrtonosnih zaraznih bolesti i širenja epidemija. Tokom poslednjih 220 godina bilioni ljudi su primili različite vaccine za prevenciju brojnih zaraznih bolesti. Uglavnom su vaccine sigurne, a većina zabeleženih neželjenih događaja se i dalje javlja sporadično i ekstremno retko usled dejstva adjuvanasa u vakcinama kao što su mineralna ulja, soli aluminijuma, Freund's adjuvants, virosomi i u skorije vreme tool like antagonisti receptora (44).

Adjuvansi su agensi koji stimulišu imunski sistem i poželjno je da nemaju bilo kakav antigenski efekat. Zovu ih i “mali prljavi imunološki trik”, jer se istovremeno primenjuju sa vakcinama u cilju indukcije snažnijeg imunskog odgovora na antigene vakcina (45). Mehanizam delovanja adjuvanasa nije u potpunosti razjašnjen. Adjuvans mimikrični specifični set konzerviranih molekula pokazuje sličnost sa bakterijskim lipopolisaharidima, nukleinsim kiselinama u endocitima i ne metilovanim Cp-G-DNA koji aktiviraju urođeni imuni odgovor (46). Adjuvantni efekat nije samo ograničen na urođeni imuni odgovor već je tesno povezan i sa adaptivnim odgovorom. Iako se smatraju sigurnim, treba imati na umu pojavu neželjenih efekata (retko ozbiljnih) koji mogu da se pojave pri upotrebi adjuvanata u vakcinama. Mineralna ulja, (generalno razmatrana su netoksična) navodno mogu da izazovu sklerozirajuće lipogranulome na mestu injekcije, retko u unutrašnjim organima kao što su jetra, slezina i limfni čvorovi. Poznato je da aluminijum hidroksid potencijalno stimuliše imunološki sistem i prebacivanje imunog odgovora prema Th2 profilu. Time se može objasniti hronični umor,

mijalgija i niska temperatura, što se ubraja u post-vakcinalne manifestacije. Pokazano je da navedeni adjuvansi indukuju lupus related anti-nRNP, Sm ili Su autoantitela u ne autoimunim miševima. Takođe, anticitoplazmatska, ssDNA i anti-hromatin antitela su nađena kod miševa koji su tretirani medicinskim mineralnim uljima. Za tool like antagoniste receptora se zna da pojačavaju efekat helper T ćelija i mast ćelija (47).

Predloženo je da je takozvani sindrom zalivskog rata (Gulf War Syndrome-GWS), rezultat adjuvantnog efekta multiplih vakcina obavljenih u kratkom vremenskom periodu. Tokom zalivskog rata, 1991. godine primenjen je protokol multiple vakcinacije protiv antraksa (u režimu od 6 puta) vakcinom koja je kao adjuvans sadržala aluminijum hidroksid i skvalen. Antitela na skvalen su otkrivena u gotovo svih obolelih veterana zalivskog rata koji su patili od hroničnog umora, mialgija i kognitivnih disfunkcija u poređenju sa zdravim kontrolama i veteranima koji nisu oboleli od GWS (makrofagni miofasciitis koji se karakteriše lezijom mišića na mestu injekcije vakcine, difuznim mialgijama i sindromom hroničnog umora). Iako je nejasna patogeneza ovi podaci ukazuju na moguću ulogu ovakvog režima vakcinacije na pojavu GWS (48).

Autoimune bolesti kao što su SLE, multipla skleroza, antifosfolipidni sindrom, arteritis gigantskih ćelija, polimialgia reumatika, transversalni mijelitis, inflamacija centralnog nervnog sistema i manje definisanih poremećaja kao što su sindrom hroničnog umora više puta su prijavljeni posle vakcinacije vezane za vakcine kao što je HBV, humani papiloma virus i virus gripa (49-51).

Uzročna veza između vakcina i autoimunih bolesti nije jasno definisana i ne može se meriti. Ona je uvek indirektno određena na osnovu individualnog događaja i prethodno obavljene vakcinacije. Najnovija studija Zafira i saradnika iz 2012. godine (51), prikazuje 93 pacijenata sa imunološki posredovanim bolestima koje su se javile posle prosečno 43 dana nakon HBV vakcinacije. Neuropsihijatrijske manifestacije su zabeležene kod 70% ispitanika, umor kod 42%, mukokutani simptomi kod 30% ispitanika i gastrointestinalni simptomi kod 50% ispitanika. Povećan titar različitih autoantitela je dokumentovan u 80% testiranih seruma.

Svake godine vakcinišu se milioni ljudi, posebno zdravstveni radnici, zatim oni koji boluju od hroničnih bolesti, trudnice i duge rizične grupe, kako bi se sprečile epidemije A/H1N1 virusa. Ove vakcine se smatraju sigurnim i efikasnim. Period latence između date vakcine i postvakcinalnih reakcija se kreće od nekoliko dana do 6 meseci posle vakcinacije protiv sezonskog gripa (52). Ozbiljni neželjeni događaji kao što je Guillain-Barreov sindrom (GBS) i imunološki poremećaji još uvek se beleže sporadično i veoma retko (44).

Sistem za prijavljivanje neželjenih događaja nakon vakcinacije (The Vaccine Adverse Event Reporting system-VARES) osnovan je u Sjedinjenim Američkim Državama 1990. godine sa ciljem da se prijavljuju svi neželjeni događaji nakon primenjenih vakcina. Cilj je da se proceni da li GBS treba zaista da se prizna kao retka nuspojava različitih vakcina protiv virusa gripa. Nakon analize stotina izveštaja VARES je zaključio da su vakcine uglavnom bezbedne i da su ozbiljni neželjeni događaji zaista retki (53).

Nedavno su, Bardage i saradnici (54) procenjivali rizik od autoimunih poremećaja kod ljudi koji su vakcinisani protiv pandemijskog gripa A (H1N1), (n=1 024 019) u poređenju sa nevakcinisanim osobama (n=921 005) tokom perioda praćenja od 8-10 meseci. Povećani rizik među vakcinisanim u poređenju sa nevakcinisanim osobama je niske jačine i to za simptom parestezija, nakon što je urađena korekcija po polu i starosti. Rizik za GBS, multiplu sklerozu i reumatoidni artritis je isti kao i kod nevakcinisanih osoba.

Slučajevi vrlo retke pojave bilateralnog optičkog neuritisa su zabeleženi nakon vakcinacije H1N1 infuelna vakcinom (55), HPV vakcinom (56), kao i HBV vakcinom (57). Sve ove vakcine sadrže thimerosal kao adjuvans.

Infekcija humanim papiloma virusom (HPV) je jedna od najčešćih seksualno prenosivih infekcija. HPV je povezan sa pojavom najmanje 5 maligniteta, uključujući karcinom vulve, vagine, anusa,

orofarinksa i grlića materice. Kod nas postoje dva tipa HPV vakcine: dvovalentna (HPV 16, 18) koja se primenjuje samo kod žena i četvorovalentna (HPV 6, 11, 16, 18) namenjena za oba pola. U velikoj studiji pokazano je da su vakcine humanog papiloma virusa kome je dodat novi adjuvans kao što je ligand za toll-like receptore, kako bi se smanjila količina virusnih čestica i povećao imuni odgovor, potpuno bezbedne. Više od jedne doze ove vakcinu primilo je 189 629 žena koje su praćene od 2006-2008 godine. U tom periodu nije zabeležen ni jedan neželjeni događaj (58).

Međutim, 2014. godine japanska grupa autora je predložila novi entitet bolesti nazvan HPV vakcina udružena sa neuroimunopatskim sindromom (59). Ovaj entitet naglašava zahvaćenost CNS sa oštećenjem memorije, široko rasprostranjenim bolom (hronični regionalni bolni sindrom), artralgijsima i hroničnim umorom. Takođe su primećene i menstrualne abnormalnosti sa amenorejom, a na kompjuterizovanoj tomografiji sa pojedinačnim fotonskim emitovanjem (SPECT) uočene su promene u CNS.

Meksički autori su opisali 3 devojčice sa fibromialgija sličnim hroničnim bolom ekstremiteta nakon HPV vakcine (60), dok su danski autori (Danish Health and Medicines Authority) opisali ozbiljan neželjeni događaj koga su nazvali sindrom posturalne ortostatske tahikardije nakon HPV vakcine (61). Ponovo se 2015 godine u japanskoj literaturi pojavljuju slučajevi devojčica kod kojih se posle prosečno 5 meseci od vakcinacije pojavljuju kognitivna oštećenja, teškoće u čitanju i računanju, hladniji ekstremiteti (dokazano digitalnom pletizmografijom), bol u udovima, ortostatska hipotenzija i amenoreja (62).

Takođe iste godine, Anaya i sardnici (63) opisuju tri devojčice koje su dobile četvorovalentnu HPV vakcinu i nakon toga jedna je razvija RA, druga SEL a treća arthritis, entezitis i bila je HLA-B 27 pozitivna.

U maju 2018 godine Liu i saradnici (64) prikazuje rizik od autoimunih bolesti nakon četvorovalentne HPV vakcine koja je data devojčicama 8 razreda koje su kvalifikovane za program HPV vakcinacije u školama u Ontariju od 2007-2013. godine. Traženi su autoimuni poremećaji 7-60 dana nakon vakcinacije. Vakcinisano je 290 939 devojčica. Zaključek je bio da nije bilo značajnog rizika za razvoj autoimunih poremećaja nakon HPV vakcinacije, bez obzira na registrovanu Belovu paralizu kod 65 devojčica, optički neuritis kod 67 devojčica i Gravesovu bolest kod 47 devojčica.

Opisana je veza između hepatitisa B vakcine i pojave autoimunih bolesti kao što su multipla skleroza, optički neuritis, vaskulitis, artritis, alopecija, SEL, RA, dermatomiozitis i trombocitopenija, diabetes mellitus i u skorije vreme limfoblastna leukemija (65-68). Povećan rizik za razvoj autoimunih bolesti među primaocima hepatitisa B vakcine verovatno leži u činjenici da vakcina ima više sastojaka tj. pored antigenih epitopa sadrži i kvasac, adjuvans i zaštitna sredstva kao što je aluminijum i timerosal (65). Zamor je uočen kod 1/3 vakcinisanih (69) i to obično unutar 3 meseca od vakcinacije (70).

Takođe je pokazano da hepatitis B vakcina kod pacijenata sa SID može biti okidač za razvoj sindroma hroničnog umora udruženog sa fibromialgijom, Raynaudovim fenomenom, limfadenopatijom, poliklonalnom gamapatijom, antiglatko mišićnim antitelima, pozitivnim reumatskim faktorom, povećanim imunim kompleksima, aludirajući na ko-adjuvantni efekat ovih supstanci (71). Nađeno je da većina osoba kod kojih su se javile reakcije na HBV vakcinu ima sličnu genetičku pozadinu kao što je HLA-DRB1 i HLA-DQB1(72).

ZAKLJUČAK

1. Ovo je prvi rad u našoj sredini koji govori o autoimunim/inflamatornim sindromima uzrokovanim adjuvansima pre svega silikonskim implantatima dojki i vakcinama. Cilj ovog rada je da upozori lekare i pacijente o postojanju ASIA sindroma kako bi se isti prepoznao u svakodnevnoj kliničkoj praksi i blagovremeno započelo lečenje.

2. Silikonski implantati dojki su generalno bezbedni ukoliko se primenjuju implantati odobreni od strane FDA, odnosno u našoj sredini od strane Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) i ukoliko se vrši njihova redovna zamena na 10 godina.

3. Vakcine su generalno efikasne i bezbedne. Međutim, slučajevi teškog ASIA sindroma se beleže u medicinskoj literaturi.

4. Injekcije ilegalnog mineralnog ulja, metali, fileri i drugi modelanti mogu da budu uzrok teškog ASIA sindroma, uključujući i smrtne ishode.

5. Treba uložiti napore da se otkrije veza između adjuvanasa, autoimunosti i autoimunih bolesti zato što raste broj slučajeva ASIA sindromima, naročito teških po život ugrožavajućih.

LITERATURA

1. National Plastic Surgery Statistics. The American Society for Aesthetic Plastic Surgery. 2009, CA, USA

2. SURGEONS ASOP (2014) 2013 Plastic Surgery Statistics Report. AMERICAN SOCIETY OF PLASTIC SURGEONS. [http:// www.plasticsurgery.org/Documents/news-resources/statistics/2013-statistics/plastic-surgery-statistics-full-report-2013.pdf](http://www.plasticsurgery.org/Documents/news-resources/statistics/2013-statistics/plastic-surgery-statistics-full-report-2013.pdf). Accessed 25.08.14

3. Macadam SA, Ho AL, Cook EF, Jr, Lennox PA, Pusic AL. Patient satisfaction and health-related quality of life following breast reconstruction: patient-reported outcomes among saline and silicone implant recipients. *Plast Reconstruct Surg*. 2010;125:761-771

4. Lidar M, Agmon-Levin N, Langevitz P, Shoenfeld Y. Silicone and scleroderma revisited. *Lupus* 2012;21:121-127

5. Shoaib BO, Patten BM. Human adjuvant disease: presentation as a 414 multiple sclerosis-like syndrome. *South Med J* 1996;89:179-188

6. Silverman BG, Brown SL, Bright RA, Kaczmarek RG, Arrowsmith-Lowe JB, Kessler DA. Reported complications of silicone gel breast implants: an epidemiologic review. *Ann Intern Med*. 1996;124:744-756

7. Barker DE, Retsky MI, Schultz S. 'Bleeding' of silicone from bag gel breast implants, and its clinical relation to fibrous capsule reaction. *Plast Reconstr Surg* 1978;61:836-841

8. Santucci B, Valenzano C, de Rocco M, Cristaudo A. Platinum in the environment: frequency of reactions to platinum-group elements in patients with dermatitis and urticaria. *Contact Dermatitis* 2000;43: 333-338

9. de Jong D, Vasmel WL, de Boer JP, et al. Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA* 2008;300:2030-2035

10. Brown SL, Middleton MS, Berg WA, Soo MS, Pennello G. Prevalence of rupture of silicone gel breast implants revealed on MR imaging in a population of women in Birmingham, Alabama. *Am J Roentgenol* 2000;175:1057-1064

11. Brinton LA. The relationship of silicone breast implants and cancer at other sites. *Plast Reconstr Surg* 2007;120: 94S-102S

12. Goldblum RM, Pelley RP, O'Donnell AA, Pyron D, Heggors JP. Antibodies to silicone elastomers and reactions to ventriculo-peritoneal shunts. *Lancet* 1992;340:510-513

13. Zandman-Goddard G, Blank M, Ehrenfeld M, Gilburd B, Peter J, Shoenfeld Y. A comparison of auto-antibody production in asymptomatic and symptomatic women with silicone breast implants. *J Rheumatol* 1999;26:73-77

14. White KL Jr, Klykken PC. The non-specific binding of immunoglobulins to silicone implant materials: the lack of a detectable silicone specific antibody. *Immunol Invest* 1998; 27:221-235

15. Sergott TJ, Limoli JP, Baldwin CM, et al. Human adjuvant disease, possible autoimmune disease after silicone implantation: a review of the literature, case studies. *Plast Reconstr Surg* 1986;78:

104-114

16. Iannello S, Belfiore F. Silicone breast prosthesis and rheumatoid arthritis: a new systemic disease: siliconosis. A case report and a critical review of the literature. *Minerva Med* 1998; 89:117-119

17. Bekerecioglu M, Onat AM, Tercan M, et al. The association between silicone implants and both antibodies and autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 2008;27:147-50

18. Karlson EW, Lee IM, Cook NR, et al. Serologic evaluation of women exposed to breast implants. *J Rheumatol* 2001;28:1523-1530

19. Teuber SS, Rowley MJ, Yoshida SH, et al. Anti-collagen autoantibodies

20. are found in women with silicone breast implants. *J Autoimmun* 1993; 6:367-377

21. Brown SL, Pennello G, Berg WA, Soo MS, Middleton MS. Silicone gel breast implant rupture, extracapsular silicone, and health status in a population of women. *J Rheumatol* 2001;28:996-1003

22. Kumagai Y, Shiokawa Y, Medsger Jr. TA, Rodnan GP. Clinical spectrum of connective tissue disease after cosmetic surgery. Observations on eighteen patients and a review of the Japanese literature. *Arthritis Rheum* 1984;27:1-12

23. Sanchez-Guerrero J, Schur PH, Sargent JS, Liang MH. Silicone breast implants and rheumatic disease. Clinical, immunologic, and epidemiologic studies. *Arthritis Rheum* 1994;37:158-168

24. Whorton D, Wong O. Scleroderma and silicone breast implants. *West J Med* 1997;167: 159-165

25. Burns CJ, Laing TJ, Gillespie BW, et al. The epidemiology of scleroderma among women: assessment of risk from exposure to silicone and silica. *J Rheumatol* 1996;23:1904-1911

26. Englert HJ, Brooks P. Scleroderma and augmentation mammo plasty-a causal relationship? *Aust N Z J Med* 1994;24:74-80

27. Hochberg MC, Perlmutter DL. The association of augmentation mammoplasty with connective tissue disease, including systematic sclerosis (scleroderma): a meta-analysis. *Curr Top Microbiol Immunol* 1996;210:411-417

28. Janowsky EC, Kupper LL, Hulka BS. Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective tissue diseases. *N Engl J Med* 2000;342:781-790

29. Diamond BAH, Kerkvliet BS, Tugwell NIP. Silicone breast implants in relation to connective tissue diseases and immunologic dysfunction: a report by a National Science Panel to the Hon. Sam C. Pointer Jr. National Science Panel. Chapter IV-7,1998

30. Vasey FB, Zarabadi SA, Seleznick M, Ricca L. Where there's smoke there's fire: the silicone breast implant controversy continues to flicker: a new disease that needs to be defined. *J Rheumatol* 2003;30:2092-2094

31. Levy Y, Rotman-Pikielny P, Ehrenfeld M, Shoenfeld Y. Silicone breast implantation-induced scleroderma: description of four patients and a critical review of the literature. *Lupus* 2009;18:1226-1232

32. Brawer AE Destiny rides again: the reappearance of silicone gel-filled breast implant toxicity. *Lupus*.2017;26:1060-1063

33. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA'- Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 2011; 36:1-3

34. Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Domínguez MP, Ramírez GM, Blancas RBP, Amaro ALP, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by mineral oil: a health problem. *Clin Rheumatol* 2018 ;37:1441-1448

35. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Gil-Aliberas N, Garcia-Gimenez V. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants-ASIA-related to biomaterials: analysis of 45 cases and comprehensive review of the literature. *Immunol Res* 2018;66:120-140

36. Miyoshi K, Miyaoka T, Kobayashi Y, et al. Hypergammaglobulinemia by prolonged adjuvancy in men. Disorders developed after augmentation mammoplasty. *J Jap Med* 1964; 2122: 9-14
37. Pavlov-Dolijanovic S, Vujasinovic Stupar N. Women with silicone breast implants and autoimmune inflammatory syndrome induced by adjuvants: description of three patients and a critical review of the literature. *Rheumatol Int* 2017;37:1405-1411
38. Singh N, Picha GJ, Hardas B, Schumacher A, Murphy DK. Five-Year Safety Data for More than 55,000 Subjects following Breast Implantation: Comparison of Rare Adverse Event Rates with Silicone Implants versus National Norms and Saline Implants. *Plast Reconstr Surg* 2017;140:666-679
39. Stevens WG, Harrington J, Alizadeh K, Broadway D, Zeidler K, Godinez TB. Eight-year follow-up data from the U.S. clinical trial for Sientra's FDA-approved round and shaped implants with high-strength cohesive silicone gel. *Aesthet Surg J* 2015;35 Suppl 1:S3-10.
40. Caldeira M, Ferreira AC. Siliconosis: autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) *Isr Med Assoc J.* 2012;14:137-138
41. Jara LJ, García-Collinot G, Medina G, Cruz-Dominguez MDP, Vera-Lastra O, Carranza-Mulleiro RA, et al. Severe manifestations of autoimmune syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome). *Immunol Res* 2017;65:8-16
42. Dagan A, Kogan M, Shoenfeld Y, Segal G. When uncommon and common coalesce: adult onset Still's disease associated with breast augmentation as part of autoimmune syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Clin Rheumatol* 2016;35:1643-1648
43. Maijers MC, de Blok CJ, Niessen FB, van der Veldt AA, Ritt MJ, Winters HA, et al. Women with silicone breast implants and unexplained systemic symptoms: a descriptive cohort study. *Neth J Med* 2013;71:534-540
44. Goren I, Segal G, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvant (ASIA) evolution after silicone implants. Who is at risk? *Clin Rheumatol* 2015;34:1661-1666
45. Toubi E. ASIA-autoimmune syndromes induced by adjuvants: rare, but worth considering. *Isr Med Assoc J* 2012 ;14:121-124
46. Kelly KM, Kuroda Y, Nacionales DC, et al. Induction of autoimmunity by adjuvant hydrocarbons. In: Shoenfeld Y, Rose NR, editors. *In infection and autoimmunity*. 1ST edition. San Diego: Elsevier Amsterdam; 2004. p. 87
47. Gavin A, Hoebe K, Duong B, Ota T, Martin C, Beutler B, et al. Adjuvant enhanced antibody responses in the absence of toll-like receptor signaling. *Science* 2006;314:1936-1938
48. Kuroda Y, Akaogi J, Nacionales DC, et al. Distinctive patterns of autoimmune response induced by different types of mineral oils. *Toxicol Sci* 2004;78: 222-228
49. Lippi G, Tragher G, Franchini M. Vaccination, squalene and anti-squalene antibodies: facts or fiction? *Eur J Intern Med* 2010;21:70-73
50. Agmon-Levin N, Zafir Y, Paz Z, Shilton T, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Ten cases of systemic lupus erythematosus related to hepatitis B vaccine. *Lupus* 2009;18: 1192-1197
51. Bhat A, Naguwa S, Cheema G, Gershwin ME. The epidemiology of transverse myelitis. *Autoimmun Rev* 2010;9:A395-9
52. Zafir Y, Agmon-Levin N, Paz N, Shilton T, Shoenfeld Y. Autoimmunity following hepatitis B vaccine as part of the spectrum of autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvant (ASIA): analysis of 93 cases. *Lupus* 2012;21:146-152
53. Agmon-Levin N, Paz Z, Israeli E, Shoenfeld Y. Vaccines and autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:648-652
54. Zhou W, Pool V, Iskander JK, et al. Surveillance for safety after immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VARES) – United States, 1991-2001. *MMWR Surveill Sum* 2003;52:1-24

55. Bardage C, Persson I, Ortvist A, Bergman U, Ludvigsson J, Granath F. Neurological and autoimmune disorders after vaccination against pandemic influenza A (H1N1) with a monovalent adjuvanted vaccine: population based cohort study in Stockholm, Sweden. *BMJ* 2011;343:d5956
56. Rubinov A, Beiran I, Krasnitz I, Miller B. Bilateral optic neuritis after inactivated influenza vaccination. *Isr Med Assoc J* 2012;14:705-707
57. DiMario FJ Jr, Hajjar M, Clesielski T. A 16-year-old girl with bilateral visual loss and left hemiparesis following an immunization against human papilloma virus. *J Child Neurol* 2010;25:321-327
58. Erguven M, Guven S, Akyuz U, Bilgic O, Laloglu F. Optic neuritis following hepatitis B vaccination in a 9-year-old girl. *J Clin Med Assoc* 2009;72:594-597
59. Chao C, Klein NP, Velicer CM, et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med* 2012; 271:193-203
60. Nishioka K, Yokota S, Matsumoto Y. Clinical features and preliminary diagnostic criteria of human papilloma vaccination associated with neuroimmunopathic syndrome (HANS). *Int J Rheum Dis* 2014; 17 (Suppl 2):6
61. Martinez-Lavin M. Fibromyalgia-like illness in 2 girls after human papillomavirus vaccination. *J Clin Rheumatol* 2014;20:392-393
62. Danish Health and Medicines Authority. Danish Pharmacovigilance Update, 29th January, 2014 [Internet] [cited 2014 Nov 15]. Available from: <http://sundhedsstyrelsen.dk/en/news/2014/~media/0540230CC7344D6589018F88BB171F51.ashx>
63. Ikeda S, Neurologic Complications in HPV Vaccination. *Brain Nerve* 2015;67:835-843
64. Anaya JM, Reyes B, Perdomo-Arciniegas AM, Camacho-Rodríguez B, Rojas-Villarraga A. Autoimmune/auto-inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) after quadrivalent human papillomavirus vaccination in Colombians: a call for personalised medicine. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:545-548
65. Liu EY, Smith LM, Ellis AK, Whitaker H, Law B, Kwong JC . Quadrivalent human papillomavirus vaccination in girls and the risk of autoimmune disorders: the Ontario Grade 8 HPV Vaccine Cohort Study. *CMAJ* 2018;190:E648-E655
66. Altman A, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. HBV vaccine and dermatomyositis: is there an association? *Rheumatol Int* 2008;28:609-612
67. Hernán MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology* 2004;63:838-842
68. Geier MR, Geier DA, Zahalsky AC. A review of hepatitis B vaccination. *Exp Opin Drug Saf* 2003;2:113-122
69. Duclos P. Safety of immunization and adverse events following vaccination against hepatitis B. *Expert Opin Drug Saf* 2003;2:225-231
70. Halperin SA, Dobson S, McNeil S, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of hepatitis B virus surface antigen co-administered with an immunostimulatory phosphorothioate oligonucleotide and a licensed hepatitis B vaccine in healthy young adults. *Vaccine* 2006;24:20-26
71. Alleged link between hepatitis B vaccine and chronic fatigue syndrome. *CMAJ* 1992;146:37-38
72. Nancy AL, Shoenfeld Y. Chronic fatigue syndrome with auto-anti bodies—the result of an augmented adjuvant effect of hepatitis-B vaccine and silicone implant. *Autoimmun Rev* 2008;8:52-55
73. Santoro D, Vita G, Vita R, et al. HLA haplotype in a patient with systemic lupus erythematosus triggered by hepatitis B vaccine. *Clin Nephrol* 2010;74:150-153

S U M M A R Y

Institute of Rheumatology, Medical Faculty University of Belgrade

AUTOIMMUNE SYNDROME INDUCED BY ADJUVANTS AND VACCINES

SLAVICA PAVLOV DOLIJANOVIĆ

Since the early 1980s, case reports and case series describe an association between silicon breast implants and the appearance of autoimmune diseases, particularly scleroderma. In 2011, Shoenfeld and Agmon-Levin proposed that adjuvants, including silicone and vaccines, may trigger the immune system in genetically predisposed subjects leading to a collection of such symptoms, described as autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). The clinical picture is very heterogeneous, from mild to severe manifestations, including death. The majority of severe ASIA cases were related to HPV vaccine, HBV vaccine, silicone, influenza vaccine, mineral oil injections and fillers. The interval from exposition to severe manifestation was from 2 days to 23 years. Earlier reports that silicone is biologically relatively inert have recently been challenged with the description of ASIA syndrome.

Keywords: autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants, ASIA syndrome, silicone breast implant, vaccine

USMENA SAOPŠTENJA (US)

US 01.**POVEZANOST-174C/G POLIMORFIZMA INTERLEUKIN-6 (IL-6) GENA I OŠTEĆENJA GASTROINTESTINALNOG TRAKTA KOD OBOLELIH OD SISTEMSKE SKLEROZE**

Ana Zeković¹, Miša Vreća², Vesna Spasovski², Marina Anđelković², Sonja Pavlović²,
Nemanja Damjanov¹

¹Institut za reumatologiju, Beograd

²Institut za molekularnu genetiku i genetsko inženjerstvo, Beograd

Uvod: Genetski faktori za nastanak sistemske skleroze (SSc) još uvek nisu u potpunosti istraženi. Interleukin-6 (IL-6) ima značajan uticaj na proliferaciju T celija, i fibrozne procese u SSc. Polimorfizam IL-6 gena je udružen sa povećanim rizikom od obolevanja od SSc.

Cilj rada: Ispitati učestalost -174C/G varijacije IL-6 gena kod obolelih od SSc i kontrolne grupe zdravih ispitanika, kao i povezanost ove genetske varijante sa odlikama bolesti.

Materijal i metode: U istraživanju je učestvovalo 102 bolesnika sa SSc i 93 zdravih ispitanika koji su činili kontrolnu grupu. Za genotipizaciju promotorske varijante -174 C/G IL-6 gena, korišćena je PCR-RFLP metoda. Ekspresija IL-6 gena merena je qRT-PCR metodom. Za određivanje stepena oštećenja gastrointestinalnog trakta (GIT) korišćen je UCLA GIT 2.0 upitnik.

Rezultati: Nivoi ekspresije IL-6 gena bili su značajno viši u grupi obolelih od SSc, u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0.05$). Nosioци C-alela za IL-6 gen imali su veći nivo ekspresije IL-6 (95.8 vs. 41.2, $p < 0.05$), veći GIT ukupni skor (0.85 vs. 0.5, $p < 0.05$) i viši skor nadutosti (1.4 vs. 0.8, $p = 0.05$), u poređenju sa nosiocima G-alela. Nije bilo značajne razlike u genotipskoj raspodeli i učestalosti pojedinačnih alela između grupe obolelih od SSc i kontrolne grupe.

Zaključak: Prisustvo promotorske varijante -174 C/G (prisustvo C-alela) IL-6 gena, povezano je sa višom ekspresijom IL-6 gena i većim oštećenjem GIT-a u SSc.

US 02.**UČESTALOST I KLINIČKI ZNAČAJ OPSTRUKCIJE MALIH DISAJNIH PUTEVA KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM**

Predrag Ostojić^{1,2}, Marina Vujović², Ana Blanka Protić³

¹ Institut za reumatologiju, Beograd

² Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

³ Klinika za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički Centar Srbije, Beograd

Uvod: Malim se smatraju disajni putevi, čiji je unutrašnji dijametar manji od 2mm. Opstrukcija malih disajnih puteva (OMDP) može da bude posledica primarnog oboljenja bronhiola, udružena sa bolestima velikih disajnih puteva (astma ili hronična opstruktivna bolest pluća - HOBP) ili posledica intersticijske bolesti pluća, koja zahvata bronhiole.

Cilj rada: da se ispita učestalost i klinički značaj OMDP kod bolesnika sa sistemskom sklerozom (SSc).

Bolesnici i metode: U istraživanje je uključeno 69 bolesnika sa SSc (63 žene i 6 muškaraca). Bolesnici sa prethodno dijagnostikovanom HOBP, astmom ili bronhiektazijama su isključeni iz ispitivanja. 42 (60.9%) bolesnika imalo je ograničeni, a 27 (39.1%) bolesnika difuzni oblik bolesti. 17 (24.6%) bolesnika su bili pušači, a 52 (75.4%) nepušači. Kod svih bolesnika rađeno je ispitivanje plućne funkcije, uključujući ispitivanje difuzijskog kapaciteta pluća. OMDP je dijagnostikovana kod bolesnika sa SSc, ukoliko je maksimalni ekspirijumski protok pri 25% vitalnog kapaciteta

(MEF₂₅) bio manji od 60%. Ispitali smo povezanost OMDP sa trajanjem i oblikom bolesti, antitelima i pušenjem, kao i udruženost opstrukcije malih, sa opstrukcijom velikih disajnih puteva i smanjenim difuzijskim kapacitetom pluća.

Rezultati: OMDP utvrđena je kod 46/69 (66.6%) bolesnika sa SSc. Restriktivni poremećaj ventilacije je nađen kod 4/69 (5.8%), opstrukcija velikih disajnih puteva kod 18/69 (26.1%), a smanjen difuzijski kapacitet pluća kod 47/69 (68.1%) bolesnika. Nije bilo značajne razlike u polnoj i starosnoj strukturi, trajanju i obliku bolesti, učestalosti nalaza antitela specifičnih za SSc i udelu pušača/nepušača među bolesnicima sa i bez OMDP. 18/46 (39.1%) bolesnika sa OMDP je imalo snižen FEV₁ i FEV₁/FVC, tj. opstrukciju velikih disajnih puteva. Nađeno je da MEF₂₅ značajno koreliše sa FEV₁ ($\rho=0.54$, $p<0.001$), FEV₁/FVC ($\rho=0.74$, $p<0.001$), PEF ($\rho=0.29$, $p=0.02$) and MEF₅₀ ($\rho=0.80$, $p<0.001$) kod bolesnika sa SSc. Međutim kod 28/46 (60.9%) bolesnika, opstrukcija malih, nije udružena sa opstrukcijom velikih disajnih puteva – kod 20/46 (43.5%) bolesnika je nađeno pridruženo smanjenje difuzijskog kapaciteta pluća, dok je 8/46 (17.4%) imalo izolovanu OMDP. Utvrđeno je da bolesnici sa SSc i OMDP koji puše, značajno češće imaju opstrukciju velikih disajnih puteva u odnosu na nepušače (58.8% vs 15.4%, $p=0.004$). Nasuprot tome, izolovana OMDP ili udružena sa smanjenim difuzijskim kapacitetom pluća, nađena je jednako često kod pušača i nepušača.

Zaključak: Dve trećine bolesnika sa SSc ima OMDP. Može se smatrati manifestacijom do sada nedijagnostikovane astme ili HOBP, ukoliko je udružena sa opstrukcijom velikih disajnih puteva, naročito kod pušača. Nasuprot tome, izolovana OMDP, ili udružena sa smanjenim difuzijskom kapacitetom pluća, nije povezana sa pušenjem, i može da bude posledica intersticijske bolesti pluća koja zahvata bronhiole. Dalja istraživanja su neophodna kako bi se potvrdila ova pretpostavka.

US 03.

ULOGA ULTRAZVUKA U OTKRIVANJU INTERSTICIJSKIH PROMENA U PLUĆIMA KOD PACIJENATA SA SISTEMSKIM BOLESTIMA VEZIVNOG TKIVA

Nikola Roganović¹, Milica Grujić¹, Goran Radunović^{1,2}

¹Institut za reumatologiju, Beograd, ²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Intersticijska bolest pluća (IBP) je jedna od najtežih komplikacija pluća kod pacijenata sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva (SBVT), najčešće kod pacijenata sa sistemskom sklerozom (SSc). Kompjuterizovana tomografija visoke rezolucije je zlatni standard za procenu IBP. U poslednje vreme se sve više koristi ultrazvučni pregled pluća da bi se procenilo postojanje intersticijskih promena (B linija) u plućima.

Ciljevi: Da se utvrdi da li postoji značajna razlika u prisustvu linija B na ultrazvučnom pregledu pluća kod pacijenata sa SSc u poređenju sa pacijentima sa drugim SBVT i zdravim kontrolama. Takođe, istražiti da li postoji značajna razlika u prisustvu linija B na ultrazvučnom pregledu pluća kod pacijenata sa difuznim oblikom SSc u poređenju sa pacijentima sa ograničenim oblikom SSc.

Metode: Studija je obuhvatila 150 osoba oba pola, između 19 i 81 godina, koji su pregledani u Institutu za reumatologiju u Beogradu. U prvoj grupi je bilo 55 bolesnika sa SSc (28 sa difuznim i 27 sa ograničenim oblikom SSc), u drugoj grupi 45 pacijenata sa drugim SBVT (16 sa reumatoidnim artritismom, 16 sa sistemskim eritemskim lupusom i 13 sa Sjogrenovim sindromom), a u trećoj grupi 50 zdravih ispitanika koji su bili usklađeni po polu i starosti sa druge dve grupe. Pri ultrazvučnom pregledu pluća, broj linija B je određen u svim segmentima pluća. Pozitivan ultrazvučni nalaz je smatran jednim sa 3 ili više B linija u najmanje dva susedna polja ultrazvučnog skeniranja ili jedan sa više od 5 B linija u bilo kom jednom polju ultrazvučnog skeniranja.

Rezultati: Postojala je statistički značajna razlika u pozitivnim nalazima između grupe ispitanika

sa SSc i grupe zdravih ispitanika (65,5% u odnosu na 2%, $p < 0,001$) i između grupe ispitanika sa SSc i grupe sa drugim SBVT (65,5% u odnosu na 13,3%, $p < 0,001$). Takođe, pokazalo se da postoji statistički značajna razlika u pozitivnim nalazima između grupe ispitanika sa difuznim oblikom SSc i grupom sa ograničenim oblikom SSc (85,7% u odnosu na 44,4%, $p < 0,001$).

Zaključak: Sprovedena studija je potvrdila da je prisustvo linija B na ultrazvučnom pregledu pluća znatno češće kod pacijenata sa SSc, posebno kod pacijenata sa difuznim SSc. Uvođenje ultrazvuka u rutinski protokol za praćenje pacijenata sa SSc dijagnozom (ili sumnje na postojanje ove bolesti) omogućilo bi jednostavnu, jeftinu, brzu i preciznu orijentaciju ka razvoju fibrotičnih promena u plućima.

Reference:

1. Shahin AA. Pulmonary involment in systemic sclerosis. *Treat Respir Med* 2006;5:429-36.
2. Sperandeo M, Variriale A et al. Transthoracic ultrasound in the evaluation of pulmonary fibrosis: our experience. *Ultrasound Med Biol* 2009; 35: 723-9.
3. Gargani L, Doveri M et al. Ultrasound lung comets in systemic sclerosis: a chest sonography hallmark of pulmonary interstitial fibrosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1382-7.
4. Barskova T, Gargani L et al. Lung ultrasound for the screening of interstitial lung disease in very early systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 390-395.

US 04.

DA LI STEPEN OŠTEĆENJA VISCERALNIH ORGANA I IMUNOSEROLOŠKI POKAZATELJI UTIČU NA FUNKCIJSKU SPOSOBNOST OBOLELIH OD SISTEMSKE SKLEROZE?

Jasmina Jocić¹, Jovan Nedović¹, Bojana Stamenković^{1,2}, Sonja Stojanović^{1,2}, Dejan Ilić³

¹ *Institut za lečenje i rehabilitaciju Niška Banja,*

² *Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu,*

³ *Specijalna bolnica za plućne bolesti "Ozren", Sokobanja*

Uvod: Sistemska skleroza (SSc) je multisistemska bolest gde je pored kože moguća zahvaćenost i pluća, srca, periferne vaskulature, bubrega kao i drugih organa i organskih sistema. Zbog spore evolucije i heterogenog kliničkog ispoljavanja mogući su različiti uticaji pojedinih kliničkih manifestacija na funkcijski kapacitet ovih bolesnika.

Cilj rada: Proceniti uticaj stepena oštećenja organa, oblika bolesti i imunoseroloških pokazatelja na funkcijsku sposobnost obolelih od sistemske skleroze.

Materijal i metode: U istraživanje je uključeno 48 bolesnika koji su ispunjavali EULAR 2013 klasifikacione kriterijume za sistemska sklerozu. Od toga 44 žena (91.7%) i 4 muškaraca (8.3%), prosečne starosti 57.8 ± 10.4 godina i prosečne dužine trajanja bolesti 9.4 ± 6.11 godina. Od ukupnog broja bolesnika, ograničenu SSc (oSSc) imalo je 26 (54.2%), dok je 22 (45.8%) ispitanika imalo difuzni oblik bolesti (dSSc). U odnosu na imunoserološke pokazatelje 38 ispitanika imalo je pozitivna antinuklearna antitela – ANA (79.2%), 22 pozitivna anticentromerna antitela – ACA (45.8%) i 16 pacijenata pozitivna anti-SCL-70 antitela (33.3%). Praćeni su i sledeći parametri: trajanje zglobne simptomatologije, ejekciona frakcija (EF), sistolni pritisak u desnoj komori (SPDK), TLCO i KCO. Za utvrđivanje funkcijske sposobnosti bolesnika korišćen je Health Assessment Questionnaire upitnik sa izračunavanjem srednje vrednosti predstavljene HAQ indeksom u rasponu od 0 do 3. Jačina i smer linearne veze utvrđeni su pomoću koeficijenta r Pirsonove linearne korelacije. U obradi podataka je korišćen softverski paket SPSS v17.0.

Rezultati: U odnosu na kliničke manifestacije 28 bolesnika (58.3%) je imalo zadebljanje perikarda, 11 (22.9%) perikardni izliv a 16 bolesnika (33.3%) plućnu fibrozu. Utvrđena je srednje jaka korelacija između plućne fibroze i HAQ-indeksa, $r=0.316$, $p=0.028$ i srednje jaka korelacija između pozitivnog titra anti-SCL-70 at i HAQ-indeksa, $r=0.453$, $p=0.001$. Srednje jaka negativna korelacija verifikovana je između HAQ-indeksa i vrednosti TLCO, $r=-0.315$, $p=0.029$. Ispitivanjem veze HAQ-indeksa sa ostalim ispitivanim parametrima nije utvrđena jačina veze koja bi bila značajna na nivou $p<0.05$, što se može pripisati relativno malom uzorku.

Zaključak: Na funkcijsku sposobnost obolelih od SSc značajno utiče stepen oštećenja pojedinih visceralnih organa, na prvom mestu pluća. Takođe, imunoserološki profil (pozitivan titar anti-SCL-70 antitela) pokazao je visoku korelaciju u odnosu na funkcijsku sposobnost obolelih od sistemske skleroze.

US 05.

INDEKSI AKTIVNOSTI BOLESTI I OŠTEĆENJA U PRIMARNOM SJÖGRENOMOM SINDROMU - PROGNOŠTIČKI ZNAČAJ ULTRASONOGRAFIJE PLJUVAČNIH ŽLEZDA

Vera Milić^{1,2}, Jelena Čolić¹, Nemanja Damjanov^{1,2}

¹Institut za reumatologiju, Beograd, ²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Cilj rada: Procena aktivnosti i stepena oštećenja u primarnom Sjögrenovom sindromu (pSS) pomoću kompozitnih indexa i identifikacija prognostičkih markera za aktivnost bolesti, uključujući i ultrasonografiju (US) velikih pljuvačnih žlezda kao potencijalno prognostičke metode.

Bolesnici i metode: U ispitivanje je uključeno 303 bolesnika sa primarnim Sjögrenovim sindromom (pSS), koji su ispunjavali AECG kriterijume 2002. godine. Aktivnost bolesti je procenjena sledećim indeksima: EULAR Sjogren's syndrome Disease Activity Index (ESSDAI), EULAR Sjögren's syndrome Patient Reported Index (ESSPRI), Sjögren's syndrome Disease Activity Index (SSDAI). Stepem oštećenja je procenjen pomoću Sjögren's syndrome Disease Damage Index (SSDDI). Svi bolesnici sa pSS i 111 kontrolnih, zdravih osoba su podvrgnuti US analizi parenhima velikih pljuvačnih žlezda, na GE Eq9 aparatu, sa linearnom sondom od 6-15 MHz. Parenhimska nehomogenost je klasifikovana prema de Vita skoru (raspon 0-6). Aktivnost bolesti procenjena US-ski je gradirana u 3 nivoa: niska (US skor 0-1), umerena (US skor 2-4) i visoka (US skor 5-6). Statistička analiza je obavljena u SPSS programu 19.0. Podaci su poređeni korišćenjem Student-t testa, Chi-square testa, Mann-Whitneyi Spearman's testa korelacije. Granična patološka vrednost de Vita skora je određena preko ROC analize. Udruženost kliničkih, imunoloških, dijagnostičkih i US parametara kao potencijalnih nezavisnih varijabli za aktivnost bolesti je određena preko regresione analize.

Rezultati: Od 303 bol. sa pSS, 128 (43%) je imalo trajanje bolesti <5 god. Kod 59 (20%) bol. sa pSS bolest je trajala duže od ≥ 10 god. dok je 113 (38%) imalo dužinu bolesti 5-10 godina. Većina bol. sa pSS je imalo simptome suvoće oka i/ili usta, 91.4% vs. 92.4%. Medijana ESSDAI skora je bila 6 (IQR=8). Najčešći domeni u okviru ESSDAI su bili zglobovi i žlezdani, 257 (77%) vs. 133 (45%). Aktivnost bolesti sa ESSDAI ≥ 5 je imalo 201 (66.3%) bol. sa pSS. Osam bolesnika (2.6%) je imalo limfom (6 bol. MALT limfom, 2 bol. DLBC). Medijana ESSPRI skora je bila 6 (IQR=2.67), (medijana VAS suvoće 7, VAS umora 6, VAS bola 6). Medijana SSDAI je bila 5 (0-18). SSDAI skor ≥ 5 je bio pozitivan u 160 (53.2%) pSS bol. Medijana SSDDI je bila 2 (0-12), IQR 1; medijana okularnog domena 1 (0-2), oralnog domena 1 (0-2), sistemskog domena 0 (0-7). U poređenju sa zdravim osobama, izračunata AUC-ROC of 0.96 (0.009) (95% CI 0.94-0.97) za US je pokazala visoku tačnost. Optimalna cut-off za US score je ≥ 2 , sa najboljim odnosom senzitivnosti (89.6%) i specifičnošću (86.7%). Patološki US ≥ 2 je imalo 271 (89.7%) bolesnika sa pSS i 8 (8.6%) zdravih

kontrola. Od 271 pSS bol. sa patološkim US, 197 (65.2%) je imalo umerenu i 74 (24.5%) je imalo visoku US aktivnost. Utvrđena je pozitivna korelacija ESSDAI sa US aktivnosti ($p < 0.0001$), ESSPRI ($p < 0.0001$), SSDAI ($p < 0.0001$), SSDDI ($p < 0.0001$) i pojavom limfoma ($p < 0.05$). Indeks ESSPRI je pozitivno korelisao sa objektivnim indeksima aktivnosti bolesti: SSDAI ($p = 0.01$), SSDDI ($p = 0.004$) and ESSDAI ($p < 0.001$). Dužina trajanja bolesti od 5-10 god. ($p = 0.054$), xerophthalmia ($p = 0.003$), xerostomia ($p = 0.03$), umerena US aktivnost ($p = 0.009$) i visoka US aktivnost bolesti ($p = 0.001$) su nezavisni faktori rizika za veći ESSDAI. Xerophthalmia ($p = 0.003$) i xerostomia ($p = 0.03$) imaju prediktivnu vrednost za veći ESSPRI.

Zaključak: U kliničkoj praksi, kompozitni indeksi su objektivni pokazatelji stepena aktivnosti bolesti i oštećenja kod obolelih od primarnog Sjögrenovog sindroma. Ultrasonografija pljuvačnih žlezda ima prediktivnu vrednost za viši ESSDAI i može biti inkorporirana u buduće indekse aktivnosti bolesti.

US 06.

PREDIKTIVNA VREDNOST KLINIČKIH, LABORATORIJSKIH I EHOSONOGRFSKIH PARAMETARA AKTIVNOSTI RANOG RA U PROGRESIJI STRUKTURNOG OŠTEĆENJA-PRVIH 6 MESECI TRAJANJA BOLESTI

*Slavica Z. Prodanović, Jelena Čolić, Goran Radunović, Nemanja Damjanov
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za reumatologiju, Beograd*

Cilj rada: Oceniti prediktivnu vrednost kliničkih, laboratorijskih i ehosonografskih parametara evolutivnosti reumatoidnog artritisa (RA) u progresiji strukturnog oštećenja kod DMARD "naivnih" bolesnika sa ranim RA bez inicijalnih radiografskih promena, u prvih 6 meseci trajanja bolesti.

Metod: Šesdeset pet bolesnika (56 žena, prosečne životne dobi 53 ± 14.1 god.) sa dijagnozom ranog RA (EULAR/ACR 2010 kriterijumi) i trajanjem simptoma ≤ 1 god. (prosečno trajanje 3.6 meseci) uključeno je u prospektivnu studiju u periodu 2012-14 god. i praćeno narednih 6 meseci. Uslovi za uključenje bili su odsustvo: 1. predhodne primene DMARDs/glikortikoidne terapije 2. strukturnog oštećenja na radiografiji šaka i stopala. Analizirani su laboratorijski: SE, CRP, RF, ACPA i MMP3 kao i klinički parametri evolutivnosti RA (DAS28 index) na obe vizite. Ehosonografski pregled (UZ) urađen je nezavisno od nalaza u istoriji bolesti istog dana kada je postavljena DG RA i nakon 6 meseci, lineranom sondom 8-16 MHz ESAOTE My Lab 70 UZ mašine. Nalaz erozije zgloba i Power Doppler (PD) signala, analiziran je na zglobovima šaka (RC, MCP 1-5 zglobovi) i stopala (MTP1-5 zglobovi) prema preporukama OMERACT UZ grupe experata. U oceni UZ nalaza sinovitisa korišćen je semikvantitativni metod (0-3) nakon čega je izračunavan totalni Power Doppler joint score (TPDJs)/bol.

Rezultati: 59 bolesnika imao je US nalaz erozije na bazalnoj visiti, a 62 bolesnika posle 6 meseci. Utvrđen je statistički značajan porast nalaza erozija i pad TPDJs/bol nakon perioda praćenja (2.2 vs. 3.1 respektivno; 10 vs. 4.5 respektivno; Wilcoxon test: $p < 0.001$). Nije utvrđena statistički značajna razlika između grupe bolesnika sa (42 bol) i bez (23 bol) nalaza nove (≥ 1) erozije pri UZ pregledu nakon 6 meseci praćenja u odnosu na vrednosti SE (41 vs. 39; $p = 0.973$), CRP (18 vs. 11; $p = 0.255$), RF (82 vs. 114; $p = 0.652$), ACPA (184 vs. 319; $p = 0.784$) MMP3 (110 vs. 83; $p = 0.245$), DAS28 (5.7 vs. 5.3; $p = 0.269$), ukupnog broja erozija (2 vs. 2; $p = 0.06$) and TPDJs/bol (10 vs. 12; $p = 0.831$). Univarijantna logistička regresiona analiza pokazala je signifikantnu prediktivnu vrednost za UZ nalaz erozije na početku bolesti OR 0.68 (0.48-0.98), $p = 0.04$ ali ne i za vrednosti SE: OR 1.43 (0.19-1.52), $p = 0.241$; CRP OR 2.75 (0.95-7.93), $p = 0.06$; RF OR 0.83 (0.49-0.20), $p = 0.726$; ACPA OR 0.96 (0.33-2.78), $p = 0.904$; MMP3 OR 1.88 (0.49-0.20), $p = 0.355$; DAS28 OR 1.23 (0.82-1.86), $p = 0.311$ i TPDJs/bol. OR 0.98 (0.93-1.02), $p = 0.344$.

Pedeset šest bolesnika lečeno je methotrexatom, salazopyrin je uzimalo 5, antimalarijske lekove 2, a 12 bolesnika lečeno je kombinovanom DMARD + glucocorticoid terapijom.

Zaključak: Početni nalaz erozije pri UZ pregledu je najznačajniji faktor rizika u razvoju strukturnog oštećenja u prvih 6 meseci trajanja bolesti kod naših DMARDs/glucocorticoid “naivnih” bolesnika sa ranim RA i normalnim radiografskim nalazom na zglobovima šaka i stopala.

US 07.

