

A C T A RHEUMATOLOGICA BELGRADENSIA

.....

Godište 52 * Saplement 1 * 2022
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



ZBORNIK RADOVA

Beograd, Hotel Mona Plaza, 14 - 17. septembar 2022

olumiant[®]

(Baricitinib) film tablete



PP-BA-RS-0226 | SEPTEMBAR 2021 | SAMO ZA STRUČNU JAVNOST

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednostnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo za ovaj lek. Uputstva za prijavljivanje dostupna su na: <https://www.alims.gov.rs>

Predstavništvo Eli Lilly (Suisse) S.A.
Vladimira Popovića 38, Beograd, Srbija
Telefon: +381 11 655 0001
Fax: +381 11 712 0798

Lilly

A C T A
RHEUMATOLOGICA
BELGRADENSIA

.....

Godište 52 * Saplement 1 * 2022
UDK 616-002.77 YU ISSN 0351-7217

**GODIŠNJI KONGRESUDRUŽENJA REUMATOLOGA SRBIJE I UDRUŽENJA OBOLELIH OD
REUMATSKIH BOLESTI SRBIJE SA MEĐUNARODNIM UČEŠĆEM**

POD POKROVITELJSTVOM MINISTARSTVA ZDRAVLJA REPUBLIKE SRBIJE

ORGANIZACIONI ODBOR:

Predsednik:

Doc. dr **PREDRAG OSTOJIĆ**

Generalni sekretar:

Doc. dr **BOJANA STAMENKOVIĆ**

Sekretar:

Dr **JELENA ČOLIĆ**

Tehnički sekretar:

GORDANA RISTANOVIĆ

Članovi:

Prof. dr **KSENIJA BOŠKOVIĆ**

Prof. dr **DEJAN ČELIĆ**

Prof. dr **MARINA DELJANIN ILIĆ**

Prim. dr **MIRJANA LAPČEVIĆ**

Mr sci. med. dr **JOVAN NEDOVIĆ**

Prof. dr **MILAN PETRONIJEVIĆ**

Prof. dr **GORAN RADUNOVIĆ**

Prof. dr **MIRJANA ŠEFIK BUKILICA**

Prof. dr **ALEKSANDRA TOMIĆ LUČIĆ**

NAUČNI ODBOR:

Predsednik:

Prof. dr **MIRJANA ŠEFIK BUKILICA**

Sekretar

Kl. asist. dr sci. med. dr **MAJA ZLATANOVIĆ**

Članovi:

Prof. dr **KSENIJA BOŠKOVIĆ**

Prof. dr **TATJANA ILIĆ**

Doc. dr **PREDRAG OSTOJIĆ**

Prof. dr **MILAN PETRONIJEVIĆ**

Prof. dr **GORAN RADUNOVIĆ**

Prof. dr **GORICA RISTIĆ**

Doc. dr **BOJANA STAMENKOVIĆ**

Doc. dr **SONJA STOJANOVIĆ**

Doc. dr **JELENA SVORCAN ZVEKIĆ**

Prof. dr **ALEKSANDRA TOMIĆ LUČIĆ**

Prof. dr **MIRJANA VESELINOVIĆ**

Doc. dr **VALENTINA ŽIVKOVIĆ**

**DOBRODOŠLI NA GODIŠNJI KONGRES
UDRUŽENJA REUMATOLOGA SRBIJE (UReS) I U
DRUŽENJA OBOLELIH OD REUMATSKIH BOLESTI (ORS)
BEOGRAD 2022.**

Poštovane kolegice i kolege,

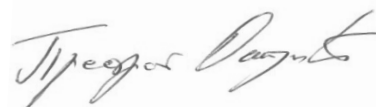
Udruženje reumatologa Srbije i Udruženje obolelih od reumatskih bolesti Srbije, desetu godinu zaredom, organizuju zajednički kongres. Na ovom svojevrsnom jubilarnom kongresu će kao i uvek, u vidu usmenih i poster prezentacija, biti predstavljena najnovija naučna i stručna dostignuća naših reumatologa. Posebno ističemo aktivno učešće kolega iz susednih zemalja, Bosne i Hercegovine, Hrvatske i Crne Gore, kao i stručnjaka iz reumatologiji srodnih grana medicine, koji će svojim originalnim radovima i iskustvom dati neizmeran doprinos kvalitetu i značaju ovog kongresa. Sa velikim ponosom ističemo činjenicu, da će se na ovom kongresu, svojim radovima i prikazima zanimljivih slučajeva, predstaviti veliki broj mladih lekara, koji tek započinju svoju stručnu karijeru u reumatologiji. A najiskusniji među nama podeliće svoja znanja i iskustva kroz plenarna predavanja i interaktivne radionice o najaktuelnijim pitanjima u savremenoj reumatologiji. Veliku čast nam čini dolazak izabranog predsednika EULAR-a, koji će održati plenarno predavanje, kao i učešće pozvanih predavača iz Hrvatske i Švedske. Predkongresni seminar i prateći program sponzorisanih predavanja i simpozijuma će omogućiti upoznavanje sa najnovijim naučnim saznanjima, stavovima i preporukama u reumatologiji. Oboleli od reumatskih bolesti imaju priliku da slušaju njima prilagođena predavanja i da se dodatno edukuju iz oblasti, koje su sami odabrali u stručni program. I ove godine kongres pruža priliku za druženje i neformalnu razmenu znanja i iskustava. Nadamo se da ćete steći nova znanja i veštine, i da će vam ovaj sastanak ostati u lepom sećanju.

Srdačan pozdrav,

Predsednik Udruženja obolelih
od reumatskih bolesti Srbije
Prim. dr Mirjana Lapčević



Predsednik Udruženja
reumatologa Srbije
Doc. dr Predrag Ostojčić



SADRŽAJ:

SEMINAR: PSORIJAZNI ARTRITIS OD PATOGENEZE DO TERAPIJE

<i>Tatjana Ilić</i> PATOGENEZA PSORIJAZNOG ARTRITISA	7
<i>Mirjana Milinković Srečković</i> ODNOS PSORIJAZA - PSORIJAZNI ARTRITIS	9
<i>Maja Zlatanović</i> KLINIČKO ISPOLJAVANJE PSORIJAZNOG ARTRITISA	11
<i>Gorica Ristić</i> INDEKSI ZA PROCENU AKTIVNOSTI PSORIJAZNOG ARTRITISA	16
<i>Mirjana Veselinović</i> KOMORBIDITETI U PSORIJAZNOM ARTRITISU	25
<i>Sonja Stojanović</i> EFIKASNOST KONVENCIONALNIH LEKOVA KOJI MENJAJU TOK BOLESTI U PSORIJAZNOM ARTRITISU	27
<i>Mirjana Zlatković Švenda</i> BIOLOŠKI LEKOVI I JAK-INHIBITORI U LEČENJU PSORIJAZNOG ARTRITISA	32
<i>Jelena Zvekić Svorcan</i> FIZIKALNA TERAPIJA PSORIJAZNOG ARTRITISA	38

PRIKAZ SLUČAJA

S-US 01	44
----------------------	----

PLENARNA PREDAVANJA

PL 03. <i>Branka Bonači Nikolić</i> KAKAV JE ZNAČAJ ANCA KOD PACIJENATA SA SLE	49
PL 04. <i>Gorica Ristić</i> ŠTA NAM DONOSE NOVE PREPORUKE ZA LEČENJE REUMATOIDNOG ARTRITISA	51
PL08. <i>Gordana Vijatov Đurić</i> MERE AKTIVNOSTI JIA NA PRELASKU IZ JUVENILNOG U ODRASLO DOBA	57

INTERAKTIVNE RADIONICE

INTERAKTIVNA RADIONICA I

<i>Predrag Ostojić, Katarina Vagić, Aleksandra Karadžov Nikolić</i> TERAPIJA HRONIČNOG BOLA KOD REUMATSKIH BOLESNIKA	65
--	----

INTERAKTIVNA RADIONICA II

Silvija Stević Carević, Jelena Radisavljević, Bojana Balović, Milica Lojić-Martinović, Jelena Čeranić, Milan Petronijević

AKUTNI ARTRITISI KROZ PRIKAZE SLUČAJEVA.....74

INTERAKTIVNA RADIONICA III

Bojana Stamenković, Sonja Stojanović, Valentina Živković, Jovan Nedović

PRISTUP BOLESNIKU SA RAYNAUDOVIM FENOMENOM79

INTERAKTIVNA RADIONICA IV

Ivica Jeremić, Jelena Čolić, Jelena Aleksić, Stefan Korica, Miloš Sladojević

PRISTUP BOLESNIKU SA OTOKOM GLEŽNJA90

USMENA SAOPŠTENJA

US01 - US1295

TERAPIJSKI IZAZOVI - PRIKAZI SLUČAJEVA

US13 - US18 111

POSTER PREZENTACIJE

P01 - P28 119

P29 - P42 145

IZ PROGRAMA ORS-A

Predrag Ostojić

SISTEMSKA SKLEROZA160

Katarina Katanić Pasovski

**ULOGA OFTALMOLOGA U PRAĆENJU AKTIVNOSTI BOLESTI PACIJENATA
SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM**164

Mirjana Lapčević

ULOGA UDRUŽENJA PACIJENATA U KREIRANJU ZDRAVSTVENE POLITIKE165

*Univerziteti klinički centar Vojvodine
Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju
Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu*

PATOGENEZA PSORIJAZNOG ARTRITISA

Tatjana Ilić

Veoma kompleksna patogeneza psorijaznog artritisa (PsA) podrazumeva zajednički uticaj genetske osnove za razvoj bolesti, uticaj egzogenih faktora i poremećaj funkcije imunog sistema što u krajnjem vodi ka imunim mehanizmima pokrenutoj inflamaciji.