PRIMENA PRINCIPA CILJANOG LEČENJA KOD PACIJENATA SA RANIM REUMATOIDNIM ARTRITISOMU KLINIČKOJ PRAKSI U SRBIJI

Nemanja Damjanov^{1,3}, Biljana Erdeljan², Slađana Živojinović³, Ivica Jeremić^{1,3}

¹Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za reumatologiju, Beograd,

²Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Novi Sad,

³Institut za reumatologiju, Beograd,

Uvod: Primena plana za kontrolu bolesti usmerenog na jasne terapijske ciljeve vodi do boljih ishoda od tradicionalnog nesistematskog pristupa u terapiji reumatoidnog artritisa(RA).Ovo je prva studija u kojoj se procenjuje korist od preporuka Ciljanog lečenja (T2T) za terapiju pacijenata sa ranim reumatoidnim artritisom (RRA) u svakodnevnoj kliničkoj praksi u Srbiji.

Ciljevi: Ovo ispitivanje je imalo za cilj da se proceni primena ključnih principa T2Tu zbrinjavanju pacijenata sa ranim RA u Srbiji.

Metode: Ovo je bilo prospektivno, opservacijsko, multi-centarsko ispitivanje, sprovedeno u 3 centra u Srbiji (Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Novi Sad, Institut za reumatologiju, Beograd, i Institut za lečenje i rehabilitaciju “Niška Banja” - Niš). Pacijenti sa ranim RA (manje od godinu dana od postavljanja dijagnoze) praćeni su tokom perioda od 12 meseci (ukupno 5 poseta).Cilj terapije (CT) bio je DAS 28 (ESR) niska aktivnost bolesti ili remisija. Primarni ishod bio je procenat pacijenata koji su postigli terapijski cilj u bilo kom trenutku od početne posete do poslednje posete. Sekundarni ciljevi bili su aktivnost bolesti (DAS28), funkcionalni status (HAQ-DI), ishodi vezani za rad (WPAI-SHP), invaliditet povezan sa RA/ograničenje aktivnosti na poslu zbog RA. Procenjavano je postizanje ishoda povezanih sa radnom sposobnošću. Statistička analiza je rađena primenom statističkog paketa IBM SPSS (verzija 23). Za sve analizirane promenljive izračunavana je deskriptivna statistika. Za procene tokom vremena primenjena je metoda prenosa poslednje opservacije (LOCF).

Rezultati: Uključeno je ukupno 58 pacijenata sa ranim RA prosečne starosti 55,28 godina.Dijagnoza RA postavljena je 49,91 nedelju po pojavi prvih simptoma RA. U vreme postavljanja dijagnoze RA, srednja vrednost DAS28 skora bila je 5,52, a srednja vrednost HAQ-DI skora bila je 0,94. CT vezan za aktivnost bolesti postavljen je za 54 (93,1%) pacijenata, a 51 (87,9%) pacijent obavешten je o cilju i strategiji terapije.Tokom 12 meseci praćenja, 19 pacijenata(32,7%) lečenih kombinacijom metotreksata (MTX) i kortikosteroida, nastavilo je da prima monoterapiju MTX, terapija je promenjena kod 46 pacijenata (79,3%): terapija csDMARD je promenjena kod 23 pacijenta (39,6 %), kombinacija csDMARDs je uvedena kod 11 pacijenata (18,9%) a bDMARD su dodati kod 5 pacijenata (8,6%). Srednja vrednost DAS28 smanjena je sa 4,77 (SD=1,04) koliko je iznosila na prvoj poseti do 2,58 (SD=0,69) na poslednjoj realizovanoj poseti (p<0,0001). Broj pacijenata u DAS28(ESR) remisijipovećan je sa 0 (0,0%)na početku do25 (44,6%)na poslednjoj realizovanoj poseti, a broj pacijenata sa niskom aktivnošću bolesti (DAS28(ESR)<3,2) povećan je sa3 (5,2%)na početku do23 (41,1%) na poslednjoj realizovanoj poseti (p<0,0001, odnosnop= 0,004). Srednji skor HAQ-DI je opao sa 0,9 (SD 0,4) na početnoj poseti do 0,34 (SD 0,39) na poslednjoj realizovanoj poseti (p< 0,0001).

Na početnoj poseti 23 pacijenta (39,7%) bili su zaposleni sa punim ili delimičnim radnim vremenom, prosečno su imali $10,25 \pm 8,62$ dana bolovanja, 5 pacijenata (8,6%) su promenili zanimanje zbog RA, a 1 pacijent (1,7%) je zbog RA izgubio posao. Na poslednjoj realizovanoj poseti, 54 pacijenata (93,1%) nije promenilo posao, dok je 1 pacijent (1,7%) promenio posao zbog RA, 2 pacijenta (3,4%) su morala da smanje broj radnih sati, a samo su 2 pacijenta (3,4%) imala 3 dana bolovanja zbog RA. Za sve parametre WPAI-SHP zabeleženo je smanjenje srednjih vrednosti od početne do poslednje realizovane posete. Postizanje remisije u poređenju sa postizanjem niske aktivnosti bolesti imalo je za rezultat bolje ishode vezane za radnu sposobnost u smislu urednog dolaska na posao, ukupnog smanjenja produktivnosti na radu i ukupnog smanjenja aktivnosti.

Zaključci: Primena preporuka T2T u svakodnevnoj kliničkoj praksi dovela je do značajnog povećanja broja pacijenata u remisiji i sa niskom aktivnošću bolesti u poređenju sa prethodnom rutinskom terapijom ($p < 0,0001$)

Finansiranje: Metodologiju, sprovođenje studije i finansijsku podršku obezbedila je kompanija AbbVie. AbbVie je učestvovao i u tumačenju podataka, pisanju, pregledu i odobrenju ovog apstrakta.

Otkrivanje sukoba interesa:

Prof. dr Nemanja Damjanov je bio konsultant za kompanije Abbvie, Boehringer-Ingelheim, Gedeon Richer, MSD, Pfizer, Roche, Takeda, i dobijao sredstva za istraživanje od kompanija Abbvie, Boehringer-Ingelheim, Gedeon Richer, MSD, Pfizer, Roche, kao i honorare za predavanja od kompanija Abbvie, Boehringer-Ingelheim, Gedeon Richer, MSD, Pfizer, Roche i Takeda.

Prim. dr Biljana Erdeljan je dobijala sredstva za istraživanje od kompanija Abbvie i Roche, a honorare za predavanja od kompanija Abbvie, MSD, Pfizer, Roche i Eli Lilly.

Dr Slađana Živojinovic je dobijala sredstva za istraživanje od kompanija Abbvie i Roche, a honorare za predavanja od kompanija Abbvie, Roche, MSD i Pfizer.

Asist. dr sci. med. dr Ivica Jeremić je bio konsultant za kompanije Hemofarm, Novartis, a dobijao je honorare za predavanja od kompanija Abbvie, Pfizer, Mylan, Hemofarm, Roche, MSD, Eli Lilly, Richter Gedeon.

US 08.

UTICAJ AKTIVNOSTI BOLESTI KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM NA METABOLIČKI SINDROM I PROCENA KARDIOVASKULARNOG RIZIKA

Ivana Aleksić¹, Sonja Stojanović^{1,2}, Ivan Tasić^{1,2}, Bojana Stamenković^{1,2}, Jovan Nedović¹, Milan Lović¹, Jovana Cvetković¹

¹Klinika za reumatologiju Instituta „Niška Banja“, ²Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Uvod: Pacijenti sa reumatoidnim artritismom (RA) imaju 1,5 puta veći mortalitet od kardiovaskularnih bolesti (KVB) u odnosu na opštu populaciju, a životni vek ovih bolesnika je 5-10 godina kraći u odnosu na opštu populaciju.

Jedno od objašnjenja je da su u RA svi stadijumi aterogenog procesa ubrzani. Sistemska inflamacija koja leži u osnovi RA je nezavistan faktor rizika za kardiovaskularne bolesti.

Cilj rada: 1) Ispitati lipidni status i učestalost metaboličkog sindroma kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom, kao i njihovu povezanost sa aktivnošću bolesti i funkcionalnim oštećenjem. 2) Proceniti kardiovaskularni rizik kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom u odnosu na aktivnost bolesti kao i povezanost sa pojedinačnim komponentama metaboličkog sindroma.

Materijal i metode: Istraživanje je obuhvatilo 81 bolesnika sa RA (19 muškaraca i 62 žene), prosečne starosti $59,7 \pm 11,2$ godina i prosečne dužine trajanja bolesti $5,89 \pm 6,25$ godine. Kod svih bolesnika sa RA urađen je klinički pregled (pregled palpatorno osetljivih i otečenih zglobova), la-

boratorija (SE, KS, CRP, RF, gly, Hol, LDL, HDL, Tg), meren krvni pritisak, telesna težina i visina (izračunat indeks telesne mase). Prisustvo Metaboličkog sindroma određivano je prema definiciji Internacionalne Federacije za dijabetes. Za izračunavanje kardiovaskularnog rizika korišćen je kalkulator ACC/AHA ASCVD risk. Aktivnost bolesti prikazana je preko DAS28SE i CDAI. Funkcionalna sposobnost bolesnika procenjena je na osnovu HAQ upitnika za procenu zdravstvenog stanja.

Rezultati: Prema stepenu aktivnosti bolesti iskazanom preko DAS28SE svi bolesnici su bili podeljeni u 2 grupe. Prvu grupu (visoka aktivnost bolesti) DAS28SE>5,1 imalo je 37 bolesnika (45,7%), a drugu grupu (umerena, niska aktivnost bolesti i remisija) DAS28SE≤5,1 imalo je 44 bolesnika (54,3%).

Prosečna vrednost ukupnog holesterola kod svih ispitanika iznosila je 5,44±1,03, i to u grupi DAS28>5,1 iznosila je 5,22±1,03 a u grupi DAS28≤5,1 5,68±1,03; nadjena je statistički značajna razlika medju poredjenim grupama (p=0,029). Prosečna vrednost LDL holesterola kod svih ispitanika iznosila je 3,09±0,80. U grupi ispitanika sa DAS28>5,1 vrednosti LDL holesterola su bile niže u odnosu na grupu ispitanika sa DAS28SE≤5,1 (2,84±0,80 vs. 3,34±0,80); nadjena je statistički značajna razlika medju poredjenim grupama, p=0,033. U grupi bolesnika sa DAS28SE>5,1 metabolički sindrom imalo je 24/37 bolesnika (64,86%) što je bilo satistički znacajno više u odnosu na grupu ispitanika sa DAS28SE≤5,1 20/44 bolesnika (45,45%), p=0,042 (Tabela 1.).

Tabela 1. Lipidni status i parametri metaboličkog sindroma u odnosu na aktivnost bolesti kod RA bolesnika

	DAS28SE>5,1	DAS28SE≤5,1	p
ukupni Holesterol	5,22±1,03	5,68±1,03	0.029
LDL holesterol	2,84±0,80	3,34±0,80	0.033
HDL<1,02/1,29	26 (70%)	22 (50%)	0.105
HDL≥1,02/1,29	11 (30%)	22 (50%)	
Tg>1,7	18 (48,64%)	19 (43,18%)	0.789
Tg≤1,7	19 (51,36%)	25 (56,82%)	
gly>6,1	4 (10,8%)	7 (15,9%)	0.733
gly≤6,1	33 (89,2%)	37 (84,1%)	
BMI>25	25 (67,6%)	23 (52,3%)	0.243
BMI≤25	12 (32,4%)	21 (47,7%)	
sistolni TA>130	1 (2,7%)	1 (2,3%)	1.000
sistolni TA≤130	36 (97,3%)	43 (97,7%)	
dijastolni TA≥85	1 (2,7%)	1 (2,3%)	1.000
dijastolni TA<85	36 (97,3%)	43 (97,7%)	
sa Met sy	24 (64,86%)	20 (45,45%)	0.042
bez Met sy	13 (35,14%)	24 (54,55%)	

Prevalencija metaboličkog sindroma u ispitivanoj populaciji iznosila je 54,3% (44/81 bolesnika). Pacijenti sa metaboličkim sy su imali statistički značajno veće vrednosti DAS28 (p=0,004) i CDAI (p=0,007), kao i statistički značajno veću funkcijsku nesposobnost određenu HAQ upitnikom (p=0,001) (Tabela 2.).

Tabela 2. Karakteristike bolesnika sa RA u odnosu na metabolički sindrom

	sa Met sy	bez Met sy	p
DAS28SE	5,30±1,12	4,56±1,14	0.004
CDAI	23,09±8,57	17,86±8,79	0.007
HAQ	1,02±0,22	0,83±0,26	0.001
trajanje bolesti	5,59±6,53	6,24±6,05	0.397
pol ženski	31 (70.5%)	31 (83.8%)	0.251
pol muški	13 (29.5%)	6 (16.2%)	

Kardiovaskularni rizik u grupi ispitanika sa $DAS28SE > 5,1$ iznosio je $12,18 \pm 8,09\%$ i bio je veći u odnosu na grupu sa $DAS28SE \leq 5,1$ gde je bio $10,74\%$, bez statistički značajne razlike među poredjenim grupama ($p=0,943$).

Kardiovaskularni rizik je bio statistički značajno veći kod pacijenata sa metaboličkim sindromom ($p < 0,001$). U poredenju sa parametrima metaboličkog sindroma, bio je statistički značajno veći kod pacijenata sa vrednostima $TG > 1,7$ ($p=0,001$), $BMI > 25$ ($p=0,003$) i vrednosti glikemije $> 6,1$ ($p=0,011$). Nije nadjena statistički značajna povezanost dužine trajanja bolesti sa kardiovaskularnim rizikom ($p=0,180$).

Zaključak: Naši rezultati su pokazali je metabolički sindrom statistički značajno više zastupljen kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom koji su imali visoku aktivnost bolesti i težu funkcijsku nesposobnost. Vrednosti ukupnog holesterola i LDL holesterola su bile niže kod bolesnika sa visokom aktivnošću bolesti. Kardiovaskularni rizik je bio statistički značajno veći kod pacijenata sa metaboličkim sindromom i reumatoidnim artritismom, ali bez značajne razlike u odnosu na aktivnost bolesti.

US 09.

PROCENA KVALITETA ŽIVOTA KOD PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM I POVEZANOST SA STEPENOM INFLAMACIJE I AKTIVNOSTI BOLESTI

Jelena Čeranić, Gorica Ristić, Branislava Glišić, Ksenija Božić, Bojana Knežević, Silvija Stević Carević, Milan Petronijević

Klinika za reumatologiju Vojnomedicinska akademija

Uvod: Kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom postoji značajna narušenost kvaliteta života.

Cilj: Proceniti kvalitete života kod bolesnika sa RA i povezanost sa stepenom inflamacije i aktivnosti bolesti.

Metod: Ispitivanje je obuhvatilo 53 bolesnika (86.8% žena) sa RA koji su lečeni u Klinici za reumatologiju Vojnomedicinske akademije u periodu od maja do novembra 2016.g. Prosečna životna dob bolesnika je bila $54,62 \pm 9,79$ g. Prosečno trajanje RA je iznosilo $8,0 \pm 7,2$ godina. Svi pacijenti su bili na terapiji bolest modifikujućim lekovima, od toga njih 79.2% (42/53) na MTX, dok je 37.7% (20/53) bolesnika primalo biološki lek. Aktivnost bolesti je procenjivana pomoću DAS28 čija je srednja vrednost iznosila $4,04 \pm 1,79$, dok je procena funkcionalne sposobnosti bolesnika vršena pomoću HAQ upitnika i srednja vrednost je iznosila $0,77 \pm 0,77$. Od markera inflamacije radjene su: brzina sedimentacije eritrocita po Westergreenum, C reaktivni protein (CRP) nefelometrijskom metodom i IL-6. Kvalitet života je procenjivan korišćenjem tri upitnika: generički RAND36 (The RAND 36-item Health Survey 1.0), specifični RAQL i EQ5D3L. RAND36 se sastoji od 36 pitanja u okviru 8 domena, koji su rangirani od 0 do 100 gde veći skor znači bolji kvalitet života. Domeni su podeljeni u dva kompozitna skora za procenu fizičkog (PCS) i mentalnog zdravlja (MCS). The Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL) se sastoji od 30 pitanja iz psihičkog i fizičkog domena na koja se odgovara sa DA i NE. Ukupan skor RAQL upitnika iznosi 30 gde, nasuprot RAND36, manji skor odgovara boljem kvalitetu života. EQ-5D-3L se sastoji iz dva dela – opisni deo i vizuelna analogna skala (VAS). Opisni se sastoji od 5 pitanja koji se odnose na određene kategorije zdravlja. Na svako pitanje se odgovara sa: nema problema (1), postoje neki problemi (2), ima izražene probleme (3). Svih pet dimenzija je kovertovano u opšti zdravstveni indeks primenom skorova EQ5D izvedenih iz uzorka opšte populacije. U ovom istraživanju mi smo koristili Nemački time-trade-off (TTO) zato što je ova Evropska populacija najslabija ispitivanoj populaciji u Srbiji.

Rezultati: Pomoću sva tri upitnika za kvalitet života dobijen je određeni stepen narušenosti u svim domenima kvaliteta života. RAQL upitnikom je dobijena umerena narušenost kvaliteta života sa vrednošću $15,5 \pm 7,95$. Pomoću EQ5D upitnika dobijeno je da je problem sa pokretljivošću imalo 77,4% (53/41) bolesnika, poteškoće oko brige o sebi je imalo 34 (64,2%), svakodnevnih aktivnosti 44 (83%), umerene i izražene bolove je imalo 51 (96,2%) bolesnika. U okviru pomenutog upitnika, a na osnovu lične procene kvaliteta života od strane bolesnika, dobijena je prosečna vrednost na VAS skali od $58,65 \pm 16,03$. Prosečna vrednost opšteg zdravstvenog indeksa (EQ5D index) je iznosila $0,65 \pm 0,27$. Putem RAND36 upitnika je takodje nadjena narušenost kvaliteta života u svih 8 domena.

Analizom odnosa kvaliteta života sa parametrima upale i aktivnosti bolesti nadjena je statistički značajna negativna korelacija stepena narušenosti kvaliteta života sa parametrima upale (SE, CRP ali ne i IL6), brojem bolnih zglobova, stepenom aktivnosti bolesti DAS28, opštom ocenom zdravstvenog stanja VAS kao i funkcionalnim stanjem pacijenta HAQ. U multivarijantnoj linearnoj regresiji pokazana je statistički značajna nezavisna negativna prediktivna vrednost vrednosti CRP-a i broja bolnih zglobova za narušenost kvaliteta života procenjenog pomoću EQ5D indexa. Tabela 1.

Tabela 1. Multivarijantna linearna regresija parametara upale i aktivnosti bolesti za kvalitet života ‡

Nezavisne varijable	EQ5D index	p
CRP	-0.332	0,015
Br.bolnih zglobova	-0.390	0.009
VAS	-0.034	0.822

‡ date vrednosti su standardizovani koeficijent regresije β .

Multivarijantnom linearnom regresijom je nadjena statistički značajna nezavisna negativna prediktivna vrednost parametara aktivnosti bolesti (HAQ i DAS28) za narušenost fizičke komponente kvaliteta života procenjenog pomoću RAND36 upitnika. Tabela 2.

Tabela 2. Multivarijantna linearna regresija parametara upale i aktivnosti bolesti za kvalitet života ‡

Nezavisne varijable	PSC - Model 1	p	PSC - Model 2	p
CRP	-0.277	0,128	-0.102	0.428
Br.bolnih zglobova	-0.069	0.708	0.264	0.196
HAQ	-0.475	0.020		
DAS28			-0.798	0.001

‡ date vrednosti su standardizovani koeficijent regresije β .

Zaključak: Kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom je pokazana značajna narušenost kvaliteta života. Kao statistički značajni nezavisni faktori rizika za narušenost kvaliteta života izdvojili su se broj bolnih zglobova, vrednost CRP-a, stepen aktivnosti bolesti -DAS28 i stepen funkcionalnog ograničenja – HAQ.

US 10.**SOLUBILNI RECEPTOR KOJI AKTIVIRA MIJELOIDNE ČELIJE-1 (STREM-1) I ADRENOMEDULIN SU POVEĆANI U SERUMIMA PACIJENATA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM**

Ivica Jeremic^{1,2}, Nikola Stojanovic², Željka Stanojevic², Bojan Jovanovic^{2,3}, Aleksandra Isakovic²
¹Institut za reumatologiju, Beograd, Srbija; ²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
³Klinički centar Srbije

Uvod: Adrenomedulin je peptid koji ima vazodilatatorne efekte, a prvi put je izolovan iz humanog feohromocitoma. Sekretija adrenomedulina je regulisana proinflamatornim citokinima. Adrenomedulin ima ulogu u kontroli inflamacije i progresije lupus nefritisa. Solubilni receptor koji aktivira mijeloidne ćelije-1 (s-TREM-1) je član superfamilije imunoglobulina čije su vrednosti povećane u različitim zapaljenskim bolestima, naročito u infekcijama. Određene subpopulacije pacijenata sa sistemskim eritemskim lupusom-SEL mogu da imaju naročito visoke nivoe s-TREM-a.

Cilj: Cilj studije je bio da se ispita da li su nivoi s-TREM-1 i adrenomedulina povećani kod pacijenata sa SEL-om u odnosu na zdrave kontrole i da se ispita njihova korelacija sa aktivnošću SEL-a merenom SLEDAI (SLE disease activity index) skorom.

Pacijenti i metode: Analizirano je 50 seruma pacijenata obolelih od SEL-a i 50 seruma zdravih dobrovoljnih davalaca krvi. Komercijalnim ELISA testovima merene su koncentracije adrenomedulina, s-TREM-1, anti-dsDNK antitela, dok su koncentracije komponenti komplekta određivane nefelometrijskim esejom.

Rezultati: Pacijenti sa SEL su imali značajno veće koncentracije adrenomedulina (9.8 ± 4.5 vs. 15.3 ± 7.2 pg/mL, $p < 0.05$) i s-TREM-1 (11.7 ± 4.1 vs. 20.3 ± 13.1 pg/mL) ($p < 0.05$). s-TREM je pokazao statistički značajnu korelaciju sa anti-dsDNK antitelima ($\rho = 0.405$, $p < 0.05$) i SLEDAI skorom ($\rho = 0.386$, $p < 0.001$). U multivarijantnoj analizi s-TREM nije bio nezavisni prediktor vrednosti SLEDAI skora, za razliku od anti-dsDNK antitela.

Zaključak: Pacijenti oboleli od SEL-a imaju povećane vrednosti adrenomedulina i s-TREM-a. Bez obzira na dobru korelaciju sa SLEDAI skorom, s-TREM nije bolji u odnosu na anti-dsDNK antitela kao prediktor aktivnosti bolesti.

US 11.**BIOLOŠKI MARKERI KAO POKAZATELJI AKTIVNOSTI BOLESTI KOD PACIJENATA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM**

*Valentina Živković^{1,2}, Tatjana Cvetković^{1,3}, Branka Mitić^{1,3}, Bojana Stamenković^{1,2},
 Sonja Stojanović^{1,2}, Miodrag Stojanović¹, Biljana Radovanović Dinić^{1,4}*
¹Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet; ²Institut za lečenje i rehabilitaciju, „Niška Banja“, Niš,
 Srbija; ³Klinika za nefrologiju, Klinički centar Niš, Srbija; ⁴Klinika za gastroenterologiju i bolesti
 jetre, Klinički centar Niš, Srbija

Uvod: Poslednjih godina aktuelna je potraga za biološkim markerima koji bi bili korisni u monitoringu bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE).

Cilj: Cilj našeg ispitivanja je bio da utvrdimo značaj različitih imunoloških i bioloških parametara kao pokazatelja aktivnosti bolesti u SLE.

Materijal i metode: Ispitivanjem je obuhvaćeno 85 bolesnika sa SLE, kod kojih je izvršena procena aktivnosti bolesti korišćenjem indeksa aktivnosti Systemic Lupus Erythematosus Disease

Activity Index (SLEDAI). Takođe su pored standardnog određivanja anti-dsDNA antitela i C3 komponente komplemента, određivana i anti-nukleozomska i anti-C1q antitela, kao i monocitni hemoatraktant protein-1 (MCP1) u serumu i urinu. Antitela su određivana ELISA testom, dok je serumski i urinarni MCP1 određivan sandwich enzyme immunosorbent assay metodom prema uputstvu proizvođača R&D Systems, Inc. Minneapolis (USA).

Rezultati: Ispitivanu grupu je činilo 78 žena i 7 muškaraca, prosečne starosti 45,27±9,71 godina, prosečnog trajanja bolesti 10,37±7,99 god. Univarijantna linearna regresiona analiza je pokazala da svi ispitivani parametri osim C3 komponente komplemента pokazuju statistički značajan uticaj na vrednosti SLEDAI (za anti-dsDNA p=0,033; anti-nukleozomska p=0,002; anti-C1q antitela p=0,005; serumski MCP1 p=0,006; urinarni MCP1 p<0,001). Sa povećanjem vrednosti svih ispitivanih parametara, osim C3 komponente komplemента povećava se vrednost SLEDAI. Metodom standardne višestruke regresione analize ispitivan je uticaj anti-dsDNA, anti-nukleozomskih, anti-C1q antitela, C3 komponente komplemента, kao i serumskog i urinarnog MCP1 na SLEDAI. Ispitivani model objašnjava 24,60% varijanse indeksa aktivnosti bolesti (korigovano $r^2=0,246$; $F=4,755$; $p<0,001$). Kao statistički značajni faktori rizika izdvojili su se serumski MCP1 (Beta=0,257; p=0,040) i urinarni MCP1 (Beta=0,26; p=0,008). Serumski MCP1 povećava vrednosti SLEDAI i objašnjava sa 4,80% njenu varijansu. Uticaj urinarnog MCP1 je veći. Sa povećanjem urinarnog MCP1 povećava se vrednost SLEDAI. Ovaj parametar objašnjava 8,10% varijanse SLEDAI.

Zaključak: Ova studija pokazuje da su anti-dsDNA, anti-nukleozomska i anti-C1q antitela povezana sa aktivnošću SLE, ali da najveću povezanost pokazuju serumski i urinarni MCP1.

Literatura:

1. Qin L, Mohan C. Non-invasive biomarkers for systemic lupus erythematosus: A lookback at 2016. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(12):1209–15.
2. Mok CC. Biomarkers for lupus nephritis: a critical appraisal. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010:638413.
3. Herbst R, Liu Z, Jallal B, Yao Y. Biomarkers for systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*. 2012;15(5):433–44.
4. Alharazy S, Kong NC, Mohd M, et al. Urine Monocyte Chemoattractant Protein-1 and Lupus Nephritis Disease Activity: Preliminary Report of a Prospective Longitudinal Study. *Autoimmune Dis*. 2015;2015:962046.
5. Misra R, Gupta R. Biomarkers in lupus nephritis. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(2):219–32.
6. Gupta R, Yadav A, Aggarwal A. Longitudinal assessment of monocyte chemoattractant protein-1 in lupus nephritis as a biomarker of disease activity. *Clin Rheumatol* 2016;35(11):2707–2714.

US 12.

UČESTALOST OSTEOPOROZE I OSTEOPOROTSKIH FRAKTURA KOD POSTMENOPAUZALNIH ŽENA OBOLELIH OD REUMATOIDNOG ARTRITISA

Snežana Novković¹, Gordana Marinković²

¹Institut za reumatologiju, ²Dom zdravlja „Zvezdara“, Beograd

Cilj rada: Cilj rada bio je da se analizira učestalost osteoporoze (OP) i osteoporotskih fraktura kod žena obolelih od reumatoidnog artritisa (RA), koje se nalaze u menopauzi, kao i da se dobijeni rezultati uporede sa odgovarajućim podacima iz literature, kod zdravih postmenopauzalnih (PM) žena u Evropi.

Bolesnici i metode: U studiji preseka analizirano je ukupno 344 postmenopauzalnih žena sa dijagnozom RA. Sve bolesnice bile su na Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), a neke od njih uzimale su i male doze prednisolona. Posebno je izdvojena grupa obolelih od RA koji imaju OP,

kao i bolesnice sa osteoporotskim frakturama. Analizirana je vrsta i učestalost fraktura, sa ciljem da se utvrdi da li se dati parametri razlikuju od podataka učestalosti OP i osteoporotskih fraktura u populaciji zdravih, evropskih postmenopauzalnih žena, dobijenih iz literaturne. Statistička analiza rađena je u SPSS sistemu, odgovarajućim statističkim metodama (test proporcije i Studentov T- test).

Rezultati: Analizirano je 344 PM žena sa dijagnozom RA, prosečne starosti 62,23 (47-87) god. Sve bolesnice uzimale su DMARDs, a ukupno 123 (35,75%) bolesnica uzimalo je prednisolon prosečno 6,46 (2,5-10) mg dnevno. Od ukupnog broja, OP je imalo 70 bolesnica (20,35%), prosečne starosti 68,77 (50-87) god., a među njima 38 bolesnica (54,28%) koristilo je glikokortikoide (GK). Osteoporotske frakture registrovane su kod 36 bolesnica koje su imale OP i RA (51,43%), prosečne starosti 72,22 (56-87) god., od kojih je 31 bolesnica (86,11%) lečena GK. Ukupan broj fraktura iznosio je 65, prosečno 1,8 (1-5) po bolesniku. Najčešće su bile zastupljene frakture pršljenova (ukupno 35), ručnog zgloba (ukupno 11) i kuka (ukupno 7).

Zastupljenost OP kod PM žena sa RA (20,35%) nije se razlikovala ($p>0,05$) od zastupljenosti OP kod zdravih PM, evropskih žena, koja prema zvaničnim podacima International Osteoporosis Foundation (IOF) iznosi oko 21%. Učestalost fraktura među bolesnicama sa OP i RA (51,43%) statistički je bila značajno veća ($p<0,05$) u odnosu na podatke IOF-a vezane za istu učestalost kod zdravih, evropskih PM žena sa OP (iznosi oko 46%). Podaci IOF ukazuju da su kod zdravih PM žena u Evropi najčešće frakture distalnog radijusa, kičmenih pršljenova i kuka, što se nije razlikovalo od rezultata dobijenih u našoj grupi PM žena obolelih od RA.

Zaključak: Osteoporoza se javlja kod svake pete PM žene, obolele od RA, ali i kod svake druge žene sa RA koja koristi GK. Osteoporotske frakture registrovane su kod svake druge žene sa OP među obolelim od RA, od kojih je preko 85% njih bilo na GK.

Nije bilo značajne razlike između učestalosti OP kod žena obolelih od RA i zdravih, evropskih PM žena, kao i u vrsti osteoporotskih fraktura. Međutim, registrovan je značajno veći broj žena sa OP i RA koje su zadobile osteoporotsku frakturu, u odnosu na učestalost fraktura kod zdravih PM žena sa OP u evropskoj populaciji, što je najverovatnije posledica ne samo hronične zapaljenske reumatske bolesti, već i glikokortikoidne terapije.

US 13

POREĐENJE EFEKTA TERAPIJSKE PRIMENE FIKSNE KOMBINACIJE PLAZME OBOGAĆENE TROMBOCITIMA I HIJALURONSKE KISELINE SA DVE RAZLIČITE VRSTE HIJALURONSKE KISELINE KOD PACIJENTA SA OSTEOARTRITISOM KOLENA (PROSPEKTIVNA, RANDOMIZOVANA, DVOSTRUKO SLEPA KONTROLISANA STUDIJA)

Branko Barać¹, Nemanja Damjanov¹, Ana Zeković¹

¹Institut za reumatologiju, Beograd, Srbija

Uvod: Patogeneza osteoartritisa je kompleksna i dovodi se u vezu sa smanjenom sposobnošću regeneracije hrskavice a sve zbog izostanka fiziološke vaskularizacije (1,2). Jedan od najčešće pogođenih zglobova je upravo zglob kolena (1). U terapiji osteoartritisa kolena do sada su korišćene mnoge farmakološke i ne farmakološke terapijske procedure (3,4). Intrartikularne injekcije hijaluronske kiseline su imale efekat na smanjenje tegoba i usporavnje progresije same bolesti ali nisu bile u mogućnosti da omoguće regeneraciju hrskavice (5,6). Biloška, regenerativna, minimalno invazivna terapija kao što je plazma obogaćena trombocitima je ispitivana u mnogim studijama (7,8). Plazma obogaćena trombocitima sa svojim faktorima rasta može stimulisati reparaciju hrskavice, normalizaciju viskoelasticiteta sinovijske tečnosti, smanjiti bol, poboljšati samu zglobnu funkciju i poboljšati kvalititet života (8,9).

Cilj: Cilj ove prospektivne, randomizovane, dvostruko slepe, kontrolisane studije bio je da se uporedi efekat fiksne kombinacije plazme obogaćene trombocitima i hijaluronske kiseline /Cellular matrix-CM) u odnosu na dva različita preparata natrijum hijaluronata, kod bolesnika sa osteoartritisom kolena koji ranije nisu bili lečeni inratartikularnim procedurama.

Materijal i metode: Studijom je obuhvaćeno 53 ispitanika, (90 kolena) podeljenih u 3 grupe. I grupa 19 ispitanika (30 kolena), lečenih CM, 3 injekcije CM (jedna injekcija na svake dve nedelje). II grupa 19 ispitanika (30 kolena), lečenih ne umreženim 2% natrijum hijaluronatom (Arthrovisc, AV), 3 injekcije AV (jedna injekcija nedeljno). III grupa 15 ispitanika (30 kolena), lečenih ne umreženim 2% natrijum hijaluronatom u kombinaciji sa manitolom (Ostenil plus), 3 injekcije (jedna injekcija nedeljno). Svim ispitanicima urađeni su VAS skala bola kao I upitnici WOMAC, KOOS i IKDC. Pored toga, ultrazvučno, merena im je debljina hrskavice /lateralno, trohlearno i medijalno/. Ispitanici su praćeni 12 meseci, vizite su bile 0,2,6 i 12 meseci nakon poslednje aplikacije. U studiju su uključeni ispitanici stariji od 30 a mlađi od 80 godina sa osteoartrozom kolena stepana od 1 do 3 po Kellgren-Lawrence skali.

Rezultati: Dobijena je statistički značajna razlika ($p < 0.05$) u CM grupi u poređenju sa AV i OP grupom u vrednostima VAS-a, WOMAC-a, KOOS-a i IKDC-a nakon dva meseca , iako je u svim grupama viđeno poboljšanje za navedene parametre. Visoko statistički značajna razlika ($p < 0.001$) dobijena je u CM grupi u poređenju sa AV i OP grupom za VAS, WOMAC, KOOS i IKDC nakon 6 meseci. U obe grupe lečenih hijaluronskom kiselinom viđeno je pogoršanje vrednostiza VAS, WOMAC, KOOS i IKDC skor u odnosu na vrednosti nakon dva meseca. U grupi lečenoj CM-om dokazana je stistički značajna poboljšanje ($p < 0.05$) u debljini hrskavice nakon 2 i nakon 6 meseci u medijalni i visoko statistički značajno poboljšanje u lateralnim segmentima hrskavice kolena.

Zaključak: Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da kombinovana terapija plazmom obogaćenom trombocitima I hijaluronskom kiselinom može predstavljati jednu od terapija izbora u lečenju osteoartritisa kolena.

Literatura:

1. Egloff C, Hugle T and Valderrabano V. *Biomechanics and pathomechanisms of osteoarthritis*. *Swiss Med Wkly* 2012;142: w13583.
2. Robinson DL, Kersh ME, Walsh NC, et al. *Mechanical properties of normal and osteoarthritic human articular cartilage*. *J Mech Behav Biomed Mater* 2016; 61:96–109.
3. Jevsevar DS, Brown GA, Jones DL, et al. *The American Academy of Orthopaedic Surgeons evidence-based guideline on: treatment of osteoarthritis of the knee (2nd edition)*. *J Bone Joint Surg Am* 2013; 95(20):1885–1886.
4. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. *OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through*. *Osteoarthr Cartil* 2010; 18(4): 476–499.
5. Richmond J, Hunter D, Irrgang J, et al. *American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on the treatment of osteoarthritis (OA) of the knee*. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92(4): 990–993.
6. Maricar N, Callaghan MJ, Felson DT, et al. *Predictors of response to intra-articular steroid injections in knee osteoarthritis – a systematic review*. *Rheumatology* 2013; 52(6): 1022–1032.
7. Pourcho AM, Smith J, Wisniewski SJ, et al. *Intraarticular platelet-rich plasma injection in the treatment of knee osteoarthritis: review and recommendations*. *Am J Phys Med Rehabil* 2014; 93(11): S108–S121.
8. Smyth NA, Murawski CD, Fortier LA, et al. *Plateletrich plasma in the pathologic processes of cartilage:review of basic science evidence*. *Arthroscopy* 2013;29(8): 1399–1409.
9. Tietze DC, Geissler K and Borchers J. *The effects of platelet-rich plasma in the treatment of large-joint osteoarthritis: a systematic review*. *Phys Sportsmed* 2014; 42(2): 27–37.

UČIMO NA ISKUSTVU
(prikazi slučajeve)

US 14.

EFIKASNOST PRIMENE TOCILIZUMABA ZA POSTIZANJE DUGOTRAJNE REMISIJE KOD ADOLESCENTKINJE SA TAKAYASU ARTERITISOM - PRIKAZ SLUČAJA

Dragana Lazarević¹, Jelena Vojinović^{1,2}

¹Klinika za dečije interne bolesti, KC Niš

²Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Uvod: Takayasu arteritis predstavlja vaskulitis velikih krvnih sudova, aorte i njenih glavnih grana, koji se retko javlja u dece. Postizanje dugotrajne remisije jeste važan terapijski cilj kako bi se sprečile ozbiljne kardiovaskularne komplikacije, međutim još uvek ne postoje standardizovane terapijske preporuke za lečenje ovih pacijenata.

Cilj rada: Prikaz slučaja šesnaestogodišnje adolescentkinje sa rezistentnim Takayasu arteritisom na standardne primenjene terapijske mere koja je tek nakon uvođenja tocilizumaba postigla dugotrajnu remisiju i mogla prekinuti upotrebu kortikosteroidne terapije.

Materijal i metodi rada: Retrospektivna analiza diferencijalno dijagnostičkog i terapijskog algoritma Takayasu arteritisa.

Rezultati: Adolescentkinja je usled pojave febrilnosti i kašlja ambulantno lečena antibioticima zbog upale pluća. Zbog održavanja popodnevnih subfebrilnosti, glavobolja i vrtoglavica hospitalizovana je na odeljenju pulmologije naše ustanove, ali kako je isključeno postojanje respiratorne infekcije ili tuberkuloze prevedena je na odeljenje imunologije i reumatologije. Sve vreme perzistiraju povišeni parametri inflamacije bez dokaza da se radi o infekciji (negativan prokalcitonin i bakteriološke kulture, virusološke analize, uključujući i atipične mikroorganizme). Mogućnost postojanja hematološkog oboljenja je isključena nakon konsultacije hematologa i punkcije kostne srži. Imunološka ispitivanja nisu pokazala postojanje imunodeficijencije ili autoimunih bolesti. Ispitivana u pravcu sarkoidoze (nulti stadijum), ali radiološki nalaz pluća bez ubedljivih elemenata i vrednosti ACE enzima negativni. Prednji očni segment, ultrazvučni pregled abdomena i srca uredni. Na terapiju nesteroidnim antireumatikom devojčica postaje afebrilna, ali i dalje održava povišene parametre inflamacije, žali se na umor i malaksalost. Nakon učinjenog PETSCAN-a postavljena je dijagnoza Takayasu arteritisa torakalne i abdominalne aorte. Uvedena u terapiju bolusima Methyl Prednisolona i padajućim dozama steroida i metotreksatom, nakon čega dolazi do delimičnog terapijskog odgovora. Šest meseci kasnije pokazuje steroidnu zavisnost uz stalno povišene parametre inflamacije, a magnetna rezonanca srca i velikih krvnih sudova ukazuje na još uvek prisutnu inflamaciju torakalne aorte, kada je doneta odluka da se u terapiju uvede tocilizumab. Nakon četiri meseca lečenja došlo je do povlačenja svih simptoma i normalizacije parametara inflamacije uz postepenu redukciju i prekid primene kortikosteroida.

Zaključak: U slučajevima prolongirane febrilnosti nejasne etiologije treba razmišljati i o retkim bolestima poput Takayasu arteritisa. Rano postavljena dijagnoza i pravovremeno lečenje mogu prevenirati ozbiljne sistemske komplikacije. Iako nedostaju standardne preporuke lečenja u dece, pokazali smo da primena tocilizumaba može dovesti do dugotrajne remisije Takayasu arteritisa u dečjem uzrastu.

US 15.

DIJAGNOZA I LEČENJE MALT LIMFOMA KOD PRIMARNOG SJOGRENOVOG SINDROMA - PRIKAZ BOLESNIKA

Novica Dimić², Dragan Krasić^{1,3}, Bojana Stamenković^{1,2}, Sonja Stojanović^{1,2}, Marina Vlajković^{1,4}, Ivan Petković^{1,5}, Dragan Dimić^{1,6}, Miljan Krstić^{1,7}, Nikola Živković^{1,7},

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu; ²Institut za lečenje i rehabilitaciju "Niška Banja"

³ Klinika za stomatologiju Niš, Maksilofacijalna hirurugija; ⁴ Klinički centar Niš, Centar za nuklearnu medicinu; ⁵ Klinički centar Niš, Klinika za onkologiju; ⁶ Klinički centar Niš, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma; ⁷ Klinički centar Niš, Centar za patologiju i patološku anatomiju

Uvod: MALT limfom je relativno čest ektranodalni tip limfoma koji se javlja kao komplikacija primarnog Sjogrenovog sindroma (pSS). pSS je hronična sistemska bolest koju karakteriše autoimuna inflamacija suznih i pljuvačnih žlezda, a najčešće kliničke manifestacije su kseroftalmija, kserostomija i uvećanje parotidnih žlezda.

Cilja rada: Cilj ovog rada je da se prikaže put do postavljanja dijagnoze i jedan od modaliteta lečenja MALT limfoma udruženog sa pSS kod mlađeg muškarca.

Metode, rezultati i prikaz slučaja: Muškarac star 36 godina sa rekurentnim otokom u nivou parotidnih žlezda, kseroftalmijom i kserostomijom je podvrgnut multidisciplinarnom sagledavanju (maksilofacijalni hirurug, reumatolog, specijalista nuklearne medicine, imunolog, patolog, endokrinolog) uz odgovarajuće dopunske dijagnostičke metode (opšte laboratorijske analize, imunološku obradu, NMR vrata, ciljanu biopsiju, scintigrafiju pljuvačnih žlezda, patohiostološku analizu). Nakon kliničkog sagledavanja i dobijanja rezultata dopunskih analiza (ključna uloga PH nalaza) zaključeno je da se radi o MALT limfomu koji je nastao na terenu pSS što upućuje bolenika na dalje sagledavanje i lečenje od strane reumatologa i onkologa. Nakon primene 6 ciklusa hemioterapije po CVP protokolu procenjivan je terapijski odgovor sa reumatološkog i onkološkog aspekta.

Diskusija i zaključak: Bolesnici sa pSS imaju veću incidencu i veći rizik za razvoj MALT limfoma u odnosu na opštu populaciju. Pravovremeno kliničko prepoznavanje uz adekvatnu dijagnostiku i multidisciplinarni pristup omogućavaju bolju prognozu i ishod bolesti.

Ključne reči: *Primarni Sjogrenov sindrom, MALT limfom, diferencijalna dijagnoza, patohistološki nalaz, lečenje*

US 16.

UPORNA GLAVOBOLJA: NEUROLUPUS I/ILI INTRAKRANIJALNA INFEKCIJA-PRIKAZ SLUČAJA

Dragana Petrović, Predrag Ostojić

Institut za reumatologiju, Beograd, Medicinski fakultet u Beogradu

Uvod: Intrakranijalni aspergilom je oportunistička infekcija, visoke stope smrtnosti. Nove neurološke manifestacije kod imunokompromitovanih bolesnika treba da pobude sumnju na infekciju centralnog nervnog sistema.

Prikaz slučaja: Bolesnica, rođena je 1962. godine, razbolela se početkom 2014. godine. Zbog poliartritisisa je lečena Metotrexatom i Pronisonom. Jula 2014. godine je u Institutu za reumatologiju (IR) zaključeno da boluje od sistemske skleroze (SSc) sa artritisima (sklerodaktilija, Rej-

noov fenomen, kapilaroskopski nalaz, pozitivna AntiTopo I At) bez zahvatanja visceralnih organa i nastavljena dotadašnja terapija. U martu 2015. godine je dijagnoza preinačena u sistemski eritemski lupus (SEL) (artritis, kožni raš, +tANA, +AntiDNK, +AntiSm, snižene komponente komplementa, leukopenija sa limfocitopenijom). Započeta je terapija srednjim dozama GK uz hidroksihlorokvin. Od aprila 2015. godine ima čeone glavobolje, MR endokranijuma pokazao mikroangiopatske promene i zadebljanje sluznice desnog maksilarnog sinusa. Zbog neurolupusa je započeta pulsna terapija ciklofosamidom (CyP), kumulativna doza 5 grama. Oktobra 2015. godine je hospitalno lečena u IR kada se žalila na svakodnevno jake čeone i temene glavobolje koje ne prolaze na nesteroidne antireumatike. U objektivnom nalazu desni bulbus posttraumatski deformisan i blaga sklerodaktilija, ostali nalaz uredan. Zaključeno je da se kod bolesnice radi o sindromu preklapanja dve sistemske bolesti SEL i SSc i da nema znakova aktivnosti osnovne bolesti, pre svega neurolupusa, a što je i potvrđeno MR-om endokranijuma (19.10.2015.) gde se uočavaju fokalna promena u frontalnom režnju otvorene etiologije, zadebljana sluznica desnog maksilarnog sinusa i etmoidalnih ćelija i supratentorijalno mikroangiopatske promene. Na Klinici za neurohurgiju KCS-e je 2.12.2015. učinjena frontobazalna kraniotomija i ekstirpacija celokupne tumorske mase koja je infiltrirala duru mater i propagirala prema lamini cribrosi i etmoidu. PH nalaz je ukazao na granulomatozni meningitis gljivične etiologije. 29.12.2015. je endoskopski operisan desni maksilarni sinus, a 27.04.2016. desni maksilarni i etmoidni sinusi (izolovani *Pseudomonas aeruginosa* i *Aspergillus*). Primenjene su antibiotska i antigljivična terapija (Itrakonazol a potom i Voriconazol). Ponavljene MR-e endokranijuma svakih 6 meseci su pokazivale regresiju promena u odnosu na prethodni nalaz uz stalno prisutna mestimična zadebljanja tvrde moždane opne prema frontalnim i etmoidalnim sinusima, odakle je infekcija i nastala uz nepromenjene mikroangiopatske promene. Kontinuirana terapija od strane reumatologa je puna doza antimalarika, 10 mg Pronisona, Nifedipin uz suplementaciju Vitamina D i E.

Zaključak: Infekcije su jedan od vodećih uzroka smrtnosti kod obolelih od SLE. Izmenjen celularni i humoralni odgovor u osnovi same bolesti su predisponirajući faktori, dok su velike doze GK i/ili CyP dobro poznati faktori rizika za infekciju. Od gljivičnih infekcija CNS-a najčešći uzročnici su *Aspergillus* i *Cryptococcus*. Kliničke manifestacije zavise od lokalizacije, a najčešće su glavobolje, neurološki deficiti i konvulzije. Kako ove manifestacije mogu biti i prezentacija neurolupusa, vaskulitisa CNS-a i tumora, neretko se može prevideti infekcija. *Aspergillus* nema specifičnu radiološku sliku, a najčešći put širenja je iz maksilarnog sinusa, kao što je slučaj kod naše bolesnice. Rana dijagnoza i terapija su ključ uspešnog lečenja.

Ključne reči: *Aspergillus*, Centralni nervni sistem

Literatura:

1. Danza A, Ruiz-Irasstorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus* 2013;22(12):1286-94
2. Morgand M et al. Chronic invasive *Aspergillus* sinusitis and otitis with meningeal extension successfully treated with voriconazole. *Antimicrob Agenst Chemother* 2015;59:7857-61
3. Feldman CH et al. Serious Infections among Adult Medicaid Beneficiaries with Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015 June; 67(6): 1577–1585

US 17.

PSORIJAZIFORMNA ERUPCIJA KAO NEŽELJENO DEJSTVO ETANERCEPTA-PRIKAZ BOLESNIKA

Mirjana Veselinović¹, Aleksandra Tomić-Lučić¹, Vesna Miličić², Ana Ravić Nikolić²

¹Fakultet medicinskih nauka, Katedra za internu medicinu; ²Fakultet medicinskih nauka, Katedra za dermatovenerologiju

Uvod: Tumor nekrosis factor (TNF) inhibitori se koriste u terapiji inflamatornih oboljenja poput artritisa, ankilozirajućeg spondilitisa, psorijaze i inflamatornih bolesti creva. Jedna od neželjenih reakcija ovih lekova je pojava psorijaziformne erupcije koja se označava kao paradoksalna psorijaza.

Cilj rada je prikaz pacijentkinje sa reumatoidnim artritisom kod koje se ispoljila retka neželjena reakcija na terapiju TNF inhibitora.

Materijal i metode: Pacijentkinja stara 47 godina, 10 godina boluje od reumatoidnog artritisa, unazad 2 godine na biološkoj terapiji, lečena adalimumabom a zatim etanerceptom. Promene na koži su se javile 6 meseci nakon uvođenja etanercepta 50mg jednom nedeljno, u početku u vidu diseminovanih gnojanica, a kasnije su se javili pečati koji su se perutali. Navedena terapija obustavljena, nastavljena terapija metotreksatom a pacijentkinja upućena na hospitalizaciju u Centar za dermatologiju KC Kragujevac radi kliničke evaluacije. Klinički, diseminovani eritematozni plakovi manjih dimenzija sa beličastom neadherentnom skvamom na koži trupa i ekstremiteta, najizraženije lumbosakralno. U frontoparijetalnom delu kapilicijuma prisutan eritem, prekriven izraženom beličastom skvamom sa lako proređenom dlakom. U laboratoriji, kompletna krvna slika sa leukocitarnom formulom u granicama referentnih vrednosti, sedimentacija eritrocita neznatno ubrzana, reuma faktor pozitivan, ostale imunološke i virusološke analize negativne. Biohemijske analize i nalaz urina su u granicama referentnih vrednosti. U histopatološkom nalazu uočava se hiperkeratoza, parakeratoza sa fokusima akumulacije neutrofila, spongioza sa egzocitozom, izduženje epidermalnih prečki kao i umeren zapaljenski infiltrat sastavljen od limfocita i plazmocita u papilarnom dermu. U terapiji, UVB fototerapija 3 puta nedeljno kao i topikalni kortikosteroidi i emolijenti. Promene na koži su u potpunosti regredirale, a u terapiji reumatoidnog artritisa uveden tocilizumab.

Zaključak: Pojava psorijaziformne erupcije tokom primene TNF inhibitora se opisuje u literaturi sa incidencom od 1-5%. Etiologija je nejasna mada se smatra da je u osnovi poremećeni balans citokinske produkcije. Kod naše pacijentkinje se psorijaziformna erupcija javila nakon uvođenja etanercepta mada je pre toga više od godinu dana lečena adalimumabom koji je takođe TNF inhibitor.

POSTERI (P)

P01.

PREVOD, TRANSKULTURNA ADAPTACIJA I PSIHOMETRIJSKO TESTIRANJE SRPSKE VERZIJE UPITNIKA ZA ISPITIVANJE KVALITETA ŽIVOTA BOLESNIKA SA ANKILOZIRAJUĆIM SPONDILITISOM- ANKYLOSING SPONDYLITIS QUALITY OF LIFE (ASQoL) QUESTIONNAIRE

Mirjana I. Zlatkovic-Svenda^{1,2}, Marija M. Radak-Perovic¹, Jelena Milicevic³, Roksanda M. Stojanovic¹, Biljana Lazovic⁴, Predrag Ostojic¹, Jeanette Wilburn⁵, Stephen McKenna⁶

¹Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

²Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu

³Kliničko-bolnički centar Užice, Opšta bolnica Požega

⁴Kliničko-bolnički centar Zemun, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija

⁵Galen Research Ltd, Manchester, United Kingdom

⁶School of Health Sciences, University of Manchester, Oxford Road, Manchester M13 9PL, United Kingdom

Cilj rada: Prevod, transkulturalna adaptacija i psihometrijsko testiranje srpske verzije Upitnika za ispitivanje kvaliteta života bolesnika sa ankilozirajućim spondilitisom (Ankylosing Spondylitis Quality of Life) -ASQoL.

Materijal i metode: PRVU FAZU čini prevod u dve prevodilačke grupe: prva je bilingvalna (osobe čiji je maternji jezik srpski, a odlično poznaju i engleski jezik) koja je obavila inicijalni prevod ASQoL; drugu čine osobe nižeg i srednjeg obrazovnog nivoa koje su prevod izmenile u skladu sa svojim razumevanjem. DRUGA FAZA obuhvata kognitivni intervju sa osobama obolelim od AS. TREĆU FAZU čini psihometrijska evaluacija upitnika odredjivanjem unutrašnje konzistencije, reproducibilnosti, konvergentnog validiteta i validiteta u odnosu na prethodno formirane grupe. Konvergentni validitet je određen korelacijama između ASQoL i skorova NHP (Nottingham Health Profile). Grupni validitet određen je sposobnošću ASQoL da razlikuje grupe bolesnika podeljene u odnosu na opšte zdravstveno stanje i težinu bolesti. Korišćeni su neparametarski testovi za nezavisne uzorke (Mann-Whitney U test za dve grupe, odnosno Kruskal-Wallis analiza varijanse za tri ili više grupa). Unutrašnja konzistencija je određena Cronbach alpha koeficijentom. Reproducibilnost je određena Spearman-ovim testom.

Rezultati: Nakon uspešno obavljenog prevoda, kognitivni intervju faze dva sproveden je na 10 osoba sa AS (50% muškarci), starosti 38,4 (8,8) godina. Nekoliko pacijenata nije razumelo određene pojmove (na primer "hronično" ili "frustrirano" i stoga su oni izmenjeni u duhu srpskog jezika- "stalno" i "nezadovoljno"). Srpska verzija ASQoL je procenjena kao relevantna, jasna i laka za popunjavanje. Psihometrijska evaluacija faze tri sprovedena je na 60 bolesnika (70% muškarci), starosti 37,9 (11,1) godina. Cronbach's alpha koeficijent za ASQoL bio je 0.95 u Vremenu1 and 0.91 u Vremenu2, ukazujući na dobru unutrašnju konzistentnost. Test-retest je takođe bio dobar, sa koeficijentom korelacije od 0.84. Što se tiče konvergentnog validiteta, najviše korelacije zabeležene su između ASQoL i skale bola ($r=0.79$), odnosno ASQoL i skale emocionalnih reakcija ($r=0.78$). ASQoL je takođe visoko korelisao sa skalom Fizičke pokretljivosti ($r=0.77$), kao i sa Energetskom skalom ($r=0.75$), ukazujući na značajan uticaj ovih faktora na kvalitet života kod bolesnika sa AS. Sposobnost srpske verzije ASQoL da prepozna značajne razlike pokazana je različitim ASQoL skorovima u odnosu na opšte zdravstveno stanje bolesnika ($p<0.05$), kao i u odnosu na težinu bolesti ($p<0.05$). Nisu uočene značajne razlike u ASQoL skorovima između muškaraca i žena, odnosno između starijih i mlađih bolesnika ($p=0.41$; $p=0.16$).

Zaključak: Nakon uspešno obavljenog prevoda i transkulturne adaptacije, srpska verzija ASQoL pokazala je dobra psihometrijska svojstva i dokazala se validnom i pouzdanom merom za određivanje kvaliteta života kod bolesnika sa AS.

P02.

EFIKASNOST LEKA ACTEMRA MERENA DAS 28 INDEKSOM KOD OBOLELIH OD REUMATOIDNOG ARTRITISA U PRVIH ŠEST MESECI PO UVOĐENJU

Jelena Čolić¹, Slađana Živojinović¹, Tatjana Ilić², Biljana Erdeljan³, Jovan Nedovic⁴, Ksenija Božić⁵, Mirjana Veselinović⁶

¹Institut za reumatologiju Beograd, ²Klinički centar Vojvodine Novi Sad, ³Specijalna bolnica za reumatske bolesti „Novi Sad“, ⁴Institut za lečenje i rehabilitaciju Niška Banja, ⁵Vojnomedicinska Akademija Beograd, ⁶Klinički centar Kragujevac

Cilj: Evaluacija efektivnosti Actemre pomoću pokazatelja aktivnosti bolesti DAS28 indeksom praćenjem pacijenata na početku lečenja, nakon 12. i 24. nedelje po uključivanju terapije.

Metode: Retrospektivna longitudinalna studija. Uključujući kriterijumi: oba pola, stariji od 18 godina koji ispunjavaju kriterijume ACR 1987 za postavljanje dijagnoze reumatoidnog artritisa, potpisan informisani pristanak, lečeni ikada lekom Actemra. Iz medicinskih dokumentacija u periodu od februara 2018. do aprila 2018. godine prikupljeni su podaci o aktivnosti bolesti izraženom DAS 28 indeksom kod pacijentima koji su ikada u periodu od 8 godina (januar 2010 do januara 2018) lečeni Actemrom u Institutu za reumatologiju, Vojnomedicinskoj akademiji, Institutu Niška Banja, Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti Novi Sad, Kliničkom centru Vojvodine i Kliničkom centru Kragujevac. Radjena je opšta deskriptivna statistika, procena normalnosti ispitivana je Skewnes I Kurtosis i box plot-om; razlike u tačkama praćenja kroz vreme ANOV-om ponovljenih merenja odnosno Friedmanovim test. Razlike između tačaka praćenja T test-om za zavisne uzorke odnosno Wilcoxonov testom ekvivalentnih parova. Analiza je radjena u programu SPSS 17.

Rezultati: U uzorku od 160 pacijenata dominira ženski pol (n=134, 83,8%). Prosečna starost ispitanika u tački ispitivamnja je 53,1±13,0. ksLMTB je kao prva terapija prisutna kod 19,5% (n=30), kao druga kod 38,3% (n=59) dok je kao treća prisutna kod 42,2% (n=65) ispitanika. Medijana vremena od prvog ksLMTB do uvođenja biološkog leka uopšte iznosi 6 godina (1-27) dok je do Actemre medijana 2 godine (0.5-10). Kod 59,4% ispitanika Actemra je uvedena kao prvi lek (n=95), kao drugi kod 30% (n=48) a kao treći kod 10,6% (n=17) ispitanika. Kombinovana terapija sa nekim ksLMBT je prisutna kod 52,3% (n=81). Kombinaciju sa Metotrexatom imalo je 36,8% (n=57) pacijenata, čija je prosečna doza iznosila 14,6±4,2 mg. Prosečna vrednost DAS28 indeksa na uključivanju bila je u zoni visoke aktivnosti bolesti (5,64±1,06), nakon 12. nedelja u zoni niske aktivnosti (3,06±1,04), a nakon 24 nedelje težila je remisiji (2,66±0,94), trend opadanja aktivnosti bolesti kroz vreme je bio visoko statistički značajan (p<0,001). Između svih tačaka praćenja u medjuanalizi pokazano je visoko statistički značajno sniženje aktivnosti p<0,001. Vrednost sedimentacije (SE) na uključivanju je bila 30 (5-111), nakon 12. nedelja 5 (2-48) i nakon 24. nedelje 5 (0-40) (p<0,001). Između svih tačaka praćenja utvrđeno je značajno sniženje vrednosti SE p<0,001. Kortikosteroide pre početka Actemre primalo je 80,3% pacijenata a na kraju studije 39,3%.

Zaključak: Po uvođenju Actemre beleži se značajna redukcija aktivnosti bolesti merena DAS 28 indeksom u šestomesečnom periodu praćenja.

P 03.**ISKUSTVA CRNE GORE O EFIKASNOSTI I SIGURNOSTI KORIŠĆENJA TOCILUZUMABA U LIJEČENJU REUMATOIDNOG ARTRITISA**

Nataša Miketić, Ana Bulatović, Rifat Međedović, Svetlana Aligrudić, Koviljka Kažić, Elvira Strujić, Milan Bogojević
Klinički centar Crne Gore

Uvod: Efikasnost i sigurnost tocilizumaba su dokazane u više studija. Tocilizumab predstavlja monoklonsko humanizovano antitijelo koji se primjenjuje u stacionarnim ustanovama. U Crnoj Gori lijek je aplikuje samo u Dnevnoj bolnici Reumatologije Kliničkog centra Crne Gore.

Metode: Retrospektivnom studijom smo analizirali podatke svih pacijenata oboljelih od reumatoidnog artritisa koji su na terapiji Tocilizumabom za period od 01. jula 2016. godine do 01. jul 2018. godine. Analiziranjem izmjerenih vrijednosti DAS28 score na pri uključanju terapije i posljednjim vrijednostima DAS28 u tom periodu, procjenjivali smo efikasnost lijeka. Sigurnost lijeka smo procjenjivali na osnovu broja prijavljenih neželjenih reakcija u tom periodu.

Rezultati: Prema dostupnim podacima iz izvještaja Dnevne reumatološke bolnice u periodu od dvije godine, na terapiji Tocilizumabom je 66 pacijenata. Dva od tih pacijenata imaju sindroma preklapanja, jedan sa sistemskom sklerozom, jedan sa primarnom bilijarnom cirozom. Od toga 55 (83.3%) sužene i 11 (16.7%) muškarca. Prosječna starost pacijenata je 55.2 godine, pri čemu najmlađi pacijent ima 21 godine, dok je najstariji 80godine. Prosječno trajanje bolesti je oko 12 godina. Dok je prosječna dužina trajanja uzimanja Tocilizumaba 3.31 godine. Na mono terapiji tocilizumabom je 27 pacijenata, dok je 39 pacijenata na kombinovanoj terapiji sa nekim od hemijski modifikujućih lijekova. Od tih pacijenata 29 je na kombinovanoj terapiji MTX i TCZ, 6 pacijenata sa kombinovanoj terapiji MTX i kortikosteroida, po jedan pacijent na kombinovanoj terapiji TCZ +MTX+SLZ, TCZ+MTX+antimalarik, 2 pacijenata na terapiji hidroksihlorokvina i tocilizumabom. Prethodno biološku terapiju je uzimalo 18 pacijenata, 12 etanerept i 6 rituksimab. Pri uvođenju terapiju srednja vrijednosti DAS28 skora je iznosila 5.36, dok je na posljednoj aplikaciji prosječna vrijednost iznosila 2.34. Vrijeme postizanja remisije se kretalo od 4 do 20 mjeseci. Petnaest pacijenata više ne prima tocilizumab jer su stanju kliničke i laboratorijske remisije.

Neželjene reakcije u vidu povišenih transaminaza imalo je 11 pacijenata, dislipidemije 30, patološki sedimentu u urinu 20, leukopeniju 15, infekcije gornjeg respiratornog trakta je imalo 9 pacijenata, 2 pacijenata je imalo pneumoniju, 2 pacijenata su imali herpes zoster infekciju.

Zaključak: Na osnovu dobijenih podataka možemo zaključiti da je efikasnost lijeka dobra. Sve neželjene reakcije su bile lakšeg oblika i nijesu zahtijevale hospitalizaciju.

P04.

IMUNOMODULATORNI IN VITRO EFEKTI ALFACALCIDOLA, I METILPREDNIZOLONA U KULTURAMA MONONUKLEARNIH ČELIJA PERIFERNE KRVI PACIJENATA SA AKTIVNIM REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Tatjana Živanović-Radnić¹, Mirjana Šefik-Bukilica^{1,2}, Katarina Simić-Pašalić¹, Nemanja Damjanov^{1,2}, Jelena Vojinović³

¹*Institut za reumatologiju, Beograd, Srbija*

²*Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu, Srbija*

³*Medicinski Fakultet, Univerzitet u Nišu, Srbija*

Uvod: Hormon D i njegovi analozi imaju potencijalno imunomodulatorno dejstvo kod bolesnika koji boluju od imunoinflamatornih bolesti. Međutim, jos uvek nije dovoljno ispitan potencijalni imunosupresivni efekat ovog hormona, kada se koristi u kombinaciji sa glikokortikoidima, iako se ovi agensi obično koriste zajedno.

Ciljevi: Ispitivanje imunomodulatornih in vitro efekata vitamin D analoga, alfacalcidola, i metilprednizolona u kulturama mononuklearnih ćelija periferne krvi (PBMC) pacijenata sa aktivnim reumatoidnim artritisom (RA). Takodje, ispitivanje potencijalnog imunosupresivnog efekta kotretmana alfacalcidola sa metilprednizolonom.

Metode: U ispitivanje je, uključeno 16 RA pacijenata, oba pola, prosečne starosti 53.78 ± 12.01 sa aktivnom bolešću (DAS 28 (SE) >3.2 , uprkos terapiji lekovima koji menjaju tok bolesti -LMTB) tokom najmanje mesec dana. Pacijentima su iz krvi izolovane mononuklearne ćelije periferne krvi (PBMC) i uspostavljena je kultura ćelija u sterilnim uslovima. Ćelije su stimulisane PMA / Ionomycinom i kultivisane 48 sati na $37^{\circ}C$, 5% CO₂ u medijumu sa ili bez suplementacije. Ispitani su in vitro efekti suplementacije alfacalcidolom (koncentracija 10 nM), kalcitriolom (koncentracija 10 nM), metilprednizolonom (koncentracija 400 nM) i kotretmana sa alfacalcidolom / metilprednizolonom na stimulisanu produkciju citokina (IL-6, IL-17, IL-21, TNF- α , IL-4, IL-10, TGF- β i IFN- γ) u kulturi ćelija. Koncentracija citokina je određivana u supernatantu ćelijske kulture standardnom ELISA metodom.

Rezultati: In vitro suplementacija alfacalcidolom smanjuje produkciju proinflamatornih citokina IL-17 (p = 0,001), IL-21 (p = 0,001), TNF- α (p = 0,002) i IL-6 (p = 0,4) i indukuje intenzivniju produkciju antiinflamatornih citokina IL-4 (p <0,0001), IFN- γ (p = 0,05), TGF- β (p <0,0001) i IL-10 (p = 0,09), u kulturi PBMC pacijenata sa aktivnim RA. Nije bilo značajne razlike između efekata alfacalcidola i kalcitriola, osim smanjene proizvodnje TGF- β (p = 0.535) nakon suplementacije kalcitriolom. Suplementacija metilprednizolonom dovodi do značajnog smanjenja produkcije IL-6 (p = 0,002), IL-17 (p = 0,0001), TNF- α (p = 0,0001) i IL-4 (p = 0,017), dok povećanje produkcije IL-21, IL-10, IFN- γ nije dostiglo statističku značajnost. Kotretman sa alfacalcidolom i metilprednizolonom dovodi do dodatnog, jos značajnijeg smanjenja IL-17 (p = 0,0001) i TNF- α (p <0,0001) u PBMC-u pacijenata sa aktivnom bolesti.

Zaključci: Alfacalcidol, in vitro, pokazuje značajne imunomodulatorne efekte u smislu specifične inhibicije proizvodnje Th1-citokina, dok je Th2 ćelijski odgovor stimulisan - "Th2 switch". Naši rezultati pokazuju da alfacalcidol u kombinaciji sa metilprednizolonom ima značajne aditivne efekte na glikokortikoidima posredovanu inhibiciju proizvodnje citokina Th1 ćelijskog kompartmana. Ovi nalazi ukazuju na potencijalnu upotrebu alfacalcidola kao imunosupresivnog agensa, za Th1, ali ne i Th2, imunski odgovor, kada se kombinuje sa kortikosteroidima.

P 05.

PREDIKTORI LOŠE PRIVRŽENOSTI TERAPIJI KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Sladana Živojinović¹, Jovan Nedović²; Tanja Janković³ i Nemanja Damjanov¹

¹Institut za reumatologiju, Beograd; ²Institut za lečenje i rehabilitaciju "Niška Banja",

³Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Novi Sad

Uvod: Privrženost terapiji lekovima koji menjaju tok bolesti (BML) kod bolesnika sa RA, je prepoznato kao jedan od problema i značajan faktor u dostizanju cilja lečenja

Prema dosadašnjim podacima iz literature nisu potvrđeni prediktori neadherencije na BML, kao ni instrumenti koji bi pomogli u otkrivanju potencijalnih prediktora.

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja je bio da otkrije udruženost ispitivanih demografskih i kliničkih karakteristika pacijenata sa neadherencijom na BML, da utvrdi stepen povezanosti pojedinih faktora sa neadherencijom na BML, kao i da identifikuje nezavisne pokazatelje neadherencije na BML.

Metode: U istraživanje je uključeno 195 bolesnika sa dijagnozom RA (prema zvaničnim ACR kriterijumima), koji su u periodu od marta do juna 2017. lečeni u jednom od tri referentna centra u Srbiji. Kriterijumi za uključivanje u studiju su bili: potpisana saglasnost za učešće u ispitivanju, starost ≥ 18 godina, primena jednog ili više BML najmanje u trajanju ≥ 1 mesec, popunjen upitnik sa demografskim i kliničkim podacima. Korišćeni instrument u istraživanju je upitnik za bolesnike koji je sadržao: demografske podatke- starost, pol, zaposlenost, stepen stručne spremlje i bračno stanje; kliničke karakteristike- dužina trajanja bolesti, prisustvo komorbiditeta, pridruženi biološki lek, VAS bola; 6 pitanja koja se odnose na adherenciju na terapiju, sa gradiranim ponuđenim odgovorima: nikad, retko, često i veoma često/skoro uvek.

Statistička obrada je podrazumevala Studentov t-test za nezavisne uzorke, Chi kvadrat test i logistički regresioni modeli su korišćeni za analizu podataka (SPSS).

Rezultati: Studijska populacija je bila pretežno ženskog pola (88%), a prosečna trenutna starost je 57.4 ± 11.2 godina, dok je prosečna dužina trajanja RA iznosila 9 godina. Samo jedna četvrtina (25%) bolesnika je bila zaposlena, od ostalih, većinu uzorka su činili penzioneri (48%) i 26% nezaposleni. 77% ispitanika je živelo u bračnoj zajednici. Većini pacijenta je bio propisan Methotrexat (77%), od ostalih lekova, 13% je koristilo Resochin i 18% Prednizon. Približno 20% bolesnika je primalo i biološki lek. Polovina bolesnika (50%) je procenilo da ima jake bolove na vizuelno analognoj skali (VAS >5). Većina bolesnika je pored RA imalo i druge hronične bolesti-komorbiditete (80%). Na osnovu skorovanih odgovora na 6 pitanja iz upitnika o privrženosti terapiji 89.7% bolesnika je procenjeno da se pridržava propisane terapije, dok je 11.3% bolesnika bilo neadherentno. Urađena je analiza demografskih i kliničkih karakteristika u podgrupama: adherentni i neadherentni bolesnici. Nije bilo statistički značajnih razlika u kliničkim i demografskim faktorima među grupama, osim za zaposlenost i istovremenu upotrebu biološke terapije. Približno jedna trećina neadherentnih bolesnika (33.3%) je primalo i biološki lek, dok je samo 19% adherentnih bolesnika koristilo i biološki lek. Bilo je znatno više zaposlenih u grupi neadherentnih 29%. Prema rezultatima univarijantne regresione analize sledeći faktori su značajno povezani sa neadherencijom: zaposlenost (OR=2.277, p=0.049) i istovremena upotreba biološkog leka (OR=2.312; p = 0.002). Konačno, u multivarijantnom regresijskom modelu istovremena upotreba biološke terapije (OR =2.067; p =0,017) ostala je statistički značajna i identifikovana je kao nezavisni prediktor nepridržavanja propisanoj BML terapiji.

Zaključak: Rezultati našeg istraživanja su pokazali da oko 10% bolesnika sa RA se ne pridržava propisane terapije. Istovremena upotreba biološkog leka i zaposlenost su nezavisni prediktori neadekvatnog pridržavanja propisanoj terapiji.

P 06.

UTICAJ KONKOMITANTNE TERAPIJE NA SIMPTOM MUČNINE KOD PACIJENATA KOJI SU PREVEDENI SA ORALNE NA PARENTERALNU TERAPIJU METOTREKSATOM

Ivan R. Jeremić¹, Marija Atanasković¹, Nemanja Damjanov^{1,2}

¹Institut za reumatologiju, Beograd, ²Medicinski fakultet, Beograd

Uvod: Korišćenje oralnog ili parenteralnog oblika metotreksata (MTX) često izaziva mučninu. Ovaj neželjeni događaj je najčešće ispitivan u kontekstu istovremenog korišćenja MTX sa nesteroidnim antiinflamatornim lekovima i lekovima koji modifikuju tok bolesti.

Cilj: Procena simptoma mučnine koju izaziva MTX u oralnom ili parenteralnom obliku kada se koristi sa različitim lekovima.

Metode: Ispitano je 45 pacijenata kojima je započeto korišćenje ampula MTX za intramuskularno davanje pošto su imali gastrointestinalne tegobe prilikom korišćenja oralnog oblika leka. Uzeta je anamneza o lekovima koji su redovno korišćeni tokom 8 nedelja pre ispitivanja i tokom 4 nedelje praćenja ispitanika. Ispitali smo simptom mučnine nakon 4 nedelje parenteralne terapije MTX. Program "Drug interaction checker" (<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>) je korišćen za procenu mogućih interakcija između MTX i konkomitantne terapije.

Rezultati: Pacijenti su podeljeni u dve grupe: u grupu bez mogućih interakcija sa MTX i u grupu sa najmanje jednom mogućom interakcijom, a posmatrani su u dva perioda: pre i posle korišćenja parenteralne forme leka. Kada se uporede grupe bez i sa najmanje jednom mogućom interakcijom nije bilo razlike po pitanju starosti pacijenata, trajanja prethodne oralne terapije MTX, doze oralne forme MTX ili doze intramuskularne forme ni tokom trajanja oralne niti tokom trajanja parenteralne terapije. Najveći deo pacijenata je imao jednu moguću interakciju sa MTX (23/45 – 51.1%), najčešće u kontekstu istovremenog korišćenja inhibitora protonске pumpe (17/23 - 73.9%). Vizuelno analogna skala (VAS) za nivo mučnine prilikom korišćenja oralne forme MTX nije se razlikovala između grupa koje su bez i sa registrovanom najmanje jednom mogućom interakcijom (60.57mm vs 68.74mm, $p = 0.57$). Ova skala je bila značajno različita nakon 4 nedelje korišćenja parenteralne forme (2.86mm vs 18.34mm, $p < 0.001$). Postojala je neznačajna pozitivna povezanost VAS skale mučnine sa brojem mogućih interakcija nakon 4 nedelje korišćenja parenteralnog MTX ($r = +0.715$, $p = 0.64$).

Zaključak: Kod ispitanika koji su prevedeni na parenteralnu formu MTX, simptom mučnine je bio značajno manje izražen ukoliko nisu lečeni konkomitantnom terapijom koja bi mogla biti povezana sa mogućim interakcijama.

Literatura:

1. Patil P, Parker AR, Rawcliffe C et al. Methotrexate-induced nausea and vomiting in adolescent and young adult patients. *Clin Rheumatol* 2014; 33(3): 403-407.

2. Goodman SM, Cronstein BN, Bykerk VP. Outcomes Related to Methotrexate Dose and Route of Administration in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33(2): 272-278.

P 07.

SIMPTOM MUČNINE KOD PACIJENATA SA INFLAMATORNIM ARTRITISIMA NAKON PROMENE NAČINA PRIMENE METOTREKSATA*Marija Atanaskovic¹, Ivan Jeremic¹, Nemanja Damjanov^{1,2}**¹Institut za reumatologiju, ²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija*

Uvod: Mučnina, kao najčešći neželjeni efekat primene metotreksata (MTX), može imati veliki uticaj na adherenciju za lek, a samim tim i na efektivnost lečenja bolesnika sa inflamatornim artritisa. U slučaju da postoji mučnina kod primene MTX, većina reumatologa preporučuje promenu načina primene leka (oralni u parenteralni oblik), iako postoje nekonzistentni podaci o efektivnosti ovakvog pristupa.

Cilj rada: Ispitati da li postoji promena u učestalosti i intenzitetu mučnine na metotrexat, nakon promene načina primene leka, oralni u intramuskularni oblik primene.

Materijal i metode: Istraživanje je sprovedeno kao studija preseka i obuhvatilo je 48 konsekutivnih bolesnika sa inflamatornim artritisa, kod kojih je zamenjen način primene MTX, iz oralnog u intramuskularni oblik. Studija je sprovedena u Dnevnoj bolnici Instituta za reumatologiju u Beogradu, u trajanju od 12 nedelja. Kao instrument merenja korišćen je upitnik koji je sadržao pitanja o prisutvu i intenzitetu mučnine (meren vizuelno-analognom skalom - VAS, 0-100) i vremenu javljanja mučnine u odnosu na primenu leka. Podaci o bolesnicima, uključujući pol, starost, dijagnozu i vreme postavljanja iste, doze MTX dobijeni su iz istorija bolesti.

Rezultati: U analizu je uključeno 45 bolesnika (39 žena i 6 muškaraca), prosečne starosti 57.3 ± 10.2 godine (30-79), 38 sa dijagnozom reumatoidnog artritisa i 7 sa psorijaznim artritisa. Prosečno trajanje korišćenja oralnog MTX je bilo 4.9 ± 4.3 godine. Svi bolesnici su dobijali suplementaciju folnom kiselinom u dozi 5mg/nedeljno. Učestalost mučnine je bila značajno niža nakon promene načina primene MTX, sa oralnog u intramuskularni (88.9% prema 40%, $p < 0.001$), a postojala je i značajna redukcija u intenzitetu mučnine (67.5 prema 15.9, $p < 0.001$). Nije bilo statistički značajne razlike u dozi MTX između onih koji su oralno, odnosno intramuskularno dobijali lek ($p = 0.08$). Bolesnici sa mučninom na oralni oblik MTX su bili mlađi u odnosu na one koji nisu imali mučninu ($p = 0.03$), a nije postojala razlika među polovima između ovih grupa ($p = 0.59$). Razlika u starosti i polu nije nađena među bolesnicima sa i bez mučnine na intramuskularni MTX. Kod 90% bolesnika se mučnina javlja na dan primene MTX.

Zaključak: Postoji značajna redukcija u učestalosti i intenzitetu mučnine na metotrexat nakon promene načina primene leka, oralni u intramuskularni oblik primene. Naša studija koja je sprovedena u uslovima svakodnevne kliničke prakse podržava čestu praksu zamene načina primene metotreksata, kada mučnina ograničava optimalno korišćenje ovog leka.

P 08.

UTICAJ DUŽINE TRAJANJA BOLESTI I PRIMENJENE TERAPIJE NA POJAVU METABOLIČKOG SINDROMA KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM

Jovana Cvetković¹, Sonja Stojanović^{1,2}, Bojana Stamenković^{1,2}, Jovan Nedović^{1,2}, Ivan Tasić^{1,2}, Milan Lović¹, Ivana Aleksić¹

¹Institut za lečenje i rehabilitaciju “Niška Banja”; ²Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

Uvod: Bolesnici sa SLE imaju pet puta veći rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti (KVB) od zdrave populacije istih godina starosti, što se objašnjava ubrzanom aterosklerozom koja je prouzrokovana dejstvom tradicionalnih faktora rizika za KVB, hroničnom sistemskom inflamacijom kao i dejstvom primenjene terapije. Metabolički sindrom (MetS) je prihvaćen kao nezavistan faktor rizika kako u opštoj populaciji tako i kod bolesnika sa SLE.

Cilj rada: Ispitati uticaj dužine trajanja bolesti i primenjene terapije na ispoljavanje MetS kod bolesnika sa SLE.

Materijal i metode: Ispitano je 55 bolesnika (50 žena i 5 muškaraca) sa dijagnozom SLE koji su lečeni na našoj Klinici od 2014.-2018. godine. MetS je definisan prema modifikovanim NCEP-ATP III dijagnostičkim kriterijumima tako da je gojaznost predstavljena indeksom mase tela BMI>30.

Razlike u incidenci posmatranih parametara, testirane su z-testom. Razlike u prosečnim vrednostima kontinualnih karakteristika su testirane t-testom. Spirmanovim koeficijentom korelacije je proveravano da li postoji korelacija trajanja bolesti i broja parametara koje definišu MetS.

Rezultati: U grupi SLE bolesnika sa MetS je bilo 23 bolesnika (41,82%), 20 žena i 3 muškarca. Bez MetS bilo je 32 bolesnika sa SLE (29 žena i 2 muškaraca). Prosečna starost svih ispitanika je bila 51,06±10,39. Nije bilo statistički značajne razlike između starosti SLE bolesnika sa MetS i bez MetS (51.44±11.42 vs 50.68±9.34, p=0.506). Dužina trajanja bolesti u grupi sa MetS je bila značajno veća u odnosu na one bez MetS (15.35 ± 10.26 vs 10.44 ± 7.88, p=0.05). Prema dužini trajanja bolesti bolesnici su podeljeni u tri grupe: I grupa 0-5 godina, II grupa 5-10 godina, III grupa duže od 10 godina. Najviše bolesnika bez parametara MetS (N=4) je bilo u grupi do 0-5 godina trajanja bolesti, a sa 4 parametra MetS je bilo najviše bolesnika (N=7) u grupi preko 10 godina trajanja bolesti. Ispitivanjem je potvrđeno da postoji značajna pozitivna korelacija (R=0.285, p= 0.035) između trajanja bolesti i parametara MetS.

U grupi sa MetS bilo je statistički značajno više bolesnika sa arterijskom hipertenzijom, dijabetes melitusom i sa BMI>30 (Tabela 1).

U grupi sa MetS su bile značajno veće vrednosti sistolnog krvnog pritiska, dijastolnog krvnog pritiska, BMI, triglicerida dok su vrednosti HDL bile značajno niže u grupi sa MetS (Tabela 2).

Tabela 1. Karakteristike bolesnika

Karakteristike bolesnika	Bez MetS n=32	Sa MetS n=23	Ukupno	Značajnost
Pol (ž)	30 (93.75%)	20 (86.96%)	50 (90.91%)	0.365
Godine života	50.68±9.34	51.44±11.42	51.06 ± 10.39	0.506
Godine trajanje SLE	10.44 ± 7.88	15.35 ± 10.26	12.49 ± 9.19	0.050
Trajanje 0-5 godina	12 (37.5%)	5 (21.74%)	17 (30.91%)	0.025
Trajanje 5-10 godina	5 (15.63%)	3 (13.04%)	8 (14.55%)	<0.001
Trajanje više od 10 godina	15 (46.88%)	15 (65.22%)	30 (54.55%)	0.068
Hipertenzija	18 (56.25%)	22 (95.65%)	40 (72.73%)	<0.001
BMI	25.25 ± 2.73	27.7 ± 3.98	26.27 ± 3.49	0.009

Tabela 2. Srednje vrednosti ispitivanih parametara Metaboličkog sindroma.

	MetS (-)	MetS (+)	Ukupno	Značajnost
Sistolni krvni pritisak	116.88 ± 12.23	129.35 ± 0.52	122.09 ± 17.2	0.007
Dijastolni krvni pritisak	76.25 ± 8.71	82.17 ± 10.32	78.73 ± 9.78	0.025
BMI > 30	1 (3.13%)	6 (26.09%)	7 (12.73%)	<0.001
Dijabetes melitus	2 (6.25%)	11 (47.83%)	13 (23.64%)	<0.001
HDL holesterol	1.34 ± 0.35	1.07 ± 0.21	1.23 ± 0.32	0.002
Trigliceridi	1.67 ± 0.66	2.27 ± 0.92	1.93 ± 0.83	0.007

Ukupno 19 bolesnika je bilo na monoterapiji sintetskim antimalarikom-Resochinom, od toga 15 u grupi bez MetS i 4 u grupi sa MetS. Na kombinovanoj terapiji Resochinom i azatioprinom je bilo 17 bolesnika (7 vs 10). Na monoterapiji azatioprinom je bilo 19 bolesnika (10 vs 9). U grupi bez MetS je bilo statistički značajno više bolesnika koji su lečeni primenom Resochina u monoterapiji (Tabela 3).

Tabela 3. Broj ispitanika bez Mets i bolesnika sa MetS prema vrsti primenjene terapije

	Bez Mets	Sa Mets	Ukupno	Značajnost
Resochin 250mg dnevno	15 (46.88%)	4 (17.39%)	19 (34.55%)	p=0.023
Resochin i azatioprin	7 (21.88%)	10 (43.48%)	17 (30.91%)	p=0.070
Azatioprin 50-150mg dnevno	10 (31.25%)	9 (39.13%)	19 (34.55%)	p=0.544

Zaključak: Naše ispitivanje je pokazalo da je učestalost javljanja MetS direktno proporcionalna dužini trajanja SLE, nezavisno od godina starosti bolesnika. Takođe je pokazano da je statistički manji broj bolesnika sa MetS lečen Resochinom u monoterapiji u odnosu na one bez MetS.

P 09.

ANALIZA PREŽIVLJAVANJA BUBREŽNE FUNKCIJE KOD BOLESNIKA SA LUPUS NEFRITISOM-ISKUSTVO JEDNOG CENTRA

*Biljana Milić, Tatjana Ilić, Milica Popović, L. Petrović, Dejan Ćelić, B. Ljubičić, S. Živković
Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju, Klinički centar Vojvodine*

Uvod: Lupus nefritis (LN) je česta manifestacija sistemskog eritemskog lupusa (SLE) koja pogađa oko 27-45% bolesnika sa SLE. Agresivna imunosupresivna terapija je poboljšala prognozu bolesnika sa LN-om, ali 5-20% ovih bolesnika i dalje izgubi bubrežnu funkciju 10 godina nakon postavljanja dijagnoze.

Cilj rada: Da se izvrši analiza preživljavanja bubrežne funkcije i utvrde faktori koji vode ka njenom gubitku kod bolesnika sa LN-om kojima je dijagnoza postavljena biopsijom bubrega na Klinici za nefrologiju i kliničku imunologiju KC Vojvodine u periodu od 1988-2014. godine.

Materijal i metode: Analizom je obuhvaćena grupa od 46 bolesnika sa biopsijom potvrđenom dijagnozom LN-a, čija je bubrežna funkcija potom praćena tokom prosečno 10,78 godina (medijana 9 godina, raspon 4-20 godina). Zabeležene su osnovne demografske i kliničke karakteristike bolesnika u momentu biopsije, kao i parametri bubrežne funkcije nakon perioda praćenja.

Rezultati: Bolesnici uključeni u studiju su bili pretežno ženskog pola (40 ili 87%), a u momentu biopsije bubrega su imali prosečno 33,61 godinu (raspon 16-65 godina). Klinički su se ispoljavali uglavnom nefrotskim sindromom (26 ili 56,5%), odnosno proteinurijom/mikrohaturijom (19 ili 41,3%), a 1 (2,2%) bolesnik je imao akutni nefritisni sindrom. Najveći broj bolesnika je svrstan u

IV klasu LN-a prema WHO klasifikaciji (60,9%), 13% je pripadalo II klasi, 10% III i 4,3% V klasi. Bolesnici su inicijalno lečeni kombinacijom ciklofosfamida i kortikosteroida u najvećem broju slučajeva (69,6%), potom mikofenolat-mofetila i kortikosteroida u 21,7%, a samo kortikosteroidima u 8,7% slučajeva. Na kraju perioda praćenja 7 (15,2%) bolesnika je bilo u terminalnom stadijumu bubrežne slabosti ili je umrlo. Stope kumulativnog preživljavanja bubrežne funkcije su bile 97,8%, 88,9%, 80% i 40% za period od 5, 10, 15 i 20 godina. Medijana renalnog preživljavanja je iznosila 20 godina (95% CI 14,94-25,05). Svih 7 bolesnika je imalo klasu IV LN-a i inicijalno je lečeno kombinacijom ciklofosfamida i kortikosteroida, a što se tiče kliničkog ispoljavanja njih 5 je imalo nefrotski sindrom, a po jedan ostala dva oblika kliničkog ispoljavanja što je bilo statistički značajno. 6 od 7 ovih bolesnika je u momentu biopsije bubrega imalo manje od 35 godina života. Bolesnici koji su u momentu biopsije imali povišene vrednosti kreatinina su u statistički većem procentu izgubili bubrežnu funkciju (38/4 ili 10,5% nasuprot 8/3 ili 37,5%). Razlog smrti kod dva bolesnika je bio pogoršanje SLE-a (infekcija tokom relapsa nefrotskog sindroma i CNS lupus). Od 5 bolesnika koji su izgubili bubrežnu funkciju, kod 2 je urađena uspešna kadaverična transplantacija bubrega.

Zaključak: Identifikacija bolesnika kod kojih postoji rizik od progresije ka bubrežnoj slabosti i pravovremena primena agresivne i odgovarajuće imunosupresivne terapije su najvažniji faktori koji utiču na morbiditet i mortalitet bolesnika sa LN-om.

P 10.

ARTERITIS SA DŽINOVSKIM ČELIJAMA - DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI IZAZOV-PRIKAZ BOLESNIKA

Ksenija Božić, Milica Marković, Branislava Glišić

Klinika za reumatologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd

Uvod: Temporalni arteritis ili arteritis sa džinovskim ćelijama je hronični, idiopatski, granulomatozni vaskulitis velikih i srednjih arterija. Klinička prezentacija obuhvata preklapanje zahvaćenosti klasično kranijalnih arterija i ekstra-kranijalnih velikih krvnih sudova.

Cilja rada je prikaz toka bolesti, dijagnostički i terapijski pristup kod bolesnika sa temporalnim arteritisom.

Prikaz bolesnika: Dijagnoza bolesti je postavljena krajem 2012. godine na osnovu novonastale levostrane slepoočne glavobolje, godina života, povišenih pokazatelja upale u analizama krvi, uz bolove i slabost proksimalne muskulature ruku i nogu. Započeto je lečenje visokim dozama glukokortikoida, a zbog delimične efikasnosti je nakon 6 meseci je uveden Metotrexat u dozi 10 mg sa brzim povećanjem do 20 mg nedeljno. Uz primenjenu terapiju, a pri smanjivanju doze Pronisona, ispoljavali su se recidivi bolesti. S obzirom na neefikasnost terapije Metotrexatom, oktobra 2017.g. je započeto je lečenje pulsni dozama Ciklofosfamida. Nakon 6 mesečnih pulsni doza Ciklofosfamida je odlučeno da se nastavi primena u tromesečnim intervalima. Tada je doza Pronisona bila 15 mg/dan. U daljem toku je bolesnik imao retko i povremeno glavobolje manjeg inteziteta, uz porast pokazatelja upale u analizama krvi. Proširenim morfološkim pregledima, uključujući ¹⁸FDG-PET scan (zapaljenske promene u luku aorte, plućnoj arteriji i njenim granama), nije bilo dokaza postojanja druge bolesti. U odsustvu mogućnosti primene bioloških lekova koji menjaju tok bolesti, nastavljena je primena pulsni doza Ciklofosfamida u tromesečnim intervalima, sa tim da se pokuša smanjivanje doze Pronisona.

Zaključak: Zahvaćenost aorte i njenih grana kod bolesnika sa temporalnim arteritisom može biti asimptomatska i praćena samo povišenim pokazateljima upale. Kod postojanja kliničke sumnje dopunska dijagnostika uključujući ¹⁸FDG-PET scan je neophodna radi potvrde dijagnoze. Konven-

cionalna terapija visokim dozama glukokortikoida i Metotrexatom nije uvek efikasna u bolesnika sa temporalnim arteritisom. Na osnovu savremenih saznanja, kod ovakvih bolesnika, primena blokatora IL-6 r može biti efikasna.

Literatura:

1. Lensen KD, Voskuyl AE, Comans EF, vander laken CJ, Smuldres YM. *Extracranial giant cell arteritis: a narrative review. Neth J Med* 2016;74:182-92

2. Stone JH. *Foreword: clinical challenges of diagnosing and managing giant cell arteritis. Rheumatology (Oxford)*. 2018 Feb 1;57(suppl_2):ii1-ii2.

3. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, Besson FL, Bley TA, Blockmans D at el. *EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. Ann Rheum Dis*. 2018 May;77(5):636-643.

P 11.

SEDMOGODIŠNJI EFEKAT IMUNOSUPRESIVNE TERAPIJE NA PARAMETERE PLUĆNE FUNKCIJE KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM

Slavica Pavlov-Dolijanović¹, Nada Vujasinović Stupar¹, Vladimir Žugić², Predrag Ostojić¹, Ana Zeković³, Tatjana Živanović Radnić³, Ivan Jeremić³, Ivana Tadić⁴

¹Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za reumatologiju, Beograd

²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za pulmologiju, Klinički centar Srbije, Beograd

³Institut za reumatologiju, Beograd

⁴Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet, Katedra za socijalnu farmaciju i farmaceutsko zakonodavstvo

Cilj rada je bio da se analizira efekat pulsne terapije ciklofosfamidom (CYC) koju sledi terapija održavanja drugim imunosupresivnim lekom na parametre plućne funkcije kod bolesnika sa sistemskom sklerozom (SSc).

Bolesnici i metod: U ispitivanje je uključeno 30 bolesnika sa SSc (prosečna starost 52 godine, prosečno trajanje bolesti < 2godine) koji su imali forsirani vitalni kapacitet (FVC) i/ili difuzijski kapacitet za ugljen monoksid (DLco) ispod 70% od predviđene vrednosti. Prvih 6 meseci bolesnici su jednom mesečno dobijali CYC (indukciona faza). Zatim je, narednih 18 meseci, nastavljena terapija održavanja tromesečnim pulsevima CYC. Nakon toga, bolesnici su narednih 5 godina bili na terapiji održavanja drugim blažim imunosupresivnim lekom određenim od strane nadležnog reumatologa. Efikasnost terapije procenjivana je poređenjem vrednosti FVC% i DLCO% na početku lečenja i nakon 6, 12, 24, 36, 48, 60 i 84 meseci terapije. Dobar odgovor na terapiju definisan je kao poboljšanje FVC \geq 10% ili DLco \geq 15%. Pogoršanje plućne funkcije definisano je smanjenjem od \geq 10% u vrednostima FVC ili smanjenjem od \geq 15% u vrednostima DLco. Sve između je smatrano stabilizacijom plućne funkcije.

Rezultati: Svi bolesnici su završili indukcionu i terapiju održavanja CYC. Nakon toga 3 bolesnika je izgubljeno tokom perioda praćenja. Ostalih 27 bolesnika, tokom narednih 5 godina lečeni su drugim imunosupresivnim lekovima (14 azatioprinom, 9 metotreksatom i 4 mikofenolat mofetilom). Tri bolesnika su umrli u četvrtoj godini praćenja (2 su imala plućnu hipertenziju, kod trećeg uzrok smrti je nepoznat). Prosečne promene vrednosti FVC % i DLco % nakon 6, 24 i 84 meseca su iznosile + 0.47% i + 2.10%, zatim + 3.30 % i - 2.49 %, kao i +1.53 % i -3.76 %, zaredom. Ove promene nisu bile statistički značajne u odnosu na vrednosti na početku ispitivanja.

Zaključak: CYC nije doveo do klinički značajnog poboljšanja plućne funkcije, ali je ispunio kriterijume za stabilizaciju bolesti (sposoban je da “ zamrže bolest”). Terapija održavanja drugim imunosupresivnim lekovima održava stabilizaciju bolesti koja je postignuta tokom terapije CYC.

P 12.

FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK DIGITALNIH ULCERACIJA KOD OBOLELIH OD SISTEMSKE SKLEROZE

Jelena Čolić¹, Mirjana Šefik Bukilica^{1,2}, Slavica Pavlov Dolijanović^{1,2}, Maja Zlatanović¹, Aleksandra Kadić¹, Ivica Jeremić^{1,2}, Nemanja Damjanov^{1,2}

¹Institut za reumatologiju, Beograd; ²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Digitalne ulceracije (DU) predstavljaju vidljivu manifestaciju periferne vaskulopatije kod pacijenata obolelih od sistemske skleroze (SSc). Javljaju se kod oko 40-50% obolelih, izuzetno su bolne, sporo zarastaju, podložne su inficiranju što sve utiče na kvalitet života i funkcionalnu sposobnost. Faktori rizika za nastanak DU su nedovoljno istraženi.

Cilj rada: istražiti faktore rizika za nastanak DU kod obolelih od SSc.

Materijal i metode: U studiju je bilo uključeno 40 bolesnika sa sistemskom sklerozom koji su u periodu od oktobra 2017. do juna 2018. godine dolazili u Institut za reumatologiju radi ambulantnog pregleda ili stacionarnog lečenja. Svi bolesnici su ispunjavali ACR/EULAR iz 2013. godine za SSc i nisu imali pridružene bolesti koje bi mogle da utiču na pojavu DU. Statistička analiza je radjena u programu SPSS 17. Normalnost raspodele je ispitivana Skewnes i Kurtosis i box plotom. Za procenu razlike učestalosti korišćen je X^2 test ili Fisherov test tačne verovatnoće, dok je za ispitivanje razlike numeričkih varijabli korišćen T test odnosno Mann-Whitney U test. Faktori rizika su ispitivani logističkom univarijantnom (LRAU) i multivarijantnom regresionom analizom (LRAM).

Rezultati: Od 40 bolesnika 12 (30%) je imalo aktivne DU, 12 (30%) je dalo podatak o ranijim DU i 16 (40%) nikada nije imalo DU. Između grupa obolelih bez DU (40%) i sa DU ikada (60%) nije bilo razlike u starosnoj dobi (53.55 ± 11.34 / 54.73 ± 13.16 ; $p > 0.05$), po distribuciji polova ($X^2 = 2.1$, $p > 0.05$), upotrebi cigareta ($X^2 = 2.2$, $p > 0.05$), broju cigareta na dan ($X^2 = 1.1$, $p > 0.05$), dužini pušačkog staža (bez DU medijana 10 (1-32); sa DU medijana 17 (1-52), $U = 62$; $p > 0.05$), učestalosti povišenog krvnog pritiska ($X^2 = 0.5$, $p > 0.05$). Prosečno vreme trajanja bolesti u grupi bez DU (11.71 ± 8.98) i sa DU (12.20 ± 9.22) nije se statistički razlikovalo ($U = 162.5$; $p > 0.05$). Anti-TopoI antitela bila su pozitivna kod 57.1% u grupi bez DU a u grupi sa DU kod 33.3% bolesnika što nije bilo statistički značajno ($X^2 = 0.5$, $p > 0.05$). DLCO i SPDK se nisu značajno razlikovali među grupama, dok je mRSS (*engl. modified Rodnan skin score*) bio značajno veći u grupi sa DU (13 ± 8.3 vs. 7 ± 4.8 ; $T 2,21$, $p < 0.05$). Učestalost tipa kapilaroskopskog nalaza se nije razlikovala među grupama. U LRAU bolesnici sa trajanjem bolesti dužim od 3 godine imali su veću šansu da imaju DU (OR 1.25, IP 0.16-9.7; $p > 0.05$) dok su oni sa mRSS većim od 11 imali oko 15 puta veću šansu da imaju DU (OR 14.62, IP 1.54-98.18; $p < 0.05$). Kada su analizirani bolesnici sa ranijim DU u odnosu na one sa aktivnim DU, faktori koji su se u LRAU izdvojili kao statistički značajni za aktivnu DU su mRSS veći od 11 (OR 3, IP 1.2-19.5, $p < 0.05$), više od 3 epizode DU do sada u odnosu na dve epizode (OR 8, IP 1.5-97.31, $p < 0.05$) i komplikacije prethodne DU (OR 6, IP 1,1-35.37, $p < 0.05$), dok se u LRAM nijedan faktor nije izdvojio kao nezavistan.

Zaključak: Ispitanici sa mRSS većim od 11 imaju veći rizik za pojavu DU. Komplikacije prethodne DU su prediktori ponavljanih DU.

P 13.

SISTEMSKA SKLEROZA: POVEZANOST PROMENA NA ŠAKAMA SA TEŽINOM BOLESTI

Predrag Vidaković¹, Nemanja Damjanov^{1,2}

¹Institut za reumatologiju, Beograd, ²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Promene na šakama obolelih od sistemske skleroze (SSc) su najčešća manifestacija ovog progresivnog oboljenja. Nije dovoljno poznato koliko su morfološka i funkcijska oštećenja šaka povezana sa težinom bolesti.

Cilj rada: Da se kod bolesnika sa SSc ispita povezanost promena na šakama sa težinom bolesti.

Materijal i metode: Ispitivanje je sprovedeno u Institutu za reumatologiju u Beogradu na 50 punoletnih hospitalizovanih bolesnika (43 žene i 7 muškaraca) sa dijagnozom SSc (bez pridruženih drugih sistemskih bolesti vezivnog tkiva) postavljenom prema preporukama EULAR-a, koje su revidirane 2013. god. u zajedničkom odboru EULAR-a i ACR-a. Na rukama su mereni obim pokreta zglobova podlaktice (šake - ručja i posebno prstiju šaka) u stepenima, snaga mišića prstiju šaka manuelnim mišićnim testom u procentima, rasprostranjenost kožnih promena modifikovanim Rodnanovim kožnim skorom (mRSS), funkcije podlaktice (i posebno šaka sa prstima) HAMIS testom, stanje kapilara na prstima ruku kapilaroskopijom i koštanozglobne promene radiografijom šaka. Od laboratorijskih analiza određivana su skleroderma-specifična antitela i nespecifični pokazatelji zapaljenja. Za procenu težine bolesti korišćeni su SysQ i TIFS upitnici.