Postoji jasna veza psorijaze i PsA sa alelima klase I MHC. Takođe je dokazana povezanost pojedinih fenotipskih prezentacija PsA i određenih haplotipova. Asimetrični sakroileitis karakterističan za PsA pokazuje jaku povezanost sa haplotipom HLA*08:01-C07:01. Daktilitis je povezan sa HLAB27 i B*08:01 periferni sinovitis sa B*08:01 a entezitis sa B*27:05 i C*01:02. (1)

Na genetsku predispoziciju za razvoj bolesti nadovezuje se uticaj egzogenih faktora među kojima se posebno izdvajaju poremećaj crevnog mikrobioma i uticaj recidivantnih biomehaničkih oštećenja enteza, tj. uticaj mehaničkog stresa kao okidača upalnog procesa na entezama. Teorije mehaničkog stresa donekle pružaju objašnjenje zašto pacijenti sa većim indeksom telesne masa ili oni koji imaju profesiju povezanu sa svakodnevnim podizanjem tereta češće oboljevaju od PsA. (2)

U imunopatogenezi PsA prvenstveno se ističe značaj T limfocita, odnosno oligoklonalna ekspanzija potencijalno autoreaktivnih CD8+ Ly. Utvrđeno je da su identični T limfocitni klonovi izolovani u sinovijalnim membranama i kožnim promenama što upućuje na zajednički antigen, antimikrobni peptid koji upravlja T-ćelijskim odgovorom. (3)

Osovina IL23/Th17 te posledična hiperprodukcija proinflamatornih citokina (IL-17, IL-22, TNF alfa) i povećana ekspresija RANKL-a kao ključnog faktora osteokastogeneze vode ka sinovitisu i resorpciji kosti kao obeležjima PsA. (4)

Enteze predstavljaju inicijalno mesto lezije tj. mikrotrauma tkiva enteza odgovorna je za pokretanje upalnog procesa. IL-23 koji se oslobađa kao posledica mehaničkog stresa ključni je faktor diferencijacije i proliferacije Th-17 subpopulacije CD4+ limfocita. Kao rezultat toga dolazi do povećane produkcije IL-17, TNF alpha, IL-22 što u krajnjem vodi ka upali, eroziji kosti i stvaranju patoloških formacija. Mezenhimalne ćelije se diferenciraju u osteoblaste pod uticajem IL-22 te nastaju entenzofiti u perifernim entezama, zglobovima, odnosno sindesmofiti uz kičmene pršljenove. (5)

Th-17 ćelije, dendritičke ćelije i ćelije prekurzori osteoklasta dolaze u zglob ili iz priležućih tetiva ili putem krvotoka. Povećana ekspresija receptora aktivatora nuklearnog faktora kappa B liganda (RANK) na sinoviocitima uz povećane koncentracije IL-17, TNF i RANKL -a na ćelijama inflamatornog infiltrata potenciraju diferencijaciju ćelija prekurzora osteoklasta u osteoklaste te nastaje sinovitis i resorpcija kosti. (6)

Savremene terapijske procedure (bDMARD) upravo su usmerene na blokadu pomenutih proinflamatornih citokina, kao i na blokadu JAK-STAT unutarćelijskih puteva prenosa signala (JAK inhibitori).

Ključne reči: psorijazni artritis, citokini, osteoklasti

LITERATURA:

1. Fitzgerald O, Haroon M, Giles JT, Winchester R. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Res Ther* 2015; 17(1): 115.
2. Jacques P, McGonagle D. The role of mechanical stress in the pathogenesis of spondyloarthritis and how to combat it. *Best Pract Res Rheumatol* 2014; 28(5): 703-10.
3. Tassiulas I, Duncan SR, Centola M, Theofilopoulos AN, Boumpas DT. Clonal characteristics of T cell infiltrates in skin and synovium of patients with psoriatic arthritis. *Hum Immunol* 1999; 60(6): 479-91.
4. Sakkas LI, Bogdanos DP. Are psoriasis and psoriatic arthritis the same disease? The IL-23/IL-17 Axis data. *Autoimmun Rev* 2017; 16(1): 10-15.
5. Douglas J Veale, Ursula Fearon. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet* 2018; 391:2273-84
6. Paine A, Ritchlin C. Bone remodeling in psoriasis and psoriatic arthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2016; 28(1): 66-75.

*Klinika za dermatovenerologiju
Univerziteti Klinički centar Srbije
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

ODNOS PSORIJAZA – PSORIJAZNI ARTRITIS

Mirjana Milinković Srećković

Dijagnoza i terapija psorijaznog artiritisa (PsA) često predstavlja izazov i zahteva multidisciplinarni pristup. Od nedavno u svetu postoje kombinovane dermatološko-reumatološke ordinacije/klinike koje predstavljaju novi model lečenja pacijenta obolelih od psorijaze i PsA.

Psorijaza / psorijazna bolest je hronična, sistemska, inflamatorna bolest koja je uslovljena genetskim i imunološkim karakteristikama osobe; ima izrazito negativan efekat na kvalitet života i zahteva dugotrajno efikasno lečenje. Procenjuje se da od psorijaze boluje oko 2-4% ljudi u svetu. Smatra se da oko 30% obolelih od psorijaze ima umerenu do tešku formu psorijaze. Najčešći klinički oblik jeste hronična plak-psorijaza (psorijaza u pločama ili psoriasis vulgaris).

Evaluacije psorijaze / psorijazne bolesti zahteva multidisciplinarni pristup i obavlja se za svakog pacijenta pojedinačno. Cilj evaluacije podrazumeva: procenu težine psorijaze, sagledavanje uticaja na kvalitet života i utvrđivanje prisustva pridruženih bolesti.

Procena težine psorijaze. Psorijaza može biti laka, umereno teška ili teška. Najčešće se koriste sledeći skorovi: Raširenost psorijaznih lezija - Body Surface Area (BSA) i Indeks raširenosti i težine psorijaze – Psoriasis Area and Severity Index (PASI). Umereno teškom i teškom formom plak psorijaze se smatra kada su BSA i/ili PASI veći od 10. Kada su psorijazom zahvaćene specifične regije kao što su šake, stopala, lice, kapilicijum ili genitalije, iako su u pitanju male površine, smatra se da takvi pacijenti takođe imaju teške oblike psorijaze i zahtevaju primenu sistemske terapije.

Za sagledavanje uticaja psorijaze na kvalitet života najčešće se koristi Dermatološki indeks kvaliteta života – Dermatology Life Quality Index (DLQI). Poželjno je da DLQI bude 0 ili 1, a pacijenti koji imaju DLQI veći od 10, su takođe kandidati za sistemsko lečenje.

Utvrđivanje prisustva pridruženih bolesti je poslednji, ali veoma važan korak u evaluaciji psorijazne bolesti. Najčešći komorbiditeti kod psorijaze su:

- Arthritis psoriatica
- Obesitas
- Diabetes mellitus
- Hiperlipidemija i hiperholesterolemija
- Metabolički sindrom
- Kardiovaskularne bolesti (hipertenzija, infarkt srca, moždani udar)
- Nealkoholna masna jetra
- Inflamatorne bolesti creva – Mb. Chron, ulcerozni kolitis
- Psihijatrijske bolesti – depresija/anksioznost
- Navike – pušenje, alkohol

Psorijazni artritis je najbolje proučena ekstrakutna manifestacija psorijaze / psorijazne bolesti. PsA je inflamacijski artritis. Karakteriše ga upala zgobova (šake, stopala, kolena, vrat, laktovi), enteza ili aksijalnog skeleta, uz vanzglobne manifestacije. Osnovni simptomi su bol, otok, ukočenost.

Prevalenca PsA kod obolelih od psorijaze iznosi oko 30%. Dužina trajanja psorijaze i težina kliničke slike su faktori rizika za nastanak PsA. Ipak, PsA se može razviti i kod blagih oblika psorijaze, a u retkim slučajevima može prethoditi pojavi kutanih lezija. Težina kliničke slike psorijaze retko korelira sa težinom PsA.

Prisustvo psorijaze nokatnih ploča (punktiformne impresije, distalna oniholiza, itd) se smatra indikatorom ranog entezeitisa i udružena je sa povećanim rizikom za nastanak PsA.

Utvrđivanje dijagnoze PsA je kompleksno i može biti vrlo teško, s obzirom na heterogenu prirodu oboljenja i neujednačen terapijski odgovor. U diferencijanoj dijagnozi se mogu razmatrati osteoartritis, reumatoidni artritis, ostali seronegativni artritisi i fibromijalgija. Ne postoje biomarkeri za dijagnozu PsA. Kod značajnog broja pacijenata dijagnoza se postavlja sa zakašnjenjem od nekoliko godina. Kod oko 80% pacijenata sa PsA, kutani psorijaza se javlja 10-12 godina ranije.

PsA može imati vrlo progresivan tok i može dovesti do permanentnih oštećenja na zglobovima, čak i mutilantnog artritisa.

Rano postavljanje dijagnoze PsA i promptno efektivno lečenje su od ključnog značaja za poboljšanje znakova i simptoma bolesti, izbegavanje trajnih destrukcija i postizanje dobrog kvaliteta života.

Smatra se da oko 15-20% pacijenata sa psorijazom ima nedijagnostikovani PsA. S obzirom da kutane lezije najčešće prethode promenama na zglobovima, od velikog je značaja uloga dermatologa u ranom upućivanju pacijenata reumatologu. Potrebno je da dermatolog u određenim vremenskim intervalima obavi „screening“ za detektovanje mogućeg PsA, kako bi pacijenti na vreme došli do reumatologa koji će uraditi sve potrebne dijagnostičke procedure za definitivno postavljanje dijagnoze i predložiti relevantnu sistemsku terapiju.

„Screening“ za PsA podrazumeva korišćenje bar jednog od nekoliko upitnika: Psoriasis and Arthritis Screening Questionnaire (PASQ), Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST), Toronto Psoriatic Arthritis Screen (ToPAS), Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation (PASE), Early PsA screening questionnaire (EARP). Kada pacijent ima EARP veći od 3, potrebno ga je uputiti reumatologu pod sumnjom na PsA.

Kašnjenje sa dijagnozom PsA više od 6 meseci utiče na kasniji početak lečenja i teže posledice: povećan rizik od nastajanja erozija, deformiteta, sakaroiditisa, mutilacija, funkcionalne nestoposobnosti, kao i lošije opšte fizičko zdravlje, slabiji kvalitet života i mogućnost remisije.

Poslednjih godina je značajno poboljšana terapija psorijaze i PsA, postoje brojne nove terapijske opcije koje, pored primene standardne terapije, uglavnom prodradumevaju upotrebu bioloških lekova (inhibitori TNF alfa, IL-17 ili IL-23).

LITERATURA:

1. Soleymani T, et al. Early Recognition and Treatment Heralds Optimal Outcomes: the Benefits of Combined Rheumatology–Dermatology Clinics and Integrative Care of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients. *Curr Rheumatol Rep.* 2018. 20:1.
2. Cobo-Ibanez T, et al. Multidisciplinary dermatology–rheumatology management for patients with moderate-to-severe psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. *Rheumatol Int.* 2016;36:221-9.
3. Favier G, et al. Benchmarking Care in Psoriatic Arthritis -- The QUANTUM Report: A Report from the GRAPPA 2016 Annual Meeting. *J Rheumatol* 2017;44:674-8.
4. Urruticoechea-Arana A, et al. Psoriatic arthritis screening: A systematic literature review and experts' recommendations. *PLoS One.* 2021;16(3): e0248571.

*University Clinical Centre of Vojvodina
Clinic for nephrology and clinical immunology
Medical faculty, University of Novi Sad*

PATHOGENESIS OF PSORIATIC ARTHRITIS

Tatjana Ilić

The very complex pathogenesis of psoriatic arthritis (PsA) implies the joint influence of the genetic basis for the development of the disease, the influence of exogenous factors and the disruption of the immune system's function, which ultimately leads to inflammation triggered by immune mechanisms.

There is a clear link between psoriasis and PsA with MHC class I alleles. The connection between certain phenotypic presentations of PsA and certain haplotypes has also been proven. Asymmetric sacroiliitis, which is characteristic for PsA, shows a strong association with the HLA*08:01-C07:01 haplotype. Dactylitis is associated with HLAB27 and B*08:01, peripheral synovitis with B*08:01 and enthesitis with B*27:05 and C*01:02. (1)

The genetic predisposition for the development of the disease is followed by the influence of exogenous factors, among which the disruption of the intestinal microbiome and the influence of recurrent biomechanical damage to the entheses, i.e. the influence of mechanical stress as a trigger of the inflammatory process on entheses, are of particular interest. Mechanical stress theories provide some explanation as to why patients with a higher body mass index or those who have a profession associated with daily lifting of various loads are more likely to suffer from PsA. (2)

In the immunopathogenesis of PsA, the importance of T lymphocytes, i.e. oligoclonal expansion of potentially autoreactive CD8⁺ Ly, is particularly significant. It was found that the identical T lymphocyte clones are isolated in synovial membranes and skin lesions, suggesting there is a common antigen, an antimicrobial peptide, that directs the T-cell response. (3)

The IL23/Th17 axis and the consequent hyperproduction of proinflammatory cytokines (IL-17, IL-22, TNF alpha), as well as the increased expression of RANKL as a key factor in osteoclastogenesis, lead to synovitis and bone resorption as the hallmarks of PsA. (4)

Entheses represent the initial site of the lesion, i.e. entheses tissue microtrauma is responsible for initiating the inflammatory process. IL-23, which is released as a consequence of mechanical stress, is a key factor in the differentiation and proliferation of the Th-17 subpopulation of CD4⁺ lymphocytes. As a result, there is an increased production of IL-17, TNF alpha, IL-22, which ultimately leads to inflammation, bone erosion and the creation of pathological formations. Mesenchymal cells differentiate into osteoblasts under the influence of IL-22, and enthesophytes are formed in peripheral entheses, joints, i.e. syndesmophytes along the spinal vertebrae. (5)

Th-17 cells, dendritic cells, and osteoclast precursor cells arrive at the joint either from the adjacent tendons or via the bloodstream. Increased expression of the receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANK) on synoviocytes with increased concentrations of IL-17, TNF and RANKL on the cells of the inflammatory infiltrate potentiate the differentiation of osteoclast precursor cells into osteoclasts, resulting in synovitis and bone resorption. (6)

Modern therapeutic procedures (bDMARDs) specifically aim to block the above mentioned pro-inflammatory cytokines, as well as the JAK-STAT intracellular signal transmission pathways (JAK inhibitors).

Keywords: psoriatic arthritis, cytokines, osteoclasts

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

KLINIČKA ISPOLJAVANJA U PSORIJAZNOM ARTRITISU

Maja Zlatanović

Psorijazni artritis (PsA) je hronična zapaljenska reumatska bolest koja se ubraja u grupu spondiloartropatija, a klinički se manifestuje pojavom entezitisa, erozivnog oligo ili poliartritisa, daktilitisa, ponekad i sa zahvaćenošću sakroilijačnih zglobova i aksijalnog skeleta, a u osnovi je povezana sa psorijatičnim promenama kože i noktiju. Ovoj definiciji treba dodati i odsustvo reumatoidnog faktora (RF) u krvi. Upravo zbog velikog spektra različitih manifestacija bolesti pravovremena dijagnoza neretko izostaje.

Bolest se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi, ali najčešće prvi simptomi PsA obično nastupaju između 35. i 55. godine života. Pojava simptoma u starijoj životnoj dobi, nakon 60. godine, praćena je težim oblikom i tokom bolesti. Prema svom kliničkom toku PsA je najčešće destruktivnog karaktera i trajanjem bolesti dolazi do razvoja kontraktura i deformacija zglobova, što rezultuje hroničnom funkcionalnom nesposobnošću.

HLA-B27 antigen se nalazi kod 13-42% bolesnika sa PsA (6-24% bolesnika bez sakroiliitisa ili spondilitisa, ali zato kod 17-64% bolesnika sa psorijaznim sakroiliitisom ili spondilitisom). Povezanost pozitivnog nalaza HLA-B27 antigena i zapaljenja zglobova kičmenog stuba, odnosno sakroilijačnih zglobova, najbolje se ogleda u činjenici da nalaz HLA-B27 antigena kod bolesnika koji imaju samo periferni artritis ukazuje da će se kod njih češće kasnije javiti sakroiliitis ili spondilitis (1).

Kao klasifikacioni kriterijumi za PsA koriste se CASPAR kriterijumi (CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis) (2). Oni podrazumevaju prisustvo glavnog kriterijuma i nekog od navedenih sporednih kriterijuma. Glavnim kriterijumom smatra se prisustvo zapaljenske bolesti zglobova (periferni zglobovi, kičmeni stub ili entezitis), a u sporedne kriterijume ubrajaju se: 1) prisustvo psorijaze (2 boda), 2) psorijaza u ličnoj anamnezi (1 bod), 3) psorijaza u porodičnoj anamnezi (1 bod), 4) psorijatična distrofija noktiju (1 bod), 5) negativan test na RF (1 bod), 6) prisutan daktilitis (1 bod), 7) daktilitis u ličnoj anamnezi (1 bod), 8) radiološki nalaz juksta-artikularnog formiranja nove kosti (1 bod). Psorijazni artritis je definisan ukoliko je ispunjen glavni kriterijum i ukoliko je zbir bodova sporednih kriterijuma najmanje 3.

Kod 70% obolelih od PsA pojavi artritisa prethodi psorijaza, dok artritis prethodi pojavi psorijaze kod 7-30% bolesnika (3). Istovremena pojava psorijaze i PsA opisana je kod 15% obolelih. Tok PsA može biti nepredvidljiv, u rasponu od blagog nedestruktivnog oblika, pa do erozivnog artritisa koji se može javiti kod 40-60% bolesnika. Više od polovine obolelih ima najmanje jednu epizoda pogoršanja godišnje (4).