Rezultati: Zadebljanje kože, mereno mRSS indeksom, je utvrđeno kod 96.0% ispitanika na prstima obe ruke i kod 78.0% na šakama. Smanjen obim pokreta (preko 25% od maksimalne pokretljivosti) u prva tri prsta obe šake je nađen kod 64.0% ispitanika. Smanjena snaga mišića flexor digitorum superficialis (FDS) je utvrđena kod 62.0% ispitanika, mišića adductor pollicis (ADDP) kod 24.0% i mišića opponens pollicis et digiti minimi (OPP) kod 18.0% ispitanika. Procena funkcije šaka HAMIS testom je pokazala da 60.0% ispitanika ima oštećenje samo prstiju, 74.0% prstiju i šaka i takođe 74.0% ispitanika ima umanjenu funkciju prstiju, šaka i podlaktica. Patološke promene na kapilarima su otkrivene kod 76.0% ispitanika (klasifikacijom po Cutolo-u) i kod 88.0% (klasifikacijom po Maricq-u). Degenerativne promene tipa artroze/artritisa na šakama su utvrđene kod 20.0% ispitanika, akroosteoliza kod 40.0% i osteoporoza kod 20.0% ispitanika. Analiza povezanosti patoloških promena na šakama pokazuje da postoji statistički značajna ili visoko značajna povezanost promena na kapilarima sa subjektivnim kardiološkim tegobama značajnim za procenu težine bolesti i laboratorijskim pokazateljima aktivnosti bolesti. Ista povezanost postoji i kod smanjene funkcije FDS, ADDP, OPP kao i artroze, akroosteolize i osteoporoze sa lokomotornim pokazateljima težine bolesti. Statistički značajna povezanost je i kod smanjenog obima pokreta palca, kažiprsta i srednjeg prsta sa težinom bolesti.

Zaključak: Morfološke i funkcijske promene na šakama su povezane sa težinom bolesti kod bolesnika sa SSc.

**Rad je deo doktorske teze pod naslovom "Povezanost izmenjene funkcije šake sa težinom bolesti i kvalitetom života bolesnika sa sistemskom sklerozom" odobrene od strane Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu 2015.*

P 14.

ZNAČAJ PROMENE KAPILAROSKOPSKOG NALAZA NA TOK SISTEMSKE SKLEROZE

*Slavica Pavlov-Dolijanović^{1,2}, Maja Zlatanović², Dragana Petrović², Nemanja Damjanov^{1,2},
Nada Vujasinović Stupar^{1,2}*

¹Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, ²Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Postoje podaci da su kod polovine bolesnika sa sistemskom sklerozom (SSc) mikrovaskularne promene dinamičnog karaktera, i da je tokom vremena moguć prelazak iz jednog u drugi oblik sklerodermnog oštećenja kapilara.

Cilj rada je bio da se odredi prosečno vreme prelaska iz jednog u drugi tip kapilaroskopskog nalaza (KN) i da se odredi značaj ovih promena na tok SSc.

Materijal i metode: U periodu od januara 2012 do decembra 2017 godine urađena je kapilaroskopija kod 400 bolesnika sa SSc. Iz te grupe izdvojena je grupa od 53 (13%) bolesnika sa SSc kod kojih je tokom perioda praćenja došlo do promene KN iz jednog u drugi tip. Retrospektivnom analizom obuhvaćeni su osnovni demografski, klinički kao i laboratorijski podaci navedenih ispitanika.

Rezultati: Na početku perioda praćenja nespecifične promene imalo je 11 (21%) bolesnika, rani tip sklerodermnog oštećenja kapilara 25 (47%) bolesnika, a aktivni tip 17 (32%) bolesnika. Ukupno prosečno vreme prelaska iz jednog u drugi tip KN iznosilo je 27.68 ± 35.11 meseci. Poboljšanje KN je nađeno kod 15 (28%) bolesnika, a pogoršanje kod 38 (72%) bolesnika. Nije bilo statistički značajne razlike u vremenu prelaska jednog u drugi tip KN bilo da se radilo o poboljšanju odnosno pogoršanju KN ($p > 0,05$). Bolesnici sa nespecifičnim tipom KN su najčešće imali limitirani oblik SSc (91%), difuzni otok šaka (54%), artralgijske/artiritis (45%) i zahvat pluća (45%). Bolesnici sa ranim tipom KN, takođe su najčešće imali limitirani oblik SSc (64%), zahvat pluća (48%) i sklerodaktiliju (48%), dok su bolesnici sa aktivnim tipom KN najčešće imali difuzni oblik SSc (53%), češći zahvat pluća (65%), sklerodaktiliju (47%) i digitalne ulceracije (35%), ali ove razlike u učestalosti zahvata pojedinih organa nisu bile statistički značajne.

Zaključak: Kod petine naših bolesnika sa SSc mikrovaskularne promene su imale dinamički karakter. Zbog toga, kapilaroskopiju treba raditi svakih 6 meseci kako bi se identifikovala ona mala grupa bolesnika sa brzom progresijom KN (< 2 godine) ka aktivnom i kasnom sklerodermnom tipu koja je udružena sa značajnim oštećenjem unutrašnjih organa.

P 15.

MONONEURITIS MULTIPLEKS I EKSTRAPIRAMIDALNI SINDROM KAO KOMPLIKACIJE PRIMARNOG SJEGRENOVOG SINDROMA

Ivica Jeremić¹, Marina Vukčević², Nada Vujasinović Stupar¹

¹Institut za reumatologiju, Beograd, Srbija; ²Klinički centar Republike Srpske, Banja Luka

Uvod: Neurološki simptomi se javljaju kod oko 20% pacijenata sa primarnim Sjögrenovim sindromom i mogu biti jedan od prvih simptoma bolesti.

Prikaz slučaja: Bolesnica starosti 64 godine primljena je u Institut za reumatologiju zbog slabosti, ukočenosti i teškoće prilikom hoda. Poslednjih 7 dana pred prijem bolesnica je bila vezana za postelju. Žalila se i na osećaj trenjenja u šakama i stopalima, suvoću očiju i usta i otoke parotidnih žlezda. Kliničkim pregledom nađen je generalizovani spasticitet praćen finim tremorom i bradikinezijom. Redukovana gruba mišićna snaga svih ispitivanih proksimalnih i distalnih mišića gornjih i donjih ekstremiteta. Arefleksija. Hipestezija po tipu dugih čarapa jače izražena na levoj strani. Ugašen vi-

bracioni i pozicioni senzibilitet. U imunološkim analizama antinukleusna antitela bila su pozitivna u titru 1:320, anti-Ro/SSA +++ i reumatoidni faktor 141.7 IU/mL. Biopsija malih pljivačnih žlezda pokazala je limfocitnu infiltraciju gradusa III. Elektromiografski je potvrđena teška aksonalna polineuropatija sa sekundarnom demijelinizacijom koja po svojoj distribuciji odgovara mononeuritis multiplexu. Započeto je lečenje pulsni dozama deksametazona i ciklofosfamida i simptomatsko lečenje pramipeksolom i pregabalinom. Nakon 3 nedelje od početka terapije bolesnica počinje da hoda. Narednih meseci nastavlja se poboljšanje neurološkog nalaza, ali ne dolazi do kompletnog oporavka.

Zaključak: Mononeuritis multiplex i ekstrapiramidni sindrom su vrlo retke komplikacije primarnog Sjögrenovog sindroma koje zahtevaju ranu dijagnozu i intenzivnu imunosupresivnu terapiju, koja ne dovodi uvek do kompletnog oporavka neurološkog deficita.

P 16.

KARAKTERISTIKE I TOK PURPURE HENOCH-SCHÖNLEIN

Gordana Vijatov Đurić^{1,2}, Andrea Đuretić², Borko Milanović^{1,2}

¹Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, ²Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad

Uvod: Purpura Henoch-Schönlein je najčešći sistemski vaskulitis u dečjem uzrastu.

Cilj rada: Analiza kliničkih i laboratorijskih nalaza i primenjene terapije kod bolesnika sa purpura Henoch-Schönlein.

Materijal i metode: Ispitivanjem je obuhvaćeno 202 bolesnika kod kojih je u periodu od januara 2003. do maja 2018. godine postavljena dijagnoza purpure Henoch-Schönlein. Analizirana je učestalost pojedinih kliničkih i laboratorijskih nalaza, tok bolesti i primenjena terapija.

Rezultati: Od 202 bolesnika, prosečnog uzrasta 7 godina, 109 (54%) je bilo muškog, a 93 (46%) ženskog pola. Kod 162 (80%) bolesnika, pojavi bolesti prethodila je respiratorna infekcija (prosečno 8 dana pre pojave tegoba). Palpabilna purpura registrovana je od svih bolesnika. Artritis je imalo 110 (54%) bolesnika. Monoartritis je registrovan kod 27 (13%) bolesnika, artritis 2 do 4 zglobova kod 78 (39%), a poliartritis kod 5 (2%) bolesnika. Predominantno su bili zahvaćeni veliki zglobovi donjih ekstremiteta, najčešće skočni zglob (78 (39%) bolesnika). Gastrointestinalne manifestacije registrovane su kod 103 (51%) bolesnika, prvenstveno u prvoj nedelji bolesti. Najčešća gastrointestinalna manifestacija su bile abdominalne kolike, registrovane su kod 47 (23%) bolesnika. Hematemezu je imalo 7 (4%) bolesnika, hematoheziyu 5 (2%), invaginaciju tankog creva 3 (1%), a melenu 1 bolesnik. Lezija bubrega registrovana je kod 39 (19%) bolesnika, prvenstveno u drugoj i trećoj nedelji bolesti. Prolaznu mikroskopsku hematuriju imalo je 5 (2%) bolesnika, hematuriju udruženu sa proteinurijom 6 (3%) bolesnika i proteinuriju 28 (14%) bolesnika. Kod jednog bolesnika registrovana je vrednost proteinurije od 6,55 g/dU, dok je prosečna vrednost proteinurije kod ostalih bolesnika sa lezijom bubrega bila 0,350 g/dU. Udružnost gastrointestinalnih manifestacija i lezije bubrega registrovana je kod 24 (12%) bolesnika. Lokalizovani potkožni edem imalo je 58 (29%) bolesnika, edem skrotuma sa epididimitisom 7 (4%), a kod 1 bolesnika registrovana je sufuzija i izražen edem uvule. Ubrzanu sedimentaciju eritrocita (SE) imalo je 122 (60%) bolesnika, a prosečna vrednost SE je bila 26mm/h. Leukocitozu je imalo 105 (52%) bolesnika, anemiju normoblastnog tipa 62 (31%), a trombocitozu 36 (18%) bolesnika. Streptokokna infekcija ždrela potvrđena je kod 34 (17%) bolesnika. Kod 9 (5%) bolesnika registrovana je infekcija *Helicobacter pylori*. Pozitivna antinukleusna antitela registrovana su kod 4 bolesnika, antikardiolipinska antitela kod 5 bolesnika, a pozitivan lupus anti-koagulans takođe kod 5 bolesnika. Pronison je primenjen kod 129 (64%) bolesnika, a pulsne doze

metilprednizolona kod 6 (3%) bolesnika (teške gastrointestinalne i/ili bubrežne lezije). Kod 6 (3%) bolesnika sa teškim gastrointestinalnim manifestacijama primenjena je i imunomodulatorna terapija visokim dozama intravenskih imunoglobulina. Kod 2 bolesnika sa teškom formom glomerulonefritisa primenjeni su i drugi imunosupresivni lekovi (azatioprin, odnosno mikofenolat mofetil). Kod svih bolesnika krajni ishod je bio povoljan, a tokom daljeg praćenja nije registrovan recidiv purpura.

Zaključak: Težinu purpura Henoch-Schönlein određuje potencijalna zahvaćenost visceralnih organa. Od visceralnih organa najčešće je bio zahvaćen gastrointestinalni trakt, ali su se teške gastrointestinalne manifestacije javljale kod manjeg broja bolesnika. Ishod bolesti kod svih bolesnika je bio povoljan.

P 17.

DA LI JE GIHT HRONIČNA INFLAMATORNA BOLEST ZGLOBOVA NISKOGRADNOSTI?

Milica Basarić¹, Nemanja Damjanov^{1,2}, Marija Radak Perović^{1,2}

¹Institut za reumatologiju, Beograd, ²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Cilj: Utvrditi prisutnost kliničkih, laboratorijskih i ultrazvučnih znakova zapaljenja na zahvaćenim zglobovima, ali i na zglobovima koji u kliničkom smislu nikada nisu pokazali zapaljensku reakciju, u interkriticnom periodu obolelih od gihta.

Metodologija: Prospektivna studija koja je obuhvatila ispitivanje 43 bolesnika sa dijagnozom primarnog gihta. Bolesnici su podeljeni u dve grupe: I grupu je činila 20 bolesnika sa akutnim napadom gihta, a II grupu 23 bolesnika bez akutnog napada gihta tokom studijskog ispitivanja (u intrkriticnom periodu). Ispitivanje je obuhvatilo: demografije podatke; laboratorijske analize (krvna slika - KKS, sedimentacija eritrocita - SE i C reaktivni protein – CRP; fizički pregled (prisustvo palpatorano bolne osetljivost i otečenost ispitivanih zglobova); ultrazvučni pregled: prisustvo sinovijalne tečnosti, hipertrofije sinovije, Pover Doppler signalai znak „dvostruke konture“ hrskavice u radikarpalnom (RC), prvom metatarzofalangealnom (MTP1), tibiotalarnom (TT) zglobu i kolenima.

Rezultati: Fizičkim pregledom utvrđeno je prisustvo 78% bolnih i 43% otečenih zglobova u grupi sa akutnim napadom gihta, ali i 23% bolnih i 10% otečenih zglobova u grupi bez akutnog napada gihta (p < 0,001). U grupi sa akutnim napadima gihta srednja vrednost SE bila je 32.80 mm / L, vrednost CRP je bila 8.20 mg / L, a leukocita (Le) $9.09 \times 10^9 / L$, u grupi bez akutnih napada SE bila je 21,60 mm / L, srednja vrednost CRP bila je 6,40 mg / L, a takođe je bila viša prosečna vrednost Le $8,39 \times 10^9 / L$. Međutim, utvrđeno je da nije bilo statističke razlike (p > 0.5) između grupau navedenim laboratorijskim parametrima (ESR, CRP i Le). Takođe, nije bilo statistički značajne razlike u nalazima ultrazvučnih znakova „dvostruke konture“ (p > 0,5), sinovijalne tečnosti i hipertrofije (p > 0,05), po grupama, ali je prisutnost PD signala bila češća grupa pacijenata kod akutnog napada gihta (p < 0,05), Tabela 1.

Tabela 1. UZ znakovi po grupama; Grupa: I - sa akutnim napadima gihta; II - bez akutnih napada protina

Zglob	„Dupla kntura“ N (%)		Sinovijalna tečnost N(%)		Sinovijalna hipertrofija N(%)		PD signal N(%)	
	Grupa		Grupa		Grupa		Grupa	
	I	II	I	II	I	II	I	II
RC	14(35%)	11(25%)	8(21%)	6(14%)	5(13%)	5(11%)	4(10%)	1(2%)
MTP1	31(78%)	30(65%)	34(85%)	28(61%)	23(58%)	22(49%)	22(55%)	10(20%)
TT	18(46%)	15(32%)	10(25%)	8(18%)	6(16%)	5(12%)	5(14%)	1(2%)
Kolena	27(68%)	24(53%)	17(43%)	17(37%)	11(28%)	9(20%)	3(8%)	0(0%)
P > 0.5 > 0.05 > 0.05 < 0.05								

Zaključak: Klinički znaci upale (prisustvo palpatorano bolna osetljivost i otečenost ispitivanih zglobova), se značajno češće javljaju kod bolesnika sa akutim napadom gihta. Laboratorijski i ultrazvučni znakovi zapaljenja se skoro podjednako javljaju na zglobovima kod bolesnika sa akutnim napadom gihta, kao i kod bolesnika u interkritičkom periodu, osim Pover Doppler signala, koji se češće javlja u grupi bolesnika sa akutnim napadom gihta. Rezultati ove studije mogu ukazati ipak da je giht hronična inflamatorna bolest niske aktivnosti.

P 18.

POREĐENJE EFIKASNOSTI LEČENJA POSTMENOPAUZNE OSTEOPOROZE KOMBINACIJOM DENOSUMABA SA PRIRODNIM VITAMINOM D ILI SA ANALOGOM VITAMINA D ALFAKALCIDOLOM

Katarina Simić - Pašalić^{1,2}, Snežana Novković¹, Nemanja Damjanov^{1,2}, Katarina Gošić¹
¹Institut za reumatologiju, Beograd, ²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Dokazana je superiornost lečenja osteoporoze (OP) kod oba pola, kombinacijom alendronata i alfa-kalcidola (1 α D3) u odnosu na lečenje alendronatom sa holekalciferolom¹.

Cilj istraživanja je poređenje efikasnosti dvogodišnjeg lečenja OP denosumabom (DMAb) sa holekalciferolom (D3) u odnosu na lečenje DMAb sa analogom vitamina D alfa-kalcidolom.

Materijal i metode: U retrospektivno istraživanje je uključeno 58 postmenopauzних žena sa OP lečenih u Institutu za reumatologiju u Beogradu. Njihova prosečna starost je bila 74,5 \pm 16,22 god. Prosečna vrednost koštane gustine (KMG) na lumbalnoj kičmi (L1L4) je bila 1,102 \pm 0,0878g/cm², na ukupnom kuku (TH) 0,728 \pm 0,0324g/cm², vratu butne kosti (FN) 0,600 \pm 0,1281g/cm², a parametar mikroarhitekture kosti izražen kao trabecular bone score (TBS) 1,222 \pm 0,3457, pri uključanju u istraživanje. Merenje KMG i TBS je obavljeno na osteodenzitometru Hologic Prodigy, DXA metodom. Sve ispitanice su imale primarnu OP, a 50% je imalo prethodni prelom u odrasloj dobi. Nijedna nije bila u teškoj deficienciji vit D, prosečan nivo 25(OH)D3 je bio 29,8 \pm 6,67ng/mL. Od ukupnog broja bolesnica, 68,4% je imalo prethodno lečenje OP, tokom 4,2 \pm 3,45 god, 55,2% je primalo oralne bisfosfonate (BF), 8,62% parenteralnu BF terapiju, 3,44% je lečeno stroncijum ranelatom, od kojih jedna i BF, dok je jedna bolesnica (1,72%), prethodno primila pun kurs teriparatida. Bolesnice su raspoređene prema odluci lekara na lečenje kombinacijom DMAb 60mg s.c. na šest meseci i D3 800-1000 IU dnevno (N=29) ili DMAb i 1 α D3 1 μ g dnevno (N=29). Bezbednost je praćena klinički i laboratorijski u šestomesečnim intervalima – serumski kalcijum (Ca), jonizovani Ca, fosfor, 24h kalciurija, kada je praćena i privrženost lečenju, pojava preloma ili padova. Serumski 25(OH)D3 i parathormon (PTH) su praćeni jednom godišnje, kao i KMG i TBS. Analitička statistička analiza je urađena studentovim t – testom i Fišerovim testom.

Rezultati: Nije bilo značajne razlike u starosti, učestalost i prethodnih preloma, KMG i TBS, rezultata laboratorijskih nalaza, niti prethodne terapije OP, između dve terapijske grupe. Posle 2 godine lečenja, nije bilo značajne razlike u povećanju KMG na lumbalnoj kičmi između DMAb plus D3 i DMAb plus 1 α D3 grupe (6,4% vs 6,5%), kao i na ukupnom kuku (3,3% vs 3,4%), ali je nađena statistički značajno veća KMG na vratu butne kosti (2,0% vs 5,9%, $p < 0,001$) u grupi lečenoj sa 1 α D3, kao i u porastu TBS (2% vs 6,7%, $p < 0,05$). Serumski metabolit vitamina D - kalcidiol je bio viši (30,54 vs 35,1 ng/mL), dok je PTH bio statistički značajno nizi kod DMAb plus 1 α D3 grupe (48,6 vs 31,2 pg/mL, $p < 0,001$) na kraju perioda praćenja. Učestalost hipocalcemije je bila 2,3% u DMAb plus D3 grupi, a 1,0% u DMAb plus 1 α D3 grupi, a hipercalcemija nije nađena ni u jednoj. Učestalost kliničkih preloma nakon 2 godine praćenja je bila 6,9% u DMAb plus D3, a 3,44% u DMAb plus 1 α D3 grupi, što nije činilo razliku koja je statistički značajna, kao što je nađeno i za broj padova, koji su se događali češće u grupi lečenoj DMAb plus D3 (31% vs 13,8%).

Zaključak: DMABu kombinaciji sa alfakalcidolom je efikasnija, a podjednako bezbedna terapija OP u odnosu na DMAb sa holkalciferolom, u smislu povećanja KMG na vratu butne kosti i poboljšanja mikro arhitekturne građe kosti, pri čemu serumski vitamin 25(OH)D3 održava na višem, a PTH na nižem nivou, tokom dvogodišnjeg perioda praćenja.

Literatura:

¹ Ringe, J.D., Farahmand, P., Schacht, E. et al. Superiority of a combined treatment of Alendronate and Alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial). *Rheumatol Int* (2007) 27: 425-434. <https://doi.org/10.1007/s00296-006-0288-z>

P 19.

RAZLIKA U KOŠTANOJ MINERALIZACIJI KOD POSTMENOPAUZNIH ŽENA U ZAVISNOSTI OD DUŽINE FERTILNOG DOBA

Tajtana Tomić, Zoran Grujić

Specijalna bolnica za rehabilitaciju, Banja Koviljača

Uvod: Osteoporoza je oboljenja koje karakteriše narušavanje normalne čvrstine kosti usled čega je povećan rizik za nastavak koštanog preloma. Rana menopauza je jedan od najznačajnijih faktora rizika za nastanak ove bolesti. Prestanak protektivne uloge ženskog polnog hormona estrogena ima nepovoljan uticaj na koštanu mineralizaciju.

Ciljrada: Upporediti parameter koštane mineralizacije kod postmenopauzalnih žena u zavisnosti od vremena ulaska u menopauzu, tj od dužine trajanja fertilnog doba.

Materijal i metode: Osteodenzitometrijska analiza je rađena u Specijalnoj bolnici za rehabilitaciju Banja Koviljača na DEXA aparatu tipa Lunar. Napravljen je upitnik u kojem su ubeleženi podaci o starosti, vrednosti BMI (Body mass index), vrednosti DEXA nalaza: T score i BMD na L kičmi i butnoj kosti. Ispitanice su podeljene u 2 grupe u zavisnosti od dužine fertilnog doba. U I grupi bilo je 120 ispitanica i sve su imale ranu menopauzu, do svoje 45 godine života, dok su u II grupi bile 64 žene kod kojih je menopauza nastupila nakon 55 godine života.

Rezultati: Prosečna starost ispitanica u I grupi bio je 62,7 godina u drugoj 65,6 godina. Prosečne godine nastanka menopauze kod žena u I grupi bio je 42,6 godina, a u II grupi 55,8 godina. Prosečna vrednost BMI u I grupi je bila 28,07 a u II grupi 30,2. U I grupi u proseku vrednost BMD na kuku bila je 0,84, T score -1,47, Na LS kičmi BMD 0,904, T score -2,209, u II grupina kuku BMD 0,96, T score -0,64, na L kičmi BMD 1,059, T score -0,86. Normalan DEXA nalaz registrovan je kod 11 žena (9,1%) u I grupi a 23 (36%) u II grupi, nalaz na nivou osteopenije kod 45 (37,5%) žena u I a 34 (53%) u II grupi, a osteoporozi je imalo 64 (53,3%) u I i 7 (11%) žena u II grupi. Prosečna vrednost BMD na kuku kod žena u I i II grupi nema statistički značajne razlike. BMD na L kičmi u I grupi je statistički značajno niži u odnosu na vrednost BMD-a na L kičmi u II grupi ($p < 0,05$). Prosečna vrednost T scorana kuku u I i II grupi nema statistički značajnu razliku, a T scora na L kičmi u I grupi statistički značajno viši u odnosu na vrednost T scora na L kičmi u II grupi ($p < 0,05$).

Zaključak:

- Veća je procentualna zastupljenost normalnog a manja patološkog DEXA nalaza kod žena koje su posle 55 godine života ušle u menopauzu

- Nema statistički značajne razlike u vrednosti BMD i T scorana kuku kod žena sa kasnom i ranom menopauzom

- Statistički značajnije višu vrednost BMD i T scora na L kičmi imaju žene kod kojih je menopauza nastupila posle 55 godine života.

P 20.**KORELACIJA INDEKSA TELESNE MASE (BMI) SA VREDNOSTIMA MINERALNE KOŠTANE GUSTINE (BMD) I FAKTORIMA RIZIKA ZA OSTEOPOROZU**

*Zoran Grujić, Tatjana Tomić, N. Jevtić, Lj. Josović, J. Ristić- Džagić
Specijalna bolnica za rehabilitaciju Banja Koviljača*

Uvod: Osteoporoza je bolest koja se manifestuje smanjenom čvrstinom kostiju i njihovom povećanom sklonošću prelomima. Prisustvo faktora rizika za njen nastanak među kojim je i niska vrednost Indeksa Telesne Mase (BMI) doprinosi češćem oboljevanju od osteoporoze.

Cilj rada: Ispitati povezanost BMI sa značajnim faktorima rizika za nastanak osteoporoze i njegov značaj za vrednosti parametara osteodenzitometrijskog nalaza.

Material i metode: Ispitivanjem je obuhvaćeno 998 pacijenata, oba pola, bez ograničenja životne dobi, najstariji pacijent je imao 91 god. a najmlađi 23.god. Praćene su vrednosti mineralne koštane gustine (BMD) izražene u g/cm² i vrednosti T- scora izražene u SD, na kičmenom stubu i na kuku i upoređivane sa vrednostima BMI. Iz ankete koju svi pacijenti popunjavaju obrađeni su značajni faktori rizika za nastanak osteoporoze.

Za statističku obradu podataka korišćeni su sledeći testovi: Kruskal Wallis Test, Grouping Variable, Test Statistics(a,b), Robust Tests of Equality of Means.

Rezultati: Dobijena je pozitivna korelacija između BMI i vrednosti BMD. Svi koeficijenti korelacije su pozitivni sa visokom statističkom značajnošću: BMD kičmenog stuba 0.302 (p< 0.01**), BMD kuka 0.353 (p< 0.01**), T- scor kičmenog stuba 0.311 (p< 0.01**), T- scor kuka 0.382 (p< 0.01**). Nismo dokazali korelaciju BMI sa ranom menopauzom, prethodnim prelomima, rizičnim bolestima i rizičnom grupom lekova. Statistički značajna korelacija BMI je dobijena sa starijom životnom dobi (p< 0.01**), ženskim polom (p< 0.037*), smanjenjem visine (p< 0.002**) i pušenjem (p< 0.000**).

Zaključak: Između vrednosti BMI i parametara osteodenzitometrijskog nalaza postoji pozitivna, statistički visoko značajna korelacija. Starija životna dob, ženski pol, smanjenje visine i prekomerno pušenje sa sniženim vrednostima BMI su negativni prediktori stanja mineralne koštane gustine.

P 21.**VIRUSNE INFEKCIJE I REUMATSKE BOLESTI**

*Verica Iriški
Dom zdravlja, Indija*

Cilj: Analizom anamnestičkih podataka obolelih od reumatskih bolesti utvrditi da li postoji povezanost sa prethodnim virusnim akutnim infekcijama.

Materijal i metode: 159 pacijenata, koji su prošli kroz ambulantu zbog primarne osteoartroze (OA), reumatoidnog artritisa (RA) i primarne osteoporoze (OP), dali su pozitivne anamnestičke podatke za akutnu virusnu infekciju: osipnu groznicu, EBV infekciju i ponavljane adenoviruse.

Rezultati: Postojala je visoka udruženost pojave EBV infekcije i RA (8 od 9 pacijenata), osipne groznice i OA (90 od 92 pacijanata), ponavljanih adenovirusnih infekcija i pojave primarne OP (61 od 68 pacijenta).

Zaključak: Teorija o virusnoj infekciji kao okidaču za autoimune mehanizme kod većine reumatskih bolesti je stara stvar. Nove teorije, autoimunitet stavljaju u drugi plan, naglasak je na trajnom, hroničnom metaboličkom poremećaju tkiva *hronično* naseljenih virusom, koji preusme-

rava metabolizam kosti, hrskavice ili sinovije u pravcu koji njemu odgovara, izazivajući fragilnost koštanih gredica kod OP, afekciju sinovije u RA ili hrskavice u OA.

Bez podataka o učestalosti infekcija u odgovarajućoj kontrolnoj grupi nemoguće je pouzdano proceniti da li postoji bitna razlika u učestalosti infekcije između obolelih i zdravih osoba.

P 22.

MR DIJAGNOSTIKA U REUMATOLOGIJI – GDE, KADA I ZAŠTO

Radovan Milenković, Srđan Šerić
Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Dijagnostika magnetnom rezonancom predstavlja naprednu imidžing metodu koja je jasno i čvrsto zauzela svoje mesto u dijagnostici i praćenju raznih oboljenja u skoro svim granama kliničke medicine. Njen najveći, uslovno rečeno, nedostatak je relativno visoka cena pregleda i teška dostupnost zbog ograničenog broja raspoloživih aparata. Stoga je od izuzetne važnosti da svaki kliničar bude upoznat sa time kakvu, dodatnu, informaciju mu ova metoda može pružiti ne bi li racionalno razmotrio indikacije za pregled magnetnom rezonancom i tako najbolje iskoristio njegove prednosti.

Cilj rada: Ovim radom želimo da napravimo kratak presek tih informacija u reumatologiji i definišemo polja primene dijagnostike magnetnom rezonancom u najčešćim reumatskim bolestima.

Sadržaj rada: Osnovna prednost magnetne rezonance je mogućnost prikazivanja artritisa u ranoj fazi, kada je nalaz na klasičnim radiografijama još uvek normalan, dajući tako radiološku potvrdu kliničkoj sumnji o postojanju reumatske bolesti. To se postiže pre svega prikazom edema koštane srži na zglobnim okrajcima zahvaćenih zglobova, što se nijednom drugom dijagnostičkom metodom ne može uočiti, ali i dokazivanjem prisustva manjih erozija, znakova sinovitisa, tenosinovitisa i dr. Drugo važno polje primene bi moglo biti praćenje bolesti sukcesivnim pregledima u određenom vremenskom razmaku, ili još bolje u situacijama prisustva kliničkih nedoumica u odnosu na aktivnost bolesti.

U dijagnostici ranog reumatoidnog artritisa je, po našem mišljenju, najsvrsishodnije koristiti ovu metodu kod pacijenata sa negativnim radiografskim nalazom, i to snimanjem najčešće zahvaćene regije, pre svega regije ručnog zgloba i karpusa dominantne ruke. Svakako je indikovano prvo načiniti radiografiju šaka, a ukoliko je nalaz artritisa već prisutan na radiografijama indikacije za MR pregled su sporne.

Kod aksijalnih spondiloartropatija se nalaz sakroiliitisa može uočiti MR dijagnostikom znatno pre nego se pojave njegovi radiografski znaci, ali u dijagnostičkom algoritmu radiografski pregled ostaje nezaobilazan kao prvi korak. Ukoliko je radiografski nalaz pozitivan dodatne informacije dobijene MR pregledom su samo od akademskog značaja, dok kod radiografski nekonkluzivnih nalaza ova metoda može zaista dati konačan odgovor i usmeriti dalji tok lečenja. U istoj grupi oboljenja MR pregled kičmenog stuba takođe pruža značajno veću količinu informacija u ranim fazama bolesti, pre formiranja sindezmofta i "squaring"-a pršljenjskih tela koji su jasno vidljivi i na radiografijama.

Slične su indikacije i nalazi i u drugim reumatološkim oboljenjima, što je prikazano uporednim snimcima radiografija i MR pregleda kod različitih pacijenata.

Zaključak: Magnetna rezonanca donosi ogromne prednosti u dijagnostici reumatskih bolesti i dobro poznavanje njenih mogućnosti bi trebalo da dovede do racionalnog indikovanja pregleda i optimalnog iskorišćenja dobijenih informacija, a sve za dobrobit pacijenata.

P 23.

UTICAJ INHIBITORA PROTONSKE PUMPE PANTOPRAZOLA NA VIJABILITET I REGULACIJU AUTOFAGIJE U ĆELIJAMA MIŠIJEG MELANOMA B16

Zoran Veličković¹, Marina Milenković²

¹Institut za reumatologiju, Beograd, ²Institut za imunologiju i mikrobiologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Uvod: Autofagija, katabolički proces razgradnje proteinskih agregata i oštećenih organela, ima veliki značaj u preživljavanju maligno izmenjenih ćelija jer u zavisnosti od ćelijskog tipa, može imati citotoksično ili citoprotektivno dejstvo. Terapeutska modulacija autofagije farmakološkim agensima zahteva dobro poznavanje mehanizama njene regulacije gde značajnu ulogu ima AMPK/Akt/mTOR signalni put. Inhibitori protonske pumpe (IPP), kao što je pantoprazol, su pro-lekovi koji vrše reverziju aktivnosti protonskih pumpi i za čiju je aktivaciju neophodna kisela sredina. Istraživanja su pokazala da maligno transformisane ćelije imaju povećanu aktivnost i broj protonskih pumpi kojima menjaju pH mikrosredine i dovode do rezistencije i veće invazivnosti tumora.

Cilj: Ispitati uticaj inhibitora protonske pumpe pantoprazola na vijabilitet ćelija mišijeg melanoma B16 i AMPK/Akt/mTOR signalni put značajan u regulaciji autofagije.

Materijal i metode: Vijabilitet ćelija ispitan je spektrofotometrijski MTT i kristal violet testom, a morfološke promene analizirane su LeicaDCF320 mikroskopom. Indukcija autofagije i AMPK/Akt/mTOR signalni put analiziran je imunoblot metodom. Uloga autofagije u B16 ćelijama ispitivana je RNK interferencijom, inhibicijom ekspresije Beklin-1 gena. Značajnost razlike nezavisnih uzorak a procenjena je parametarskim Studentovim t- testom.

Rezultati: Pantoprazol je na dozno zavisni način smanjio vijabilitet B16 ćelija i morfološki ih izmenio. Imunoblot metodom utvrđena je vremenski i dozno zavisna konverzija LC3-I u LC3-II molekula kao i povećanje autofagnog fluksa tretiranih ćelija, povećanje p-AMPK, smanjenje p-Akt enzima i smanjenje direktnog supstrata mTOR-a, p-p70S6 kinaze. Inhibicijom ekspresije Beklin-1 gena pokazano je da je autofagija indukovana pantoprazolom citoprotektivna.

Zaključak: Pantoprazol je doveo do vremenski i dozno zavisnog smanjenja vijabiliteta ćelija mišijeg melanoma B16. Ispitivani lek indukovao je citoprotektivnu autofagiju i promene fosforilacionog statusa enzima AMPK, Akti p70S6 kinaze. Ovi rezultati doprinose boljem razumevanju mehanizma delovanja pantoprazola na autofagiju maligno transformisanih ćelija što je od značaja kod potencijalne primene ovih lekova u terapiji tumora. Takođe, malo se zna o ulozi autofagije u reumatskim bolestima. Uz to, jedan od lekova koji utiče na autofagiju je i hlorokvin. Zbog svega navedenog, naša dalja istraživanja će biti usmerena u tom pravcu.

Ključne reči: *autofagija, pantoprazol, mišiji melanom, AMPK, hlorokvin*

P 24.

REAKTIVNI ARTRITIS IZAZVANLOKALNOM INTRAVEZIKALNOM BCG IMUNOTERAPIJOM KARCINOMA MOKRAĆNE BEŠIKE: PRIKAZ SLUČAJA

Bogdan Dejanović¹, Goran Radunović^{1,2}, Branko Barać¹, Zoran Veličković¹

¹Institut za reumatologiju, Beograd; ²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Intravezikalna lokalna instilacija atenuiranog soja BCG (bacillus Calmette-Guerin) je efikasna i bezbedna imunoterapija u vidu profilakse recidiva površnog karcinoma mokraćne bešike, naročito in situ tranziciocelularnog karcinoma visokog gradusa. Artralgijska i/ili artritis se mogu javiti

kao jedna od retkih ozbiljnih reakcija, dok se reaktivni artritis (ReA) javlja kao neželjeni događaj kod 0,5-1% pacijenata koji primaju ovaj vid terapije. Ovde prikazujemo slučaj pacijenta koji je razvio ReA nakon post-operativne BCG imunoterapije karcinoma mokraćne bešike, gde je dijagnoza postavljena na osnovu anamneze i kliničkog nalaza, podržana laboratorijskim nalazom i ultrazvučnim nalazom hipertrofičnog sinovitisisa, uz isključenje drugih mogućih uzroka ReA.

Prikaz slučaja: Bolesnik muškog pola, star 65 godina, 2009. godine je operisao karcinom mokraćne bešike i nakon hiruške intervencije uredno primio 6 doza BCG imunoterapije na koju je dobro odreakovao. Međutim, došlo je do recidiva karcinoma mokraćne bešike sredinom aprila meseca 2018. godine i urađena je hiruška resekcija u opštoj anesteziji. Na otpustu je ordiniran antibiotik Ciprocinal kako bi se predupredila urinarna infekcija. Nakon hiruške intervencije nastavljeno je sa lokalnom, intravezikalnom instilacijom BCG imunoterapije (ImmuCyst a 81 mg) u nedeljnom režimu. Krajem juna meseca 2018. godine, par dana nakon VI doze BCG imunoterapije, kod bolesnika se javila povišena telesna temperatura do 38.5 °C, praćena bolovima i otokom u levom lakatnom zglobu, u oba kolena zgloba, u predelu II i III MTP zgloba levog stopala po tipu daktilitisa i promenama na glansu penisa po tipu circinatnog balanitisa. U laboratorijskim nalazima je bio prisutan zapaljenski sindrom dok HLA tipizacija nije pokazala B27 pozitivnost. Ultrazvučnim nalazom je primećen suprapatelarni izliv sa leve strane, praćen hipertrofijom sinovije i pozitivnim PD signalom. Bakteriološke i mikološke kulture uretralnog sekreta su bile sterilne. Analiza sinovijalne tečnosti nije urađena jer bolesnik nije dao pristanak za intervenciju. Obustavljena je BCG imunoterapija, a nakon primene NSAIL u vidu monoterapije došlo je do značajnog redukovanja simptoma i znakova ReA u narednih mesec dana.

Zaključak: Većina bolesnika koji razviju ReA dobro reaguje na primenu NSAIL i prekid BCG imunoterapije. Međutim, jedan deo bolesnika, koji najčešće ima i genetsku predispoziciju, može da razvije i znatno teže oblike ReA gde je pored ove terapije potrebno uključiti i/ili kortikosteroide i antituberkulotike. Prikaz slučaja ReA se treba označiti kao redak, ali ozbiljan neželjeni događaj nakon lokalne BCG imunoterapije, i može se manifestovati raznovrsnom kliničkom slikom koja se razlikuje od klasičnog ReA koji se javlja nakon urogenitalne ili gastrointestinalne infekcije, te ga lekari specijaliste urologije i reumatologije trebaju imati u vidu.

Ključne reči: reaktivni artritis, karcinom mokraćne bešike, BCG imunoterapija

RADIONICE

RADIONICA 1.

Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

RACIONALNA LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA U REUMATOLOGIJI

IVICA JEREMIĆ, MIRJANA ŠEFIK BUKILICA

KRATAK SADRŽAJ: *Reumatske bolesti često dele neke zajedničke karakteristike među sobom i nekada je postavljanje prave dijagnoze veliki izazov u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Pažljivo uzeta anamneza uz odgovarajuće kliničke pokazatelje predstavlja ključ dijagnostičkog postupka. Imunoserološki testovi nekada imaju presudnu ulogu u postavljanju odgovarajuće dijagnoze i često mogu da ukažu na prognozu bolesti. Ipak imunoserološke testove treba uvek raditi u odgovarajućem kliničkom kontestu, jer njihova nasumična upotreba često dovodi do dijagnostičkih zabluda i nepotrebno daljeg ispitivanja. Neki od imunoseroloških parametara, kao što su na primer antinukleusna antitela su često pozitivna i u zdravoj populaciji i zahtevaju naročitu pažnju prilikom interpretacije pozitivnih nalaza. Pojedini serološki parametri se mogu koristiti kao pomoćno sredstvo za praćenje aktivnosti bolesti, ali njihov značaj je različit kod svakog individualnog pacijenta i nikada ih ne treba koristiti kao jedine pokazatelje za promenu terapijskih režima.*

Imunoserološki testovi imaju veliki značaj za dijagnostiku reumatskih bolesti. Pravilna interpretacija testa zahteva odgovarajući klinički kontekst, a nasumično testiranje pacijenata kod kojih je mala verovatnoća reumatske bolesti, često dovodi do pogrešnih dijagnoza, nepotrebnih ispitivanja i porasta troškova. Da bi lekar pravilno interpretirao imunoserološki test mora da razume tehniku testa, da zna koja su njegova ograničenja i koji su razlozi za lažno pozitivan test.

Antinukleusna antitela-ANA su jedan od parametara koji se najčešće određuje u imunološkim laboratorijama. Zlatni standard za određivanje ANA je metod indirektno imunofluorescencije na substratu Hep2 ćelije (ćelije humanog epitelnog karcinoma larinksa). Ove ćelije eksprimiraju različite antigene i kada se na njih nanese razblaženi serum bolesnika pod odgovarajućim uslovima, antitela koja su prisutna u serumu se vezuju za neke od tih antigena. Primenom sekundarnog, fluorescentnom bojom obeleženog antitela, specifičnog za Fc fragment IgG možemo da vizuelizujemo vezivanje primarnog antitela za različite strukture Hep2. ćelija. Ovaj metod omogućava i detekciju autoantitela uperenih protiv citoplazmatskih antigena. Rezultat ANA testa mora da sadrži titar i tip fluorescencije. Poznato je da su ANA upravljena protiv nukleusnih, nukleolusnih ili perinukleusnih antigena, međutim, treba imati u vidu da nisu svi autoantigeni striktno locirani u jednom odeljku ćelije, jer njihova funkcija i relativna koncentracija u različitim odeljcima varira zavisno od fiziološkog stanja ćelije. Ukupna ANA se mogu određivati i primenom ELISA testa. Ovaj test je jeftiniji, ne zahteva obučeno osoblje za interpretaciju, međutim, često nije dobro standardizovan, i može biti nedovoljno senzitivna za ANA određenih specifičnosti.

Značaj nalaza ANA u velikoj meri zavisi od titra. U velikoj većini laboratorija titrovi ANA koji su jednaki ili veći od 1:160 se smatraju značajnim. Nisko pozitivna ANA su često prisutna u zdravoj populaciji. Sa starenjem se povećava broj pacijenata koji imaju pozitivna ANA i u starijoj populaciji nalaz niskih ANA retko kada ima dijagnostički značaj. Oko 1/3 zdrave populacije može da ima ANA u titru 1:40, 10-15% u titru 1:80, 5% u titru 1:160 i 3% u titru 1:320. Čak do 25% zdravih srodnika pacijenata obolelih od sistemskog lupusa može da ima ANA u niskom titru.

Zbog velike prevalence ANA on nije dobar kao skrining test. Imajući u vidu da je incidenca autoimunskih bolesti niska, a incidenca zdravih ljudi koji imaju ANA relativno visoka, velika je verovatnoća da će pozitivan nalaz ANA koji je uzet bez odgovarajućeg kliničkog razloga identifikovati zdravu osobu.

Jedna od čestih dilema u kliničkoj praksi da li postoje pacijenti sa sistemskim eritemskim lupusom koji su ANA negativni. Manje od 1% pacijenata sa akativnim sistemskim lupusom imaju negativna ANA. Najčešće su to pacijenti koji imaju anti-Ro antitela. Ro antigen se nekada teško vidi na supstratu Hep2 ćelija, mada je to redak slučaj. Anti-Ro antitela detektuju dva antigena Ro-52 i Ro-60. Dok je antigen Ro-60 lokalizovan u jedru i vidi se na Hep2 supstratu, antigen Ro-52 je lokalizovan u citoplazmi, i pacijenti koji imaju isključivo ovaj antigen će biti ANA negativni. Bolesti koje su slične lupusu, a povezane su sa urođenim deficitom komponenti komplemента mogu da budu ANA negativne. Do 10% pacijenata sa lupusom će postati ANA negativno nakon intenzivne imunosupresivne terapije kada bolest uđe u mirnu fazu, a slično se dešava i sa pacijentima koji imaju terminalnu bubrežnu slabost i nalaze se na hemodijalizi. U slučajevima kada postoje proteinurije nefrotskog ranga i kad postoji veliki gubitak proteina, retko se može dogoditi da ANA budu negativna, ali postaju pozitivna nakon uvođenja imunosupresivne terapije.

Nakon pozitivnog ANA testa često je potrebno dalje određivanje specifičnih antitela ELISA testom, imunoblotom ili drugim tehnikama. Iako tip fluorescence ANA može u velikoj meri može da znači određenu kliničku asocijaciju, određivanje podvrste ANA (npr. anti-DNK, anti-Scl 70, anti-Ro) u velikoj meri povećava specifičnost i obezbeđuje dodatne korisne informacije. Kao što smo već rekli, nekada se pojedina autoantitela ne mogu detektovati metodom imunofluorescencije, kao što su npr. autoantitela na ribozomalni-P protein, koja se u 50% slučajeva ne vide na preparatu Hep2 ćelija.

Tipovi ANA fluorescence mogu da ukažu na pojedine bolesti. Ukoliko se metodom IIF detektuje centromerni tip fluorescence dalja karakterizacija anticentromernih antitela nije neophodna, takođe metod IIF omogućava i detekciju antitela na proliferišuće nukleusne antigene (PCNA) koja se sreću u oko 2% bolesnika sa SEL i smatraju se visoko specifičnim za ovo oboljenje.

Anti-dsDNK antitela se najčešće određuju ELISA testom i jedan su od ključnih parametara za dijagnozu sistemskog eritemskog lupusa-SEL. Anti-dsDNK antitela imaju ne samo dijagnostički, već i prognostički značaj. Njihova koncentracija varira sa aktivnošću lupusa, a nekada se javljaju i 3 meseca pre egzacerbacije bolesti, naročito lupus nefritisa. Kada se koriste kao dijagnostički kriterijum za SEL koncentracije anti-dsDNK antitela dvostruko veće od gornje referentne vrednosti treba smatrati dijagnostički značajnim. Metoda indirektno imunofluorescence je manje senzitivna, ali više specifična u odnosu na ELISA test za sistemski eritemski lupus. Ona je semikvantitativna i rezultati se izražavaju u vidu titra. Danas postoji i ELISA test za visokoavidetna anti-dsDNK antitela, koji je značajno specifičniji u odnosu na standardnu ELISA-u, i koji bolje prati aktivnost bolesti, ali je značajno skuplji i ređe se koristi u rutinskoj kliničkoj praksi.

Antitela na ekstraktibilne nukleusne antigene-ENA obuhvataju anti-Ro, anti-La, anti-Scl 70, anti-Sm, anti-RNP i anti-Jo1. Detektuju se komercijalnim ELISA testom (ENA screen) i mogu da služe kao prvi korak u bližoj detekciji autoimunskih bolesti. Rezultati ENA skrining testa se moraju dalje potvrditi testiranjem na pojedinične antigene. ENA antigene je potrebno uraditi samo jedanput, jer njihove vrednosti ne pokazuju korelaciju sa aktivnošću bolesti i služe kao dijagnostička sredstva. Anti-Ro i anti-La antitela se najčešće sreću u Sjogrenovom sindromu, ali se nalaze i kutanim formama lupus eritematozusa. Izolovana anti-Ro 52 antitela se nalaze kod pacijenata sa polimiozitisom i sistemskom sklerozom, dok se u ostalim entitetima anti-Ro 52 i anti-Ro60 javljaju udruženo. Anti-La se jako retko javljaju izolovano, bez prisustva anti-Ro antitela.

Merenje pojedinih komponenti komplemeta se često radi u rutinskoj kliničkoj praksi. Merenje se vrši nefelometrijski ili turbidimetrijski. Prilikom neadekvatnog uzimanja i transporta uzoraka može doći do njihove aktivacije in vitro i pada koncentracije C3, a naročito C4 komponente. Deficijencije komponenti komplemeta su relativno česte, naročito deficijencije C4 i C2. Deficijencije mogu da budu predispozicija za bakterijske infekcije, ali su povezane i sa nastankom sistemskog eritemskog lupusa i glomerulonefritisa. Merenje C3 komponente može da bude korisno za praćenje aktivnosti sistemskog eritemskog lupusa. Mnogi pacijenti sa sistemskim lupusom imaju konstitutivno nizak C4,

pa on često nije validan parametar aktivnosti bolesti. Koncentracije komplementa mogu da budu niske i u drugim bolestima gde imamo taloženje imunskih kompleksa. C3 je nizak u bakterijskom endokarditisu i poststreptokoknom glomerulonefritisu. Kod pacijenata sa angioedemom nizak C4 može da ukaže na deficijenciju C1 inhibitora, ili kod trudnica, na preeklampsiju. I C3 i C4 su proteini akutne faze i iz tog razloga mogu da budu normalni i u vreme velike potrošnje. U tim slučajevima merenje fragmenata C3 može da bude od velike pomoći. Totalna hemolizna aktivnost komplementa se nekad koristila kao parametar za praćenje aktivnosti lupusa, međutim ovaj test nije dovoljno senzitiv i ne bi ga trebalo koristiti u tu svrhu.

Reumatoidni faktor (RF) i antitela na citrulinisane peptide (ACPA) su sastavni deo revidiranih klasifikacionih kriterijuma za reumatoidni artritis (RA). Učestalost obe grupe antitela u RA je slična, iznosi oko 70% (učestalost je manja u ranom reumatoidnom artritisu). Smatra se da su ACPA mnogo specifičnija za RA, međutim, mogu biti pozitivna u 10-20% drugih reumatskih bolesti i udružena su sa hroničnim artritisom ili Jaccoudovom artritisom u SEL. Pozitivan RF se sreće kod Sjogrenovog sindroma, mešane bolesti vezivnog tkiva, mešovite krioglobulinemije, SEL, polimiozitisa kao i kod nereumatskih bolesti kao što su hronične infekcije, zapaljenska obojenja i maligniteti. Samo 50% bolesnika sa ranim RA ima pozitivan RF, a oko 30% bolesnika nikad ne dobije RF. U reumatoidnom artritisu se mogu naći i antitela usmerena na različite citrulinisane antigene, kao što su antitela na mutirani citrulinisani vimentin. Ona se uglavnom javljaju kod pacijenata koji imaju anti-CCP antitela, ali se mogu javiti i kod malog broja pacijenata koji nemaju ova antitela.

Algoritam za potraživanje testova za autoantitela na osnovu radne dijagnoze

Radna dijagnoza	ANA - IIF	a-ASDNA	a-Sm	a-URNP	a-SSA/SSB	a-Scl-70	a-10-1	a-ribonRNP	ANCA - IIF	MPO-ANCA	PR3-ANCA	a-CL	a-β2GPI	IgMRF	ACPA
Sistemiški eritemski lupus	■	▲	▲	●	▲			▲				▲	●	●	
Primarni Sjögrenov sindrom	■	●	●		▲									●	
Sistemska skleroza	■			▲		▲									
Mešovita bolest vezivnog tkiva	■	▲	▲	▲				▲						●	
Polimiozitis/ dermatomiozitis	■			▲			▲								
Antifosfolipidni sindrom	■											■	▲		
Reumatoidni artritis														■	■
Primarni vaskulitis malih krvnih sudova									■	▲	▲				
Sistemska bolest vezivnog tkiva	■	●	●	●	▲	●	▲		■	●		■	▲	■	

■ - primarni test, ▲ - sekundarni test, ● - dodatni test (zavisno od kliničke slike)
(Wiik i sar., *Arthritis Care & Research*, april 2004)

LITERATURA

1. Bonači-Nikolić B, Šefik-Bukilica M. Antinukleusna antitela: Dijagnostički značaj i interpretacija rezultata. U: Đukanović Lj urednik. Laboratorijske analize: Izbor i interpretacija. Beograd: Akademija medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva; 2007, 101-9.
2. Šefik-Bukilica M. Značaj imunoseroloških nalaza za dijagnozu i prognozu sistemskih oboljenja vezivnog tkiva. *Acta Rheum Belgrad* 2012;42(Sapl 1):19-23.
3. Aggarwal A. Role of autoantibody testing. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014;28(6):907-20.
4. Bhagat M, Sehra S, Shahane A, Kwan M. Utility of immunologic testing in suspected rheuma-

tologic disease. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14(1):405.

5. Meroni PL, Biggioggero M, Pierangeli SS, Sheldon J, Zegers I, Borghi MO. Standardization of autoantibody testing: a paradigm for serology in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10(1):35-43.

6. Agmon-Levin N et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):17-23.

7. Andrejevic S, Jeremic I, Sefik-Bukilica M, Nikolic M, Stojimirovic B, Bonaci-Nikolic B. Immunoserological parameters in SLE: high-avidity anti-dsDNA detected by ELISA are the most closely associated with the disease activity. *Clin Rheumatol* 2013;32(11):1619-26.

S U M M A R Y

Institute of Rheumatology, Medical Faculty University of Belgrade

RATIONAL USE OF LABORATORY TESTS IN RHEUMATIC DISEASES

IVICA JEREMIĆ, MIRJANA ŠEFIK BUKILICA

Rheumatic diseases very often share common characteristics, and making the right diagnosis is a big challenge in every-day clinical practice. Careful history with certain clinical signs are of major importance for establishing diagnosis. Immunoserological tests occasionally have a decisive role as a diagnostic tool and may be helpful for following disease activity. Immunoserological tests should be ordered only if the pre-test probability of connective tissue disease is high enough, otherwise their random use will lead to diagnostic errors and unnecessary further investigations. Some of immunoserological parameters, such as antinuclear antibodies are common positive in healthy individuals and deserve certain attention when interpreting positive results. Immunoserological parameters could be used as helpful tool to follow disease activity, but their importance is different in each individual patient and should never be used as a single parameter to modify therapy.

RADIONICA 2.

¹Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju VMA, Beograd,

²Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,

³Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Novi Sad

AKSIJALNI SPONDILOARTRITISI – PROCENA AKTIVNOSTI BOLESTI

GORICA RISTIĆ¹, MIRJANA ZLATKOVIĆ ŠVENDA², TANJA JANKOVIĆ³

KRATAK SADRŽAJ: Spondiloartritis (SpA) je naziv koji poput kišobrana obuhvata grupu srodnih bolesti (ankilozirajući spondilitis, psorijazni artritis, reaktivni artritis, artritis vezan sa inflamatornim bolestima creva i nediferentovani artritis) na osnovu genetske predispozicije i kliničkih manifestacija. U zavisnosti od toga koja klinička manifestacija dominira, pacijenti se klasifikuju kao aksijalni ili periferni SpA. Za aksijalni SpA (axSpA) postoje dva načina za procenu aktivnosti bolesti: BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) i ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) i dva indeksa za procenu funkcijskog stanja: BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) i BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index). Za navedene mere rezultati se upisuju na NRS (numerical rating scale) u rasponu 0-10 (bez aktivnosti bolesti-maksimalna aktivnost).

BASDAI uključuje 6 pitanja: pacijentova procena stepena bola u kičmi, slabost, bol i otok perifernih zglobova, lokalizovana osetljivost, trajanje i težina jutarnje ukočenosti. Vrednost skora 4 se koristi kao granična vrednost za prisustvo aktivnosti bolesti. ASDAS uključuje 4 klinička parametra (pacijentova procena bola u kičmi, trajanje jutarnje ukočenosti u kičmi, bol i/ili otok perifernih zglobova i pacijentova procena aktivnosti boleti) i jedan objektivni parameter-serološki marker inflamacije (brzina sedimentacije eritrocita [SE] ili vrednost C-reaktivnog proteina [CRP]). ASAS grupa (Assessment of SpondyloArthritis international Society) je definisala 4 stadijuma bolesti: remisija (ASDAS <1.3), umerena aktivnost (1.3 < ASDAS < 2.1), visoka (2.1 > ASDAS < 3.5) i vrlo visoka aktivnost bolesti (ASDAS > 3.5).

BASMI je kompozitni indeks koji meri stepen pokretljivosti kičmenog stuba i sastoji se od pet kliničkih mera: antefleksija lumbalne kičme (modifikovan Šoberov test), laterofleksija lumbalne kičme, rotacija vratne kičme, udaljenost tragus-zid i intermaleolarno rastojanje. Vrednost BASMI je aritmetička sredina navedenih merenja i što je veća njegova vrednost, veće je ograničenje pokretljivosti bolesnika. BASFI je drugi kompozitni indeks koji meri funkcijsko stanje bolesnika sa aksijalnim spondiloartritisom,. Sastoji se od 10 pitanja na koja bolesnik sam daje odgovore a koja se odnose na sposobnost za obavljanje uobičajenih aktivnosti u toku prethodne sedmice, a vrednost BASFI predstavlja aritmetičku sredinu vrednosti navedenih 10 pitanja.

Za određivanje zahvaćenosti perifernih zglobova kod axSpA koristi se Disease Activity Score 44 (DAS 44), koji uključuje: broj osetljivih i otečenih zglobova, Visual Analog Scale (VAS) skalu aktivnosti bolesti od strane bolesnika i SE ili CRP. Stepem zahvaćenosti tetiva meri se pomoću SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) entezitis skora, koji uključuje 8 tačaka na telu obostrano, sa ukupnim skorom od 0 do 16. Prema preporukama "lečenje do cilja" postizanje remisije (odsustvo aktivnosti bolesti) se potencira kao glavni cilj terapije.

Ključne reči: spondiloartritis, ankilozirajući spondilitis, axSpA, ASDAS, BASDAI, BASMI, BASFI

Spondiloartritis (SpA) predstavljaju grupu srodnih oboljenja na osnovu genetske predispozicije i kliničkih manifestacija, kao što je zahvatanje aksijalnog skeleta (kičme i sakroilijačnih zglobova), perifernih zglobova (asimetričan mono ili oligoartritis, predominantno na donjim ekstremitetima), prisustvo entezitisa, daktilitisa i ekstraartikularnih manifestacija (prednji uveitis, psorijaza ili zapaljeska bolest creva), kao i povezanost sa prisustvom humanog leukocitnog antigena (HLA)-B27. U zavisnosti od toga koja je dominantna klinička manifestacija, pacijenti sa SpA mogu da se klasifikuju kao **aksijalni SpA** (predominantno aksijalne manifestacije sa zahvatanjem kičme i/ili SI zglobova) ili **periferni SpA** (predominantno zahvatanje perifernih zglobova: artritis i/ili entezitis i/ili daktilitis) [1].

Aksijalni SpA uključuje dve glavne forme bolesti: **ne-radiografski aksijalni SpA (nr-axSpA)** koji predstavlja ne-radiografsku formu/stadijum bolesti i **ankilozirajući spondilitis (AS)**, radiografska forma/stadijum bolesti aksijalnog SpA, sa definitivnim sakroiliitisom na radiografiji. Stepennost progresije iz ne-radiografskog u radiografski stadijum je procenjen na oko 12% tokom 2 godine [2]. Glavni prediktor ovakve progresije je visok stepen inflamacije (procenjuje se povišenim CRP-om i/ili prisustvom inflamacije na MR pregledu SI zglobova) [2, 3]. Upravo ovakva saznanja su dovela do potenciranja značaja određivanja vrednosti parametara upale, a zatim i njihovog inkorporiranja u skorove aktivnosti bolesti, kao i do potrebe za praćenjem stepena inflamacije pomoću MR pregleda.

Najznačajniji predstavnik grupe spondiloartritisa je ankilozirajući spondilitis sa dominantnim zahvatanjem aksijalnog skeleta, mada se, ne retko, sreće preklapanje kliničkih manifestacija različitih bolesti. Zbog šarolikosti kliničke slike ove grupe oboljenja teško je odrediti stepen aktivnosti bolesti, a još teže definisati remisiju. **Za aksijalni SpA** ne postoji pojedinačni parametar koji bi bio “zlatni standard” za procenu aktivnosti bolesti, već je to obično kombinacija informacija iz nekoliko izvora, uključujući informacije od samog pacijenta, kliničke parametre, laboratorijske markere inflamacije, informacije dobijene “imaging” metodama (UZ, MR) i ukupna impresija. Danas se u svakodnevnom kliničkom radu, za procenu aktivnosti bolesti najviše koriste **BASDAI indeks** (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) i kompozitni indeks, tzv. **ASDAS skor** (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score). Za procenu stepena **funkcionalnog ograničenja** koriste se dva indeksa: **BASFI** (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) i **BASMI** (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index).

BASDAI indeks je inače prvi definisani indeks koji je predstavljen 1994.g. od strane grupe eksperata koji se bave ovim bolestima - ASAS grupa (The Assessment of SpondyloArthritis international Society) [4]. Sastoji se, u potpunosti, od pacijentove subjektivne procene aktivnosti bolesti, korišćenjem vizuelne analogne skale, kroz 6 pitanja: stepen bola u leđima (u vratnoj i/ili slabinskoj kičmi ili u kukovima), ukupan nivo slabosti, prisustvo bola/otoka u perifernim zglobovima, lokalizovana osetljivost, trajanje i težina jutarnje ukočenosti. Raspon odgovora je definisan od “nema bola/slabosti/nelagodnosti” do “vrlo izražen bol/slabost/nelagodnost”, a jutarnja ukočenost od 0 (odsustvo jutarnje ukočenosti) do 2 sata (Tabela 1). Srednja vrednost poslednja 2 pitanja se dodaje zbiru vrednosti prva 4 pitanja i ukupan zbir deli sa 5 da bi se dobila krajnja vrednost BASDAI indeksa. Ovako dobijena vrednost BASDAI indeksa je korišćena kao mera aktivnosti bolesti u mnogim kliničkim studijama. Vrednost indeksa 0 je predstavljala odsustvo aktivnosti bolesti, dok je vrednost 10 označavala maksimalnu aktivnost bolesti. Za definiciju postojanja aktivnosti bolesti korišćena je cut-off vrednost od 4.

Tabela 1. BASDAI indeks (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

BASDAI indeks *– u toku prethodne sedmice
1. Kako biste opisali ukupan nivo slabosti/umora koji ste osećali?
2. Kako biste opisali ukupan nivo bola u vratu, leđjima ili kuku koji ste imali?

3. Kako biste opisali ukupan nivo bola/otoka u zglobovima (izuzev vrata, ledja i kukova) koji ste imali?
4. Kako biste opisali nivo nelagodnosti koji ste imali u oblasti koje su osetljive na dodir ili pritisak?
5. Kako biste opisali ukupan nivo jutarnje ukočenosti koji ste imali od trenutka budjenja?
6. Koliko traje vaša jutarnja ukočenost od trenutka kada ste se probudili?

* Proračun: (Zbir prva četiri pitanja + srednja vrednost poslednja dva) / 5

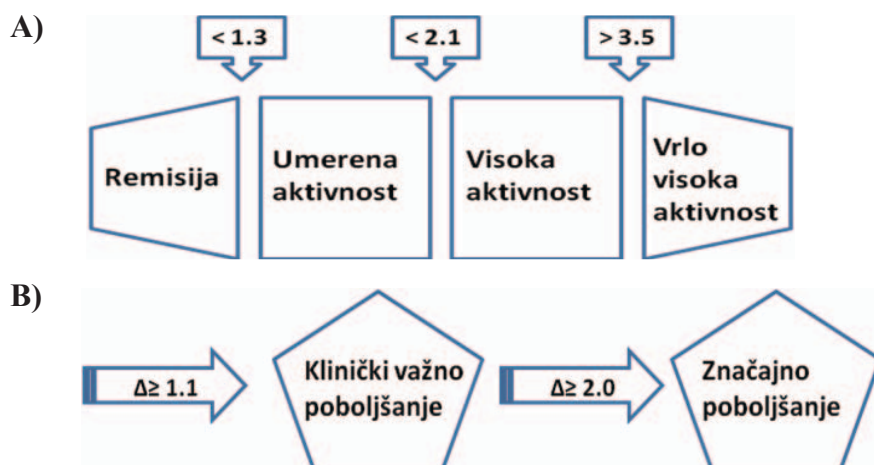
Tokom godina korišćenja ovog indeksa uočen je nedostatak u proceni stepena aktivnosti bolesti i definisanja remisije. Takođe je primećen nedostatak koji proizlazi iz visoke subjektivnosti bolesnika, kao i razlike u percepciji bolesti od strane pacijenta i lekara [5]. Zbog toga je ista grupa eksperata - ASAS grupa, 2009. godine, definisala novi index za procenu aktivnosti bolesti, tzv. ASDAS [6]. Radi se o kompozitnom indeksu koji kombinuje pacijentovu subjektivnu procenu aktivnosti bolesti sa objektivnim parametrom stepena inflamacije. Preferira se korišćenje vrednosti C reaktivnog proteina (CRP), a alternativno se može koristiti brzina sedimentacije eritrocita (SE). U ASDAS su inkorporirani odgovori bolesnika na 4 pitanja čija se vrednost procenjuje pomoću vizuelne analogne skale (0-10), a odnosi se na: bol u leđima, dužinu jutarnje ukočenosti, bol/otok u perifernim zglobovima i globalna procena aktivnosti bolesti od strane pacijenta (Tabela 2). Ovih pet parametara (podaci dobijeni od pacijenta i vrednost markera inflamcije) se matematički kombinuju i daju skor aktivnosti bolesti. Kalkulator za izračunavanje vrednosti ASDAS-a (desktop verzija) je dostupan na internetu [7].

Godinu dana kasnije, takođe od strane ASAS grupe, određene su i cut-off vrednosti za definisanje 4 stepena aktivnosti bolesti, kao i promena vrednosti ASDAS skora tokom lečenja pomoću kojih se procenjuje odgovor na terapiju [8]. Cut-off vrednosti za stepen aktivnosti bolesti su: za remisiju (<1.3), za umerenu aktivnost bolesti ($1.3 < \text{ASDAS} < 2.1$), za visoku aktivnost bolesti ($2.1 > \text{ASDAS} < 3.5$) i za vrlo visoku aktivnost bolesti ($\text{ASDAS} > 3.5$) (Slika 1 A). Smanjenje vrednosti ASDAS indeksa tokom lečenja za ≥ 1.1 od početne vrednosti predstavlja kliničko poboljšanje, dok se smanjenje za ≥ 2.0 smatra značajnim poboljšanjem (Slika 1 B).

Tabela 2. ASDAS skor (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

ASDAS skor
1. Kako biste opisali ukupan nivo bola u vratu, leđjima ili kuku koji ste imali?
2. Koliko traje vaša jutarnja ukočenost od trenutka kada ste se probudili?
3. Kako biste opisali ukupnu aktivnost bolesti - opšta procena ?
4. Kako biste opisali ukupan nivo bola/otoka u zglobovima (izuzev vrata, ledja i kukova) koji ste imali?
5. Vrednost CRP-a (mg/l)

Konačna vrednost skora se dobija izračunavanjem pomoću kalkulatora (<http://www.asas-group.org/clinical-instruments.php?id=01>)



Slika 1. Definisavanje aktivnosti bolesti i odgovora na terapiju prema vrednostima ASDAS skora.

Izuzetan značaj ASDAS-a je pokazan u analizi OASIS kohorte (Outcome in AS International Study) sa praćenjem bolesnika tokom 12 godina [9], gde je pokazana statistički značajna longitudinalna povezanost stepena aktivnosti bolesti, definisane preko ASDAS-a, sa stepenom radiografske progresije, definisane preko mSASSS (modified Stokes AS scoring system). Efekat ASDAS-a na mSASSS je bio veći u muškaraca i u pacijenata sa simptomima koji dugo traju.

Danas se ASDAS koristi češće od BASDAI indeksa kako za procenu aktivnosti bolesti tako i za praćenje terapijskog odgovora.

Prednosti ASDAS-a u odnosu na BASDAI su sledeće [10-14]:

1. Na raspolaganju nam je potvrđene vrednosti skora
2. Za ASDAS je pokazano da najviše odgovara stepenu inflamacije i skor u oštećenja, konstatovanih pri MR pregledu, kako na lumbalnoj kičmi, tako i na SI zglobovima
3. Reflektuje stepen inflamatornog procesa bolje od BASDAI-a
4. ASDAS se može primeniti kod pacijenata sa ili bez perifernog artritisa, kao i kod onih sa normalnim ili povišenim CRP-om
5. ASDAS se može primeniti kod pacijenata sa AS, nr-axSpA i pacijenata sa PsA sa zahvatanjem aksijalnog skeleta
6. ASDAS je prediktor odgovora na biološku terapiju
7. ASDAS je povezan sa progresijom mSASSS

Zbog svega navedenog, danas je ASDAS nezamenljiv za procenu aktivnosti bolesti i praćenje odgovora na terapiju, kako u kliničkim studijama, tako i u svakodnevnom kliničkom radu.

S obzirom da se radi o bolestima koje dovode do trajnih deformiteta kičmenog stuba i značajno umanjuju radnu sposobnost bolesnika, definisani su i indeksi za procenu funkcionalnog statusa [15]: BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) i BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index).-

BASMI je kompozitni indeks koji meri stepen pokretljivosti kičmenog stuba, odnosno stepen pokretljivosti vratne i lumbalne kičme. Sastoji se od pet kliničkih mera [16-18]:

1) Pokretljivost lumbalne kičme- antefleksija (modifikovan Šoberov test)

- patološkim nalazom se smatra porast rastojanja za ≤ 5 cm
- Bolesnik stoji u uspravnom položaju
- Beleži se tačka u nivou zamišljene linije koja spada obe spine iliace posterior superior i markira nivo 10 cm iznad nje
- Bolesnik se maksimalno savija unapred i beleži se rastojanje između dve obeležene tačke

2) Laterofleksija lumbalne kičme -patološkim nalazom se smatra porast rastojanja za < 10 cm

- Pete i leđa su prislonjeni uza zid sa ispruženim kolenima
- Beleži se mesto na natkolenici koje doseže III prst šake (1), bolesnik se naginje u stranu bez savijanja nogu i beleži se ponovo
- Određuje se razlika između 1 i 2

3) Rastojanje između maleolusa

- Bolesnik leži na leđima sa maksimalno razmaknutim nogama, ispruženim kolenima i prstima stopala okrenutim nagore- preporučeno
- Alternativno, bolesnik stoji i maksimalno razmiče noge
- Meri se rastojanje između medijalnih maleolusa (cm)

4) Pokretljivost vratne kičme: tragus-zid

- Pete i leđa su prislonjeni uza zid, glava maksimalno pomerena prema zidu
- Beleži se rastojanje od tragusa do zidalevo i desno (srednja vrednost u cm)

5) Pokretljivost vratne kičme: rotacija

- Bolesnik sedi uspravno na stolici, ruke na kolenima
- Goniometar se postavlja na vrh glave, tako da prati liniju nosa
- Vrat se maksimalno rotira u levu stranu, prati ga goniometar i beleži se ugao
- Ponavlja se isto za desnu stranu
- Zapisuje se srednja vrednost levo i desno (0-90 stepeni)

Sve mere pokretljivosti se izražavaju u cm, a zatim se preko odgovarajuće skale pretvaraju u jedinstveni indeks na NRS skali (Numerical Rating Scale), od 0-10. Konačna vrednost BASMI indeksa je aritmetička sredina navedenih merenja.

Test koji meri stepen pokretljivosti grudnog koša, odnosno ekspanzije grudnog koša - takozvani **respiratorni index**, ne potpada pod BASMI, ali se često koristi u kliničkoj praksi, isto kao i takozvani **prsti-pod test**, koji meri rastojanje od srednjeg prsta do poda u cm, prilikom maksimalne antefleksije bolesnika.

BASFI je drugi kompozitni indeks koji meri funkcijsko stanje bolesnika sa aksijalnim spondiloartritisom. BASFI index čini grupa od 10 pitanja koja se odnose na bolesnikovu sposobnost za obavljanje uobičajenih aktivnosti u toku prethodne sedmice [19]. Vrednost BASFI predstavlja aritmetičku sredinu navedenih 10 pitanja (Tbl 3). Važno je da se zapamti da ono što je Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQDI) za reumatoidni artritis, to je Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) za spondiloartritis.

Tabela 3. BASFI index (The Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)

BASFI indeks *– sposobnost da se urade sledeće aktivnosti u toku prethodne sedmice
1. Da sami obujete čarape bez pomoći ili pomagala
2. Da se savijete unapred iz struka da biste podigli olovku sa poda, bez pomagala
3. Da dohvatite predmet sa visoke police bez pomoći ili pomagala
4. Da ustanete sa stolice bez naslona za ruke, bez korišćenja ruku ili druge pomoći
5. Da stojite bez podrške u trajanju od 10min bez osećanja nelagodnosti
6. Da se popnete 12-15 stepenika bez korišćenja rukohvata ili pomoći pri hodu (jedno stopalo na svaki stepenik)

7. Da ustanete sa poda iz ležećeg položaja na leđima, bez pomoći
8. Da gledate preko ramena bez okretanja tela
9. Da obavljate fizički zahtevne aktivnosti (fizioterapijske vežbe, rad u bašti ili sport)
10. Da obavljate celodnevne aktivnosti kod kuće ili na poslu

* Proračun: aritmetička sredina svih 10 pitanja

Kod bolesnika sa aksijalnim spondiloartritisom koriste se i mere za određivanje stepena zahvaćenosti perifernih zglobova i zahvaćenosti tetiva. Mera koja određuje stepen zahvaćenosti perifernih zglobova je Disease Activity Score 44 (DAS 44), koji uključuje: broj osetljivih od 53 pregledanih zglobova, broj otečenih od 44 pregledanih zglobova, Visual Analog Scale (VAS) skalu aktivnosti bolesti i sedimentaciju eritrocita (SE) ili C-reaktivni protein (CRP); određuje se pomoću logaritamske jednačine i postoji kao DAS 44(SE) i DAS 44 (CRP) [15]. Stepen zahvaćenosti tetiva meri se pomoću SPARCC (**Spondyloarthritis Research Consortium of Canada**) entezitis skora, koji uključuje 8 tačaka na telu bilateralno, odnosno ukupno 16 područja: hvatište supraspinatusa za tuberculum maius humerusa, lateralni epikondil, medijalni epikondil, veliki trohanter, hvatište kvadricepsa za patelu, hvatište patelarnog ligamenta za patelu/tuberositas tibije, hvatište plantarne fascije, hvatište Ahilove tetive. Raspon bodovanja je od 0 do 16.

Iako je kod SpA teško definisati pravu remisiju bolesti zbog šarolike kliničke slike i nesavršenih metoda za procenu aktivnosti, ogroman korak je napravljen definisanjem ASDAS-a koji je danas nezamenljiv u kliničkim studijama, kako za procenu aktivnosti bolesti, tako i za praćenje odgovora na terapiju, a sve više je zastupljen i u svakodnevnom kliničkom radu u mnogim zemljama, a od 2016. godine se zvanično koristi i u našoj zemlji. Naravno, stepen procene funkcionalnog stanja bolesnika takođe ima važno mesto u odluci o terapiji i praćenju efekta lečenja.

LITERATURA

1. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25-31
2. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1369-74
3. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years *Arthritis Rheum* 2008;58:3413-8
4. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91
5. MACHADO P, van der HEIJDE D: How to measure disease activity in axial spondyloarthritis? *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 339- 45.
6. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:18-24.
7. <http://www.asas-group.org/clinical-instruments.php?id=01>
8. Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, van der Heijde D. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2011;70:47-53.

9. RAMIRO S, van der HEIJDE D, van TUBERGEN A *et al.*: Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1455-61.
10. MACHADO P, LANDEWÉ R: Spondyloarthritis: Is it time to replace BASDAI with ASDAS? *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9: 388-90.
11. MACHADO P, LANDEWÉ RB, BRAUN J *et al.*: MRI inflammation and its relation with measures of clinical disease activity and different treatment responses in patients with ankylosing spondylitis treated with a tumour necrosis factor inhibitor. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 2002-5.
12. SONG IH, RUDWALEIT M, LISTING J, SIEPER J: Comparison of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index and a modified version of the index in assessing disease activity in patients with ankylosing spondylitis without peripheral manifestations. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1701-7.
13. VASTESAEGER N, van der HEIJDE D, INMAN RD *et al.*: Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 973-81.
14. VASTESAEGER N, CRUYSSSEN BV, MULERO J *et al.*; REGISPONSER Working Group: ASDAS high disease activity versus BASDAI elevation in patients with ankylosing spondylitis as selection criterion for anti-TNF therapy. *Reumatol Clin* 2014; 10: 204-9.
15. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Dougados M, Hermann KG, Landewé R, Maksymowych W, van der Heijde D. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68 (2):ii1-44.
16. van der Heijde D, Landewé R, Feldtkeller E. Proposal of a linear definition of the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) and comparison with the 2- step and 10-step definitions. *Ann Rheum Dis* 2008;67:489-93.
17. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994;21:1694-8.
18. Jones SD, Porter J, Garrett SL, Kennedy LG, Whitelock H, Calin A. A new scoring system for the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). *J Rheumatol* 1995;22:1609.
19. Calin A, Jones SD, Garrett SL, Kennedy LG. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *Br J Rheumatol* 1995;34:793-4.

SUMMARY

¹*Clinic of Rheumatology and Clinical Immunology, VMA, Belgrade,*

²*Institute of Rheumatology, Medical Faculty University of Belgrade,*

³*Special Hospital of Rheumatic Disease, Novi Sad*

AXIAL SPONDILOARTRITIS – DISEASE ACTIVITY OF ASSESSMENT

GORICA RISTIĆ¹, MIRJANA ZLATKOVIĆ ŠVENDA², TANJA JANKOVIĆ³

Spondyloarthritis (SpA) is an umbrella term for a group of diseases (ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, reactive arthritis, inflammatory bowel disease arthritis and undifferentiated arthritis) sharing common clinical and genetic features. Depending on the predominant clinical manifesta-

tions, patients can be classified either as axial or peripheral SpA. For axial SpA (axSpA) there are two major tools to assess disease activity, the BASDAI index (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) and the ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), one two tools for function: BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) and BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index). For all measurement tools, results are recorded on a NRS (numerical rating scale), ranged 0-10 (no disease activity-maximal disease activity).

The BASDAI includes 6 items: patient-reported levels of back pain, fatigue, peripheral joint pain and swelling, localized tenderness, and the duration and severity of morning stiffness. A cut off 4 is used to define active disease. The ASDAS includes four clinical parameters (patient-reported assessments of spinal pain, duration of morning spinal stiffness, peripheral joint pain and/or swelling, and patient assessment of disease activity) and one objective parameter, serologic marker of inflammation (erythrocyte sedimentation rate [ESR] or C-reactive protein [CRP]). The ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis international Society*) group defined 4 important disease states: inactive disease (ASDAS of <1.3), moderate (1.3<ASDAS<2.1), high (2.1>ASDAS<3.5), and very high disease activity (ASDAS>3.5).

BASMI is a composite index for the spine mobility measurement covering 5 simple clinical measurements: lumbar spine anteflexion (modified Shober test), lumbar spine lateroflexion, cervical rotation, tragus to wall distance and intermalleolar distance. BASMI value is the arithmetic mean of those measurements and the higher the BASMI score, the more severe the patient's limitation of movement. BASFI is another functional status composite score. BASFI comprises 10 questions related to the patient's ability to perform everyday activities during the previous week, and its value is the arithmetic mean of those measurements.

For the peripheral joints involvement in axSpA, Disease Activity Score 44 (DAS 44) is used, including: painful and swollen joints, the Visual Analog Scale (VAS) scale of patients disease activity and SE or CRP. The enthesal involvement is measured by SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) score, including 8 points on the body, bilaterally, with a total score ranging 0 to 16 Achievement of a remission or inactive disease was recently emphasized as a major treatment target in SpA in the treat-to-target recommendations.

PROGRAM ORS-A

Udruženje reumatologa Srbije-Radna grupa za spodiloartritise

Predsednik radne grupe: Gorica Ristić

Članovi: Mirjana Zlatković Švenda, Slađana Živojinović, Sonja Stojanović, Tanja Janković

VODIČ ZA BOLESNIKE SA ANKILOZIRAJUĆIM SPONDILITISOM

Radna grupa za spodiloartritise

Ankilozirajući spondilitis (AS) - Spondylitis ankylosans, ili Behterevljeva bolest (Morbus Bechterev) je hronično zapaljensko, progresivno oboljenje koje zahvata najčešće zglobove kičmenog stuba, ali može da zahvati i druge zglobove, tetive i ligamente dovodeći do abnormalnog spajanja kostiju tzv. "koštane fuzije" zbog čega zglobovi postaju nepokretni i ukočeni (1).

Tačan uzrok bolesti je nepoznat. Nasleđe (genetska predispozicija) ima znatan uticaj. Zna se da postoji značajna povezanost između ankilozantnog spondilitisa i gena, HLA B27 (2). Procenjuje se da se ankilozirajući spondilitis javlja kod oko 0,1% osoba. Bolest se najčešće javlja kod muškraca mlađe životne dobi, između 18 i 35 godina (3,4).

Osnovu ovog oboljenja čini inflamacija, koja se najčešće prvo javlja na sakroilijačnim i sinovijalnim zglobovima kičmenog stuba, perifernim zglobovima i tetivnim pripojima za kost tzv. entezitis. Upala izaziva eroziju koštanog tkiva i hrskavice na mestu enteze, koju telo potom pokušava popraviti stvarajući novu kost (osifikacija). Na mestu gde je kost zamenila elastično tkivo ligamenata ili tetiva, pokret postaje ograničen. Ponavljanjem ovog zapaljenskog procesa dolazi do daljeg formiranja nove kosti koja spaja kičmene pršljenove dovodeći do njihove nepokretnosti (5,6).

Bolest najčešće započinje VERTEBRALNO – AKSIJANIM MANIFESTACIJAMA u vidu postepenog *bola u krsnom delu* koji se javlja ili pogoršava nakon duže imobilizacije (duže ležanja, sedenja), a smanjuje se ili nestaje posle mobilizacije (kretanja, vežbanja, rada). Bol je obično obostran i naizmenično se širi prema kukovima ili duž zadnje strane natkolenice do kolena. Osećaj **jutarnje ukočenosti u krsnom delu** prati bol i traje 1-2 sata neki put i duže, a javlja se u ranim jutarnjim časovima, nakon dužeg ležanja, a smanjuje se ili nestaje nakon razgibavanja. Upala zahvata leđni deo kičme (upala kostovertebralnih i kostotransferzalnih zglobova) i praćena je bolom pri dubokom udahu i osećajem stezanja u grudima. Položaj i stav tela u početku je nepromenjen, a u kasnijem toku bolesti kada su zahvaćena sva tri segmenta kičmenog stuba i kukovi menja se i opisuje se kao "stav skijaša" (7). U 20% slučajeva bolest može započeti bolom i artritism PERIFERNIH ZGLOBOVA koji se javlja u početnoj ili ranoj fazi bolesti i najčešće je jednostran. Započinje postepeno i može često da recidivira. Svaki periferni zglob može biti zahvaćen artritism. Najčešće se javlja istovremeno u nekoliko zglobova (oligoarthritis) pretežno donjih ekstremiteta koji su najčešće asimetrični (8).

Ankilozirajući spondilitis može izazvati zapaljenje drugih organa. Najčešće se javlja na: očima, kardiovaskularnom i plućnom sistemu (9,10).

Dijagnozu AS postavlja reumatolog i kod većine može se postaviti klinički, na osnovu anamneze i fizičkog pregleda (11,12). Prisutvo karakterističnih promena na lumbalnom segmentu i sakroilijačnim zglobovima na radiogramu i/ili MRI (magnetnom rezonancom) potvrđuje dijagnozu (13,14). Od laboratorijskih parametara, prate se pokazatelji aktivne faze upale: sedimentacija (SE) i CRP, koji su od posebnog značaja kod bolesnika gde kliničkom slikom dominiraju znaci perifernog artritisa. Nema prisutnosti reumatoidnog faktora (RF faktor) i anti CCP AT (15).

Prema sadašnjem znanju i tehničkim mogućnostima dijagnoza AS kod većine bolesnika može se postaviti u toku prve dve godine, ali se ona postavlja znatno kasnije, uglavnom zbog nedovoljnog poznavanja ranih manifestacija bolesti. Često i sami bolesnici odlažu posetu lekaru jer postojeće tegobe pripisuju drugim razlozima, povećanim fizičkim radom, lošim uslovima rada i života i veruju da će bolovi nestati sami od sebe.

Ankilozirajući spondilitis, nažalost, nije moguće izlečiti. Lečenje ovog oboljenja je dugotrajno, celog života i treba da se zasniva na dogovoru i poverenju lekara i bolesnika. Ono obuhvata primenu **medikamenata** Nesteroidni antiinflamatorni lekovi – NSAIL zahvaljujući svojim antiinflamacijskim i analgetskim delovanjem veoma su efikasni u uklanjanju tegoba kod 70% obolelih. Oni ublažavaju samo simptome bolesti ali neće sprečiti anatomske – radiološke promene (16). Analgetici koriste se za ublažavanje blagih i umerenih bolova. Glikokortikoidi, zahvaljujući snažnim antiinflamatornim i imunosupresivnim delovanjem omogućavaju brzo povlačenje simptoma zapaljenja. Hemijiske lekove koji menjaju tok bolesti (LBMT) koriste se kada kliničkom slikom dominira inflamacija zglobova. Najčešće se koriste tablete Salazopirina (17). Biološki lekovi predstavljaju novi pristup u lečenju AS. To su humanizovane proteinske molekule koji se dobijaju genskim inženjeringom. U tu grupu lekova spadaju: Etanercept – Enbrel, Adalimumab- Humira, Golimumab – Simponi, Infliksimab- Remicade. U poslednjih godina pojavile su se kopije bioloških lekova - **biosimilari ili biološki slični lekovi**. Ovi lekovi se takođe prave genskim inženjeringom i oni su u većoj meri veoma slični proteinskom sastavu originalne supstance po čijem su uzorku i nastale. Danas se kod nas u lečenju AS koriste biosimilari Infliksimaba – Inflektra i Remsima (18).

Primena **fizikalne terapije** posebno kineziterapije, ima značajnu ulogu u lečenju bolesnika sa AS. Ona se sprovodi svakodnevno i doživotno, a cilj joj je da se smanji ili ukloni bol i ukočenost, održava što bolja pokretljivost kičmenog stuba i perifernih zglobova i uspori proces osifikacije. Pristup vežbama **je individualan** i prilagođen opštim zdravstvenim stanjem bolesnika (19,20).

Hirurško lečenje primenjuje se pri korekciji kontraktura i ankiloze (ukočenja) zglobova. Vršiti se ugradnja veštačkog kuka i kolena (21).

Redovno i pažljivo praćenje bolesnika sa AS ima za cilj da se proceni terapijski uspeh tj. da li se stanje bolesnika popravilo ili pogoršalo. U tu svrhu se najčešće koriste razni indeksi, a najčešće: BASDAI indeks (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), BASFI indeks (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) (22,23).

Edukacija bolesnika sa AS obuhvata upoznavanje bolesnika sa osnovnim odlikama bolesti, značajem stalnog i sistematskog vežbanja, načina disanja i držanja tela, bavljenja sportom, itd.

LITERATURA

1. Rudwaleit, M. vd, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:25-31.
2. Benevolenskaia , L. I. Spondylarthritis ankylopoietica and HLA-B27. *Terapevticheskii arkhiv.* 1992; 64: 106-110.
3. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, et al. Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38:441–76.
4. Ciurea A, Scherer A, Weber U, et al. Age at symptom onset in ankylosing spondylitis: is there a gender difference? *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1908–10.
5. TAM, Lai-Shan; GU, Jieruo; YU, David. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nature Reviews Rheumatology.* 2010;6 (7): 399-405.
6. Maksymowych, Walter P. Disease modification in ankylosing spondylitis. *Nature Reviews Rheumatology.*2010; 6(2): 75-81.
7. Robinson, P. C, Benham, H. Advances in classification, basic mechanisms and clinical science in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *Internal medicine journal.* 2015; 45(2): 127-133.
8. Sweeney S, Gupta R, Taylor G, Calin A: Total hip arthroplasty in ankylosing spondylitis: outcome in 340 patients. *J Rheumatol.* 2001; 28: 1862-1866.

9. Lautermann D, Braun J: Ankylosing spondylitis - cardiac manifestations. *Clin Exp Rheumatol.* 2002; 20 (28):11-15.
10. Vinsonneau U, Brondex A, Mansourati J, Saraux A, Cornily JC, Arlès F, Godon P, Quiniou G: Cardiovascular disease in patients with spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine.* 2008;75:18-21.
11. Bond, D. Ankylosing spondylitis: diagnosis and management. *Nursing Standard.* 2013; 28(16):52-59.
12. Atkinson, Mark D., et al. Protocol for a population-based Ankylosing Spondylitis (PAS) cohort in Wales. *BMC musculoskeletal disorders.* 2010: 11- 197.
13. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1520-7.
14. Rennie WJ, Dhillon SS, Conner-Spady B, Maksymowych WP, Lambert RG. Magnetic resonance imaging assessment of spinal inflammation in ankylosing spondylitis: standard clinical protocols may omit inflammatory lesions in thoracic vertebrae. *Arthritis Rheum* 2009;61:1187-93.
15. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, et al. Baseline and 1-year magnetic resonance imaging of the sacroiliac joint and lumbar spine in very early inflammatory back pain. Relationship between symptoms, HLA-B27 and disease extent and persistence. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1721-7.
16. Sari, I., ÖZTÜRK, M. A., Akkoc, N. Treatment of ankylosing spondylitis. *Turkish journal of medical sciences.* 2015; 45(2): 416-430.
17. Ward, Michael M., et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatology.* 2016; 68 (2): 282-298.
18. de Avila Machado, Marina Amaral, et al. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. *Rheumatology international.* 2013;33(9): 2199-2213.
19. Andreev, Alexander. Contemporary aspects in kinesitherapy (physiotherapy) in treatment of ankylosing spondylitis. *Research in Kinesiology.* 2015; 43(1): 62-65.
20. Myasoutova, L., and S. Lapshina. Educational programs for physicians in diagnosis and treatment of ankylosing spondylitis in Kazan (Russia). *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2013;71 :724.
21. Caron, Troy, et al. Spine fractures in patients with ankylosing spinal disorders. *Spine* 2010; 35 (11): 458-464.
22. Zochling, Jane. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis care research* 2011;63(11): 47-58.
23. Bodur, Hatice, et al. Quality of life and related variables in patients with ankylosing spondylitis. *Quality of Life Research.* 2011;20(4): 543-549.

Institut za reumatologiju
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

ANALIZA LIČNOSTI I UTICAJ OPTIMIZMA NA POZITIVAN ISHOD LEČENJA

VERA MILIĆ

Poslednjih nekoliko decenija dosta se govori o psihosomatskoj medicini. To je oblast medicine koja proučava, dijagnostikuje i leči fizičke poremećaje proizašle iz emotivnih problema. Ona insistira na jedinstvu uma i tela, kako u zdravlju tako i u bolesti. Stari Rimljani u koristili poslovice: *Mens sana in corpore sano - U zdravom telu zdrav duh*. Međutim, psihomatska medicina smatra da je tačnija obrnuta verzija ove poslovice: *U zdravom duhu zdravo je i telo*. Upravo zbog analize psiholoških profila u svetlu psihomatskih bolesti, osvrnućemo se na osnovne karakteristike ovih bolesti.

1) Istorijat

Termin psihomatske bolesti prvi put je upotrebio u nauci nemački psihijatar Johan Hajnrot 1818. godine. "Psiho" je u prevodu sa grčkog duša, "soma" telo. Međutim, razmišljanje o udelu psihičkih faktora u nastanku i lečenju telesnih oboljenja staro je koliko i najstarije civilizacije. Još je Sokrat smatrao da se telo ne može izlečiti ukoliko se ne leči duša, dok je Hipokrat zastupao lečenje bolesnika, a ne bolesti. Pojedini psihoanalitičari su tvrdili da sve telesne bolesti imaju svoje poreklo u nesvesnim procesima i da je svaki organski bolesnik psihosomatski bolesnik. Neki autori smatraju da simptomi i jesu način da nam telo pošalje poruku da nešto psihološki nije u redu. Po mišljenju ovih autora razumevanje poruke koju simptomi nose jeste prvi korak ka izlečenju.

2) Mehanizam nastanka psihosomatskih bolesti

Glavnu ulogu u nastanku psihosomatskih oboljenja ima stres. Smatra se da je preko 90% poseta lekaru posledica zdravstvenih problema bar delimično uzrokovanih stresom. Međutim, samo je dugotrajn stres odgovaran za nastanak psihosomatske bolesti, dok kratkotrajn stres, pa i ako je snažan, ne izaziva psihosomatsku bolest.

Ako stres traje dugo, može imati negativne posledice na zdravlje. Osećanje stresa se manifestuje stanjem emocionalne napetosti, osećanjem krivice ili manje vrednosti itd. Stanje stresa povećava tonus simpatikusa, dela autonomnog nervnog sistema koji direktno ili preko hormona adrenalina kontroliše rad srca, krvni pritisak, puls, povećava šećer u krvi, a zatim povećava napetost mišića, budnost, broj belih krvnih zrnaca, ubrzava disanje i širi disajne puteve. Svim ovim funkcijama stres priprema organizam za povećan napor, za reakciju "bori se ili beži" koja nema bukvalno značenje u savremenom svetu, ali svakako ima figurativno: ako ne obavite zadatak ili ne ispunite obaveze snosićete posledice. U uslovima prolongiranog stresa povećana je aktivnost i endokrinog sistema. Hiperkortizolemija u ovakvim stanjima negativno utiče na ćelije imunskog sistema, što doprinosi razvoju autoimuniteta i malignih bolesti.

Šta je suviše dugo i suviše jako odlučuje u najvećoj meri urođena priroda organizma, kao i stanje u kome ga je stres (psihički uzrok) zatekao.

U nastanku psihosomatskih bolesti značajnu ulogu imaju psihički činioci: specifične crte ličnosti ili određeni psihološki sklop, sklonost ka depresivnom ili anksioznom raspoloženju, traumatska iskustva iz prošlosti. Ove osobe često imaju emocionalnu traumu u detinjstvu. U zreloom dobu može doći do reaktivacije dečje traume, onda kada životne okolnosti podsećaju na rani period detinjstva. Na sreću, ne razvija svaka osoba određenog psihičkog sklopa psihosomatsku bolest. To zavisi i od drugih faktora, kao što su biološki (predispozicije tela, nasleđe) i socijalni faktori (visok nivo stresa, egzistencijalna neizvesnost, sagorevanje na poslu i sl.), kao i način života i model ponašanja.

3) Tipovi ličnosti

Tip A i Tip B ličnosti teorija potekla je od kardiologa Fridmana i Rozenmana, koji su polovinom 20. veka razvili teoriju baziranu na posmatranju pacijenata sa koronarnim problemima u čekaonici ordinacije. Oni su primetili da neki kardiološki bolesnici nisu mogli da se smire na stolici, često su ustajali, cupkali nogama, pomerali stolice, sedeli obično na ivici stolice, daleko od naslona u vrlo napetom stanju. Ovakvo ponašanje su nazvali Tip A ličnosti i kasnije su ove osobe postale sinonim za preambiciozne osobe. S druge strane, Tip B su smirene i strpljive osobe, koje obično izveštavaju o većem stepenu zadovoljstva u životu. Nakon definicije ova 2 različita tipa ličnosti definisan je tip C koji je sklon potiskivanju emocija, naročito onih negativnih kao što je ljutnja, bes. Ovaj tip osoba je sklon nastajanju psihosomatskih bolesti. Zapravo, ove osobe teško izražavaju emocije rečima. Pored toga, imaju problem da prepoznaju i razumeju sopstvene emocije. Ova pojava je opisana kao aleksitimija (a-lex-thymia: bez reči za osećanja). Zbog toga, emocije kao i sve drugo što se dešava unutra njih ostaje neprepoznato, potisnuto i psihološki neobrađeno, što povećava mogućnost za nastajanje psihosomatskih bolesti. Ove osobe imaju izraženu potrebu za redom, radom i tačnošću. Rešavaju tuđe probleme, a svoja nezadovoljstva ne izražavaju, već su njihova ponašanja uvek u društveno dozvoljenim granicama. Preosetljive su na bol ili fizičku traumu.

4) Petofaktorski model ličnosti

Petofaktorski model ličnosti je jedan od modela koji se bavi merenjem individualnih razlika u oblasti psihologije. To nije jedan od bezbrojnih deskriptivnih modela ličnosti, zagovornici ovog modela smatraju da se ličnost može definisati opisati pomoću 5 bazičnih dimenzija: Neuroticizam, Ekstraverzija, Otvorenost za nova iskustva, Saradljivost, Savesnost.

5) Naša iskustva u 5-faktorskoj analizi ličnosti bolesnika sa autoimunskim bolestima

U Institutu za reumatologiju u Beogradu je izvršena 5-faktorska analiza ličnosti 105 bolesnika sa primarnim Sjogrenovim sindromom, 52 bolesnika sa reumatoidnim artritismom i 54 zdravih osoba. Svi ispitanici su popunili upitnik za 5-faktorsku analizu ličnosti sastavljen od 240 pitanja. Procenjen je i stepen depresivnosti i anksioznosti (napetosti) ispitanika pomoću odgovarajućih upitnika. Rezultati su pokazali da bolesnici sa primarnim Sjogrenovim sindromom i reumatoidnim artritismom imaju slične psihološke karaktersitike ličnosti koje su različite u odnosu na kontrolnu grupu zdravih osoba, što ukazuje na određen psihološki model podložan razvoju autoimunske bolesti. Oboleli od Sjogrenovog sindroma i reumatoidnog artritisa su imali veći stepen Neuroticizma, manji stepen Ekstraverzije i Otvorenosti za nova iskustva u odnosu na zdrave osobe. Nije bilo razlika u nivou Saradljivosti i Savesnosti između obolelih i zdravih osoba. Stepem anksioznosti (napetosti) je bio veći kod obolelih u odnosu na zdrave ispitanike, dok je stepen depresivnosti bio sličan u ispitivanim grupama.

Poznavanjem tih dimenzija uz adekvatnu stručnu pomoć psihologa se može se pomoći ovim osobama da prevaziđu probleme u adaptaciji, koji je kod njih prisutan.

6) Terapija i uticaj optimizma na ishod lečenja

U lečenju bolesnika sa psihosomatskim bolestima pored osnovnog lečenja od strane kliničara, pomoć psihologa i/ili psihijatra je dragocena, jer će on pacijentu pomoći da poveže psihičko stanje i bolest, i time u velikoj meri pomogne u njegovom psihološkom i telesnom oporavku. Međutim, uključivanje psihoterapije u tim za lečenje izaziva ponekad otpor bolesnika. Oni su ponekad spokojniji kada imaju organsku bolest, kada su tretirani isključivo njihovi fizički poremećaji i kada se njihovom telu pristupa izuzimajući psihi. Ljudima je ponekad teško da priznaju da su njihove psihičke karakteristike, misli i osećanja doprineli razvoju bolesti. Ne žele takođe da budu deo populacije kojima se bave psiholozi i psihijatri tako da često poriču postojanje bilo kakvog problema.... Lekar koji je postavio dijagnozu treba da ukaže bolesniku na postojanje psihološke veze sa oboljenjem i

da pokrene temu osećanja, raspoloženja, relaksacije (sport, meditacija, joga..), angažovanje porodice i načina samopomoći. Ukoliko prepozna potrebu pacijenta, lekar može preporučiti psihološko savetovanje, psihoterapiju ili razgovor sa psihijatrom. Na ovaj način bolesnik bi imao priliku da promeni neka svoja opažanja i uverenja, da promeni životni stil. Čak i ako se čini da uzroci nisu dominantno smešteni u psihičkom, putem ovih oblika pomoći pacijent se može osnažiti za borbu sa bolešću. Činjenica je da stres ne možemo da izbegnemo ali možemo da biramo načine na koji se sa njim suočavamo i kako ga prevladavamo. Suština je pokazati emocije na društveno prihvatljiv način, a negativne emocije treba prazniti vežbanjem, sportom, hobijima, jogom.

Teorijski i praktično razlikuju se dva osnovna oblika lečenja psihosomatskih bolesti: lečenje u akutnoj fazi kada se leči bolest i lečenje u hroničnoj fazi kada se leči bolesnik.

U akutnoj fazi je zbog osećaja bespomoćnosti lečenje prepušteno lekarima somatske medicine tj. medikamentima i drugim klasičnim medicinskim metodama. Potrebno je da prođe određeno vreme da bolesnik realno sagleda opasnosti bolesti i mogućnosti da se nosi sa njenim daljim tokom.

U hroničnoj fazi bolesti je važnije psihoterapijsko lečenje od medikamentoznog. Psihoterapiju treba da sprovodi dobro edukovani psihoterapeut. I u ovoj fazi bolesti se uglavnom daju blagi antidepresivi koji olakšavaju započinjanje psihoterapije. U početku psihoterapija podrazumeva pružanje podrške i ohrabrenja, savetovanje, davanje sugestija. Potom treba raditi na povećanju kapaciteta osobe da diferencira osećanja o realnosti: da se poveća kapacitet viđenja sebe od spolja, iz perspektive drugih ljudi.

U svakom slučaju, sigurno je da se ne treba prepustiti bolesti već treba raditi na sebi i negovati pozitivan, optimističan stav u smislu ishoda lečenja i budućeg života. Oko 30% loše psihičko stanje usporava lečenje i doprinosi nastanku komplikacija. U ishodu lečenja značajnu ulogu ima i volja. Snagom volje se može pobediti bilo koja bolest, a slaba volja može usporiti lečenje i ubrzati nastanak komplikacija. Nedostatak volje može biti fatalan čak i za relativno laku bolest. Terapija lekovima koju preporučuje konvencionalna medicina je obavezna za dobar ishod lečenja hroničnih bolesti. Uz pomoć psihoterapije, mi možemo promeniti i naš sopstveni pristup realnosti i nadati se boljem sutra.

LITERATURA

1. Dreher H. Mind-body unity: A new vision for mind-body science and medicine. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 2004.
2. Ramos D. The psyche of the body: A Jungian Paradigm in the Understanding of the psyche-body phenomenon. London, England: Brunner-Routledge, 2004.
3. Alexander F. Psychosomatic medicine: its principles and applications. New York: Norton, 1950.
4. McCrae RR, Costa PT Jr. The five factor theory of personality. In: Pervin LA, John OP, editors. Handbook of personality. 2nd.ed. New York: The Guilford Press 1999. p.139-53.
5. Milic V, Colic J, Gobeljic M, Damjanov N. EULAR indexes of disease activity and damage in primary Sjogren's syndrome: prognostic value of salivary gland ultrasonography, submitted.
6. Kroenke K. Psychological medicine: intergrating psychological care into general medicine practice. British medical Journal 2002:1356-8.
7. Jesitus J. Mind. Body medicine: putting mind over health matters. Managed healthcare executive, 2002:33-6.