Postoji 5 osnovnih kliničkih oblika psorijaznog artritisa prema Mollu i Wrightu: klasičan oblik u vidu artritisa DIP zglobova šaka i / ili stopala; asimetrični oligoartritis (artritis MCP, MTP, IF zglobova, daktilitis - kobasičast otok prsta); simetričan poliartritis (teško se razlikuje od RA, zahvata i DIP zglobove uz relativnu asimetriju, odsutnost subkutanih čvorića i RF faktora u krvi, blaži tok od RA uz manje deformiteta); mutilantni artritis šaka i / ili stopala (destruktivne promene na zglobo-

vima uz osteolizu zglobnih okrajaka i skraćivanje prstiju, što daje karakterističnu radiološku sliku „olovka u šolji“; sakroiliitis ili spondilitis (zapaljenje sakroilijačnih zglobova ili zglobova kičmenog stuba kao početna ili jedina manifestacija bolesti, ali su za razliku od akilozirajućeg spondilitisa zglobovi asimetrično zahvaćeni) (5).

Periferni zglobovi koji su najčešće zahvaćeni su distalni interfalangelani zglobovi (DIP) prstiju šaka i stopala. Artritis DIP zglobova gotovo uvek je praćen i psorijatičnim promenama na noktima (6). Kao samostalan oblik se javlja u 10% obolelih, a u odsustvu psorijaze diferencijalno dijagnostički problem može biti inflamirana osteoartroza šaka. Kod oligoartikularnog oblika bolesti, distribucija zahvaćenih zglobova je najčešće asimetrična. a često se može razviti i daktilitis („kobašičast prst“) (7). Tokom trajanja bolesti broj zahvaćenih zglobova se povećava, a u 60% bolesnika s asimetričnim oblikom distribucija postaje vremenom više simetrična. Simetrični artritis koji je, obzirom na distribuciju promena, vrlo sličan reumatoidnom artritisu javlja se u oko 15% obolelih od PsA, a može nastati od početka ili proširenjem iz oligoartikularne bolesti. Međutim, pozitivni serološki nalazi RF i anti-CCP antitela nađeni su kod 10-15% obolelih od PsA (8,9). Mutilantni artritis se javlja u oko 5% obolelih i karakterišu ga značajna funkcionalna ograničenja, nastala zbog izražene osteolize i pojave „telescoping“ fenomena - naboranosti kože koja je veća u odnosu na skraćen prst zbog osteolize zglobova (10). Izolovana pojava spondilitisa i sakroileitisa bez perifernog artritisa se retko javlja (2-4%). Nasuprot tome približno 50% bolesnika s perifernim artritisom istovremeno ima i zahvatanje aksijalnog skeleta, pri čemu se promene na aksijalnom skeletu mogu razviti i bez zahvatanja sakroilijačnih zglobova (11). Entezitis se smatra važnom karakteristikom PsA i ponekad može biti jedina manifestacija na početku bolesti (12). Najčešće se javlja na mestu pripoja Ahilove tetive ili plantarne fascije za petnu kost, na epikondilima humerusa ili na mestu pripoja ligamenata za karlične kosti. Edem koštane srži u blizini pripoja enteze karakteristično je MR obeležje PsA i smatra se manifestacijom osteitisa (13,14). Entezitis se u kliničkoj praksi još jednostavnije može detektovati primenom ultrazvuka. Daktilitis se javlja u 16-48% bolesnika sa PsA, a nešto ređe i u ostalim spondiloartritisima. U njegovoj osnovi je tenosinovitis, entezitis i artritis celog prstai sa svakom novom pojavom struktura zgloba sve više gubi svoju stabilnost i funkciju, što uzrokuje oštećenje i gubitak funkcije. Daktilitis se smatra pokazateljem težine i progresije PsA i jedan je od elemenata CASPAR kriterijuma zbog čega se redovno procenjuje pri pregledu (15,16). Od vanzglobnih manifestacija, pored promena na koži i noktima, najčešće se sreću konjuktivitis i uveitis koji su najčešće simetrični, udruženi sa aksijalnim zahvatanjem i HLA B-27 pozitivnošću.

Sindrom SAPHO (Sinovitis, Akne, palmoplantarna Pustuloza, Hiperostoza, Osteitis) smatra se varijantom PsA, a uključuje asimetrični sinovitis, pustulozu, entezitis i zahvatanje sakroilijačnog zgloba uz HLA B 27-negativnost. Zbog niske učestalosti i heterogene kliničke slike često se kasni sa postavljanjem dijagnoze (17).

LITERATURA

1. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 (2):14-17.
2. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H i CASPAR Study Group. Classification Criteria for Psoriatic Arthritis. Development of New Criteria From a Large International Study. *Arthritis Rheum.* 2006;54: 2665-2673.
3. Gladman DD. Current concepts in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2002;14(4):361–6.

4. McHugh N, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-year prospective study. *Rheumatology* 2003; 42: 778-83.
5. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1973; 3:55–78.
6. Jones S M, Armas J B, Cohen M G, Lovell C R, Evison G, McHugh N J. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 1994;33:834–839.
7. Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol.*1995;9:319–29.
8. Bogliolo L, Alpini C, Caporali L, Scire CA, Moratti R, Montecucco C. Antibodies to cyclic citrullinated peptide in psoriatic arthritis. *J Rhumatol* 2005; 32: 511-5.
9. Alenius GM, Berglin E, Dahlquist SR. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in psoriatic patients with or without inflammation. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 398-400.
10. Haddad A, Chandran V. Arthritis mutilans. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15:321.
11. Gladman DD, Helliwell P, Mease PJ, Nash P, Ritchlin C, Taylor W. Assessment of patients with psoriatic arthritis: A review of currently available measures. *Arthritis & Rheumatism* 2004;50: 24–35.
12. Scarpa R, Cuocolo A, Peluso R, Attenu M, Gisonni P, Iervolino S, Di Minno MN, Nicolai E, Salvatore M, del Puente A. Early psoriatic arthritis: The clinical spectrum. *J Rheumatol* 2008; 35: 137–141.
13. Mease PJ, Garg A, Gladman DD, Helliwell PS. Development of simple clinical criteria for the definition of inflammatory arthritis, enthesitis, dactylitis and spondylitis: a report from the GRAPPA 2012 Annual Meeting. *J Rheumatol* 2013; 40 (8): 1442-5.
14. McGonagle D, Lories RJU, Tan AL, Benjamin M. The concept of a “synovio-entheseal complex” and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2482-91.
15. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):188–90.
16. Chandran V, Gottlieb A, Cook RJ i sur. International multicenter psoriasis and psoriatic arthritis reliability trial for the assessment of skin, joints, nails, and dactylitis. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1235-42.
17. Nguyen MT, Borchers A, Selmi C, Naguwa SM, Cheema G, Gershwin ME. The SAPHO syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42:254-65.

*Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju, Vojnomedicinska Akademija,
Medicinski fakultet VMA, Univerzitet odbrane, Beograd*

INDEKSI ZA PROCENU AKTIVNOSTI PSORIJAZNOG ARTRITISA

Gorica Ristić

KRATAK SADRŽAJ: *Psorijazni artritis (PsA) je sistemska bolest koja pored karakterističnog zahvatanja kože, zahvata i mišićno-skeletni sistem. Njegova složenost premašuje onu kod većine drugih inflamatornih bolesti zglobova, jer može uključivati periferne zglobove, aksijalni skelet, enteze i daktilitis, potencijalno zahvatanje noktiju i prisustvo komorbiditeta koji se mogu javiti sa hroničnim bolestima. Procena aktivnosti PsA bolesti je stoga prilično izazovna. Na osnovu analize glavnih komponenti, isključujući zahvaćenost kože kao glavni faktor u PsA, definisan je indeks za procenu aktivnosti bolesti (Disease Activity index for Psoriatic Arthritis - DAPSA). DAPSA se jednostavno izračunava sumiranjem broja otečenih + osetljivih zglobova + procene bol od strane pacijenata + globalne procene pacijenata + vrednost C reaktivnog proteina, koristeći 66/68 zglobova. Ovaj kompozitni indek može da se računa i bez podatka o vrednosti C-reaktivnog proteina (tzv. clinical DAPSA).*

Dalje, dobijene su tačke preseka za klasifikaciju stepena aktivnosti bolesti i granične vrednosti za definisanje ishoda poboljšanja: remisija/neaktivna bolest: ≤ 4 ; $4 <$ niska aktivnost bolesti (LDA) ≤ 14 ; $14 <$ umerena aktivnost bolesti (MDA) ≤ 28 ; visoka aktivnost bolesti (HDA) > 28 . Za cDAPSA, odgovarajuće tačke preseka su 4, 13 i 27.

GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) preporučuje korišćenje MDA (minimal disease activity) umesto DAPSA-e, jer MDA inkorporira procenu stepena psorijaze i entezitisa u dodatku na periferne zglobove.

Aksijalni PsA se odnosi na razvoj sakroiliitisa, spondilitisa i/ili sindezmofta u bilo kom trenutku tokom toka bolesti. Očekuje se da će oko 25–70% pacijenata sa PsA razviti aksijalnu bolest, posebno kod onih sa dugotrajnom dijagnozom. Za sada se procena zahvaćenosti kičme zasniva na instrumentima dizajniranim za AS kao što je ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score). ASDAS uključuje 4 klinička parametra aktivnosti bolesti (pacijentova procena bola u kičmi, trajanje jutarnje ukočenosti u kičmi, bol i/ili otok perifernih zglobova i pacijentova globalna procena aktivnosti bolesti) i jedan objektivni parameter-serološki marker inflamacije (brzina sedimentacije eritrocita [SE] ili vrednost C-reaktivnog proteina [CRP]). Pet parametara (podaci dobijeni od pacijenta i vrednosti markera inflamacije) se matematički kombinuju i daju skor aktivnosti bolesti.

ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) grupa je definisala 4 stadijuma bolesti: inaktivna bolest, odnosno remisija ($ASDAS < 1.3$), umerena aktivnost ($1.3 < ASDAS < 2.1$), visoka ($2.1 > ASDAS < 3.5$) i vrlo visoka aktivnost bolesti ($ASDAS > 3.5$). Klinički važnim poboljšanjem se smatra smanjenje ≥ 1.1 , a značajnim poboljšanjem promena ≥ 2.0 .

Ključne reči: *psorijazni artritis, DAPSA, ASDAS, MDA*

Iako su se prvi opisi artritisa kod bolesnika sa psorijazom pojavili još sredinom XIX veka, dugo su smatrani varijantnom reumatoidnog artritisa sa kožnim promenama. Nakon rezultata is-

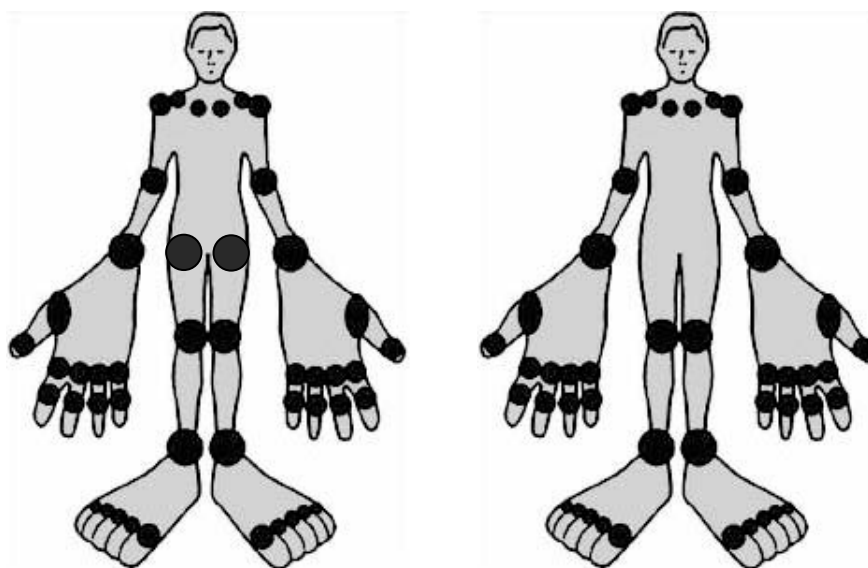
pitivanja velikih grupa neselektovanih pacijenata sa RA, kada je kod 2.7-4% njih konstatovana psorijaza u odnosu na samo 0.7% ispitanika u kontrolnoj grupi, postavljeno je pitanje da li se radi samo o koincidenciji dve bolesti ili je u pitanju posebna bolest. Usledilo je otkriće značaja reumatoidnog faktora za RA, kao i saopštenja o potencijalnom zahvatanju aksijalnog skeleta kod bolesnika sa psorijazom. Psorijazni artritis je 1964.g. odvojen od reumatoidnog artritisa od strane Američkog udruženja reumatologa i izdvojen kao zasebna bolest. Upravo zbog ovakvog shvatanja psorijaznog artritisa, aktivnost bolesti je u početku procenjena korišćenjem indeksa koji su se koristili za procenu aktivnosti reumatoidnog artritisa, kao što je DAS 44 (Slika 1.). Vremenom, potencirana je i drugačija distribucija zahvaćenih zglobova kod bolesnika sa psorijazom u odnosu na RA, posebno zahvatanje distalnih interfalangealnih zglobova na šakama, kao i češće zahvatanje zglobova na donjim ekstremitetima.

DAS 44 – Disease Activity Index

Parametri koji se koriste za izračunavanje skora:

1. Broj bolnih zglobova (0-46)
2. Broj otečenih zglobova (0-44)
3. Procena aktivnosti bolesti od strane pacijenta na VAS skali (cm)
4. C-reaktivni protein (mg/L) ili SE (mm/h)

Broj bolnih zglobova (0-46) Broj otečenih zglobova (0-44)



Granične vrednosti za aktivnost bolesti – DAS 44

<1.6

<2.4

>3.7

REMISIJA	Niska aktivnost	Umerena aktivnost	Visoka aktivnost
-----------------	------------------------	--------------------------	-------------------------

Slika 1. Disease activity index (DAS 44)

Psorijazni artritis (PsA) je sistemska bolest koja, pored karakterističnog zahvatanja kože i potencijalnog zahvatanja noktiju, može zahvatiti periferne zglobove, aksijalni skelet, enteze, dati sliku daktilitisa (kobasičasti prst), ali biti udružena i sa brojnim komorbiditetima koji se obino mogu javiti sa hroničnim zapaljenskim bolestima. Procena aktivnosti PsA je zbog svega stoga prilično izazovna. Ne postoji kompozitni indeks koji može da obuhvati sve kliničke manifestacije PsA i dati realnu sliku stepena aktivnosti bolesti. Na osnovu analize glavnih komponenti iz perspektive reumatologa, isključujući zahvaćenost kože kao glavni faktor u PsA, definisan je novi indeks za procenu aktivnosti bolesti (Disease Activity index for Psoriatic Arthritis - DAPSA). DAPSA se jednostavno izračunava sumiranjem broja otečenih + osetljivih zglobova + procene bola od strane pacijenata + globalne procene pacijenata + vrednost C reaktivnog proteina, koristeći 66/68 zglobova (Slika 2.). U kasnijem toku, za DAPS-u su definisane cut-off vrednosti za stepen aktivnosti bolesti, tako i granične vrednosti za definisanje ishoda poboljšanja tokom lečenja samog PsA: remisija/neaktivna bolest: ≤ 4 ; 4 < niska aktivnost bolesti (LDA) ≤ 14 ; 14 < umerena aktivnost bolesti (MDA) ≤ 28 ; visoka aktivnost bolesti (HDA) > 28 . Ovaj kompozitni indek može da se računa i bez podatka o vrednosti C-reaktivnog proteina (tzv. clinical DAPSA). Za cDAPSA, odgovarajuće tačke preseka za procenu aktivnosti bolesti su 4, 13 i 27.