MUSKULOSKELETNI ULTRAZVUK U DIJAGNOSTICI, TERAPIJI I PRAĆENJU REUMATSKIH BOLESTI

BRANKO BARAĆ

Institut za reumatologiju, Beograd

KRATAK SADRŽAJ: Muskulo skeletni ultrazvuk u danšnje vreme predstavlja nezaobilaznu kariku u dijagnostici, lečenju i praćenju reumatskih bolesti. Sa razvojem i tehničkim usavršavanjem UZ aparata, danas smo u mogućnosti, da veoma, brzo, tačno, precizno i u realnom vremenu obavimo UZ prgeled muskuloskeletnog sistema, a sve u cilju postavljanja rane dijagnostike i odgovarajuće terapije. Za razliku od rentgen dijagnostike, skenera i magnetne rezonance, UZ predstavlja metodu u relanom vremenu, gde mi kroz razgovor sa pacijentom i uz odgovarajuću manipulaciju dobijamo “živu sliku” regije od interesa, bila to mišićna ili zglobna struktura. Zahvaljujući savremenim programima, kao i specifičnim lineranim sondama koje mi u reumatologiji najviše koristimo, u mogućnosti smo da uočimo početne zglobno-mišićne promene veličine i ispod jednog milimetra. To nam omogućava primenu UZ u ranoj dijagnostici oboljenja, mišića, tetiva, ligamenta, mesikusa, oštećenja samih koštano zglobnih struktura, početnih erozija, uočavanje depozita u kristalnim artropatijama, kao i poziciju i veličinu zglobnog uzliva. Pored toga “color doppler” metodom u mogućnosti smo da uočimo upalne procese u sklopu zapelnjskih artritisa sa zglobnim izlivom. Pored toga ultrazvikom vođenja artrocenteza (zglobna punkcija) predstavlja metodu izbora u dijagnostici i lečenju zglobnih izliva u sklopu zapaljenskog ili degnerativnog reumatizma. Primenom savremenih terapijskih metoda , a koristeći UZ vođenju punkciju u mogućnosti smo da sprovedemo regeneraciju mišićnog pa čak i tkiva same hrskavice u sklopu parcijanih mišićnih ruptura ili osteoartritisa kuka i kolena. Na kraju sam efekat naših terapiskih procedura, vrlo brzo i pouzdano može se ispratiti UZ pregledom na osnovu koga mi potvrđujemo stepen, oštećenja muskuloskeletnog sistema, prisutvo ili osdustvo izuliva i smaog upalnog procesa. Muskuloskeletni ultra zvuk danas predstavlja jedan od osnovnih oslonaca u dijagnostici, terapiji i praćenju reumatskih bolesti.

Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

PRIMENA LEKOVA U ZGLOB

IVICA JEREMIĆ

KRATAK SADRŽAJ: *Intraartikularne injekcije su veoma efikasan način za lečenja kako zapaljenskih, tako i degenerativnih oboljenja zglobova. Kortikosteroidi se mogu koristiti kako za lečenje reumatoidnog i drugih artritisa, tako i za kratkotrajnu redukciju bola kod pacijenata sa osteoartritisom. Plazma bogata trombocitima je relativno nova metoda, koja je pokazala ohrabrujuće rezultate u redukciji bola, popravljajući funkcije i kvaliteta života, naročito kod mlađih pacijenata sa osteoartritisom. Za ostale lekove koji se primenjuju u zglobove još uvek nema dovoljno podataka da bi mogli da se preporuče za svakodnevnu kliničku praksu.*

Intraartikularne injekcije su veoma efikasan način za lečenja kako zapaljenskih, tako i degenerativnih oboljenja zglobova. Punkcija zgloba, odnosno uklanjanje tečnosti iz zglobne šupljine se radi u dijagnostičke i terapijske svrhe. Kod otečenih zglobova samo uklanjanje viška tečnosti dovodi do smanjenja istezanja zglobne kapsule i u velikoj meri redukuju bol koji pacijenti osećaju. Kada dijagnoza nije jasna sadržaj koji je dobijen iz zgloba se može analizirati i pružiti niz korisnih informacija za postavljanje definitivne dijagnoze. Jednostavno brojanje belih krvnih zrnaca u tečnosti koja je dobijena iz zgloba može jasno da ukaže da li se radi o zapaljenskom procesu na zglobu. Primenom lekova direktno u zglob postiže se davanje preparata direktno u mesto gde se nalazi patološki proces čime se obezbeđuje visoka efikasnost i smanjuju se sistemski neželjeni efekti.

Kako se izvodi punkcija zgloba

Nakon detaljne dezinfekcije najčešće se daje lokalni anestetik koji redukuje osećaj bola na minimum. Idealno je da se punkcije rade pod kontrolom ultrazvuka, jer to omogućava da se sa minimalnom traumom lek primeni vrlo precizno na mesto gde je to potrebno. Kontrolisane punkcije su značajno komotnije za pacijenta, ali i za lekara i doprinose značajno boljem uspehu primenjene terapije. Bol koji se oseća tokom intervencije je obično vrlo blag i kratkotrajan. Najčešće se kroz istu kroz koju se izvlači tečnost iz zgloba primenjuje i lek, tako da je u najvećem broju slučajeva dovoljan samo jedan ubod.

Da li se očekuje bol nakon punkcije zgloba?

Kod većine pacijenata neposredno nakon punkcije dolazi do smanjenja tegoba. To je naročito izraženo kod pacijenata koji su imali veliki izliv u zglobu i trpeli značajne bolove zbog istezanja zglobne kapsule. Kod ovakvih pacijenata odmah nakon punkcije bol se dramatično smanjuje i značajno se povećava pokretljivost.

Kako se treba ponašati nakon punkcije?

Idealno je da se nakon punkcije zgloba i primene leka miruje naredna 24 sata. Na taj način se zglob rastereti i omogući maksimalno delovanje primenjenog leka. Naredna 2-3 dana se treba poštediti od fizičkih aktivnosti visokog intenziteta. U retkim slučajevima se može javiti prolazno pogoršanje bola nakon punkcije, koje obično traje do 24h. U tom slučaju preporučuje se primena hladnih obloga koje smanjuju bol i zapaljenje.

Koji sve lekovi mogu da se primene u zglob?

U zglobove se primenjuje čitav niz lekova. Najšire se koriste kortikosteroidi, preparati hijaluronske kiseline, plazme bogate trombocitima, autologi kondicionirani serum, radioaktivni izotopi.

Kada se primenjuju kortikosteroidi u zglob?

Kortikosteroidi se danas najčešće primenjuju kako za zapaljenske, tako i za degenerativne bolesti zglobova. Oni brzo smanjuju bol i zapaljenje i vrlo brzo dovode do olakšavanja tegoba. Postoje različite vrste kortikosteroida koje se mogu primeniti i njihovo delovanje može da traje od jednog do nekoliko meseci. Kortikosteroide ne bi trebalo primenjivati u isti zglob češće od jednom u 3-4 meseca, jer je pokazano da mogu da utiču na ubrzano propadanje hrskavice. Kortikosteroide ne bi trebalo primenjivati ni u nestabilne zglobove, jer mogu dodatno pogoršati nestabilnost. Nakon davanja kortikosteroida u zglob oni mogu da ispolje i sistemske neželjene efekte. Najčešće se javlja crvenilo lica i dekoltea praćeno osećajem topline, što pacijenti nekada pogrešno protumače kao alergijsku reakciju. Nekada dolazi do prolaznog porasta krvnog pritiska, a kod dijabetičara često dolazi do skoka šećera u krvi.

Koji su razlozi za primenu hijaluronske kiseline u zglob?

Hijaluronska kiselina je složeni šećer koji ulazi u sastav normalne zglobne tečnosti ali je i komponenta hrskavice, kao i međućelijske supstance vezivnog tkiva. Jedna od glavnih funkcija hijaluronske kiseline je da omogući nesmetano kretanje zglobnih površina, odnosno pojednostavljeno, hijaluronska kiselina se smatra nekom vrstom podmazivača zglobova. Tokom vremena se njen sadržaj u zglobovima smanjuje, naročito kod zglobova koji su pogođeni artrozom, odnosno degenerativnim oboljenjem hrskavice. Primena preparata hijaluronske kiseline u zglob se koristi za lečenje artroza i to pre svega gonartroze, ali se može davati i u druge zglobove. Hijaluronska kiselina smanjuje bol i povećava pokretljivost kod artroze i njen efekat je za razliku od kortikosteroida dugotrajan i traje više meseci. Postoje studije koje su pokazale da primena hijaluronske kiseline može da uspori proces degradacije hrskavice i kod značajnog broja pacijenata odlaže hiruršku intervenciju.

Gde se primenjuje plazma bogata trombocitima?

Plazma bogata trombocitima ili PRP (*engl.* platelet rich plasma) spada u tzv. regenerativne terapije. Od pacijenta se uzima krv, potom se ta krv obradi tako da se dobiju koncentrovane krvne pločice odnosno trombociti koji se potom ubrizgavaju u zglob. Trombociti inače služe da zaustave krvarenje kad se desi neka povreda i započnu proces zarastanja rane. Iz njih se oslobađaju različiti molekuli koji imaju stimulatívno delovanje na regeneraciju tkiva. Prema nekim metaanalizama (radi se o analizi više kliničkih studija) plazma bogata trombocitima je efikasnija od hijaluronske kiseline za smanjenje bola i povećanje pokretljivosti zglobova. PRP je efikasniji kod mlađih osoba u ranijim stadijumima artroze kad oštećenje nije veliko. Studije koje su rađene u laboratoriji pokazale su regenerativno dejstvo PRP-a na ćelije hrskavice. PRP može da se kombinuje se preparatima hijaluronske kiseline i tada ostvaruje sinergističko delovanje.

Šta sve još može da se primenjuje u zglob?

U zglob mogu da se primenjuju preparati tečnog kolagena, autologi kondicionirani serum, botulinum toksin ili radioaktivni izotopi. Neki od ovih tretmana su relativno skupi i nisu široko dostupni, kao što je na primer primena botulinum toksina i autologog kondicioniranog seruma, a neki se danas relativno retko koriste, kao što su radioaktivni izotopi, jer su ih zamenile manje komplikovane i bezbednije procedure. Mesto ovih tretmana u lečenju artroze tek treba da se nađe, kada bude bilo dostupno više podataka. Za sada ne postoje jasne preporuke od strane stručnih tela zanjihovu primenu.

LITERATURA

1. Jüni P, Hari R, Rutjes A, Fischer R, Silletta M, Reichenbach S, da Costa B. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(10):CD005328.
2. Garg N, Perry L, Deodhar A. Intra-articular and soft tissue injections, a systematic review of relative efficacy of various corticosteroids. *Clin Rheumatol.* 2014;33(12):1695-706.
3. Bannuru R, Schmid C, Kent D, Vaysbrot E, Wong J, McAlindon T. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162(1):46-54.
4. Spencer R. Arthrocentesis and synovial fluid analysis. In: West S. *Rheumatology secrets*. Philadelphia. Elsevier-Mosby, 2015: 58-62.
5. Laudy A, Bakker E, Rekers M, Moen M. Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2015;49(10):657-72.
6. Pourcho A, Smith J, Wisniewski S, Sellon J. Intraarticular platelet-rich plasma injection in the treatment of knee osteoarthritis: review and recommendations. *Am J Phys Med Rehabil* 2014;93(11 Suppl 3):108-21.
7. Zarringam D, Bekkers J, Saris D. Long-term Effect of Injection Treatment for Osteoarthritis in the Knee by Orthokin Autologous Conditioned Serum. *Cartilage* 2018;9(2):140-145.

SUMMARY

Medical Faculty University of Belgrade, Institute of Rheumatology, Belgrade

INTRAARTICULAR DRUG DELIVERY

IVICA JEREMIĆ

Intraarticular injections are a very efficient way to treat inflammatory and degenerative rheumatic diseases. Intraarticular corticosteroid injections can be used to treat inflammatory arthritis as well for short term reduction of pain in people with osteoarthritis. Hyaluronic acid injections showed long term efficacy for pain reduction in osteoarthritis. Platelet rich plasma injections are promising for relieving pain, improving knee function and quality of life, especially in younger patients with mild to moderate osteoarthritis. Other treatments need more data to be introduced in routine clinical practice.

Udruženje obolelih od reumatskih bolesti Srbije

Udruženje reumatologa Srbije

Udruženje sestara i medicinskih tehničara

PRIKLJUČI SE ZADNJI JE VOZ – UOČI RANO (PROJEKAT EULAR)

*MIRJANA LAPČEVIĆ, JELENA VOJINOVIĆ, NEMANJA DAMJANOV, MIRJANA ŠEFIK
BUKILICA, TANJA ILIĆ, ALEKSANDRA TOMIĆ LUČIĆ, BOJANA STAMENKOVIĆ,
PREDRAG OSTOJIĆ, MIRJANA ZLATKOV ŠVENDA, IVICA JEREMIĆ, BILJANA ERDELJAN,
SVETLANA ZEKOVIĆ, MARIJA KOSANOVIĆ*

KRATAK SADRŽAJ: *Svaki četvrti čovek u Evropi boluje od nekog oblika hronične reumatske bolesti i bolesti koštano-mišićnog sistema (RBBKM). One su najčešći uzrok invalidnosti, odsustvovanja sa posla i ranog penzionisanja /Briselska deklaracija 2010. godine, Evropska liga za borbu protiv artritisa (EULAR)/. EULAR čine: udruženja lekara, udruženja ostalih zdravstvenih profesionalaca i udruženja bolesnika. RBBKM dele se u četiri grupe: degenerativne; hronične zapaljenske artritise (HZA); bolesti mišića, pripoja i tetiva; metaboličke bolesti. Lečenje na sekundarnom i tercijarnom nivou ZZ (SIT) rezervisano je za hronične inflamatorne artritise (HZA), tj. reumatoidni artritis (RA), ankilozirajući spondilitis (AS) i psorijazni artritis (PsA), a uspešnost direktno zavisi od ranog postavljanja dijagnoze i savremenog, agresivnog lečenja. U RS od HZA boluje oko 70 000 odraslih građana i 2000 dece. Građani treba da budu edukovani da prepoznaju simptome HZA i da se bez odlaganja jave izabranom lekaru, koji kada posumnja na HZA prioriternim uputom šalje bolesnika reumatologu. Vreme za postavljanje dijagnoze treba smanjiti sa 18 meseci. Reumatolog postavlja dijagnozu HZA i otpočinje lečenje hemijskim lekovima - HL (zlatni standard je Metotreksat MTX) koji za 3-6 meseci može kod 70% obolelih da zaustave tok bolesti. Bolesnika treba ohrabriti i stalno edukovati. U prva tri meseca zbog izraženog zapaljenja, bolova, opšte slabosti, ukočenosti zglobova, anksioznosti, reumatolog može uključiti kortikosteroide, nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL) i anksiolitike najkraće moguće u najmanjim efikasnim dozama. U akutnoj fazi bolesti neophodno je mirovanje. Doza navedenih lekova može se titrirati do šest meseci na kontrolnim pregledima kod reumatologa uz redovnu kontrolu krvne slike, biohemije i urina kod izabranog lekara i ako se bolest ne zaustavi (pacijent ne uđe u remisiju ili bar slabu aktivnost bolesti) reumatolog može dodati još jedan HL tri do šest meseci. Ako to ne da rezultat, treba da uz postojeću, predloži biološku terapiju. Uspešnost lečenja zavisi od reumatologa, leka i aktivnog učešća bolesnika u svom lečenju. To podrazumeva promenu životnog stila, svakodnevno vežbanje, izbegavanje stresa, infekcija, eliminaciju loših navika (pušenje cigareta, korišćenje alkohola...). Veoma je važna psihosocijalna podrška tokom lečenja, kao i banjsko lečenje. Edukaciju „Prikluči se zadnji je voz – uoči rano“ radiće zajedno: Sekcija opšte medicine SLD-a, Udruženje reumatologa Srbije (UReS), Udruženje medicinskih sestara, tehničara i fizioterapeuta Srbije u reumatologiji (UMSFTUSR) i Udruženje obolelih od reumatskih bolesti Srbije (ORS). Pored uvodnog predavanja, organizovaće mo četiri istovremene radionice: 1. Vodi reumatolog, 2. Specijalista opšte medicine, 3. Reumatolog uz asistenciju medicinske sestre, 4. Reumatolog sa edukovanim pacijentom. Svi učesnici će proći sve četiri radionice. Na kraju će mo doneti zaključke. Edukaciju za navedeno rade aktivisti ORS-a uz stalnu pomoć i podršku reumatologa, fizijatarata, izabranih lekara, farmaceuta, medicinskih sestara, fizio i radnih terapeuta, psihologa, socijalnih radnika. Da bi sve ovo bilo moguće pomaže nam EULAR, a potrebna je pomoć i podrška Ministarstva zdravlja RS i Ministarstva za rad i socijalna pitanja RS. Potrebno je da se uključe članovi porodice obolelih, zainteresovani građani, domovi zdravlja zajedno sa lokalnom zajednicom, sredstva javnog informisanja. Edukovaćemo zdravstvene profesionalce širom RS, a oni građane u svom okrugu zajedno sa aktivistima ORS-a.*

Ključne reci: 1. Hronični zapaljenski artritis (HZA); 2. Rana dijagnoza HZA; 3. Savremeno lečenje HZA; 4. Edukacija timova Primarne zdravstvene zaštite o HZA (izabrani lekar, medicinska sestra-tehničar, farmaceut); 5. Edukacija bolesnika, građana za HZA

UVOD

Svaki četvrti čovek u Evropi boluje od nekog oblika hronične reumatske bolesti i bolesti koštano-mišićnog sistema (RBBKM). One su najčešći uzrok invalidnosti, odsustvovanja sa posla i ranog penzionisanja /Briselska deklaracija 2010. godine, Evropska liga za borbu protiv artritisa (EULAR)/. EULAR čine: udruženja lekara, udruženja ostalih zdravstvenih profesionalaca i udruženja bolesnika. RBBKM dele se u četiri grupe: degenerativne; hronične zapaljenske artrise (HZA); bolesti mišića, pripoja i tetiva; metaboličke bolesti. Lečenje na sekundarnom i tercijarnom nivou ZZ (SIT) rezervisano je za hronične inflamatorne artrise (HZA), tj. reumatoidni artritis (RA), ankilozirajući spondilitis (AS) i psorijazni artritis (PsA), a uspešnost direktno zavisi od ranog postavljanja dijagnoze i savremenog, agresivnog lečenja. U RS od HZA boluje oko 70 000 odraslih građana i 2000 dece. Građani treba da budu edukovani da prepoznaju simptome HZA i da se bez odlaganja jave izabranom lekaru, koji kada posumnja na HZA prioriternim uputom šalje bolesnika reumatologu. Vreme za postavljanje dijagnoze treba smanjiti sa 18 meseci. Reumatolog postavlja dijagnozu HZA i otpočinje lečenje hemijskim lekovima - HL (zlatni standard je Metotreksat MTX) koji za 3-6 meseci mogu kod 70% obolelih da zaustave tok bolesti. Bolesnika treba ohrabriti i stalno edukovati. U prva tri meseca zbog izraženog zapaljenja, bolova, opšte slabosti, ukočenosti zglobova, anksioznosti, reumatolog može uključiti kortikosteroide, nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL) i anksiolitike najkraće moguće u najmanjim efikasnim dozama. U akutnoj fazi bolesti neophodno je mirovanje. Doza navedenih lekova može se titrirati do šest meseci na kontrolnim pregledima kod reumatologa uz redovnu kontrolu krvne slike, biohemije i urina kod izabranog lekara i ako se bolest ne zaustavi (pacijent ne uđe u remisiju ili bar slabu aktivnost bolesti) reumatolog može dodati još jedan HL, ako to ne da rezultat, treba da uz postojeću, predloži biološku terapiju. Uspešnost lečenja zavisi od reumatologa, leka i aktivnog učešća bolesnika u svom lečenju. Uloga izabranih lekara u ranoj dijagnozi HZA kao i ukontinuiranom nadzoru obolelog je veoma važna.

Edukativni ciljevi:

1. Bolje razumevanje reumatskih bolesti od strane svih zainteresovanih strana kroz edukacija za prepoznavanje prvih simptoma hroničnih zapaljenskih artritisa (HZA): Reumatoidnog artritisa (RA), Spondiloartritisa (AS) i Psorijaznog artritisa (PsA)
2. Edukacija o značaju rane dijagnoze i savremenom lečenju
3. Prioritetno upućivanje reumatologu kod sumnje na HZA
4. Šta se na nivou PZZ može uraditi, uloga tima izabranog lekara, kako edukovati bolesnike, članove njihovih porodica o samokontroli i samozaštiti, kako edukovanog pacijenta pridobiti da bude istinski partner u lečenju HZA, kako edukovati građane za prevenciju HZA
5. Poboljšati kvalitet lečenja kroz multidisciplinarni i holistički pristup lečenju HZA i posledično poboljšati njihov kvalitet života.

Koja znanja će steći učesnici:

1. Kako da prepoznaju prve simptome bolesti,
2. kako se pregleda bolesnik sa sumnjom na HZA, šta se može od dijagnostike uraditi na nivou PZZ, na koji način će pomoći bolesniku da najbrže dođe do reumatologa

3. Kontinuirano lečenje obolelog od HZA u dogovoru sa reumatologom i fizijatrom
4. Upućivanje na laboratorijsku kontrolu na PZZ, kontrola nalaza, korekcija terapije, eventualno pregled i kontakt sa reumatologom
5. Kada uputiti bolesnika fizijatru, na banjsko lečenje, ortopedu, psihijatru, psihologu, socijalnom radniku

Koje veštine će steći učesnici:

1. Komunikacija lekar (zdravstveni profesionalac) bolesnik
2. Klinički pregled obolelog od HZA, naročito pregled zglobova
3. Šta su to klinička merenja i čemu služe, izračunavanje: DAS 28, BASDAI i ASDASCRP.
4. Parenteralna aplikacija leka (MTX, biološkog leka), kako čuvati lekove i kako odlagati ambalažu i pribor za aplikovanje leka.
5. Kako edukovati bolesnike za da bude partner u lečenju (samokontrola, samozaštita).

Metod rada

Interaktivan rad sa polaznicima kroz četiri radionice.

I radionica

Reumatolog: simptomi hroničnih inflamatornih artritisa (HZA), tj. reumatoidnog artritisa (RA), ankilozirajućeg spondilitisa (AS) i psorijaznog artritisa (PsA), fizikalni pregled, rana dijagnoza i kako do nje doći, savremena terapija, rehabilitacija.

Prikaz po jednog bolesnika za sve navedene HZA (RA, AS, PsA) uz interaktivno učešće polaznika.

II Radionica

Specijalista opšte medicine: Kroz prikaze slučajeva ukazaće na to šta utiče na kvalitet zdravstvene zaštite: stalnost na poslu, dobra komunikacija sa građanima, edukacija građana/pacijenata, poštovanje sagovornika i razumevanje njegovih potreba, unapređenje znanja i veština, racionalno korišćenje dijagnostike i terapije u skladu sa potrebama pacijenta. Pacijent treba istinski da bude u centru našeg interesovanja i naravno čitavog zdravstvenog sistema (ZS). Prepoznavanje simptoma HZA od strane izabranog lekara i klinički pregled, dodatna dijagnostika na nivou PZZ, prioritarno upućivanje reumatologu, kontinuirano praćenje bolesnika tokom lečenja na preporuku reumatologa, laboratorijske kontrole, propisivanje preporučene terapije, edukacija bolesnika o načinu korišćenja terapije (poboljšanje komplijanse), praćenje i prijavljivanje potencijalnih neželjenih događaja tokom lečenja, zaštita gastrointestinalnog trakta od krvarenja, upućivanje fizijatru, na banjsko lečenje, značaj vitamina D, prevencija i lečenje osteoporoze, upoznavanje sa pravima pacijenata i njihovim obavezama, kada uputiti bolesnika ortopedu, preporučiti učlanjenje u Udruženje ORS.

III Radionica

Viša medicinska sestra zaposlena u referentnom centru za biološku terapiju: Kako unaprediti komunikaciju medicinska sestra/tehničar – pacijent – lekar. Kako se koristi peroralna, kako parenteralna terapija u lečenju HZA. Aplikovanje MTH u vidu i.m. injekcija ili samoinjektorom (Metodžekt). Kako se bezbedno transportuju biološki lekovi (hladan lanac) i u vidu samoinjektora aplikuju. Čuvanje lekova. Odlaganje medicinskog otpada. Kako edukovati bolesnika za partnera u lečenju. Kada sugerisati bolesniku da se vanredno javi reumatologu ili fizijatru, po potrebi zakazati vanrednu kontrolu pacijenta kod reumatologa.

IV Radionica

Edukovani pacijent – partner u lečenju: Edukacija timova PZZ za edukaciju bolesnika pometodologiji, „uči učitelje“. Značaj psihosocijalne podrške obolelom od HZA. Kako edukovati pacijenta da bude partner u lečenju, edukacija za samokontrolu i samopomoć, kako edukovati građane o zdravim stilovima života, prevenciji, rana dijagnoza i lečenje osteoporoze. Značaj funkcionalnih treninga (Tajči, Joga, fizičko vežbanje u vodi i na suvom...). Šta je to HELPER (pomoćnik pacijentu) i kako je organizovan i gde njihov rad. Značaj zajedničkog Kongresa UReS/ORS. Kako poboljšati kvalitet života u vezi sa zdravljem.

ZAKLJUČAK

EULAR globalnim projektom “Prikluči se zadnji je voz – uoči rano“ u 11 evropskih zemalja, među kojima je i Srbija, podstiče edukaciju zdravstvenih profesionalca na nivou PZZ zajedničkom akcijom UReS-a, UMSFTUSR, ORS-a i Sekcije opšte medicine SLD u cilju ranog prepoznavanja HZA i savremenog lečenja, a radi smanjenja invalidnosti, odsustva sa posla, preranog penzionisanja i poboljšanja kvaliteta života obolelih od HZA. Promenom životnog stila, eliminacijom štetnih navika, aktivnim učešćem u sopstvenom lečenju edukovani pacijent će vršiti samokontrolu i samopomoć. Da bi sve ovo bilo moguće potrebna je pomoć i podrška Ministarstva zdravlja RS i Ministarstva za rad i socijalna pitanja RS. Potrebno je da se uključe članovi porodice obolelih, zainteresovani građani, domovi zdravlja zajedno sa lokalnom zajednicom, sredstva javnog informisanja. Edukovani zdravstveni profesionalci širom RS zajedno sa aktivistima ORS-a edukovaće građane u svom okrugu.

LITERATURA

1. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J et al. 2016 Update of EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2017; doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
2. Désirée van der Heijde, Sofia Ramiro, Robert Landewé et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; doi:10.1136/annrheumdis-2016-210770
3. Bernard Combe, Robert Landewe, Claire I Daien et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis *Ann Rheum Dis* 2016; doi:10.1136/annrheumdis-2016-210602
4. Heidi A Zangi, Mwidimi Ndos, Jo Adams et al. EULAR Recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:954-962 doi:10.1136/annrheumdis-2014-206807
5. Sofia Ramiro, Josef S Smolen, Robert Landewé et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:490-498 doi:10.1136/annrheumdis-2015-208466
6. Lapčević M, et al. Socioeconomic and therapy factor influence on self-reported fatigue, anxiety and depression in rheumatoid arthritis patients. *Rev Bras Reumatol*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2017.02.004>

Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Vojnomedicinske akademije

AKUPUNKTURA I REUMATOLOŠKI PACIJENT: DA, MOŽDA, NE

ZORICA BRDARESKI

KRATAK SADRŽAJ: Akupunktura je deo tradicionalne kineske medicine (TKM) i koristi se u lečenju različitih stanja i bolesti već više od 2000 godina. Tradicionalni koncept se, u najvećoj meri, zasniva na taostičkom filozofskom učenju o jedinstvu dva međusobno suprotstavljena principa – Jina i Janga čija je međusobna ravnoteža u osnovi zdravlja. Pored njih, tradicionalni koncept podrazumeva učenje o sveprisutnoj energiji – Či, koja je jedna od osnovnih životnih supstanci a koja se kroz telo kreće tačno određenim putanjama – kanalima ili meridijanima. Bolest se javlja kada dođe do poremećaja ravnoteže između Jina i Janga i poremeti se gladak i ravnomeran toka Či kroz organizam, zbog čega se javljaju poremećaji funkcije jednog ili više organa u telu. Ubadanjem tankih iglica u precizno određene tačke na telu – akupunkturne tačke (nekad i uz dopunsku stimulaciju okretanjem i pritiskom igle), postižu se željeni terapijski efekti – normalizacija toka Či i ponovno uspostavljanje Jin-Jang ravnoteže.

Naučno-istraživački projekti preduzeti sa ciljem da se razjasni da li akupunktura zaista izaziva neke efekte ili se samo radi o placebo-efektu su pokazali da je akupunktura, barem za neka stanja i oboljenja daleko iznad placebo-efekta. Ovo se posebno odnosi na bolna stanja različite etiologije, ali i na neke imonološke, humoralne i hormonske poremećaje. Naime, pokazano je da akupunktura može biti efikasna u suzbijanju osećaja bola, u regulaciji hormonskog statusa, u smanjenju inflamatornih i alergijskih reakcija. Mehanizam koji stoji u osnovi ovakvih delovanja je još uvek nedovoljno poznat. Ono što je sigurno to je da u ostvarivanju efekata akupunktore CNS ima centralno mesto: oslobađanje brojnih neurotransmitera i hormona (posebno supstanci iz grupe endogenih opijata), kao i aktivacija različitih delova mozga pod dejstvom akupunktore su najvažnija, iako još uvek nedovoljno poznata, karika.

Gde je mesto akupunktore u tretmanu reumatoloških pacijenata? Pošto je nedvosmisleno pokazano da akupunktura može biti efikasna u tretmanu bola, jasno je da sva bolna reumatološka stanja mogu biti indikacija za lečenje akupunkturom. Koliko će biti uspešni? Kao i bilo koji drugi lek, neće pomoći uvek i svakom. Do sada su najviše istraživani efekti akupunktore u tretmanu hroničnog bola u predelu kičmenog stuba (leđima i vratu), kao i u velikim zglobovima (ramenima, kukovima i kolenima). Iako su publikovani jako oprečni rezultati, većina stručnjaka smatra da akupunktura ima svoje mesto u tretmanu degenerativnog reumatizma, kao jedan od metoda u sklopu integrativnog pristupa lečenju ovih pacijenata.

Efekti u tretmanu zapaljenskog reumatizma su mnogo manje istraženi. Ipak ima radova u kojima se navodi mogući anitiinflamatorni efekat akupunktore (smanjenje pokazatelja inflamacije – CRP i sedimentacije, kao i nivoa TNF-alfa), što bi, uz analgetski efekat mogao biti jedan od načina bolje kontrole bolesti i uticati na kvalitet života ovih pacijenata.

SESIJA
MEDICINSKIH TEHNIČARA

ADHERENCA-ZNAČAJ REDOVNOG UZIMANJA PROPISANE TERAPIJE

OLIVERA MLADENOV, ms
Institut za reumatologiju, Beograd

UVOD: Adherenca je sposobnost obolelog da se pridržava terapijskog rezima, dogovorenog između obolelog i lekara.

Da li se naši pacijenti potpuno pridržavaju terapije ?

Nikada sa sigurnošću ne možemo tvrditi da se naši pacijenti, i pored svog našeg zalaganja, pridržavaju pravilnog korišćenja terapije.

Mozemo nesto unaprediti?

Pravilnom edukacijom i stalnim isticanjem važnosti adherence obolelog možemo naučiti o važnosti pravilnog korišćenja terapije.

Neadherenca može biti:

- Namerna neadherenca - oboleli svesno ne uzima propisanu terapiju, zbog svojih predubedenja o štetnosti farmaceutskih proizvoda.
- Nenamerna neadherenca- oboleli zaboravi da uzme svoju terapiju.
- Svi nasi oboleli se redovno, bez izuzetka uče o važnosti pravilne primene terapije
- Važno je posvetiti dovoljno pažnje svakom obolelom, objasniti i rešiti sve nedoumice koje brinu obolelog.
- Edukovati obolele o načinu transporta, čuvanja i samoprimeri leka.

ZAJEDNIČKI CILJ

Uzajamno poverenje, saradnja i tolerancija, sigurni put prema smanjenju aktivnosti bolesti.

METODE:

Višegodišnje praćenje obolelih putem upitnika o aktivnosti bolesti.

Redovni dolasci na kontrole, koji se unapred isplaniraju I dogovore sa obolelim.

Redovno uzimanje terapije, podrška zdravstvenih profesionalaca, porodice i udruženja.

Korekcija terapije, ako se primeti da oboleli ne reaguje na propisanu terapiju i pored redovnog uzimanja propisane terapije.

“Oboleli – partner u svom lečenju”.

Oboleli ima puno pravo da zdravstvenim profesionalcima saopšti mišljenje o svom zdravlju, kao i da se kao aktivni učesnik angažuje svojim lečenjem.

Biološki lekovi se primenjuju parenteralno: subkutano i intravenozno

- Subkutano: Adalimumab (Humira)
 Etanercept (Enbrel)
 Golimumab (Simponi)
 Tocilizumab (Actemra)
- Intravenozno: Rituximab (Mabthera)
 Tocilizumab (Actemra)
 Infliximab (Remicade)

Mala pomoć je uvek dobrodošla našim obolelima.

- Sugerišemo na koji sve način možemo unaprediti redovno uzimanje terapije:

- Potrebno je naglasiti datume primene terapije u otpusnoj listi, izveštaju spec,
- Obeležiti u kalendaru datume primene terapije (nalepnice)
- Voditi dnevnik primene leka, mesto i datum aplikovanja leka
- Alarm na mobilnom telefonu
- Zamoliti blisku osobu da podseti pacijenta na uzimanje terapije, helper
- Uzimati terapiju uvek u isto vreme
- Podsetiti telefonskim pozivom pacijenta na dogovorenu kontrolu
- Komunikacija sa ostalim zdravstvenim radnicima, ako je oboleli smešten u neku drugu zdravstvenu instituciju
- MTX u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, saradnja sa kolegama
- Vracanje iskorišćenih brizgalica/penova, takođe može biti od značaja i radi praćenja redovne primene terapije, kao i radi pravilnog odlaganje medicinskog otpada.

Kao rezultat timskog rada je :

- smanjena aktivnost bolesti
- zaustavljene radiografske promene
- poboljsana funkcionalnost
- smanjena invalidnost
- smanjena doza LMTB

ZAKLJUČAK

Timskim radom u koji je uključen oboleli, lekar, zdravstveni profesionalci, porodica i udruženje možemo doći do najboljih rezultata, remisije!

SPECIFIČNOSTI TRETMANA BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM SA POSEBNIM OSVRTOM NA PRIMENU BIOLOŠKE TERAPIJE

VANJA JOVANOVIĆ, vms
Institut za reumatologiju, Beograd

Reumatoidni artritis (RA) je bolest s hroničnom upalom zglobova koja nastaje usled poremećaja u regulaciji imunih mehanizama. Ireverzibilno oštećenje zglobova, koje nastaje već u prvim mesecima i trajna nesposobnost s čestom pojavom pridruženih bolesti i komplikacija najčešće su posledice ovih oboljenja.

Od reumatoidnog artritisa oboleva 0,5-1% populacije, a kod 15% obolelih se beleži hronični destruktivni tok bolesti. Reumatoidni artritis se ispoljava najčešće između 40. i 70. godine, s tim da žene obolevaju tri puta češće od muškaraca.

U Srbiji od reumatoidnog artritisa boluje 35.000 građana, među kojima i 2.000 dece. Poražavajući podatak je i da terapije nema dovoljno za sve obolele, jer samo određeni broj pacijenata ima pristup savremenoj biološkoj terapiji na teret Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje.

Reumatske bolesti predstavljaju veliki socijalno medicinski problem, zato što ih većinu ne možemo izlečiti, i zato što ih ima mnogo, čak i u ekonomski razvijenim zemljama. Lečenje ovih pacijenata je složeno i dugo traje, ne mogu se izlečiti, ali se može postići zadovoljavajuća kontrola bolesti i simptoma. U tom dugotrajnom procesu nema pacijenta koji nije podvrgnut lečenju jednom od oblika pomenute terapije.

Napretkom medicine, kao i uslova života, sve više se poboljšava zdravstveno stanje i produžava život čoveka. Ono što ostaje čoveku jeste da eliminiše ili barem ograniči uticaj štetnih faktora koji narušavaju zdravlje. Novo doba u lečenju reumatskih bolesti počelo je pre petnaest godina prvom terapijskom primenom novih tzv. bioloških lekova. To su različiti proteini koji imaju sposobnost imunomodulacije, tj. direktne regulacije imunog odgovora. Naziv biološki dobili su jer mogu blokirati ili stimulisati stvaranje i funkciju supstanci i molekula u organizmu koji nastaju tokom bioloških procesa regulacije upalnog imunog odgovora. Pored ovoga, često je reč o biološki dobijenim antitelima na specifičan protein ili receptor.

Primena bioloških lekova dovela je do revolucionarnih promena koncepta lečenja reumatoidnog artritisa s mogućnošću sprečavanja ili odlaganja značajnih promena na zglobovima. Novi koncept lečenja podrazumeva rano postavljanje dijagnoze, rano agresivno lečenje lekovima koji menjaju tok bolesti. Ukoliko ovi lekovi ne smire aktivnost bolesti posle šest meseci lečenja, počinje se s primenom biološke terapije. Primena bioloških lekova kod stotina hiljada bolesnika u svetu pokazala je veliku terapijsku efikasnost sa značajnim smanjenjem aktivnosti artritisa i usporavanjem radiološki vidljivog napredovanja bolesti uz vidno poboljšanje kvaliteta života bolesnika.

Biološki lekovi su u poslednjoj deceniji značajno i suštinski izmenili tok i prognozu ove bolesti. Efikasnim stišavanjem zapaljenja dovode do značajnog usporavanja oštećenja zglobova i na taj način unapređuju kvalitet života obolelih. Pri tome i pored relativno kratkog vremena prisutnog u terapiji ne pokazuju značajnu učestalost i težinu neželjenih efekata. Uz redovne kontrole reumatologa ova terapija može biti sasvim bezbedna.

U tretmanu bolesnika sa reumatoidnim artritismom izuzetan značaj ima medicinska sestra, jer zdravstvena nega u velikoj meri doprinosi ozdravljenju bolesnika. Potrebe bolesnika za negom su različite i u zavisnosti od njih medicinska sestra pravi program i plan nege.

Reumatoidni artritis predstavlja hronično, progresivno, zapaljenjsko reumatsko oboljenje čiji uzrok još uvek nije dovoljno poznat. Ova bolest zahvata mezenhimno tkivo čitavog organizma, tako da se klasifikuje u sistemska oboljenja vezivnog tkiva. Glavna karakteristika ove bolesti je smanjenje celularnog imuniteta, povećanje broja B limfocita.

Reumatoidni artritis se može klasifikovati na dva tipa:

- rani reumatoidni artritis: simptomi traju manje od 3 meseca,
- reumatoidni artritis sa uspostavljenom dijagnozom: postoje simptomi inflamacije i/ili oštećenja zglobova.

Reumatoidni artritis se smatra za autoimuno oboljenje. Imuni sistem proizvodi antitela (male proteine) koji napadaju bakterije, viruse i druge klice. Kod osoba sa autoimunim bolestima, imuni sistem proizvodi antitela koja napadaju tkiva organizma. Još uvek nije poznato zašto se ovo dešava. Neke osobe imaju sklonost ka razvoju autoimunih oboljenja. Kod tih osoba, nešto može da pokrene njihov imuni sistem da napada sopstvena tkiva u organizmu. Šta pokreće imuni sistem da tako reaguje još nije poznato.

Uzrok nastanka reumatoidnog artritisa je još uvek nepoznat, iako je učinjen znatan napredak u razumevanju geneze ove bolesti. Pretpostavlja se da su okidači bolesti mikroorganizmi (bakterije, virusi). Takođe, jedan od uzroka nastanka bolesti su i autoimuni poremećaji u samom organizmu. U nastanku reumatoidnog artritisa značajnu ulogu ima i genetski faktor.

Etiologija reumatoidnog artritisa nije u potpunosti razjašnjena. Pretpostavlja se da reumatoidni artritis nastaje kao manifestacija odgovora na neki infektivni agens kod genetski osetljivog domaćina.

Brojne studije dokazale su uticaj genetske predispozicije na nastanak bolesti. Procenjuje se da se kod rođaka prvog kolena obolelih od bolesti koja se ispoljava antitielima i reumatoidnim faktorom očekuje težak oblik reumatoidnog artritisa i to četiri puta češće. Kod oko 10% pacijenata sa reumatoidnim artritismom obolevaju rođaci u prvom kolenu.

Oštećenja na zglobovima kod reumatoidnog artritisa počinju proliferacijom sinovijalnih makrofaga i fibroblasta nakon uticaja trigera (autoimunih ili infektivnih). Limfociti infiltriraju perivaskularnu regiju i dovode do proliferacije endotelnih ćelija. Krvni sudovi u zahvaćenim zglobovima često su okludirani malim čepovima inflamiranih ćelija.

Tokom vremena, inflamirane sinovijalne ovojnice počinju da iregularno rastu i formiraju invazivno tkivo, koje razara hrskavicu i kosti. Dolazi do oslobađanja multiplih citokina, interleukina, proteinaze i faktora rasta koji uzrokuju postepenu destrukciju zglobova i razvoj sistemskih komplikacija.

Upala može da ošteti hrskavicu koja postaje istrošena, a kost ispod nje otanjena. Kapsula zgloba i okolni ligamenti i tkiva oko zgloba takođe mogu biti oštećeni. Oštećenje zgloba nastupa postepeno, ali brzina kojom se oštećenje razvija razlikuje se od osobe do osobe. Vremenom oštećenje zgloba može dovesti do deformiteta i otežane funkcije zgloba. Na primer, prsti i zglob šake najčešće obole, tako da upotreba šake u svakodnevnom životu (hvatanje predmeta i dr.) postaje znatno teža.

Kod većine osoba sa reumatoidnim artritismom dolazi do izvesnog oštećenja zglobova. Stepent oštećenja se može kretati od blagog do teškog. Na početku bolesti teško je predvideti do koje mere će se bolest razvijati. Ipak, moderne metode lečenja često mogu ograničiti ili čak zaustaviti razvoj bolesti i ograničiti oštećenje zglobova.

Bolest počinje prodromalnim simptomima u vidu malaksalosti, gubitka apetita, opšte slabosti, artralgijsa sa osećajem ukočenosti zglobova. Poliartritis počinje postepeno i najpre zahvata metakarpofalangealne i proksimalne interfalangealne zglobove. Simetrično zahvaćeni zglobovi su bolni, osetljivi, otečeni, karakterističnog vretenastog oblika. Pri fizikalnom pregledu može se naći splenomegalija, limfadenopatija, leukocitopenija (Feltyev sindrom). Vaskulitis se često javlja i može biti inflamatorni i nezapaljenski. U težim oblicima vaskulitisa mogu biti zahvaćeni srce, organi za varenje i centralni nervni sistem.

Glavni simptomi su bol i ukočenost zglobova. Ukočenost je obično najveća rano ujutru nakon buđenja ili nakon mirovanja. Upala izaziva oticanje oko zahvaćenih zglobova. Drugi simptomi su poznati i kao ekstraartikularni simptomi reumatoidnog artritisa (što znači "van zglobova"). Mogu se javiti razni simptomi. Uzrok nekih nisu potpuno poznati:

- Mala bezbolna izraslina (čvorić) koji se javlja u oko 1 od 4 slučajeva. Uglavnom se javljaju na koži oko samih zglobova i podlakticama, ali obično ne prave smetnje,

- Može doći do upale tetiva, zato što je tkivo koje prekriva tetive slično sinovijumu oko zglobova,
- Česti su anemija i osećaj umora,
- Ponekad se može javiti groznica, osećaj da vam nije dobro, gubitak telesne težine i bolovi u mišićima,

- U manjem broju slučajeva, upala može da se proširi na druge delove tela, kao što su pluća, srce, krvni sudovi ili oči. Ovo nije uobičajeno, ali ako se desi, može da uzrokuje razne simptome i probleme koji ponekad mogu biti ozbiljni.

Razlikovanje reumatoidnog artritisa od drugih stanja koja mogu uzrokovati artritis može biti teško. Stanja slična reumatoidnom artritisu su akutna reumatska groznica, gonokokni artritis, Lymeška bolest (borelioza), Reiterov sindrom, psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis, giht (ulozi), pseudogiht i osteoartritis.

Reumatoidni artritis je neophodno dijagnostikovati i zaustaviti aktivnost bolesti pre razvoja erozija. Erozije se kod 50% bolesnika otkriju već posle 4 meseca trajanja bolesti i znak su značajnog oštećenja zgloba i ukazuju na mogućnost brzog i nepopravljivog gubitka funkcije zgloba.

Dijagnoza ranog RA se postavlja na osnovu anamneze i kliničkog pregleda. Sumnju na RA pobuđuju sledeći klinički nalazi:

- Dugotrajan noćni i jutarnji bol u zglobovima i jutarnja ukočenost zglobova koja traje duže od pola sata,

- Osetljivost zgloba na dodir, klinički znaci upale zglobova (otok, povišena temperatura i ograničena pokretljivost zgloba),

- Simetrično zahvatanje metakarpofalangealnih (MCP), proksimalnih interfalangealnih (PIP) zglobova i ručja,

- Smanjenje tegoba u toku primene nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL).

Biološki lekovi su napravili ogroman pomak u odnosu na klasično lečenje. Naime, sa razvojem molekularne biologije omogućeno je stvaranje proteina koji su u stanju da blokiraju pojedine činioce imunološkog sistema (T i B limfocite, zapaljenske citokine - njihove posrednike) koji se okrenu protiv organizma. Danas imamo na raspolaganju RITUKSIMAB-MABTHERU i ETANERCEPT-ENBREL koji se najčešće primenjuju u kombinaciji sa metotreksatom. Ovi tzv. biološki lekovi se primenjuju u vidu intravenskih infuzija ili potkožnih injekcija, brzo smiruju aktivnu bolest, zaustavljaju radiografsku progresiju - oštećenje zglobova i značajno poboljšavaju kvalitet života.

Biološki lekovi stišavaju zapaljenje koje je u osnovi pojave artritisa i drugih manifestacija bolesti tako što neutrališu prozapaljenske citokine. Na taj način oni mnogo efikasnije menjaju tok reumatoidnog artritisa u odnosu na hemijske lekove.

U Srbiji registrovani biološki lekovi deluju putem neutralizacije efekata faktora tumorske nekroze alfa (TNFa), interleukina 6 (IL-6) ili CD 20 molekula na B-limfocitima. Biološki lekovi koji se nalaze u upotrebi su:

- Etanercept (Enbrel),
- Infliksimab (Remicade),
- Adalimumab (Humira),
- Tocilizumab (Actemra)
- Rituksimab (MabThera).

Biološka terapija se primenjuje kod bolesnika koji nisu u potpunosti reagovali (postigli remisiju ili nisku aktivnost bolesti) na hemijske lekove koji utiču na tok reumatoidnog artritisa kao što su antimalarici, metotreksat, sulfosalazin. Takođe, za njih se odlučujemo i kada predhodno spomenuti lekovi tokom lečenja ispolje neželjene efekte. Kod ovih bolesnika neke biološke lekove možemo primeniti i kao monoterapiju (bez hemijskog leka koji može menjati tok bolesti).

Bez obzira na tretman, medicinska sestra ima veliku ulogu u lečenju bolesnika obolelih od reumatoidnog artritisa i predstavlja važan član medicinskog tima. Cilj lečenja je da se umanje znaci i

simptomi bolesti i da se doprinese ozdravljenju bolesnika i ako je moguće sprečiti pojavu recidiva. Sve medicinsko-tehničke radnje vezane za lečenje same bolesti, medicinska sestra sprovodi po nalogu lekara, dok zdravstvena nega bolesnika spada u delokrug njenog rada i ona je sprovodi sve vreme u zavisnosti od potreba bolesnika. Saradnja bolesnika je od izuzetne važnosti u lečenju.

Prilikom prvog susreta sa obolelim, medicinska sestra se susreće sa problemom nedovoljne informisanosti pacijenta o biološkoj terapiji. Bolesnici su često ne obavesteni o administrativnoj proceduri i važno je objasniti koju medicinsku dokumentaciju je potrebno da poseduju, da bi obavili konzilijarni pregled. Pacijenti oboleli od RA treba da dostave svu medicinsku dokumentaciju koja je vođena o njihovoj bolesti, odnosno zdravstveni karton ili protokol bolesnika, a ukoliko su bili smešteni u stacionarnoj zdravstvenoj organizaciji i matičnu knjigu i istoriju bolesti.

Takođe, bolesnike treba uputiti i na dijagnostičke procedure koje je neophodno da obave, pre dolaska na konzilijum. To su laboratorijske analize: sedimentacija (SE) i određivanje hemoglobina, kao i rentgenski snimak zahvaćenog zgloba.

Po završetku rada konzilijuma medicinska sestra prikupljenu dokumentaciju prosleđuje Republičkoj komisiji koja donosi konačnu odluku o daljem lečenju obolelog. Ukoliko, bolesnik ispunjava kriterijume i dobije odobrenje Republičke komisije, upućuje se na laboratorijske pretrage za Hepatitis B i C, tuberkulinsku probu i Rtg pluća. Posle obavljenih nalaza, bolesnik može početi lečenje biološkim lekom.

Upitnik i skale procena bola često su bolesniku ne razumljivi. Medicinska sestra treba da pomogne bolesniku, pojasni pitanja, razreši nedoumice u cilju što potpunijeg i preciznijeg popunjavanja upitnika. Medicinska sestra pruža bolesniku i psihološku podršku koja je neophodna, jer je bolesnik zaplašen novinama u svom lečenju.

Ukoliko se bolesnik leči lekovima koji se aplikuju subkutano, neophodno je bolesnika obučiti o samoprimeri leka. Ponekad, samoprimerena je teška i komplikovana za bolesnika, pa se tada vrši i obuka nekog od članova porodice. Bolesnik treba da se obuči o neophodnosti poštovanja procedure hladnog lanca, odnosno transporta i čuvanja leka u frižideru.

Ukoliko bolesnik putuje do bolnice i po nekoliko sati, medicinska sestra mora da izvrši kontrolu i po potrebi zameni lek novim u rashladnoj torbi bolesnika. Takođe, treba da upozori bolesnika na moguće pojave na mestu aplikovanja leka i spontanost povlačenja. Bolesnika treba da upozna i sa najčešćim neželjenim pojavama, respiratorne, virusne i infekcije mokraćnih kanala.