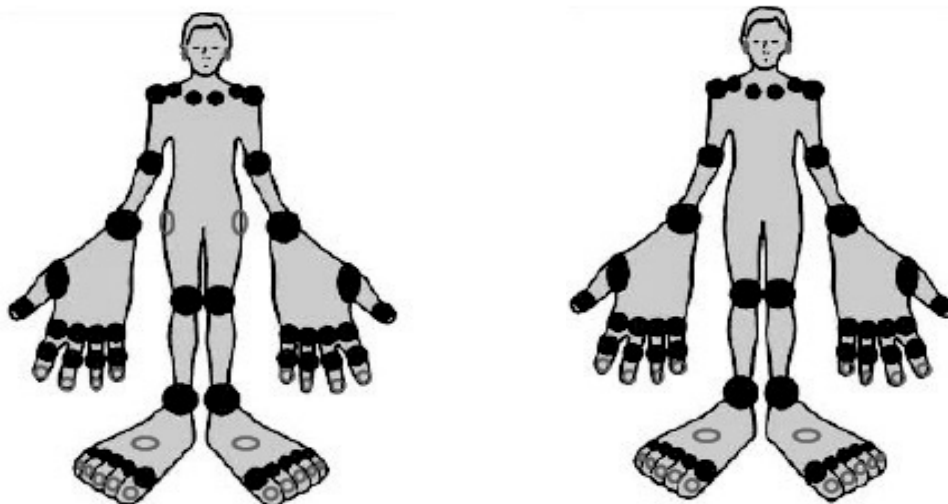
DAPSA

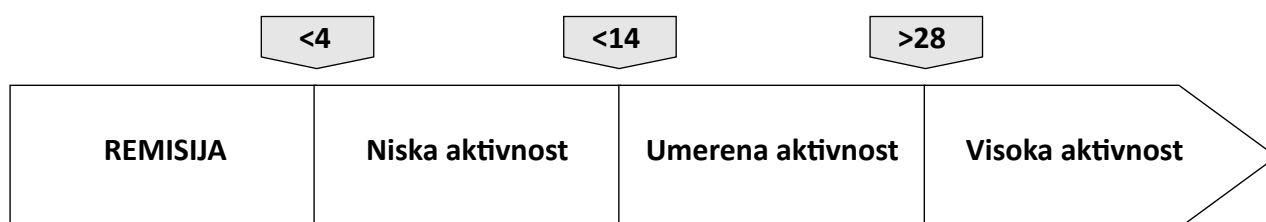
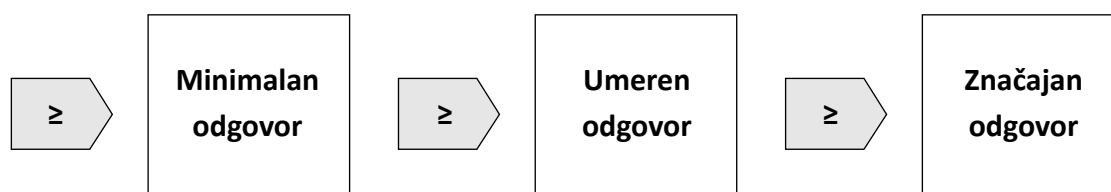
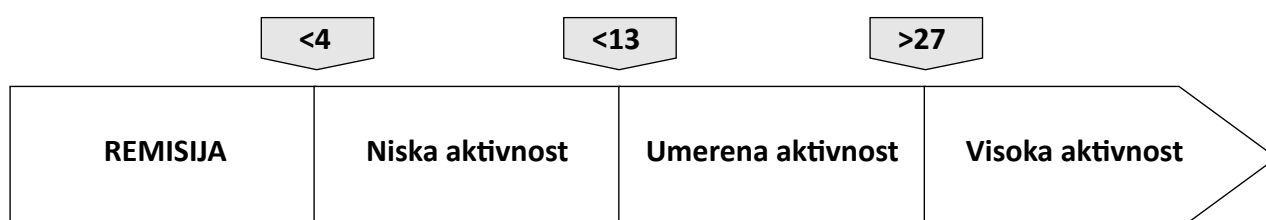
Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis

Parametri koji se koriste za izračunavanje skora:

1. Broj bolnih zglobova (0-68)
2. Broj otečenih zglobova (0-66)
3. Globalna procena aktivnosti bolesti od strane pacijenta na VAS skali (cm)
4. Procena bola od strane pacijenta na VAS skali (cm)
5. C-reaktivni protein (mg/dL)

Broj bolnih zglobova (0-68) Broj otečenih zglobova (0-66)



Grafične vrednosti za aktivnost bolesti - DAPSA**Grafične vrednosti za ishod poboljšanja****Grafične vrednosti za aktivnost bolesti – cDAPSA****cDAPSA – clinical DAPSA – skor aktivnosti bez vrednosti CRP-a***Slika 2. Disease activity index for Psoriatic Arthritis (DAPSA)*

Kod bolesnika sa PsA vidimo i zahvatanje aksijalnog skeleta, obično u vidu asimetričnog sakroiliitisa ili ređe spondilitisa bilo kom trenutku tokom toka bolesti. Prema nekim procenama će oko 25–70% pacijenata sa PsA razviti aksijalnu bolest, posebno kod onih sa dugotrajnom dijagnozom. Sakroiliitis je obično jednostran ili ređe obostran, ali tada uvek asimetričan. Sakroiliitis se najčešće viđa kod bolesnika koji su HLAB27 pozitivni. Karakteristike samog spondilitisa su identične kao i kod AS i zbog toga se kod tih bolesnika za procenu aktivnosti bolesti koristi index koji je inicijalno definisan za bolesnike sa ankilozirajućim spondilitisom (ASDAS - Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score). Slika 3. Kao i za DAPSA-u i ovde imamo definisane cut-off vrednosti za stepen aktivnosti bolesti, kao i grafične vrednosti za definisanje ishoda poboljšanja).

ASDAS uključuje 4 klinička parametra aktivnosti bolesti (pacijentova procena bola u kičmi, trajanje jutarnje ukočenosti u kičmi, bol i/ili otok perifernih zglobova i pacijentova globalna procena aktivnosti bolesti) i jedan objektivni parametar-serološki marker inflamacije (brzina sedimentacije eritrocita [SE] ili vrednost C-reaktivnog proteina [CRP]). ASDAS koji uključuje CRP je verzija koja se preporučuje, dok je verzija sa SE alternativna. Pet parametara (podaci dobijeni od pacijenta i vrednosti markera inflamacije) se matematički kombinuju i daju skor aktivnosti bolesti. ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) grupa je definisala 4 stadijuma bolesti: inaktivna bolest, odnosno 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). Klinički važnim poboljšanjem se

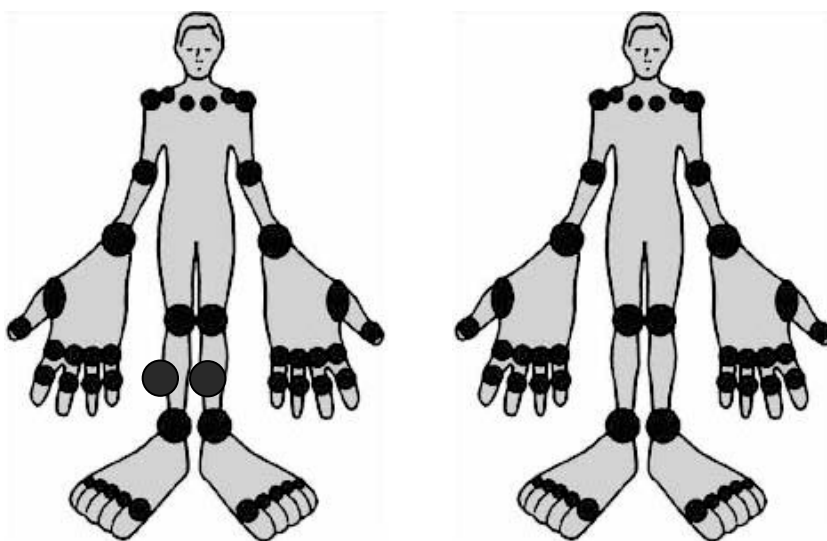
smatra smanjenje ≥ 1.1 , a značajnim poboljšanjem promena ≥ 2.0 . Prema preporukama “lečenje do cilja” postizanje remisije (odsustvo aktivnosti bolesti) se potencira kao glavni cilj terapije.

ASDAS Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

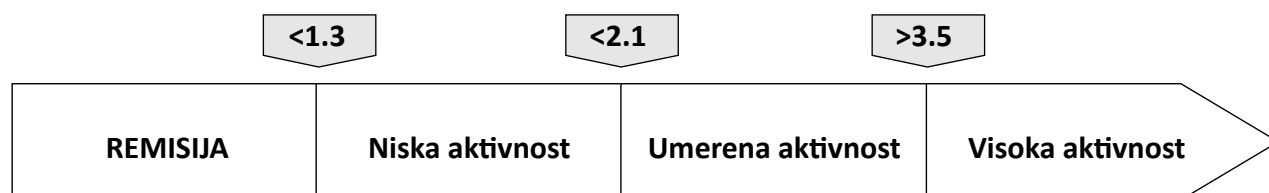
Parametri koji se koriste za izračunavanje skora:

1. Globalna procena aktivnosti bolesti od strane pacijenta (0-10)
2. Ukupan nivo bola u vratu, leđima ili kukovima (0-10)
3. Ukupan nivo bola/otoka u perifernim zglobovima (0-10)
4. Trajanje jutarnje ukočenosti (0-10)
5. C-reaktivni protein (mg/L) ili SE (mm/h)

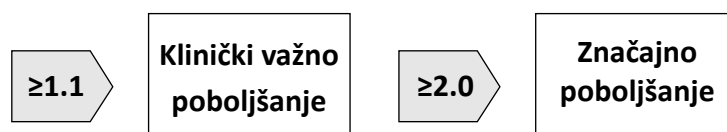
Broj bolnih zglobova (0-46) Broj otečenih zglobova (0-44)



Granične vrednosti za aktivnost bolesti



Granične vrednosti za ishod poboljšanja



Slika 3. Ankylosing Spondylitis Disease activity score (ASDAS)