Ako se bolesnik leči biološkim lekom koji se primenjuje intravenozno, neophodno je bolesniku objasniti postupak hospitalizacije, smestiti ga u najudobniji položaj, pružiti mu psihološku podršku, objasniti značaj i primenu premedikacije (sprečava i ublažava neželjene reakcije, mučninu, osip, groznicu, svrab, drhtavicu, povišenu telesnu temperaturu), kao i dužinu i način aplikovanja leka. Bolesniku treba ukazati na moguće neželjene efekte. Edukacija pacijenata i dokumentovanje sprovedenih postupaka su značajni za uspeh intravenske terapije.

U Institutu za reumatologiju trenutno se biološkim lekom, po poslenjim podacima, leči oko 1000 bolesnika. Nažalost, potrebe sa lečenje ovim lekovima su daleko veće i nadamo se da će biološka terapija u nekoj budućnosti biti dostupnija sa naše bolesnike.

BOL KAO DOMINANTAN SIMPTOM U REUMATOLOGIJI

BILJANA ARSIN, vms

Institut za reumatologiju, Beograd

I Definicija bola

Bol je neprijatan senzorni i emocionalni doživljaj povezan sa aktuelnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili doživljaj, koji se opisuje rečima, koje odgovaraju tom oštećenju. Bol je sve ono što bolesnik kaže da ga boli.

II Klasifikacija bola

Bol se može klasifikovati na više načina. Najčešće prema ;

- etiologiji – nekancerski i kancerski
- lokalizaciji
- ponašanju u vremenu – akutni i hronični
- jačini – blag, umereno jak, jak, neizdrživ.
- Patogenezi – nonceptivan i neuropatski

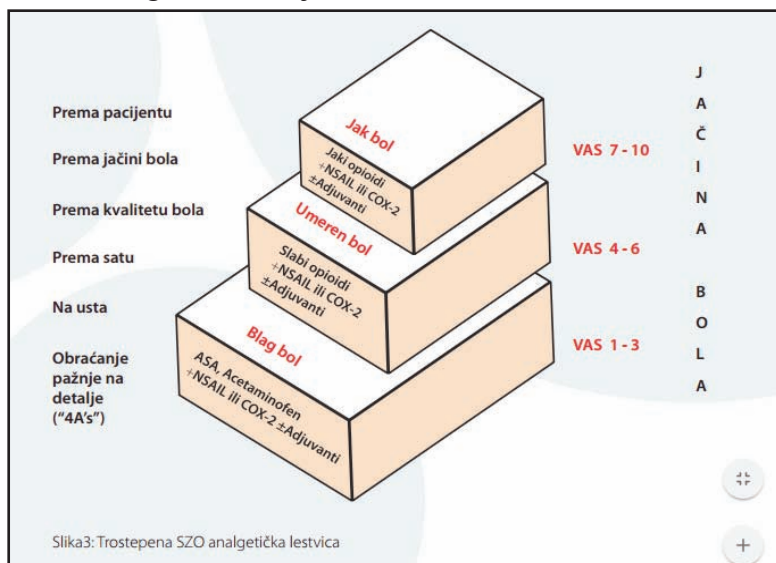
SZO 2001. godine je usvojila Deklaraciju kojom se akutni bol prepoznaje kao simptom, a hronični bol kao bolest sama po sebi. Shodno tome, otklanjanje bola se promoviše kao osnovno ljudsko pravo.

III Procena bola i merenje

- Procena bola započinje anamnezom bola. Samoprocena bola je zlatni standard. Podaci iz anamneze odnose se na lokalizaciju, distribuciju, jačinu, kvalitet bola, ponašanju ili olakšavanju.

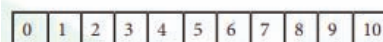
- Za merenje jačine bola primenjuju se unidimenzionalne skale, najčešće numerička (NRS) od 0-10 (0= nema bola, 10= najjači mogući bol). Skor od 1-3 = blag bol ; 4-6= umereno jak bol; 7-10= jak bol.

Jačina bola preko 4 zahteva analgeziju, a jačina preko 7 zahteva urgentno lečenje.



Za merenje jačine bola primenjuju se unidimenzionalne skale, najčešće, numerička skala (NRS) od 0-10 (0=nema bola; 10=najjači mogući bol), jer je bolesnici dobro razumeju. Bolesnik zaokruži broj, koji najbolje odgovara jačini njegovog bola. Skor od 1-3=blag bol; skor od 4-6=umereno jak bol; skor od 7-10=jak bol. Jačina bola preko 4 zahteva analgeziju, a jačina bola preko 7 predstavlja urgentno stanje.

Numerička skala



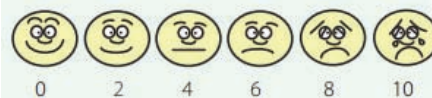
nema bola

najjači mogući bol

U nekim slučajevima kada nije moguće dobiti pouzdanu informaciju samoprocenom (oštećenje svesti, kognitivni poremećaji, mala deca ili stariji pacijenti), koristi se skala izraza lica (od lica sa osmehom do lica sa suzama)

Skala lica

Bez bola Blag bol Umereno jak bol Vrlo jak bol Najjači mogući bol



Verbalna skala (VRS) je lista deskriptora, kojima se opisuje stepen jačine bola, najčešće sa 4 deskriptora (bez bola, blag, umereno jak, jak bol).

Verbalna skala

Bez bola	blag	Umereno jak	jak
----------	------	-------------	-----

IV Lečenje bola

Procena bola je integralni deo njegovog lečenja. Anamneza bola se dopunjava fizikalnim pregledom za procenu funkcionalnog oštećenja i psihosocijalnom procenom (holistički pristup). Dopunski dijagnostički pregledi uvode se prema potrebi.

Lečenje podrazumeva kontrolu bola, očuvanje funkcije uz prevenciju oštećenja zglobova. Ono podrazumeva primenu antireumatika i analgetika sa najmanjim neželjenim dejstvima.

Vizuelna analogna skala (VAS) je duž od 10 cm (levi kraj: nema bola; desni kraj: najjači mogući bol). Bolesnik markira jačinu svog bola, a razdaljina od 0 do bolesnikove oznake izmerena u cm označava VAS skor.

Vizuelna analogna skala



Preparati mogu biti :

- za oralnu upotrebu u obliku tableta i kapsula,
- subkutane, intramuskularne i intravenske injekcije
- preparata za lokalnu upotrebu – krema, masti, gelova.

- Najčešće bolesti u reumatologiji su osteoartritis, reumatski artritis, sistemski eritemski lupus, giht, skleroderma.

- nesteroidni antiinflamatorni lekovi,
- biološki lekovi
- kortikosteroidi
- hijaluronska kiselina
- gelovi, masti

V Cilj - Podizanje nivoa svesti kod pacijenata i celog tima o značaju bola kao simptoma.

VI Saveti za lečenje pacijenata sa hroničnim bolom

- Uključen je ceo tim (lekari različitih specijalnosti, medicinske sestre, terapeuti, pacijent , porodica, zajednica)

VII Zaključak

- Bol se ne sme zanemarivati i potiskivati.
- Potiskivanje ili supresija bola je kao bumerang koji se višestruko vraća.

MOTIVACIJA I MODIFIKOVANO PONAŠANJE ZDRAVSTVENIH RADNIKA

VESNA STOILJKOVIĆ, ms
Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: U većini naših zdravstvenih organizacija ili ustanova ne postoji kontinuirano merenje motivacije i zadovoljstva zaposlenih. Tako se i motivacija zaposlenih vezuje pretežno za novčano stimulisanje. Motivaciji, kao i zadovoljstvu zaposlenih se ne prilazi celovito koncepcijski kao što se to odavno radi u zdravstvenim organizacijama u svetu. Uspešne zdravstvene organizacije u svetu na zaposlene gledaju kao na primarni razvojni resurs.

Cilj: Zdravstvena organizacija bi trebalo da razvje motivacione procese i radno okruženje koje će pomoći da pojedinci pokažu rezultate u skladu sa očekivanjima. privuče ljude i da ih ohrabri da ostanu u njoj, dozvoli ljudima da izvršavaju zadatke zbog koji su zaposleni ,stimuliše ih da prevaziđu rutinske performace i da postanu kreativni i inovativni u svom radu.

Metode rada: Anketiranje zdravstvenih radnika, odnosno, traženje njihovog mišljenja o tome šta ih motiviše na rad. Procenjivanje ponašanja zaposlenih u izmenjenim radnim situacijama. Merenje napora, odnosno onih elemenata učinka (performansi radnika) koji su pod njegovom direktnom kontrolom; merenjem uloženog napora, meri se i njegova motivacija.

Zaključak: U danjašnjici, da bi jedna zdravstvena organizacija bila efektivna, ona mora da motiviše zaposlene na pravi način, znači da uzme u obzir njihove želje i potrebe, kako bi oni postali produktivni članovi organizacije, a samim tim i ostvarili krajnji cilj ustanove kroz efikasnu i kvalitetno pruženu uslugu korisnicima zdravstvenih usluga.

KINEZITERAPIJSKI TRETMAN KOD OBOLELIH OD REUMATSKIH BOLESTI

MARIJANA KUSLEV, *vff*
Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Kineziterapijski tretman predstavlja primenu POKRETA u lečenju pacijenata obolelih od reumatskih bolesti. Obuhvata program DOZIRANE FIZIČKE AKTIVNOSTI. Pokret je, sam po sebi, lekovi i nijedan lek ga ne može zameniti. Primenjuju se AKTIVAN I AKTIVNO POTPOMOGNUT POKRET. Aktivan pokret izvodi pacijent samostalno, u potpunosti kroz pun obim pokreta, dok aktivno-potpomognut izvodi uz pomoć terapeuta (npr. Pacijentu je teško da započne i tu je potrebna pomoć fizioterapeuta).

Cilj: Cilj je naučiti pacijenta da radi PRAVILNO tačno određene vežbe, savlada celokupan program vežbi. Redovnim vežbanjem smanjuje se bol u zglobovima, povećava pokretljivost, smanjuje i sprečava nastanak većih deformacija zglobova, ankiloza, kontraktura, a povećava se mišićna snaga, izdržljivost, čuve se celokupna statika tela, poboljšava opšta kondicija pacijenata.

Metod rada: Program vežbi određuje REHABILITACIONI TIM koga čine: LEKAR-FIZIJATAR, FIZIOTERAPEUT, RADNI TERAPEUT. CENTRALNI I NAJVAŽNIJI ČLAN TIMA je PACIJENT.

U zavisnosti od stepena aktivnosti reumatske bolesti, opšteg zdravstvenog stanja, samih mogućnosti pacijenata, određuje se cilj, način i doziranje vežbi. To radi fizijatar, koji prepisuje vrstu vežbi.

Fizioterapeut i radni terapeut pokazuju koje vežbe i kako pravilno pacijent treba da ih radi.

Naučene vežbe pacijent treba da nastavi da radi samostalno, u kućnim uslovima, prema KINEZITERAPIJSKOM PLANU VEŽBANJA. U toku vežbanja treba voditi računa o opštem stanju i znacima umora kod pacijenta (opterećenje KV sistema, puls i disanje).

Najvažnije od svega, da bi vežbanje bilo uspešno i osvarenje ciljeva, jeste DOBRA KOMUNIKACIJA I POVERENJE između članova tima!

Zaključak: REDOVNIM I BEZBEDNIM vežbanjem smanjuju se tegobe koje prate reumatske bolesti (bol, otok, ukočenost), povećava se pokretljivost, mišićna snaga, izdržljivost i opšta kondicija pacijenta.

Vežbanjem se postiže bolje, ne samo FIZIČKO, već i PSIHIČKO ZDRAVLJE, bolje raspoloženje I AKTIVNO učešće u svim sferama života. Poboljšava se kvalitet života pacijenata, sprečava se nastanak deformiteta i invaliditeta.

Literatura

1. Ivo Jajić. Reumatologija, Medicinska knjiga Zagreb, 1995.
2. Zec Ž., Konforti N. Ispitivanje snage mišića, manuelna metoda, Viša medicinska škola, Beograd 1983.
3. Stevanović M. Kineziterapija, Zavod za rehabilitaciju "Dr Miroslav Zotović", 1981.
4. Ivo Jajić. Specijalna fizikalna medicina, Školska knjiga Zagreb, 1983.

**AKREDITOVANI SEMINARI I
KURSEVI**

SEMINAR 1.

¹Institut za lečenje i rehabilitaciju Niška Banja; ²Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

³Katedra za Internu medicinu, Fakultet medicinskih nauka u Kragujevcu, Univerzitet u Kragujevacu, Srbija; Klinika za internu medicinu, Klinički centar Kragujevac

ZNAČAJ RANE DIJAGNOZE REUMATOIDNOG ARTRITISA, ANKILOZIRAJUĆEG SPONDILITISA I PSORIJAZNOG ARTRITISA

BOJANA STAMENKOVIĆ^{1,2}, ALEKSANDRA TOMIĆ LUČIĆ³, JOVAN NEDOVIĆ¹,
SONJA STOJANOVIĆ^{1,2}, MIRJANA VESELINOVIĆ³

KRATAK SADRŽAJ: *Zajedničke osobine zapaljenskih reumatskih bolesti su hronicitet, zapaljenski proces i destrukcija zglobova i kosti, zahvatanje unutrašnjih organa, što vodi progresivnom onesposobljavanju i može biti direktan uzrok smrti ovih bolesnika. Postoji značajan broj dokaza da rana dijagnoza i rani tretman lekovima koji modifikuju tok bolesti, i novim, biološkim i biološki sličnim lekovima značajno menjaju ishod, utiču na poboljšanje ishoda zapaljenskih reumatskih bolesti. Značajno odlaganje od početka simptoma do definitivne dijagnoze ostaje važan problem kod ovih reumatskih bolesti. Kašnjenje u dijagnozi je češće kod pacijenata sa drugim bolestima, ređe u reumatoidnom artritisu (RA), mada je prisutno i kod 1/3 obolelih od RA. Ovo je dovelo do koncepta "prozor terapijskih mogućnosti" u prvih nekoliko meseci pojave simptoma do postavljanja dijagnoze zapaljenske reumatske bolesti, koji predstavljaju patološki različite faze bolesti, tokom kojih ishod može biti efikasno moduliran lečenjem. Savremeno lečenje bolesnika sa RA, AS i PsA vezano je za napredak u dijagnostici bolesti, primenu novih vizuelizacionih metoda (ultrazvuk i magnetna rezonancija), pronalazak novih markernih autoantitela i napredak klasifikacionih kriterijuma za bolest. Postavlja se, ipak, pitanje: da li rana dijagnoza uz rano, agresivno lečenje može da promeni prirodni tok bolesti? Brojni epidemiološki i klinički dokazi, danas, govore da je rano agresivno lečenje zaista moguće, da postoji, i da je pomoću novih klasifikacionih kriterijuma napravljen pomak i postignut cilj-rana klasifikacija i postavljanje rane dijagnoze bolesti. Identifikacijom specifičnih uzroka odlaganja dijagnoze i lečenja mogu se edukovati i pacijenti i lekari o značaju rane dijagnoze i lečenja, uz analizu i modifikaciju resursa zdravstvene politike, sa ciljem smanjenja incidence i prevalencije i adekvatnog upravljanja reumatskim bolestima.*

Ključne reči: *reumatoidni arthritis, ankilozirajući spondilitis, psorijazni arthritis, rana dijagnoza*

RANA DIJAGNOZA REUMATOIDNOG ARTRITISA

BOJANA STAMENKOVIĆ, SONJA STOJANOVIĆ

Aktuelne novine u patogenezi reumatoidnog artritisa (RA), potvrđena efikasnost bolest modifikujućih lekova (BML), naročito metotreksata, i novijih, bioloških i biološki sličnih lekova u tretmanu obolelih od RA, značajno su doprineli usporenju progresije i destruktivnosti bolesti, poboljšanju funkcijske sposobnosti i poboljšanju kvaliteta života ovih bolesnika. Nedvosmisleno je dokazano tokom niza godina da rano prepoznavanje i rano agresivno lečenje omogućavaju postizanje blažeg toka, niske aktivnosti i remisije bolesti. Ovaj rani period je danas skraćen na 3 meseca i tzv. prozor terapijskih mogućnosti je širom otvoren samo u ovom vremenskom periodu. Iz ovoga proizilazi zaključak da je "lečenje prema zadatom cilju, što je pre moguće", dokazano efikasan koncept, i

usvajanjem ovog koncepta postiže se najbolji uspeh lečenja RA u najranijem periodu, u prva 3 meseca od početka bolesti. Sa nastankom i primenom novih klasifikacionih kriterijuma za RA iz 2010. godine, koji su ustanovljeni od strane Američkog udruženja reumatologa (ACR) i Evropske lige za borbu protiv reumatizma (EULAR), sproveden je koncept ranog agresivnog lečenja obolelih od RA. Osnovni motiv za formiranje novih kriterijuma bio je u odvajanju RA bolesnika na visokom riziku za razvoj perzistentne erozivne i/ili inflamatorne bolesti od onih sa nediferentovanim inflamatornim artritismom. Upotreba ovih kriterijuma bila bi vezana za klinike za rani RA, gde se sprovodi ispitivanja i lečenje obolelih sa različitim formama nedefinisanog artritisa (1,2).

Klasifikacioni kriterijumi za RA iz 2010. godine nastali su revidiranjem do tada aktuelnih ACR kriterijuma iz 1987. godine, a na osnovu novih saznanja o patofiziologiji RA, saznanja o novim metodama procene ishoda bolesti, novim terapijskim strategijama i terapijskim opcijama. Dotadašnji kriterijumi, iz 1987. ustanovljeni su kod obolelih sa dugotrajnim RA sa već prisutnim erozivnim radiografskim promenama, reumatoidnim nodulima i rasprostranjenim simetričkim artritismom. Pokazivali su visoku specifičnost-91% i visoku senzitivnost od 89%, samo u slučajevima bolesnika sa dugotrajnim RA. Senzitivnost ACR klasifikacionih kriterijuma iz 1987. za rani RA bila 40-60%, a specifičnost ne bolja od 80-90%. Dodatnu nepovoljnost činila je mogućnost da oboleli od drugih inflamatornih bolesti (sistemski eritemsi lupus, polimiozitis, virusni artritis) ispune ACR kriterijume iz 1987. za RA zbog nepostojanja ograničavajućih kriterijuma. Napred navedene činjenice su doprinele zaključku da su pomenuti kriterijumi slabo korisni u ranom RA, o kome danas dosta znamo i koji danas sa uspehom lečimo (3).

Sa ciljem ranog postavljanja dijagnoze i ranog agresivnog lečenja, a na osnovu novih saznanja o RA i novih terapijskih mogućnosti, 2005. su razmatrani, a 2010. formirani novi kriterijumi. Da bi se bolesnik klasifikovao da ima dijagnozu RA potrebno je da ima upalu najmanje jednog perifernog sinovijskog zgloba uz odsustvo druge bolesti kojom se objašnjava zapaljenje (pre svega sistemskog eritemskog lupusa, psorijaznog artritisa ili gihta, ali i drugih bolesti koje prethodno treba isključiti); potrebno je postojanje najmanje 6 boda iz sledeća 4 domena: 1. Broj i vrsta zahvaćenih zglobova (0-5); prisustvo i koncentracija antitela (0-3); prisustvo reaktanata akutne faze (0-1) i trajanje bolesti (0-1).

Slika 1. 2010. ACR/EULAR klasifikacioni kriterijumi za RA

Distribucija artritisa	▪ 1 veliki zglob	0
	▪ 2-10 velikih zglobova	1
	▪ 1-3 mala zgloba	2
	▪ 4-10 malih zglobova	3
	▪ ≥ 10 malih zglobova	5
Serološki pokazatelji	▪ Negativan RF i negativna ACPA	0
	▪ Pozitivan RF ili ACPA (nizak titar)	2
	▪ Pozitivan RF ili ACPA (visok titar)	3
Reaktanti akutne faze	▪ Normalna SE i CRP	0
	▪ Povišena SE i CRP	1
Trajanje simptoma	▪ <6 nedelja	0
	▪ ≥ 6 nedelja	1

Analizom pokazatelja koji utiču na povećan rizik za pojavu hronične i progresivne poliartikularne forme zapaljenske bolesti i pojavu erozija, destruktivne posledice inflamatorne bolesti, uvođenje Metotreksata je bilo garancija za definisanje dijagnoze RA (1,2,)

Razmatrano je i da li će kriterijumi biti primenjeni u opservacionim kohortama pacijenata sa ranim zapaljenim artritisom, jednako kao u kohortama obolelih koje su "korišćene" u razvoju kriterijuma iz 2010. godine. Zaključeno je da je kriterijume zadovoljilo 87-97% pacijenata koji su započeli terapiju Metotreksatom

Predloženi kriterijumi su testirani u više kliničkih kohorta RA bolesnika, kao i u odnosu na različite postavke. Prospektivna validacija je urađena u odnosu na različite ishode, uključujući razvoj novih erozija, započinjanje / nastavak Metotreksata (ili drugih BML), u odnosu na ispunjenje kriterijuma iz 1987. godine, kao i u odnosu na stav i mišljenje reumatologa. Utvrđeno je da su ovi kriterijumi značajni i mogu biti korisni u proceni verovatnoće nastanka progresije različitih vrsta ishoda RA.

Studije ispitivanja validnosti najnovijih kriterijuma iz 2010. godine su ukazale da se u proseku senzitivnost kreće u opsegu od 60-85% (koristeći iniciranje Metotreksata kao zlatnog standarda), dok se specifičnost kreće između 50% i 80%. U studijama koje su se bavile verovatnoćom progresije nediferentovanog artritisa u RA u okviru novih kriterijuma za 2010., pozitivna predikcijska vrednost ovih kriterijuma bila je 80% uprkos razlikama u regrutovanju pacijenata, trajanju simptoma i vremenu studije. Dakle, ovi kriterijumi pokazali su bolju senzitivnost, naročito kod bolesnika sa ranim RA, ali manju specifičnost od prethodnih iz 1987. godine (3,4,5,6).

Ostaje skepticizam u pogledu primene ovih kriterijuma u kliničkoj praksi, obzirom na činjenicu da je u praksi suštinsko postavljanje dijagnoze bolesti, uz logičnu i očekivanu senzitivnost i specifičnost ovih kriterijuma od 100%. Iako kriterijumi za klasifikaciju mogu donekle da pomognu u dijagnozi bolesti, oni tradicionalno imaju visoku specifičnost (definisani kao procenat pacijenata za koji se zna da neće oboleti-negativno testirani), što uglavnom podrazumeva nešto nižu osetljivost (definisano kao procenat pacijenata za koje je poznato da imaju bolest-pozitivno testirani), te zbog mogućnosti pogrešne klasifikacije nisu mogući za korišćenje u postavljanju dijagnoze; oni omogućavaju pravilnu klasifikaciju u klinička istraživanja. Činjenica je da će prisustvo ACPA (antitela na ciklične citrulinisane peptide), koja omogućavaju raniju i specifičniju dijagnozu RA, kao i novi biomarkeri (čije otkriće se očekuje u narednim godinama) dodatno omogućiti rano postavljanje dijagnoze RA. Svakako ne treba zaboraviti i ultrasenzitivne dijagnostičke metode (magnetna rezonancija i ultrazvuk zglobova i mišića), koje, takođe, značajno pomažu u ranom otkrivanju subkliničke inflamacije. Na osnovu svega ovoga naše istraživanje biće u narednom periodu usmereno u pravcu nekih budućih, savršenijih kriterijuma, čiji će cilj isto tako biti što ranije otkriće zapaljenskog zglobnog procesa, što ranije lečenje još savršenijim, efikasnijim i bezbednijim lekovima, poboljšanje kvaliteta i produženje životnog veka obolelih (5,6,7).

RANA DIJAGNOZA ANKILOZIRAJUĆEG SPONDILITISA

JOVAN NEDOVIĆ

Među zapaljenjskim reumatskim bolestima ankilozirajući spondilitis (AS) ima najduži period kašnjenja od pojave simptoma do postavljanja dijagnoze. Prema različitim studijama ovaj vremenski period iznosio je od 5 do 10 godina bez tendencije da se skрати (8). U prošlosti ovo dijagnostičko kašnjenje nije imalo većeg uticaja na ishod bolesti sobzirom na nepostojanje efektivnog terapijskog modaliteta. Pojavom TNF-alpha inhibitora stanje je rapidno promenjeno, posebno saznanjem da rano uvođenje biološke terapije može znatno poboljšati prognozu ovih bolesnika a pojava inhibitora IL-17 sugeriše i uticaj na radiološku progresiju. Time je rana dijagnoza AS postala imperativ. Osnovni problem u kašnjenju dijagnoze AS je u činjenici da brojčano višestruko dominiraju bolesnici sa nespecifičnim lumbalnim bolom izazvanim biomehaničkim strukturnim promenama u odnosu na bolesnike sa AS. Sposobnost da se iz velike grupe ovih bolesnika izdiferenciraju malobrojni sa inflamatornim tipom bola ne mora da bude zastupljena kod lekara primarne zdravstvene zaštite kao i kod ortopeda, fizijatarata i neurologa koji najčešće prvi dolaze u kontakt sa obolelima od AS.

Dugo vremena su korišćeni modifikovani New York klasifikacioni kriterijumi iz 1984. godine koji su se bazirali na obligatnom radiološkom kriterijumu o prisutnom sacroiliitisu koji je kasna manifestacija bolesti. Pojava Amor-ovih klasifikacionih kriterijuma 1990. I ESSG kriterijuma iz 1991. su značili napredak u ranijoj dijagnozi AS, ali je tek pojavom novog koncepta spondiloartropatija od strane ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) I njihovih klasifikacionih kriterijuma 2009. godine napravljen značajan iskorak u ranj dijagnozi AS I čitave grupe spondiloartropatija (9,10). Koncept razlikuje spondiloartritise sa dominantno aksijalnom zahvaćenošću i spondiloartritise sa dominantnom perifernom zahvaćenošću. Kod bolesnika sa aksijalnim spondiloartritisom ulazni kriterijum je da su mlađi od 45 godina u vreme pojave simptoma i da imaju bol u krsnom delu kičme inflamatornog karaktera (11) trajanja duže od 3 meseca. Klasifikacioni algoritam dalje razlikuje dve grane: prvu, "imaging" granu u kojoj se zahteva radiografski potvrđen sacroiliitis (na osnovu New York kriterijuma ili nalaz aktivnih promena na MR skenu) I drugu, "kliničku" granu koja podrazumeva prisustvo HLA B27 Ag. Da bi se pacijent klasifikovao kao aksijalni spondiloartritis uz radiografski kriterijum mora da ima najmanje jednu od jedanaest navedenih karakteristika spondiloartritisa ili da uz HLA B27 pozitivnost ima najmanje dve karakteristike spondiloartritisa.

Senzitivnost ovih kriterijuma je 82,9%, a specifičnost 84,4% dok je specifičnost imaging grane čak 97,3% što je omogućeno primenom magnetne rezonanse. Ipak, skorašnja zapažanja nalaze da značajan broj zdravih ljudi, posebno sportisti i postpartalne žene mogu ispuniti ASAS MRI kriterijume za sacroiliitis što sugeriše dalju potrebu prilagođavanja klasifikacionih kriterijuma (12). Takođe, uvek moramo biti svesni činjenice da primena klasifikacionih kriterijuma u dijagnostičke svrhe nije uvek adekvatna jer su to kriterijumi tipa "da ili ne", da ne uzimaju u obzir negativne nalaze pri evaluaciji bolesnika i da ne uzimaju u razmatranje druge moguće uzroke pozitivnih nalaza.

ZNAČAJ RANE DIJAGNOZE PSORIJAZNOG ARTRITISA

ALEKSANDRA LUČIĆ TOMIĆ, MIRJANA VESELINOVIĆ

Psorijazni artritis (PsA) je hronična i progresivna inflamatorna bolest koja je povezana sa psoriazom i zahvata periferne i aksijalne zglobove i vanzglobne strukture, enteze, kožu i nokte. Pokazalo se da od 5% do 30% pacijenata koji imaju psorijazu dobiju simptome PsA. Kvalitet života kod pacijenata koji imaju PsA je mnogo lošiji u odnosu na one koji imaju samo psorijazu. Među faktorima rizika za razvoj PsA koji su najčešće prihvaćeni u kliničkoj praksi, prisustvo psoriaznih lezija na noktima, veći stepen zahvatanja kože i familijarna istorija PsA su najrelevantniji i treba ih ispitati od strane svih lekara koji vode računa o pacijentima sa psorijazom. (13) Pored toga, gojaznost i hiperlipidemija, se navodi kao faktor rizika za razvoj PsA kod pacijenata sa psorijazom u nekoliko studija. (13) Kod pojedinih pacijenata psoriazne kožne promene mogu biti minimalne i limitirane samo na područje skalpa ili glutealne regije ili psorijazu noktiju. Bez obzira na veoma blago izraženu psorijazu na koži i ovi pacijenti mogu imati PsA.

Dijagnoza psoriaznog artritisa (PsA) često se propusti u početku bolesti, delom zbog toga što pacijenti mogu imati inflamatorni bol u kičmenom stubu, tendinitis, entezitis ili daktilitis umjesto "klasičnog artritisa". Ako se PsA ne prepozna i pravilno ne leči u ranoj fazi bolesti, može doći do progresivnog oštećenja zgloba sa deformitetima i invaliditetom. Međutim, samo 30 % pacijenata je dijagnostikovano u roku od šest meseci od pojave simptoma, dok kod približno 70 % je došlo do dvogodišnjeg odlaganja dijagnoze. Čak i 6-mesečno odlaganje od početka simptoma do prve posete kod reumatologa doprinosi razvoju erozija perifernih zglobova, sakroiliitisa i lošije fizičke funkcije. Pokazalo se da pacijenti sa dijagnostičkim kašnjenjem više od šest mjeseci imaju lošije kliničke rezultate i manje uspešno reaguju na terapiju. Dijagnostičko kašnjenje više od godinu dana značajno je smanjilo šansu pacijenata da postignu kompletnu remisiju bolesti, u poređenju sa pacijentima koji su čekali manje od šest meseci. (13) Ovo je dovelo do postavljanja koncepta **"prozora terapijskih mogućnosti"** u prvih nekoliko meseci od pojave simptoma do postavljanja dijagnoze PsA, kada ishod bolesti može biti najefikasnije moduliran odgovarajućim lečenjem u ranoj fazi oboljenja.

Za potrebe skrininga pacijenata sa psoriazom je razvijeno nekoliko anketnih upitnika za PsA. To su: Toronto Psoriatic Arthritis Screening Questionnaire (TOPAS), Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST), Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation (PASE) i Psoriasis and Arthritis Screening Questionnaire (PASQ). (14,15) Sa pravilnom upotrebom ovih upitnika očekuje se da PsA može biti identifikovan na početku bolesti i uključivanjem odgovarajuće terapije u ranoj fazi artritisa mogu se sprečiti deformacije zglobova. Pored toga magnetna rezonanca i ultrazvuk mogu biti veoma korisne metode za postavljanje rane dijagnoze PsA, naročito kod pacijenata sa izolovanim entezitisom ili inflamatornim bolom u kičmenom stubu.

CASPAR kriterijumi su kriterijumi za klasifikaciju koji se koriste da bi pomogli u postavljanju dijagnoze PsA. (16) Dijagnoza psoriaznog artritisa na osnovu CASPAR kriterijuma zahteva obavezno prisustvo artritisa perifernih zglobova i/ili spondilitisa i/ili entezitisa, uz pozitivna 3 od nabrojanih 5 dopunskih kriterijuma. (Tabela 1)

Za procenu aktivnosti bolesti, u heterogenom stanju, kao što je PsA, vrlo su važne kompozitne mere koje integrišu različite znakove i simptome bolesti u određenom momentu (5). Među njima su sledeći indeksi aktivnosti PsA koji su validirani kroz klinička istraživanja: Disease Activity index for Psoriatic Arthritis (DAPSA), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI) i Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). DAPSA indeks se pretežno bazira na proceni stanja bolesti perifernih zglobova i predstavlja zbir broja bolno osetljivih perifernih zglobova (0-68), broja otečenih zglobova (0-66), vrednosti CRP, pacijentove procene aktivnosti bolesti na VAS skali i pacijentove

procene bola na VAS skali. (17) Za razliku od DAPSA skora, kod CPDAI skora aktivnost bolesti se procenjuje u pet domena: periferni zglobovi (broj otečenih zglobova od ukupno 66 i broj bolno osjetljivih zglobova od ukupno 68), koža (PASI), daktilitis (brojanjem zahvaćenih prstiju), entezitis (brojanjem zahvaćenih enteza) i spondilitis (Ankylosing Spondylitis Quality of Life -ASQoL i Bath Ankylosing Spondylitis Disease Index -BASDAI). (17)

Tabela 1. CASPAR klasifikacioni kriterijumi za PsA

A) Prisustvo artritisa perifernih zglobova i/ili spondilitisa i/ili entezitisa u okviru zapaljenske muskuloskeletne bolesti	
	plus
B) Prisustvo 3 od svih pobrojanih dopunskih kriterijuma <i>(prisustvo svakog od pobrojanih kriterijuma, uključujući tačke a, b i c, boduje se sa 1 osim aktuelno prisutne psorijaze koja se boduje sa 2 boda)</i>	
1) Dokaz o postojanju psorijaze:	
a) aktuelno prisutna psorijaza - psorijaza na koži ili poglavini (skalpu) viđena pri pregledu od strane reumatologa ili dermatologa	
b) psorijaza u ličnoj anamnezi - podaci dobijeni od bolesnika ili nadležnog lekara	
c) psorijaza u porodičnoj anamnezi - podaci o psorijazi kod rođaka prvog ili drugog stepena dobijeni od strane bolesnika broj bodova	
2) Prisustvo psorijazne distrofije noktiju - tipična psorijazna distrofija noktiju, koja uključuje oniholizu, piting i hiperkeratozu zapaženu pri sadašnjem pregledu broj bodova	
3) Negativan RF - određen bilo kojom metodom osim latex (preporučeno ELISA test ili nefelometrija) broj bodova	
4) Prisustvo daktilitisa:	
a) pri sadašnjem pregledu viđen otok čitavog prsta	
b) podatak o ranijem daktilitisu - raniji daktilitis viđen od strane reumatologa	broj bodova
5) Radiološki nalaz juksta-artikularnog formiranja nove kosti - definisana osifikacija pored ivica zglobova (ne uzimati u obzir osteofite) na standardnim snimcima šaka i stopala	broj bodova
	UKUPAN BROJ BODOVA:

Zaključak

PsA je hronična i progresivna inflamatorna bolest koja je povezana sa psorijazom. Dermatolozi koji leče pacijente sa psorijazom mogu rutinski da vrše skrining na simptome ranog PsA postavljanjem pitanja o postojanju bolova u zglobovima, jutarnje ukočenosti ili bolne osjetljivosti zglobova. Od suštinskog je značaja da se PsA prepozna u ranoj fazi bolesti i leči agresivnije zbog kontrole inflamatorni procesa i zaustavljanja destrukcije zglobova i pojave invalidnost.

LITERATURA

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative, Arthritis Rheum 2010; vol. 62 (pg. 2569-81)
2. Neogi T, Aletaha D, Silman AJ, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: phase 2 methodological report, Arthritis Rheum 2010; vol. 62 (pg. 2582-91)
3. Britsemmer K, Ursun J, Gerritsen M, van Tuyl L, van Schaardenburg D. Validation of the

2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: slight improvement over the 1987 ACR criteria, *Ann Rheum Dis* 2011; vol. 70 (pg. 1468-70).

4. Helga Radner, Tuhina Neogi, Josef S Smolen, Daniel Aletaha. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2014;73:114-123.

5. Stojanović S, Stamenković B, Nedović J, Jevtović-Stoimenov T. Reumatoidni artritis-klasifikacioni kriterijumi i rana dijagnoza. *Hronični artritis* 2016. *Balneoclimatologia* 2016;40 (1):47-53.

6. Radunović G. Rana dijagnoza reumatoidnog artritisa u današnje vreme. *Zapaljenske reumatske bolesti*. *Balneoclimatologia* 2018;42 (1): 39-44.

7. Bykerk VP, Massarotti EM. The new ACR/EULAR classification criteria for RA: how are the new criteria performing in the clinic? *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Dec;51 Suppl 6:vi10-5. doi: 10.1093/rheumatology/kes280.

8. Dincer U, Cakar E, Kiralp MZ, Dursun H. Diagnosis delay in patients with ankylosing spondylitis: possible reasons and proposals for new diagnostic criteria. *Clin Rheumatol* 2008; 27(4):457-462.

9. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D et al. The development of Assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (Part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68(6), 770-776

10. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R et al. The development of Assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (Part II): validation and final selection. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68(6), 777-783.

11. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS). *Ann. Rheum. Dis.* 2009;68(6), 784-788

12. Janneke de Winter, Manouk de Hooge, Marleen van de Sande et al. Magnetic Resonance Imaging of the Sacroiliac Joints Indicating Sacroiliitis According to the Assessment of Spondyloarthritis International Society Definition in Healthy Individuals, Runners and Women With Postpartum Back Pain, *Arthritis Rheumatol* 2018;70(7), 1042-1048.

13. Alexis Ogdie, JM Gelfand. Clinical risk factors for the development of psoriatic arthritis among patients with psoriasis: A review of available evidence. *Curr Rheumatol Rep.* 2015; 17(10): 64. doi:10.1007/s11926-015-0540-1.

14. G.H. Ibrahim, M.H. Buch, C. Lawson, R. Waxman, P.S. Helliwell, Evaluation of an existing screening tool for psoriatic arthritis in people with psoriasis and the development of a new instrument: the Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) questionnaire, *Clin. Exp. Rheumatol* 2009;27: 469-474.

15. V. Chandran, D.D. Gladman, Toronto Psoriatic Arthritis Screening (ToPAS) questionnaire: a report from the GRAPPA 2009 annual meeting, *J. Rheumatol* 2011;38: 546-547.

16. Congi L, Roussou E. Clinical application of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis compared to other existing criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:304-310.

17. O. FitzGerald, P. Helliwell, P. Mease, A. Mumtaz, L. Coates, R. Pedersen, et al., Application of composite disease activity scores in psoriatic arthritis to the PRESTA data set, *Ann. Rheum. Dis.* 2012;71: 358-362.

S U M M A R Y

*¹Institute for treatment and rehabilitation Niska Banja; ²Medical Faculty, University of Nis
³Department of Internal medicine, Medical sciency Faculty of Kragujevac, University of
Kragujevac; Clinical for internal medicine, Clinical center Kragujevac*

**THE IMPORTANCE OF EARLY DIAGNOSIS IN RHEUMATOID ARTHRITIS,
ANKYLOSING SPONDYLITIS AND PSORIATIC ARTHRITIS**

BOJANA STAMENKOVIĆ^{1,2}, ALEKSANDRA TOMIĆ LUČIĆ³, JOVAN NEDOVIĆ¹, SONJA
STOJANOVIĆ^{1,2}, MIRJANA VESELINOVIĆ³

There is a considerable amount of evidence that early diagnosis and early treatment with modifying antirheumatic drugs could change the course of the disease and new, biologics and biosimilar drugs significantly change the outcome of inflammatory rheumatic diseases. A significant delay from the onset of symptoms to definitive diagnosis remains an important problem in these rheumatic diseases. The delay in diagnosis is more common in patients with other diseases, rarely in rheumatoid arthritis (RA); although it is also present in 1/3 of patients with RA. This led to the concept of “window of opportunities” in the first three months of the onset of symptoms until the diagnosis of inflammatory rheumatic disease, representing pathologically different stages of the disease, during which the outcome can be efficiently modulated by treatment. Modern treatment of patients with RA, AS and PsA, the application of new visualization methods (ultrasound and magnetic resonance), the discovery of new marker autoantibodies, and the advancement of classification criteria are related with progress in the diagnosis. However the question is: is it possible with early diagnosis and early, aggressive treatment to change the natural course of the disease? Numerous epidemiological and clinical evidence suggest that early aggressive treatment is possible, it exists, and the new classification criteria helped in achieving the target - early diagnosis of the disease.

Key words: *rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, early diagnosis*

SEMINAR 2.

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za reumatologiju, Beograd, Srbija

IZAZOVI U DIJAGNOSTICI OSTEOARTRITISA I OSTEOPOROZE

NADA VUJASINOVIĆ STUPAR
SLAVICA PAVLOV DOLIJANOVIĆ
SNEŽANA NOVKOVIĆ

Proces redukcije zglobne hrskavice i smanjenja koštane mineralizacije i predstavljaju dobro poznate patofiziološke mehanizme, koji se dešavaju kod starenja lokomotornog aparata. Osteoartritis (OA) i osteoporoza (OP), kao važan medicinski, socijalni i ekonomski problem savremenog sveta, spadaju među najčešće bolesti odrasle populacije

OA je najčešći oblik artritisa i samim tim je vodeći uzrok morbiditeta i invalideta i povezan je sa visokim socio-ekonomskim troškovima u razvijenim zemljama i u zemljama u razvoju. Dijagnoza se može postaviti bez laboratorijskih analiza i/ili radioloških ispitivanja u prisustvu tipičnih simptoma i znakova u rizičnoj starosnoj grupi. Bol pri upotrebi zgloba, kratkotrajna jutarnja ukočenost i ograničenje obima pokretljivosti zgloba su tipični simptoma OA. Ne postoje nikakve značajne promene u biohemijским testovima kod bolesnika sa OA. Radiografija ima nisku osetljivost u OA u ranoj fazi bolesti. Promene viđene na radiografskim snimcima ukazuju da je bolest već poodmakla i da su promene u periartikularnim kostima prethodile 5-10 godina razvoju radiografske slike bolesti. Takođe, nekoliko godina pre kliničkog ispoljavanja bolesti, mogu se videti promene na magnetnoj rezonanci (MR). Moguće je da je većina tih strukturalnih promena reverzibilna, i da je to period kada se ranom terapijom može eventualno promeniti tok bolesti.

Novi koncept rane dijagnoze OA (identifikovanje pacijenata sa visokim rizikom od ranog OA i osetljive metode vizualizacije zglobova kao što su konvencionalna MR, odložena gadolinium MR hrskavice, artroskopija, optička koherentna tomografija i ultrazvuk) uz ranu terapiju preeosteoartritisa mogu da poboljšaju ishod bolesti i da smanje invaliditet i troškove lečenja

S druge strane OP ne daje nikakve simptome, ali sa godinama dovodi do povećanog rizika od nastanka fragilnih fraktura što vodi ka poremećaju kvaliteta života. Svetska Zdravstvena Organizacija u prvi plan ističe, kao najvažnije, rano otkrivanje bolesti, isključivanje potencijalnih faktora rizika i sprovođenje mera prevencije

S obzirom na značaj stepena koštane mineralne gustine za nastanak rizika za prelom, ali i postojanja ne-koštanih faktora koji doprinose riziku, procena rizika od preloma treba da sagleda sve ove faktore. U dijagnostičkom smislu od izuzetnog je značaja poznavanje drugih stanja koja mogu usloviti gubitak koštane mase i povećan rizik od preloma. Osteoporotični prelomi praćeni su značajnim morbiditetom, naročito u smislu bola i onesposobljenosti. Zbog toga, kao i pratećih ekonomskih posledica, primarna i sekundarna prevencija preloma zbog osteoporoze predstavlja veliki klinički izazov.

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za reumatologiju, Beograd

IZAZOVI U DIJAGNOSTICI OSTEOARTRITISA

SLAVICA PAVLOV-DOLIJANOVIĆ, NADA VUJASINOVIĆ STUPAR

Osteoarthritis (OA) je vodeći uzrok morbiditeta i invalideta i povezan je sa visokim socio-ekonomskim troškovima kako u Sjedinjenim Američkim Državama, tako i u zemljama u razvoju, gde je ujedno i najčešći oblik artritisa (1). Prevalencija OA raste sa godinama, tj. starošću populacije i sa povećanjem gojaznosti. Zbog toga se i povećava broj hiruških intervencija zamene kuka i kolena (2). Jedan od glavnih razloga za ugradnju endoproteza kuka i kolena je da se dijagnoza osteoartritisa navedenih lokalizacija postavlja kasno, te se zbog toga kasno počinje kako sa medikamentoznom, tako i sa fizikalnom terapijom.

Promene videne na RTG snimcima ukazuju da je bolest već podmakla i da su promene u periar-tikularnim kostima prethodile 5-10 godina razvoju radiografske slike bolesti (3). Takođe, nekoliko godina pre kliničkog ispoljavanja bolesti, mogu se videti promene na magnetnoj rezonanci (MR). Moguće je da većina tih strukturalnih promena mogu biti reverzibilne, i da je to period kada se rano može otpočeti terapija i eventualno promeniti tok bolesti.

Novi koncept rane dijagnoze i lečenja pre-osteoartritičnih stanja može da poboljša rezultate i smanji invalidnost i troškovi lečenja OA. Preosteoarthritis je bolest koja se može modifikovati. Da bi se to uradilo potrebno je identifikovati osobe koje imaju visok rizik za OA. Faktori rizika su:

1. Životno doba

Najveća prevalenca OA je između 50 i 55 godine života. Mnoštvo faktora dovodi do povećanja prevalencije od kojih su najznačajniji starenje hrskavice koje vodi njenoj krhkosti, slabost periar-tikularnih struktura, povećanje mišićne slabosti i sa godinama postepeno neurosenzorno slabljenje funkcija.

2. Gojaznost

Ima glavnu ulogu u porastu rizika za OA kolena, i manje kuka. Jiang i autori (4) su našli da eliminacijom problema gojaznosti može da se prevenira do 50% OA kolena. Gojaznost ne povećava samo rizik od OA kolena i kuka, već i OA šaka, što govori u prilog da efekat gojaznosti nije samo mehaničke prirode, već je i moguća uloga adipokina.

3. Pol

Žene su u većem riziku za razvoj OA svih zglobova, osim kuka. Žene za razliku od muškaraca češće imaju strukturalne promene u zglobovima i češće imaju bol u zglobovima (5). Učestalost OA u žena raste posle 6-te decenije života, te se postavlja pitanje o ulozi estrogena i da li je okidač OA zapravo hormonski gubitak.

4. Traumatske lezije

Ruptura prednjeg ukrštenog ligamenta ili meniskusa su najmoćniji faktori rizika koji dovode do OA kod sportista. Traume su uzrok samo 10% svih OA kolena, dok je trauma kao uzrok OA skočnih zglobova (koja je inače retka OA) zastupljena u 70% slučajeva. Valgus i varus kolena kod mladih osoba su takođe razlog za kasniju OA.

5. Urođene abnormalnosti kuka

Displazija kukova, slipped capital femoral epiphysis, Legg-Perthesova bolest, femoroacetabularni impingement su faktori rizika za OA.

6. Genetski rizik

Osobe nosioci gena GDF5 nose povećan rizik za razvoj OA.

7. Inflamacija u OA

Inflamatorni citokini su nađeni u OA kolena i šaka. Osobe sa radiografski dokazanim OA nemaju

povišene vrednosti reaktanata akutne faze (6, 7). U toku su testiranja različitih antiinflamatornih lekova (koji se inače koriste u terapiji RA) za lečenje OA.

Pošto se rano prepoznaju faktori rizika za razvoj preosteoartritisa, sledeći korak je da se identifikuje grupu visoko rizičnih osoba za razvoj OA, a to su:

- Mlade osobe sa povredom kolena (ruptura prednjeg ukrštenog ligamenta ili meniskusa). Ove osobe imaju jako veliki rizik za razvoj OA unutar 10-20 godina od povrede. S obzirom da na animalnim modelima inflamatorna reakcija je odgovorna za destrukciju zgloba, rana prevencija bi bila davanje antiinflamatornih lekova.

- Anatomske abnormalnosti kuka i kolena

- Osobe koje u porodici imaju rođake sa OA kuka ili korena palca šake.

- Osobe koje imaju bar jedan osteoartrotično izmenjen zglob su u velikom riziku da razviju OA drugih zglobova (8)

Tehnike snimanja koje omogućavaju identifikaciju osoba sa ranom bolešću

Sledeće tehnike se koriste u vizualizaciji zglobova kod bolesnika sa OA:

1) Radiografija je korišćena više od jednog veka za dijagnozu OA. Glavna radiološka obeležja OA jesu suženje "zglobnog prostora" (istanjenje hrskavice), skleroza subhondralne kosti i stvaranje osteofita na rubovima zglobnih okrajaka kosti i pojava kostnih cista. Povrede meniskusa, zglobne hrskavice i drugih zglobnih struktura koje se lako vide na artroskopiji i artrotomiji, kao i stress fracture i rana avaskularna nekroza kosti ne mogu se detektovati standardnim RTG pregledom.

Napredak u optičkom snimanju i magnetnoj rezonanci (MR) dozvolili su direktno snimanje zglobova.

2) Artroskopija je invazivna metoda, ali omogućava direktnu vizualizaciju zgloba kao i palpaciju intraartikularnih struktura (9).

3) Optička koherentna tomografija (OCT) je neinvazivna tehnologija kojom se dobija presek hrskavice na 4mm i porede je sa malom moćnom histologijom. Ne uključuje jonizujuće zračenje. Radi na principu registracije razlike u intenzitetu laserskog polarizacionog svetla koje se reflektuje od različitih slojeva hrskavice, meri se vreme kašnjenja eha i na taj način omogućava jasno diferenciranje slojeva hrskavice, merenje njene debljine kao i rano otkrivanje degenerativnih promena u hrskavici, jer dezorganizacija kolagena dovodi do gubitka senzitivnosti polarizacije. Dobijene slike se uz pomoć kompjutera mogu analizirati do najmanjih detalja (10, 11). Da bi se poboljšalo prodiranje svetlosti u još manje milimetarske delove radi se kombinacija OCT i artroskopije. Nažalost, ova metoda zbog cene se ne primenjuje u svakodnevnoj rutinskoj kliničkoj praksi i rezervisana je samo za naučna istraživanja.

4) Konvencionalna MR je superiornija u odnosu na RTG u otkrivanju oštećenja intraartikularnih struktura, kao što su morfološke promene hrskavice i meniskusa, kao i promene koštane srži. Dve glavne komponentne hrskavice su kolagen tipa II i agrekani, makromolekularni agregati hijaluronske kiseline na koje se vezuju glukozaminoglikani. Proces degradacije agrekana se odvija uz pomoć dva enzima: ADAMTS4 i ADAMTS5. Suprotno destrukcija kolagena se dešava uz pomoć matriks metaloproteinaza, posebno 1, 8 i 13. U ranoj fazi bolesti gubitak agrekana je reverzibilan, dok gubitak kolagena matrixa nije (12).

5) Odložena gadolinium MR hrskavice radi se 90 minuta posle i.v. injekcije gadoliniumskog kontrastnog sredstva. Za to vreme pacijenti šetaju kako bi gadolinium difundovao u hrskavicu. S obzirom da je zavistan od koncentracije proteoglikana može da bude potencijalno korisna metoda u ranom otkrivanju OA. Poboľšane vrednosti su nađene nakon redukcije telesne težine, vežbi i kolagenih hidrolizata (8, 13-15).

6) Ultrazvučni (UZ) nalaz intrartikularnih promena kod OA nosećih zglobova ima dijagnostički značaj, a može se pratiti i evolutivnost promena kao i efekat medikamentozne i fizikalne terapije.

Prednosti UZ dijagnostike u OA nosećih zglobova (16) su:

1. Brz, jednostavan i jeftin metod pregleda koji može da se često ponavlja, bez bojazni da naškodi bolesniku, jer nema jonizujućeg zračenja.

2. Veoma dobra podudarnost sa MRI u cilju otkrivanja prisustva osteofita, merenja veličine izliva i debljine zglobne hrskavice .

3. Omogućava vizuelizaciju u više ravni, kao i upoređivanje sa suprotnom stranom.

4. Dinamski karakter pregleda sa izvođenjem pokreta obolelih ekstremiteta sa korišćenjem provokativnih manevara u cilju dijagnostike suptilnih promena.

5. UZ je od velike koristi za vođenja igle kod punkcije izliva, a omogućava i vizuelnu kontrolu distribucije leka (kortikosteroidi, hijaluronska kiselina).

6. U novije vreme Dopler sonografija se koristi u gradaciji zapaljenskih promena.

Zadnjih godina uloga inflamacije u patogenezi OA dobija na značaju. Sinovijalna membrana reaguje stvaranjem tečnosti i hipertrofijom. Sve to dovodi do otoka zgloba, što je, uz bol, najčešći uzrok da se pacijent obrati lekaru, a istovremeno i najčešći uzrok traženja ultrazvučne (UZ) dijagnostike.

S obzirom na različite tehnike snimanja uključujući i cenu istih, Evropska liga za borbu protiv reumatizma (EULAR), 2017 godine donosi sedam preporuke koje se odnose na upotrebu metoda vizualizacije zglobova u otkrivanju bolesnika sa perifernim osteoartritisom u svakodnevnoj kliničkoj praksi (17). Preporuke su sledeće:

- Metode vizualizacije se ne zahtevaju kod bolesnika sa tipičnom prezentacijom OA (bolesnici koji su stariji od 40 godina, koji imaju tipičan bol mehaničkog karaktera kao i kratkotrajnu jutarnju ukočenost u jednom ili u nekoliko zglobova).

- U atipičnim prezentacijama, metode vizualizacije zglobova se preporučuju da se pomogne u potvrđivanju dijagnoze OA i /ili da se postavi alternativna ili nova dijagnoza.

- Rutinska slikanja zglobova u praćenju OA se ne preporučuju. Međutim, snimanje se preporučuje, ako je neočekivano brzo napredovanje simptoma ili promena u kliničkim karakteristikama kako bi se utvrdilo da li su promene u vezi sa OA ili se radi o dodatnoj, novoj dijagnozi.

- Ako je potrebno snimanje, konvencionalnu (klasičnu) radiografiju treba koristiti pre nego druge modalitete. Da bi napravili dodatnu dijagnostiku, meka tkiva je najbolje snimati US ili MR, a kost CT ili MR.

- Za optimalnu detekciju OA kolena preporučuje se PA kao i lateralni snimak kolena.

- Prema trenutnim dokazima, tehnike snimanja zglobova se ne preporučuje u proceni ne hiruškog odgovora na lečenje.

- Metode vizualizacije zglobova kao što je US se preporučuju kod i.a. injekcija, posebno kod teško pristupčanih zglobova kao što je kuk.

Rana klinička dijagnoza OA

OA je klinički dijagnoza. Može se postaviti bez pribegavanja laboratorijskim analizama ili radiološkim pretragama u prisustvu tipičnih simptoma i znakova u rizičnoj starosnoj grupi. Bol pri upotrebi zgloba, kratkotrajna jutarnja ukočenost, ograničenje pokreta su jedan od tipičnih simptoma OA.

Bol je najvažniji simptom koji rano ukazuje na budući razvoj OA. Thorstensson i saradnici (13) su 12 godina pratili 143 osobe sa povremenim hroničnim bolom u kolenu. Na kraju perioda praćenja njih 86% je razvilo RTG znake gonartroze. Takođe su našli i povećan rizik da se unilateralna bolest kasnije razvije u bilateralnu. Studija Cibera i saradnika (14) na 255 osoba sa hroničnim bolom u kolenu je pokazala da čak 49% ispitanika sa dokazanim promenama na MR nema promene na klasičnoj radiografiji, da 38% ispitanika ima i promene na RTG, i da samo 13%, tj. 33 ispitanika sa bolom u kolenu nema promena na nekoj od vizualnih tehnika snimanja.

Glavne kliničke manifestacije OA su prikazane u Tabeli 1.

Tabela 1. - *Glavne kliničke manifestacije OA*

Simptomi	
Bol u zglobu	1. Obično je zahvaćen 1 ili nekoliko zglobova istovremeno. 2. Spora je progresija bolesti tokom meseci do nekoliko godina. 3. Različit je intenziteta bola tokom dana i nedelja. 4. Bol može biti povremeni i pogoršanja rastu sa upotrebom zgloba. 5. Bol popušta u toku odmora. 6. Noćni bol može da se javi u teškom OA .
Ukočenost	1. Kratkotrajna (<30min.) ujutru 2. Ukočenost popušta sa prvim pokretima
Otok	Ponekad (npr. Nodalni OA) bolesnici imaju otok i/ili deformitete
Starost	> 30 godina
Konstitucionalni simptomi	kao npr. gubitak težine, znojenje, groznica... su odsutni
Znaci	
Izgled	Otok (obično čvrst gde se radi o koštanoj hipertrofiji + tečnost/meko tkivni otok) Stav: položaj mirovanja Deformiteti zgloba Povećan obim pokreta i nestabilnost zgloba npr. “labava kolena”
Osećaj	Zglob nije topao Otok: koštani ili izliv Izliv ako je prisutan obično je mali i hladan Periartikularna osetljivost (posebno kuk i koleno)
Pokret	Grube krepitacije Smanjen obim pokreta Lokalna hipotrofija mišića

U svakodnevnoj kliničkoj praksi veoma je važno diferencijalno-dijagnostički napraviti razliku između OA i zapaljenskog artritisa, što je prikazano u Tabeli 2.

Tabela 2. - *Diferencijalno-dijagnostička razlika između OA i zapaljenskog artritisa*

Simptom/znak	Normalan zglob	Artroza	Artritis
Uvećan zglob	∅	Koštana hipertrofija	Otok mekog tkiva
Povišena temperatura zgloba	∅	∅	+
Bol	∅	Bol se javlja pri pokretu	Bol je jači nakon dužeg mirovanja (ujutro)
Crvenilo	∅	∅	Giht, septički artritis i reumatska groznica
Ograničeni pokreti	∅	+	+
Jutarnja ukočenost	∅	Kratkotrajna (< 30 minuta)	Dugotrajna (>30 minuta)

Klasifikacioni kriterijumi za postavljanje dijagnoze OA

1. Klasifikacioni kriterijumi za dijagnozu OA kuka

Altman et al. (18), 1991 godine predlaže kriterijume za dijagnozu OA kuka, Tabela 3.

Tabela 3. Kriterijumi za dijagnozu OA kuka, predloži od strane Altmana i saradnika, 1991 godine

Klinički kriterijumi	Referentni standard	Sn	Sp
Unutrašnja rotacija u kuku <15°	RTG promene: sužen zglobni prostor, subhondralna skleroza kosti, ciste, osteofiti, protruzija, deformacije glave femura	86%	75%
Jutarnja ukočnost <60 minuta			
Fleksija u kuku <115°			
Bol u kuku pri unutrašnjoj rotaciji			
Starost > 50 godina			

Skraćenice: Sn-Senzitivnost; Sp-Specifičnost

Bierma-Zienstra et al. (19), 2002 godine predlažu nove kriterijume za dijagnozu OA kuka koji su prikazani u Tabeli 4.

Tabela 4. Bierma-Zienstra et al. kriterijumi za dijagnozu OA kuka iz 2002 godine

Klinički kriterijumi	Referentni standard	Sn	Sp		
Starost > 60 godina	Minimalni zglobni prostor <2.5mm				
Bol u preponi (duž inginalnog ligamenta)					
Smanjenje spoljašnje rotacije <21°					
Smanjenje unutrašnja rotacije <21°					
Smanjenje abdukcije <10°					
Ograničenje u 1 pasivnom pokretu kuka					
Slabost mišića abduktora kuka					
Prisutna 4 od navedenih kriterijuma				91%	45%
Prisutni 5 od navedenih kriterijuma				98%	72%
Prisutna 6 od navedenih kriterijuma				100%	40%
Prisutni 7 od navedenih kriterijuma	100%	48%			

2. Kriterijumi za ranu dijagnozu OA kolena

Najčešći simptom kod pacijenata sa OA kolena je bol u kolenu mehaničkog tipa. To je bol koji se javlja pri pokretu i povećava se sa aktivnošću, tj. vežbama kolena i završava ili se smanjuje pri odmoru, bez jutarnje ukočenosti ili zajedno sa jutarnjom ukočenošću u trajanju manje od 30 minuta. U ranoj fazi OA kolena, bol se javlja na početku kretanja. U kasnijoj fazi može biti prisutan tokom kretanja kolena i na kraju će biti stalni bol. Bolesnici sa OA kolena mogu da se žale i na bol u butini, kuku, zadnjici ili telu umesto na bolove kolena. Pri fizikalnom pregledu u ranom stadijumu, obično se nalaze samo krepitacije. U kasnijem toku bolesti viđaju se ograničeni pokreti u kolenima, fleksi-one kontrakture, varus položaj kolena kao i nestabilnost ligamenata kolena.

Klasifikacioni kriterijumi za dijagnozu OA kolena, formirani od strane ACR-Američkog koledža za reumatologiju (engl. American College of Rheumatology) 1986 godine, su formirani u svrhu

istraživanja i nisu pogodni za postavljanje rane dijagnoze gonartroze (20). Oni uključuju ACR kliničke klasifikacione kriterijume, ACR kliničko/radiografske klasifikacione kriterijume i ACR kliničko/laboratorijske klasifikacione kriterijume.

ACR klinički klasifikacioni kriterijumi su popularni metod za klasifikaciju OA kolena. Prisutnost bola u kolenu zajedno sa tri od navedenih 6 kriterijuma je dovoljna za postavljanje dijagnoze OA kolena.

1. Starost >50 godina
2. Jutarnja ukočenost <30 minuta
3. Krepitacije pri pokretima kolena
4. Palpatorna osetljivost kolena
5. Tvrda koštana hipertrofija kolena
6. Bez lokalno povišene temperature

U **ACR kliničko/radiografskim klasifikacionim kriterijumima** prisutnost bola u kolenu, uz nalaz osteofita na RTG snimku kolena i najmanje jednim od 3 predložena kriterijuma je dovoljan za dijagnozu OA. Predloženi kriterijumu su:

1. Starost >50 godina
2. Jutarnja ukočenost <30 minuta
3. Krepitacije pri pokretima kolena

ACR kliničko/laboratorijski kriterijumi za klasifikaciju OA kolena su sledeći:

1. Starost >50 godina
2. Jutarnja ukočenost <30 minuta
3. Krepitacije pri pokretima kolena
4. Palpatorna osetljivost kolena
5. Tvrda koštana hipertrofija kolena
6. Bez lokalno povišene temperature
7. Sedimentacija ertrocita < 40mm/h
8. RF <1/40
9. Sinovijska tečnost koja ukazuje na osteoartritis (leukociti < 2000/mm³ sa manje od 25% polimorfonukleara)

Dijagnoza se može postaviti ako bolesnik ima najmanje 5 od 9 predloženih kriterijuma.

Dva glavna nedostatka ovih kriterijuma bila su: 1) izvestan broj slučajeva hondromalacija patele bio je kategorizovan kao OA kolena i 2) značajan broj bolesnika sa OA kolena može da se propusti jer danas vidamo bolesnike mlađe od 50 godina sa simptomima produžene jutranje ukočenosti, sa fizikalnim nalazom, pri čemu RTG kolena pokazuje osteofite. Zbog toga je 2016 godine Salehi-Abari sa Teheranskog universiteta predložio reviziju ACR kriterijuma za ranu dijagnozu OA kolena (21). Revidirani kriterijumi dati su u Tabeli 5. Dijagnoza se može postaviti ako bolesnik ima 3 od 10 kriterijuma i najmanje 1 bod u Domenu II uz obavezan bol u kolenu i/ili osetljivost kolena i odsustvo isključujućih kriterijuma.

Tabela 5. 2016 ACR revidirani kriterijumi za ranu dijagnozu OA kolena

Uključujući kriterijumi		Broj bodova
	1) Bol u kolenu i/ili osteljivost kolena	1
	2) Odsutnost isključujućih kriterijuma ^a	1
	3) Mehanički tip bola	1
	4) Osetljivost kolena	1
	5) Krepitacije pri pokretima	1
	6) Nezapaljenska sinovijska tečnost	1
	7) 40<starost na početku ≤ 50 godina	1
	8) Starost na početku > 50 godina	2
	9) Koštano uvećanje zgloba ^b	1
	10) Osteofiti na RTG snimku kolena ili kompatibilna MR kolena	2

a. Isključujući kriterijumi su: 1) srednji do značajni sinovitis kolena 2) lokalno povišena temperatura kolena ili crvenilo zgloba 3) podaci iz anamneze i /ili fizikalnim pregledom nađene promene kompatibilne sa povredama kolena lili meniskusa i ligamenata.

b. Može da se ignoriše u slučaju postojanja osteofita na RTG snimku kolena.

3. Kriterijumi za ranu dijagnozu OA šaka

Nova podela OA šaka se zasniva na postojanju nekoliko podtipova:

1. OA korena šake

- OA baze palca (prvi karpometakarpalni zglob-CMC-1) tj. rizartrroza i
- OA scapho-trapezio-trapezoidnog zgloba

2. OA interfalangealnih zglobova

- OA proksimalnih interfalangealnih zglobova tj. Bouchard-ovi čvorovi
- OA distalnih interfalangealnih zglobova, tj. Heberdenova osteoartrroza.

ACR klasifikacioni kriterijumi za osteoarthritis šaka iz 1990 godine (22) dati su u Tabeli 6.

Godine 2017 zaključeno je da ovi kriterijumi imaju svoje nedostatke (23). Nedostaci su sledeći:

- 1) ACR kriterijumi ne uključuju sve prste
- 2) ACR kriterijumi zahtevaju nalaz tvrde koštane hipertrofije, a to je već odmakla ili kasna bolest te se propušta rana dijagnoza bolesti, kada je terapija efikasija.
- 3) ACR kriterijumi ne prave razliku između OA baze palca (CMC-1) i interfalangealnih (IP) zglobova
- 4) ACR kriterijumi ne prave razliku između ne erozivne ili erozivne interfalangealne bolesti.

Zbog navedenih nedostataka potrebno je formirati nove kriterijume za OA šaka. Za sada je samo predložena definicija erozivne OA šaka koja podrazumeva da mora da postoji najmanje 1 IP zglob sa erozijom.

Tabela 6. ACR klasifikacioni kriterijumi za OA šaka

Obavezan kriterijum: Bol u šakama ili ukočenost šaka
i 3 od 4 sledećih parametara
1) Tvrdo proširenje tkiva u 2 ili više od 10 odabranih zglobova
2) Tvrdo proširenje u 2 ili više DIP zglobova
3) Manje od 3 otečena MCP zgloba
4) Deformiteti u najmanje 1 od 10 odabranih zglobova šaka
10 odabranih zglobova su: 2 i 3 DIP, 2 i 3 PIP, prvi CMC zglob obe šake
Skraćenice: DIP-distalni interfalangealni zglobovi, PIP-proksimalni interfalangelani zglobovi

ZAKLJUČAK

Najvažniji izazovi u dijagnostici OA su rano otkrivanje pacijenata sa visokim rizikom razvoja OA, kao i razvoj novih i/ili poboljšanje postojećih metoda vizualizacije. Jedino ovakav novi koncept rane dijagnoze i rane terapije može da poboljša ishod bolesti i smanji invaliditet i troškove lečenja.

LITERATURA

1. Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197-223.
2. Felson DT, Hodgson R. Identifying and treating preclinical and early osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40:699-710.
3. Neogi T, Bowes M, Niu J, De SK, Vincent G, Goggins J, et al. MRI-based three-dimensional bone shape of the knee predicts onset of knee osteoarthritis: Data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2048-2058.
4. Jiang L, Tian W, Wang Y, Rong J, Bao C, Liu Y, et al. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Joint bone spine*. 2012;79:291-297.
5. Segal NA, Glass NA, Torner J, Yang M, Felson DT, Sharma L, et al. Quadriceps weakness predicts risk for knee joint space narrowing in women in the MOST cohort. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18:769-775.
6. Vlad SC, Neogi T, Aliabadi P, Fontes JD, Felson DT. No association between markers of inflammation and osteoarthritis of the hands and knees. *J Rheumatol*. 2011;38:1665-1670.
7. Jin X, Beguerie JR, Zhang W, Blizzard L, Otahal P, Jones G, et al. Circulating C reactive protein in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74:703-710.
8. van Meurs JB, Uitterlinden AG. Osteoarthritis year 2012 in review: genetics and genomics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20:1470-1476.
9. Kieser CW, Jackson RW: Severin Nordentoft: the first arthroscopist. *Arthroscopy* 2001, 17:532-535.
10. Drexler W, Stamper D, Jesser C, Li XD, Pitris C, Saunders K, Martin S, Lodge MB, Fujimoto JG, Brezinski ME: Correlation of collagen organization with polarization sensitive imaging of in vitro cartilage: implications for osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2000; 28:1311-1318.
11. Chu C R, Izzo NJ, Irrgang JJ, Ferretti M, Studer RK: Clinical diagnosis of potentially treatable early articular cartilage degeneration using optical coherence tomography. *J Biomed Optics*. 2007;12:051703-1-6.
12. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1697-1707.
13. Thorstensson CA, Andersson ML, Jonsson H, Saxne T, Petersson IF. Natural course of knee osteoarthritis in middle-aged subjects with knee pain: 12-year follow-up using clinical and radiographic criteria. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1890-1893.
14. Cibere J, Zhang H, Thorne A, Wong H, Singer J, Kopec JA, et al. Association of clinical findings with pre-radiographic and radiographic knee osteoarthritis in a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:1691-1698.
15. Jones RK, Chapman GJ, Findlow AH, Forsythe L, Parkes MJ, Sultan J, et al. A new approach to prevention of knee osteoarthritis: reducing medial load in the contralateral knee. *J Rheumatol*. 2013;40:309-315.
16. Abraham AM et al. Reliability and validity of ultrasound imaging of features of knee osteoarthritis in the community. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:70.
17. Garifallia Sakellariou, Philip G Conaghan, Weiya Zhang et al. EULAR recommendations

for the use of imaging in the clinical management of peripheral joint osteoarthritis *Ann Rheum Dis* 2017;76:1484-1494.

18. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum.* 1991;34:505-514.

19. Bierma-Zeinstra SM, Oster JD, Bernsen RM, Verhaar JA, Ginai AZ, Bohnen AM. Joint space narrowing and relationship with symptoms and signs in adults consulting for hip pain in primary care. *J Rheumatol.* 2002;29:1713-1718.

20. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986;29:1039.

21. Salehi-Abari. 2016 ACR revised criteria for early diagnosis of knee osteoarthritis. *Autoimmune diseases and therapeutic approaches.* Vol 3 (1): 118. <http://dx.doi.org/10.14437/2378-6337-3-118>

22. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, Brown C, Cooke TD, Daniel W, Gray R, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum.* 1990; 33:1601-1610.

23. Reginster JL, Arden NK, Haugen IK, Rannou F, Cavalier E, Bruyère O, et al. Guidelines for the conduct of pharmacological clinical trials in hand osteoarthritis: Consensus of a Working Group of the European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2017; S0049-0172(17)30462-6. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.12.003.

*Institut za reumatologiju, Beograd
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu*

IZAZOVI U DIJAGNOSTICI I PREVENCIJI OSTEOPOROZE

SNEŽANA NOVKOVIĆ, NADA VUJASINOVIĆ STUPAR

Osteoporoza je sistemski skeletni poremećaj, okarakterisan ne samo smanjenom koštanom masom, već i kvalitativnim promenama koštanog tkiva. Iako se dijagnoza bolesti oslanja na kvantitativnoj procini mineralne koštane gustine, koja je glavna odrednica koštane čvrstine, klinički značaj osteoporoze leži u fragilnim frakturama. Vrednost mineralne koštane gustine (BMD) u mladih zdravih žena dostiže vrhunac, ali sa godinama dolazi do napredovanja gubitka koštane mase, tako da se prevalencija osteoporoze povećava sa starošću. Oko 21% žene u dobi od 50 do 84 godine klasificirane su kao osteoporoza u vodećih 5 zemlja u EU (Njemačka, Francuska, Italija, Španija i Velika Britanija) što čini više od 12 miliona žena ovih zemalja. Osnovni problem širom sveta jeste veoma niska stopa dijagnostike osteoporoze, a i od malog procenta dijagnostikovanih, samo njih 15% sprovi terapiju i zbog toga na ovu bolest treba stalno podsećati.

Tehnike za procenu mineralne koštane gustine

Osnovni ciljevi merenja koštane mineralizacije jesu da se obezbede dijagnostički kriterijumi i prognostičke informacije o verovatnoći budućih preloma i da nam budu osnov za praćenje ishoda kod lečenog ili nelečenog pacijenta. Najviše se koristi tehnika koja se temelji na rendgenskoj apsorpciji u kostima, posebno dvostruka energetska X zračna apsorpcimetrija (DXA). Druge tehnike uključuju kvantitativni ultrazvuk (QUS), kvantitativna kompjuterizovanu tomografiju (QCT), periferni DXA i različite radiografske tehnike. Uopšteno, sve tehnike imaju visoku specifičnost, ali

niska osjetljivost (senzitivnost). U dobi od 50 godina, na primer, udeo žena s osteoporozom koja će zadobiti prelom u sledećih 10 godina (tj. pozitivan prediktivna vrednost) iznosi približno 45%. Uprkos tome, ukupna brzina detekcije tih fraktura (osjetljivost) je niska i 96% fragilnih fraktura javiće se kod žena bez osteoporoze.

Osteodenzitometrija-DXA je najčešće korišćena koštana denzitometrijska tehnika. Ona je brza, neinvazivna metoda s minimumom zračenja, relativno precizna i ponovljiva metoda i masovno se primenjuje u dijagnostici osteoporoze i praćenju rezultata lečenja. Denzitometrijska dijagnoza osteoporoze temelji se na poređenju između BMD vrednosti osobe koja se ispituje, izraženo kao SD (standardna devijacija), u odnosu na srednju vrednost BMD kod mladih, zdravih osoba- pik koštane mase i naziva se T-vrednost ili T skor. Vrednost opisuje broj SD-a pomoću kojih se BMD u pojedincu razlikuje od prosečne, očekivane vrednosti kod mladih zdravih osoba. BMD se takođe može izraziti u odnosu na prosečan BMD za ispitanike iste dobi i pola (Z-rezultat). Z-scor opisuje broj SD-a kojima se BMD razlikuje od prosečne vrednosti očekivane za starost i pol. Uglavnom se koristi kod dece i adolescenata. BMD koreliše sa rizikom za prelom: za svako smanjenje 1 SD smanjuje se BMD (približno 10%) i povećava rizik preloma za 1,5-2,5x na bilo kom mestu. Uopšteno, BMD meren na jednom mestu pruža najtačniju procenu rizika za frakture za tom mestu. Kako su najčešće frakture kičme i kuka klinički relevantne osteoporotske frakture, lumbalna kičma i proksimalni femur su najčešće lokacije za merenje i procenu i zato se metoda naziva centralna DXA. Smernice preporučuju istovremeno merenje BMD-a na proksimalnom femuru i na lumbalnoj kičmi radi procene stanja pacijenta.

Ograničenja BMD-a. Postoji nekoliko tehničkih ograničenja u opštoj primeni DXA za dijagnozu koje bi trebalo prepoznati:

- Prisutnost osteomalacije i komplikacija loše ishrane u starijih osoba, daju lažnu sliku ukupnog koštanog matriksa, zbog smanjene mineralizacije kostiju;

- Osteoartroza kičme ili kuku je česta kod starijih osobe i doprinose većoj koštanoj mineralizaciji, ali ne utiču na skeletnu snagu. Heterogenost gustoće zbog osteoartroze često može dovesti do preloma ili skolioze i nekada može biti otkrivena na skeniranju. Zato pršljen sa vertebralnom frakturom ili pršljen s fokalnim degenerativnim promenama treba izostaviti iz denzitometrijske analize. Lumbalna denzitometrijska procena često je manje tačna u osobe starosti od 65 godina, te iz tih razloga, femoralna denzitometrija može biti metoda izbora nakon ovog doba. Neki od gore navedenih problema mogu se prevazići adekvatno obučanim osobljem i rigoroznom kontrolom kvaliteta.

Preporuke za merenje mineralne koštane gustine dvostrukom energetskom x-zračnom apsorpcijometrijom

Preporučuju se centralna DXA mjerenja lumbalne kičme (L1-L4) i proksimalnog femura:

1) Lumbalna kičma:

- i) pršljenovi sa abnormalnostima kao što su frakture, žarišne lezije ili druge abnormalnosti isključuju se iz analize;

- ii) pršljenove treba isključiti ako postoji T-rezultat razlika više od 1,0 u poređenju sa susedni pršljenom;

- iii) minimalno 2 lumbalna pršljena moraju biti evaluirani, kako bi rezultat bi dovoljno tačan.

2) Proksimalni femur: treba proceniti BMD vrata butne kosti i ukupan kuk, a u dijagnostičke svrhe treba koristiti najnižu vrednost.

Na kraju, najniži T-rezultat među 3 mesta (kičma, ukupni kuk ili vrat butne kosti) treba uzeti u obzir za denzitometrijsku klasifikaciju.

Kome je potrebno raditi DXA pregled:

1. Ženama koje su starije od 65 godina;

2. Ženama u postmenopauzi, mlađim od 65 godina, a koje imaju jedan ili više faktora rizika;

3. Ženama u postmenopauzi, s prelomima;

4. Ženama koje su ušle u menopauzu pre 45. godine života;
5. Odraslima sa osteoporotičnim frakturama;
6. Ako je na osnovu klasične radiografije postavljena sumnja da se radi o osteoporozu;
7. Odraslima koji imaju oboljenje ili uzimaju lekove koji su povezani sa niskom koštanom masom ili gubitkom kosti (upotreba kortikosteroida duže od 2 meseca...);
8. Muškarcima s kliničkom sumnjom na osteoporozu, anamnezom preloma nako minimalne traume, kao i svim muškarcima starijim od 70 godina;
9. Ženama sa dugotrajnom amenorejom;
10. Smanjenje telesne visine za 4-5 cm;
11. Izražena kifoza torakalne kičme;
12. Radi kontrole rezultata lečenja osteoporoze.

Klinički faktori rizika

Najvažnije je znati da je napred navedeno samo denzitometrijska dijagnoza koja se može prevesti u kliničku dijagnozu tek nakon celokupne kliničke procene i reevaluiranja kliničkih faktora rizika za osteoporozu i za frakturu. Utvrđen je velik broj faktora rizika za prelome.

Tokom poslednjih nekoliko godina, niz meta-analiza bile su usmerene na identifikaciji dodatnih kliničkih faktora rizika koji se mogu koristiti u strategijama pronalaženja slučajeva, sa ili bez korišćenje BMD-a. Klinički faktori rizika za osteoporozu, jesu ujedno i faktori rizika za prelom i mogu se podeliti na promenljive i nepromenljive. Naj snažniji među svim faktorima rizika sigurno je predhodni fragilni prelom. U odnosu na njega formiran je algoritam lečenja PMO, ceneći i druge faktore rizika. Predhodni prelom predstavlja tkz. “domino efekat” i povećava verovatnoću za pojavu kaskade novih preloma.

FRAX - The Fracture Risk Assessment Tool (Alatka za procenu rizika od preloma)

Ograničena mogućnost DXA da predvidi prelom bila je podsticaj za razvijanje drugih metoda za izračunavanje rizika od preloma koji kombinuju mineralnu gustinu kosti i kliničke faktore rizika za prelom. Svetska zdravstvena organizacija (World Health Organization–WHO) je 2008.g. odabrala FRAX skor za izračunavanje mogućnosti za nastanak fraktura kod muškaraca i žena, u zavisnosti od najznačajnijih faktora rizika, sa ili bez učešća DXA vrednosti. FRAX® je algoritam za računanje (<http://www.shef.ac.uk / FRAX>): izračunava 10-godišnji rizik od velikih fraktura (kuk, kičma, humerus ili ručni zglobovi) i 10-godišnju verovatnoću frakture kuka. Izračunavanjem ukupnog FRAX skora i FRAX skora za prelom kuka opredeljujemo se za uvođenje medikamentozne terapije ili samo za promenu životnog stila koji obezbeđuje povećanje čvrstine kostiju. Američka Nacionalna Fondacija za osteoporozu je napravila vodič za dijagnostiku i lečenje osteoporoze uz pomoć FRAX skora u kome se terapija preporučuje osobama sa ukupnim rizikom za frakturu $\geq 20\%$ i rizikom za frakturu kuka $\geq 3\%$.

Klinička primena FRAX-a

Proces počinje procenom verovatnoće preloma i kategorizacije frakturnog rizika na temelju starosti, pola, BMI i kliničkih faktora rizika. Samo sa tim podacima, neki pacijenti sa visokim rizikom mogu se uzeti u obzir za lečenje bez pribegavanja testiranju BMD-a. Mnogi lekari takođe će obaviti BMD test, ali često, ovo je važno iz drugih razloga osim za odlučivanje o intervenciji, kao na primer radi praćenja efikasnosti lečenja. Postoje i drugi slučajevi gdje je verovatnoća toliko niska da se odluka da se pacijent ne leči može izvesti bez BMD-a.

Ograničenja FRAX-a

FRAX procena ne uzima u obzir podatke o dozi/ količini za nekoliko faktora rizika. Na primer, dve prethodne frakture nose puno veći rizik od pojedinačnog prethodnog preloma. Odgovori na dozu su takođe vidljivi za izloženost glukokortikoidima, pušenje cigareta i unos alkohola. Budući da nije moguće prilagoditi sve takve scenarije s FRAX algoritmom, ta ograničenja moraju uticati na našu kliničku odluku.

TBS- Trabecular Bone Score (Index koštane mikroarhitekture)

TBS je marker za rizik od osteoporoze i predstavlja meru strukture trabekularne kosti, koja koreliše sa mikroarhitekturom kosti. Uveden u 2008. godini i njegova glavna upotreba je u boljem predviđanju rizika za prelom. Primećeno je da kod dijagnostikovanja osteoporoze, uprkos uključivanju BMD, bioloških markera i kliničkih faktora rizika za prelom, mnogi bolesnici su ipak izloženi riziku i mnoge frakture nisu objašnjene. Mineralna koštana gustina je procena kvantiteta (količine) kostiju. Ne daje podatke o kvalitetu kosti. Osim toga, klinički faktori rizika za prelom u najboljem slučaju predstavljaju samo indirektnu procenu kvaliteta kostiju. Jedan od načina za opisivanje kvaliteta kosti je procena njegove mikroarhitekture. Ona je povezana sa mehaničkom čvrstoćom kosti i stoga sa većim ili manjim rizikom od preloma. Zaista, za istu količinu-kuantitet kosti mogu postojati različite mehanički otporne koštane strukture (nekoliko velikih, slabih trabekula ili mnogobrojne tanke trabekule koji su mehanički jače). Ocena trabekularne kosti je teksturalni parametar (softver) koji se može primeniti na DXA, a koji kvantificira lokalne varijacije u sivoj oblasti. TBS snažno koreliše s brojem trabekula i njihovom povezanosti, te negativno sa prostorom između trabekula. To znači da visoka TBS vrednost znači da je koštana mikroarhitektura gusta, dobro povezana s malim prostorima između trabekula.

Nasuprot tome, niska TBS vrednost znači da je mikroarhitektura kosti nepotpuna i slabo povezana sa širokim prostorima između trabekula. S kliničke tačke gledišta, TBS daje:

- Procenu rizika od preloma;
- U kombinaciji s BMD-om, povećava broj (pažljivo) identifikovanih bolesnika;
- Doprinosi dijagnostikovanju pacijenata s sekundarnom osteoporozom;
- Služi za praćenje evolucije mikroarhitekture pacijenta tokom vremena;
- Služi za praćenje učinka anti-resorptivnih ili anaboličkih preparata;

Mnoge studije su pokazale da se TBS može koristiti kao klinički faktor rizika za osteoporotske frakture, budući da je reverzibilan (sa ili bez lečenja), kvantitativan i neovisan o BMD-u. Stoga, ima istu jačinu i treba ga koristiti na isti način kao i uzimanje kortikosteroida, reumatoidni artritis ili fragilni preloma nakon 50. godine života.

PREVENCIJA OSTEOPOROZE

Ako znamo koliko je osteoporoza tzv. tihi kradljivac kostiju, onda nam je jasno da su pred nama veliki izazovi u prevenciji ove bolesti. Prevencija počinje od najranijeg detinjstva i traje sve do pozne starosti. Sastoji se u stalnoj edukaciji stanovništva i korekciji načina života. Za svaku zemlju, pa i za našu prevencija je jeftina, a lečenje je skupo. Ovo još više dobija na značaju ako znamo da u Srbije postoji sve veća migracija, nizak natalitet i da smo jedna od vodećih evropskih zemalja u prosečnoj starosti. Budućnost OP i njena projekcija je takva da je predviđen veiki porast incidence OP preloma. Prema tome, naša večita misija sastoji se u tome da permanentno iz populacije izdvajamo i pronalazimo osobe sa visokim rizikom za prelom, ali ne samo na osnovu BMD već i pomoću drugih, raspoloživih dijagnostičkih alatki.

LITERATURA

1. Tsuda T. Epidemiology of fragility fractures and fall prevention in the elderly: a systematic review of the literature. *Curr Orthop Pract.* 2017;28(6):580-585

2. Hiligsmann M, Evers SM, Ben Sedrine W, Kanis JA, Ramaekers B, Reginster JY, Silverman S, Wyers CE, Boonen A. A systematic review of cost-effectiveness analyses of drugs for postmenopausal osteoporosis. *Pharmacoeconomics.* 2015;33(3):205-24 . 3. McCloskey EV, Harvey NC, Johansson H, Kanis JA. FRAX updates 2016. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(4):433-41. 4. Kanis JA, Hiligsmann M. The application of health technology assessment in osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28(6):895-910.

5. Burch J, Rice S, Yang H, Neilson A, Stirk L, Francis R, Holloway P, Selby P, Craig D. Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis tre-

atment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups. *Health Technol Assess.* 2014;18(11):1-180.

Institut za reumatologiju, Beograd
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

IZAZOVI U DIJAGNOSTICI I PREVENCIJI OSTEOPOROZE

SNEŽANA NOVKOVIĆ, NADA VUJASINOVIĆ STUPAR

Osteoporoza je sistemski skeletni poremećaj, okarakterisan ne samo smanjenom koštanom masom, već i kvalitativnim promenama koštanog tkiva. Iako se dijagnoza bolesti oslanja na kvantitativnoj procini mineralne koštane gustine, koja je glavna odrednica koštane čvrstine, klinički značaj osteoporoze leži u fragilnim frakturama. Vrednost mineralne koštane gustine (BMD) u mladih zdravih žena dostiže vrhunac, ali sa godinama dolazi do napredovanja gubitka koštane mase, tako da se prevalencija osteoporoze povećava sa starošću. Oko 21% žene u dobi od 50 do 84 godine klasificirane su kao osteoporoza u vodećih 5 zemlja u EU (Njemačka, Francuska, Italija, Španija i Velika Britanija) što čini više od 12 miliona žena ovih zemalja. Osnovni problem širom sveta jeste veoma niska stopa dijagnostike osteoporoze, a i od malog procenta dijagnostikovanih, samo njih 15% sprovi terapiju i zbog toga na ovu bolest treba stalno podsećati.

Tehnike za procenu mineralne koštane gustine

Osnovni ciljevi merenja koštane mineralizacije jesu da se obezbede dijagnostički kriterijumi i prognostičke informacije o verovatnoći budućih preloma i da nam budu osnov za praćenje ishoda kod lečenog ili nelečenog pacijenta. Najviše se koristi tehnika koja se temelji na rendgenskoj apsorpciji u kostima, posebno dvostruka energetska X zračna apsorpciometrija (DXA). Druge tehnike uključuju kvantitativni ultrazvuk (QUS), kvantitativna kompjuterizovanu tomografiju (QCT), periferni DXA i različite radiografske tehnike. Uopšteno, sve tehnike imaju visoku specifičnost, ali niska osjetljivost (senzitivnost). U dobi od 50 godina, na primer, udeo žena s osteoporozom koja će zadobiti prelom u sledećih 10 godina (tj. pozitivan prediktivna vrednost) iznosi približno 45%. Uprkos tome, ukupna brzina detekcije tih fraktura (osjetljivost) je niska i 96% fragilnih fraktura javiće se kod žena bez osteoporoze.

Osteodenzitometrija-DXA je najčešće korišćena koštana denzitometrijska tehnika. Ona je brza, neinvazivna metoda s minimumom zračenja, relativno precizna i ponovljiva metoda i masovno se primenjuje u dijagnostici osteoporoze i praćenju rezultata lečenja. Denzitometrijska dijagnoza osteoporoze temelji se na poređenju između BMD vrednosti osobe koja se ispituje, izraženo kao SD (standardna devijacija), u odnosu na srednju vrednost BMD kod mladih, zdravih osoba - pik koštane mase i naziva se T-vrednost ili T skor. Vrednost opisuje broj SD-a pomoću kojih se BMD u pojedincu razlikuje od prosečne, očekivane vrednosti kod mladih zdravih osoba. BMD se takođe može izraziti u odnosu na prosečan BMD za ispitanike iste dobi i pola (Z-rezultat). Z-scor opisuje broj SD-a kojima se BMD razlikuje od prosečne vrednosti očekivane za starost i pol. Uglavnom se koristi kod dece i adolescenata. BMD koreliše sa rizikom za prelom: za svako smanjenje 1 SD smanjuje se BMD (približno 10%) i povećava rizik preloma za 1,5-2,5x na bilo kom mestu. Uopšteno, BMD meren na jednom mestu pruža najtačniju procenu rizika za frakturu za tom mestu. Kako su najčešće frakture kičme i kuka klinički relevantne osteoporotske frakture, lumbalna kičma i proksimalni femur su najčešće lokacije za merenje i procenu i zato se metoda naziva centralna DXA. Smernice preporučuju istovremeno merenje BMD-a na proksimalnom femuru i na lumbalnoj kičmi radi procene stanja pacijenta.

Ograničenja BMD-a. Postoji nekoliko tehničkih ograničenja u opštoj primeni DXA za dijagnozu koje bi trebalo prepoznati:

- Prisutnost osteomalacije i komplikacija loše ishrane u starijih osoba, daju lažnu sliku ukupnog koštanog matriksa, zbog smanjene mineralizacije kostiju;

- Osteoartroza kičme ili kuku je česta kod starijih osobe i doprinose većoj koštanoj mineralizaciji, ali ne utiču na skeletnu snagu. Heterogenost gustoće zbog osteoartroze često može dovesti do preloma ili skolioze i nekada može biti otkrivena na skeniranju. Zato pršljen sa vertebralnom frakturom ili pršljen s fokalnim degenerativnim promenama treba izostaviti iz denzitometrijske analize. Lumbalna denzitometrijska procena često je manje tačna u osobe starosti od 65 godina, te iz tih razloga, femoralna denzitometrija može biti metoda izbora nakon ovog doba. Neki od gore navedenih problema mogu se prevazići adekvatno obučanim osobljem i rigoroznom kontrolom kvaliteta.

Preporuke za merenje mineralne koštane gustine dvostrukom energetskom x-zračnom apsorpcijometrijom

Preporučuju se centralna DXA mjerenja lumbalne kičme (L1-L4) i proksimalnog femura:

1) Lumbalna kičma:

i) pršljenovi sa abnormalnostima kao što su frakture, žarišne lezije ili druge abnormalnosti isključuju se iz analize; ii) pršljenove treba isključiti ako postoji T-rezultat razlika više od 1,0 u poređenju sa susedni pršljenom; iii) minimalno 2 lumbalna pršljena moraju biti evaluirani, kako bi rezultat bi dovoljno tačan.

2) Proksimalni femur: treba proceniti BMD vrata butne kosti i ukupan kuk, a u dijagnostičke svrhe treba koristiti najnižu vrednost.

Na kraju, najniži T-rezultat među 3 mesta (kičma, ukupni kuk ili vrat butne kosti) treba uzeti u obzir za denzitometrijsku klasifikaciju.

Kome je potrebno raditi DXA pregled:

1. Ženama koje su starije od 65 godina;
2. Ženama u postmenopauzi, mlađim od 65 godina, a koje imaju jedan ili više faktora rizika;
3. Ženama u postmenopauzi, s prelomima;
4. Ženama koje su ušle u menopauzu pre 45. godine života;
5. Odraslima sa osteoporotičnim frakturama;
6. Ako je na osnovu klasične radiografije postavljena sumnja da se radi o osteoporozu.
7. Odraslima koji imaju oboljenje ili uzimaju lekove koji su povezani sa niskom koštanom masom ili gubitkom kosti (upotreba kortikosteroida duže od 2 meseca...);
8. Muškarcima s kliničkom sumnjom na osteoporozu, anamnezom preloma nako minimalne traume, kao i svim muškarcima starijim od 70 godina;
9. Ženama sa dugotrajnom amenorejom;
10. Smanjenje telesne visine za 4-5 cm;
11. Izražena kifoza torakalne kičme;
12. Radi kontrole rezultata lečenja osteoporoze.

Klinički faktori rizika

Najvažnije je znati da je napred navedeno samo denzitometrijska dijagnoza koja se može prevesti u kliničku dijagnozu tek nakon celokupne kliničke procene i reevaluiranja kliničkih faktora rizika za osteoporozu i za frakturu. Utvrđen je velik broj faktora rizika za prelome.

Tokom poslednjih nekoliko godina, niz meta-analiza bile su usmerene na identifikaciji dodatnih kliničkih faktora rizika koji se mogu koristiti u strategijama pronalaženja slučajeva, sa ili bez korištenje BMD-a. Klinički faktori rizika za osteoporozu, jesu ujedno i faktori rizika za prelom i mogu se podeliti na promenljive i nepromenljive. Najsnažniji među svim faktorima rizika sigurno je predhodni fragilni prelom. U odnosu na njega formiran je algoritam lečenja PMO, ceneći i druge faktore rizika. Predhodni prelom predstavlja tkz. “domino efekat” i povećava verovatnoću za pojavu kaskade novih preloma.

FRAX- The Fracture Risk Assessment Tool (Alatka za procenu rizika od preloma)

Ograničena mogućnost DXA da predvidi prelom bila je podsticaj za razvijanje drugih metoda za izračunavanje rizika od preloma koji kombinuju mineralnu gustinu kosti i kliničke faktore rizika za prelom. Svetska zdravstvena organizacija (World Health Organization–WHO) je 2008.g. odabrala FRAX skor za izračunavanje mogućnosti za nastanak fraktura kod muškaraca i žena, u zavisnosti od najznačajnijih faktora rizika, sa ili bez učešća DXA vrednosti. FRAX® je algoritam za računanje (<http://www.shef.ac.uk> / FRAX): izračunava 10-godišnji rizik od velikih fraktura (kuk, kičma, humerus ili ručni zglobovi) i 10-godišnju verovatnoću frakture kuka. Izračunavanjem ukupnog FRAX skora i FRAX skora za prelom kuka opredeljujemo se za uvođenje medikamentozne terapije ili samo za promenu životnog stila koji obezbeđuje povećanje čvrstine kostiju. Američka Nacionalna Fondacija za osteoporozu je napravila vodič za dijagnostiku i lečenje osteoporoze uz pomoć FRAX skora u kome se terapija preporučuje osobama sa ukupnim rizikom za frakturu $\geq 20\%$ i rizikom za frakturu kuka $\geq 3\%$.

Klinička primena FRAX-a

Proces počinje procenom verovatnoće preloma i kategorizacije frakturnog rizika na temelju starosti, pola, BMI i kliničkih faktora rizika. Samo sa tim podacima, neki pacijenti sa visokim rizikom mogu se uzeti u obzir za lečenje bez pribegavanja testiranju BMD-a. Mnogi lekari takođe će obaviti BMD test, ali često, ovo je važno iz drugih razloga osim za odlučivanje o intervenciji, kao na primer radi praćenja efikasnosti lečenja. Postoje i drugi slučajevi gdje je verovatnoća toliko niska da se odluka da se pacijent ne leči može izvesti bez BMD-a.

Ograničenja FRAX-a

FRAX procena ne uzima u obzir podatke o dozi/ količini za nekoliko faktora rizika. Na primer, dve prethodne frakture nose puno veći rizik od pojedinačnog prethodnog preloma. Odgovori na dozu su takođe vidljivi za izloženost glukokortikoidima, pušenje cigareta i unos alkohola. Budući da nije moguće prilagoditi sve takve scenarije s FRAX algoritmom, ta ograničenja moraju uticati na našu kliničku odluku.

TBS- Trabecular Bone Score (Index koštane mikroarhitekture)

TBS je marker za rizik od osteoporoze i predstavlja meru strukture trabekularne kosti, koja koreliše sa mikroarhitekturom kosti. Uveden u 2008. godini i njegova glavna upotreba je u boljem predviđanju rizika za prelom. Primećeno je da kod dijagnostikovanja osteoporoze, uprkos uključivanju BMD, bioloških markera i kliničkih faktora rizika za prelom, mnogi bolesnici su ipak izloženi riziku i mnoge frakture nisu objašnjene. Mineralna koštana gustina je procena kvantiteta (količine) kostiju. Ne daje podatke o kvalitetu kosti. Osim toga, klinički faktori rizika za prelom u najboljem slučaju predstavljaju samo indirektnu procenu kvalitete kostiju. Jedan od načina za opisivanje kvaliteta kosti je procena njegove mikroarhitekture. Ona je povezana sa mehaničkom čvrstoćom kosti i stoga sa većim ili manjim rizikom od preloma. Zaista, za istu količinu-kvantitet kosti mogu postojati različite mehanički otporne koštane strukture (nekoliko velikih, slabih trabekula ili mnogobrojne tanke trabekule koji su mehanički jače). Ocena trabekularne kosti je teksturalni parametar (softver) koji se može primeniti na DXA, a koji kvantificira lokalne varijacije u sivoj oblasti. TBS snažno koreliše s brojem trabekula i njihovom povezanosti, te negativno sa prostorom između trabekula. To znači da visoka TBS vrednost znači da je koštana mikroarhitektura gusta, dobro povezana s malim prostorima između trabekula.

Nasuprot tome, niska TBS vrednost znači da je mikroarhitektura kosti nepotpuna i slabo povezana sa širokim prostorima između trabekula. S kliničke tačke gledišta, TBS daje:

- Procenu rizika od preloma;
- U kombinaciji s BMD-om, povećava broj (pažljivo) identifikovanih bolesnika;
- Doprinosi dijagnostikovanju pacijenata s sekundarnom osteoporozom;
- Služi za praćenje evolucije mikroarhitekture pacijenta tokom vremena;

- Služi za praćenje učinka anti-resorptivnih ili anaboličkih preparata;

Mnoge studije su pokazale da se TBS može koristiti kao klinički faktor rizika za osteoporotske frakture, budući da je reverzibilan (sa ili bez lečenja), kvantitativan i neovisan o BMD-u. Stoga, ima istu jačinu i treba ga koristiti na isti način kao i uzimanje kortikosteroida, reumatoidni artritis ili fragilni preloma nakon 50. godine života.

Prevenција osteoporoze

Ako znamo koliko je osteoporoza tzv. tihi kradljivac kostiju, onda nam je jasno da su pred nama veliki izazovi u prevenciji ove bolesti. Prevencija počinje od najranijeg detinjstva i traje sve do pozne starosti. Sastoji se u stalnoj edukaciji stanovništva i korekciji načina života. Za svaku zemlju, pa i za našu prevencija je jeftina, a lečenje je skupo. Ovo još više dobija na značaju ako znamo da u Srbije postoji sve veća migracija, nizak natalitet i da smo jedna od vodećih evropskih zemalja u prosečnoj starosti. Budućnost OP i njena projekcija je takva da je predviđen veiki porast incidence OP preloma. Prema tome, naša večita misija sastoji se u tome da permanentno iz populacije izdvajamo i pronalazimo osobe sa visokim rizikom za prelom, ali ne samo na osnovu BMD već i pomoću drugih, raspoloživih dijagnostičkih alatki.

Literatura

1. Tsuda T. Epidemiology of fragility fractures and fall prevention in the elderly: a systematic review of the literature. *Curr Orthop Pract.* 2017;28(6):580-585
2. Hiligsmann M, Evers SM, Ben Sedrine W, Kanis JA, Ramaekers B, Reginster JY, Silverman S, Wyers CE, Boonen A. A systematic review of cost-effectiveness analyses of drugs for postmenopausal osteoporosis. *Pharmacoeconomics.* 2015;33(3):205-24 .
3. McCloskey EV, Harvey NC, Johansson H, Kanis JA. FRAX updates 2016. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(4):433-41.
4. Kanis JA, Hiligsmann M. The application of health technology assessment in osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28(6):895-910.
5. Burch J, Rice S, Yang H, Neilson A, Stirk L, Francis R, Holloway P, Selby P, Craig D. Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups. *Health Technol Assess.* 2014;18(11):1-180.

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

616-002.77

ACTA rheumatologica Belgradensia

glavni i odgovorni urednik: Nemanja Damjanov

God. 48. br. 1. (1971) - Beograd (Resavska 69):

Institut za reumatologiju, 1971- 160 strana - 29,5 cm

Štampa: Colorgrafx, Tiraž: 400

Dizajn korica: Stevan Ćirović

Dva puta godišnje. Povremeno ima suplement

ISSN 0351-7217 = Acta rheumatologica Belgradensia

COBISS.SR-ID 4587522



XELJANZ[®]
[tofacitinib]

Enbrel[®]
etanercept

Pfizer Rheumatology

Pfizer SRB d.o.o.
Trešnjinog cveta 1/VI, 11070 Novi Beograd
Tel: 381.11.3630 000 • Fax: 381.11.3630 033
e-mail: office_serbia@pfizer.com

The ACTEMRA logo, featuring a green circular icon with three curved lines to the left of the word "ACTEMRA" in a bold purple font, with a registered trademark symbol. Below it, the word "tocilizumab" is written in a green, lowercase, sans-serif font.

ACTEMRA[®]
tocilizumab



jednom
mesečno



Simponi[®]
golimumab



MERCK SHARP & DOHME d.o.o.
Omladinskih brigada (Airport City) 90A/1400
Beograd-Novi Beograd, Srbija

Samo za stručnu javnost
Pre propisivanja MSD lekova, molimo Vas
da proučite Sažetke karakteristika lekova.
Režim izdavanja leka: Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi, izuzetno se lek može izdavati i uz Rp, u cilju nastavka terapije kod kuće, sto mora biti naznačeno i overeno na poledini Rp.

RHEU-1268381-0000



HUMIRA
adalimumab
destination you™