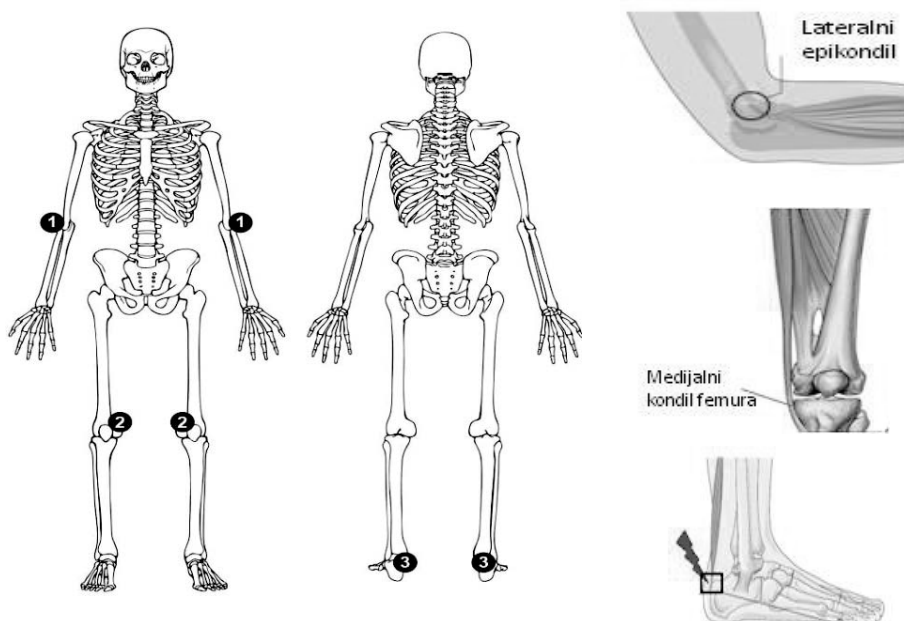
Kod skoro svih bolesnika sa PsA srećemo višegodišnje postojanje psorijaze različitog stepena izraženosti. Retko se dešava da periferni artritis ili spondilitis predhode pojavi kožnih promena. Promene na koži su nekad očigledne i na tipičnim mestima, ali su nekad skrivene u interglutealnom području pa se često previde. Predilekciona mesta kožnih promena koja mogu da ukažu na kasniji razvoj PsA su poglavina i retroaurikularno, kao i postojanje opsežnih psorijatičnih promena ili promene na noktima. Pored toga izuzetan značaj imaju i entezitisi, tj. upale pripoja tetiva, ligamenata i zglobnih kapsula za kost. U ranim fazama se entezitisi mogu otkriti samo ultrazvukom ili pregledom magnetnom rezonancom, a posledice hronične (obično višegodišnje) upale se vide i na standardnim radiografijama. Entezitisi su nekad i prva manifestacija PsA zbog čega zaslužuju posebnu pozornost. Razvijeno je nekoliko sistema bodovanja da bi se procenila zahvaćenost enteza ali svi uključuju veliki broj enteza. Najviše su u upotrebi MASES (Maastricht AS Enthesitis Score-MASES) i SPARK (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada-SPARCC) entezitis indeks koji uključuju 13, odnosno 16 enteza koje se testiraju. Pošto ovi indeksi oduzimaju dosta vremena, trenutno su uglavnom ograničeni za upotrebu u kliničkim ispitivanjima i ne koriste se u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Zbog svoje jednostavnosti, a istovremeno i značajnog doprinosa u proceni aktivnosti bolesti, danas je najviše koristi LEI index (Leeds Enthesitis Index - LEI). On obuhvata 6 najvažnijih enteza, tj mesta pripoja tetiva obostrano (6 tačaka).

ENTEZITIS

Leeds Enthesitis Index - LEI

Obuhvata 6 najvažnijih enteza, tj mesta pripoja tetiva obostrano.

1. lateralni epikondil lakta
2. medijalni kondil femura
3. insercija Ahilove tetive



Slika 4. Leeds Enthesitis Index - LEI: obuhvata 3 najvažnije enteze, tj mesta pripoja tetiva obostrano (6 tačaka): lateralni epikondil lakta; medijalni kondil femura; insercija Ahilove tetive.

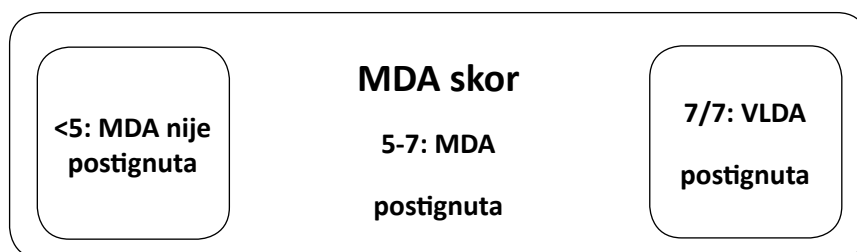
Zbog značaja kožnih promena i entezitisa, GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) grupa, za procenu aktivnosti PsA preporučuje korišćenje MDA (minimal disease activity) indexa umesto DAPSA-e, jer MDA inkorporira procenu stepena psorijaze i entezitisa u dodatku na periferne zglobove.

MDA

Minimal Disease Activity Index

Pacijent se klasifikuje da je dostigao minimalnu aktivnost bolesti ako je ispunio 5 od sledećih 7 kriterijuma:

1. Broj bolnih zglobova ≤ 1 ;
2. Broj otečenih zglobova ≤ 1 ;
3. PASI ≤ 1 or BSA $\leq 3\%$;
4. Procena bola od strane pacijenta (VA) ≤ 15 ;
5. Globalna procena aktivnosti bolesti od strane pacijenta (VAS) ≤ 20 ;
6. HAQ-DI ≤ 0.5 ;
7. Broj osetljivih enteza ≤ 1 .



MDA - Minimal Disease Activity; VLDA - very low disease activity

Slika 5. Minimal Disease activity (MDA)

LITERATURA

1. Bauer W, Bennett GA, Zeller JW. The pathology of joint lesions in patients with psoriasis and arthritis. *Trans Assoc Am Physicians.* 1941;56:349-352.
2. Helliwell PS. Assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Sep-Oct;33(5 Suppl 93):S44-7.
3. Schoels MM., Aletaha D., Funovits J., Kavanaugh A., Baker D., Smolen JS: Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1441-7.
4. Smolen JS., Schoels MM., Aletaha D. Disease activity and response assessment in psoriatic arthritis using the Disease Activity index for PSoriatic Arthritis (DAPSA). A brief review. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Sep-Oct;33(5 Suppl 93):S48-50.

5. Schoels MM., Aletaha D., Alasti F., Smolen JS. Disease activity in psoriatic arthritis: defining remission and treatment success using the DAPSA-score. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(5):811-8
6. Machado P, Landewé R, Lie E, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2011;70:47-53.
7. MACHADO P, van der HEIJDE D: How to measure disease activity in axial spondyloarthritis? *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 339- 45.
8. Coates LC, de Wit M, Buchanan-Hughes A, et al. Residual Disease Associated with Suboptimal Treatment Response in Patients with Psoriatic Arthritis: A Systematic Review of Real-World Evidence. *Rheumatol Ther.* 2022 Jun;9(3):803-821.
9. Kerschbaumer A, Smolen JS, Aletaha D. Disease activity assessment in patients with psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018 Jun;32(3):401-414.
10. Coates LC, FitzGerald O, Merola JF, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis/outcome measures in rheumatology consensus-based recommendations and research agenda for use of composite measures and treatment targets in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:345–55.
11. Gialouri CG, Fragoulis GE. Disease activity indices in psoriatic arthritis: current and evolving concepts. *Clin Rheumatol.* 2021 Nov;40(11):4427-4435.
12. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, et al. Enthesitis: A hallmark of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 Aug;48(1):35-43.

S U M M A R Y

Military Academy, Clinical of Rheumatology and Immunology, Belgrade

DISEASE ACTIVITY ASSESSMENT IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

Gorica Ristić

Psoriatic arthritis (PsA) is a systemic disease focusing mainly on the musculoskeletal system. Its complexity exceeds that of most other inflammatory joint diseases, since it may involve peripheral joints, the axial skeleton, and entheses and dactylitis, beyond its characteristic skin and potential nail involvement and comorbidities that can occur with chronic diseases. Assessing PsA disease activity is therefore quite challenging. Based on a principal component analysis, which excluded skin involvement as a major factor in PsA, the Disease Activity index for PSoriatic Arthritis (DAPSA) was defined. The DAPSA is simply calculated by summing swollen + tender joint counts + patient pain + patient global assessments + CRP, using 66/68 joint counts.

Further, cut points for the classification of disease activity states and response criteria were derived: remission/inactive disease: ≤ 4 ; 4 < low disease activity (LDA) ≤ 14 ; 14 < moderate disease activity (MDA) ≤ 28 ; high disease activity (HDA) > 28 . For cDAPSA, the respective cut points derived are 4, 13 and 27.

GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) recommends using the MDA (minimal disease activity) metric over DAPSA, since the MDA metric incorporates psoriasis and enthesitis assessments in addition to peripheral joint disease.

Axial PsA refers to the development of sacroiliitis, spondylitis, and/or syndesmophytes at any time during disease course. About 25–70% of PsA patients is expected to develop axial disease, especially in those with longstanding diagnosis. Now, the assessment of spine involvement is based on instruments designed for AS: the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS). The ASDAS includes four clinical disease activity parameters (patient-reported assessments of spinal pain, duration of morning spinal stiffness, peripheral joint pain and/or swelling, and patient global assessment of disease activity) and one objective disease activity parameter, serologic marker of inflammation (erythrocyte sedimentation rate [ESR] or C-reactive protein [CRP]). Five items (patient response items and a serologic measure of inflammation) are mathematically combined to give a single disease activity score.

Key words: psoriatic arthritis, DAPSA, ASDAS, minimal disease activity

*Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu,
Univerziteski klinički centar Kragujevac*

KOMORBIDITETI U PSA

Mirjana Veselinović

Pacijenti sa PsA često boluju i od komorbiditeta, najčešće kardiovaskularnih bolesti, gojaznosti metaboličkog sindroma, dijabetesa, dislipidemije, inflamatorne bolesti creva, uveitisa, nefropatija, infekcija, osteoporoze, maligniteta, steatoze jetre, gihta, fibromijalgije, depresije i anksioznosti (1). S obzirom da ovi komorbiditeti mogu uticati na klinički tok i lečenje ovih pacijenata njihovo prepoznavanje, praćenje i tretman je značajno za sve zdravstvene radnike koji su uključeni u lečenje pacijenata sa PsA (2)

Aktuelni podaci koji se odnose na kardiovaskularni mortalitet su kontradiktorni, ali prevalenca kardiovaskularnih komorbiditeta je povećana u odnosu na opštu populaciju (3). Meta analize pokazuju povećanu stopu infarkta miokarda, hipertenzije, atrijalne fibrilacije, aneurizme aorte, srčane insuficijencije i cerebrovaskularnih insulta kod pacijenta sa PsA u odnosu na opštu populaciju (3). Povećano prisustvo KV događaja u PsA objašnjava se hroničnom inflamacijom koja je odgovorna za endotelnu disfunkciju i ubranu ateroskleroza (4). Povećana incidence KV tradicionalnih faktora rizika (hiperholesterolemija, gojaznost i metabolički sindrom) doprinosi KV morbiditetu (4). Preporuke za skrining KV bolesti za pacijenta sa PsA obuhvataju redovno merenje krvnog pritiska, provera BMI, glikemije, lipidnog statusa i izračunavanje skora KV rizika (npr. Framingham risk score) (1).

Prevalenca dijabetesa je značajno veća kod PsA nego u opštoj populaciji od 8.5% do 36% zavisno od studija i geografske distribucije pacijenata (1). Studije pokazuju povezanost metaboličkog sindroma i PsA, veću incidencu u odnosu na opštu populaciju i RA (2). Prevalenca gojaznosti u PsA se kreće od 30% do 81% u literature u zavisnosti od kriterijuma studija. Razvoj metaboličkog sindroma podstaknut je hroničnom inflamacijom (5). PsA i psorijaza, gojaznost, dijabetes mellitus tip 2 i insulinska rezistencija dele zajedničke proinflamatorne citokine i signalne puteve (5). TNF alfa je prekomerno ekspimiran u masnom tkivu što povezuje gojaznost, dijabetes i hroničnu inflamaciju. Pored toga gojaznost promovise ekspanziju Th 17 ćelija u masnom tkivu (5)

Hiperlipidemija je povećana u PsA kao deo metaboličkog sindroma ili kao izolovana dislipidemija (1).

Pacijenti sa PsA i psorijazom imaju veći rizik od pojave Kronove bolesti (6). Unilateralni, prednji uveitis je najčešće očno oboljenje u PsA (2). Pošto se uveitis često javlja kod pacijenata sa psorijazom pre pojave PsA smatra se faktorom rizika za PsA (1).

Mentalna oboljenja su poznati komorbiditeti PsA posebno depresija i anksioznosti prevalence u literature se kreće od 10 do 60% pacijenata sa PsA (7). Kod pacijenata sa psorijazom i PsA povećan je rizik od suicidalnih ideja i kompletnog suicida (8).

Epidemiološke studije pokazuju povećanu incidencu različitih maligniteta i povećanog mortaliteta od maligniteta kod PsA, ali rezultati nisu koherentni (9).

Povećana je incidence pojave nealkoholne steatoze jetre koja može biti posledica metaboličkog sindroma i gojaznosti, kod pacijenata sa PsA (10).

LITERATURA

1. Perez-Chada LM, Merola JF. Comorbidities associated with psoriatic arthritis: Review and update. *Clin Immunol.* 2020;214:108397.
2. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, Siu S, Kraft J, Lynde C, Pope J, Gulliver W, Keeling S, Dutz J, Bessette L, Bissonnette R, Haraoui B Evidence-based Recommendations for the Management of Comorbidities in Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, and Psoriatic Arthritis: Expert Opinion of the Canadian Dermatology-Rheumatology Comorbidity Initiative. *J Rheumatol.* 2015 Oct;42(10):1767-80.
3. Tinggaard AB, Hjuler KF, Andersen IT, Winther S, Iversen L, Bøttcher M. Prevalence and severity of coronary artery disease linked to prognosis in psoriasis and psoriatic arthritis patients: a multi-centre cohort study. *J Intern Med.* 2021;290:693–703.
4. Klingberg E, Björkman S, Eliasson B, Larsson I, Bilberg A. Weight loss is associated with sustained improvement of disease activity and cardiovascular risk factors in patients with psoriatic arthritis and obesity: a prospective intervention study with two years of follow-up. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):254.
5. Chehimi M, Vidal H, Eljaafari A. Pathogenic Role of IL-17-Producing Immune Cells in Obesity, and Related Inflammatory Diseases. *J Clin Med.* 2017 14;6(7):68
6. Fu Y, Lee CH, Chi CC. Association of Psoriasis With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2018 Dec 1;154(12):1417-1423.
7. Matiushenko VP, Kutasevych YF, Havryliuk OA, Jafferany M. Effectiveness of psychopharmacotherapy in psoriasis patients with associated anxiety and depression. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e14292.
8. Soliman MM. Depressive, anxiety, stress, and insomnia symptoms in patients with psoriasis: a cross-sectional study. *Postepy Dermatol Alergol.* 2021;38(3):510–519.
9. Trafford AM, Parisi R, Kontopantelis E, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Association of psoriasis with the risk of developing or dying of cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2019;155(12):1390.
10. Mantovani A, Gisondi P, Lonardo A, Targher G. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: a novel hepato-dermal axis? *Int J Mol Sci.* 2016;17(2):217.

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

EFIKASNOST KONVENCIONALNIH LEKOVA KOJI MENJU TOK BOLESTI U PSORIJAZNOM ARTRITISU

Sonja Stojanović

KRATAK SADRŽAJ: *Konvencionalni sintetski lekovi koji menjaju tok bolesti (csLMTB) su terapija prve linije za psorijazni artritis (PsA), iako postoje konfliktni podaci o njihovoj efikasnosti i mali broj studija koji izveštavaju o perzistenciji na ove lekove. Mesto csLMTB u preporukama za lečenje PsA je predmet sve veće debate, zbog dostupnosti alternativnih opcija lečenja sa višim nivoom dokaza. Metotreksat je i dalje prvi izbor za lečenje PsA, alternativne terapijske opcije su Sulfasalazin ili Leflunomid.*

Ključne reči: *psorijazni artritis, konvencionalna terapija koja utiče na tok bolesti*

Psorijazni artritis (PsA) predstavlja kompleksnu poligenisku autoimunu bolest sa velikim fenotipskim polimorfizmom koji podrazumeva prisustvo muskuloskeletnih (spondilitis, periferni artritis, daktilitis, entezitis) i „neskeletnih“ manifestacija (psorijaza kože, noktiju, uveitis, kolitis) uz često prisutne komorbiditete (metabolički sindrom, kardiovaskularne bolesti, hroničnu obstruktivnu bolest pluća, dijabetes mellitus...).

Aramentarijum terapijski perifernog psorijaznog artritisa poslednjih godina je veći, i uključuje pored konvencionalne sintetske terapije koja menja tok bolesti (csLMTB) i biološke lekove (bLMTB) usmerene na različite citokine (TNF, interleukin IL 17-A, IL-12/23), kao i usmerene sintetske LMTB koji inhibiraju janus kinaze (JAK inhibitori). Dostupnost novih lekova i sve veći broj dokaza koji ističe njihovu efikasnost kako na aktivnost bolesti, tako i na strukturne promene, pruža mogućnost reumatolozima da individualno pristupe svakom bolesniku u odnosu na dominantno ispoljenu kliničku manifestaciju bolesti.

Prema važećim EULAR (1) i GRAPPA preporukama csLMTB su najčešći propisivani lekovi prve linije za PsA. I pored različitih rezultata o njihovoj efikasnosti koje nam pružaju pojedine studije, podaci o perzistenciji pružaju indirektno dokaze o njihovom pozitivnom uticaju na tok bolesti. Komparativna studija o perzistenciji bolesnika sa PsA na Metotreksatu (MTX) i Leflunomidu (LF) je pokazala da je prosečan opstanak na ova dva leka 6 i 13 godina, slično kao u reumtoidnom artritisu (RA) (2)

Pored efikasnosti, dugoročna bezbednost i niska cena ovih lekova pozicionirala je csLMTB kao prvu liniju terapije za bolesnike sa poliartritisom, oligo ili monoartritisom. Preporuka je da kod bolesnika sa poliartritisom ovu terapiju treba započeti rano, unutar dve nedelje, bilo kao prvu terapijsku opciju, ili nakon kratkotrajne primene nesteroidnih antinflatornih lekova (NSAIL). Rana primena ove grupe LMBT sugerise se i za bolesnike sa mono ili oligoartritisom, posebno ukoliko su prisutni parametri loše prognoze (strukturno oštećenje, visoka sedimentacije i/ili CRP, daktilitis ili zahvaćenost noktiju).

Sve veći broj dokaza potvrđuje efikasnost csLMBT u kontroli sinovitis perifernih zglobova u psorijaznom artritisu. Međutim, postoje ograničeni dokazi da su csLMTB korisni za druge karakteristike PsA, uključujući daktilitis, aksijalnu bolest ili entezitis. Izuzetak je psorijaza, za koju nam je dostupan sve veći broj studija koji potvrđuju efikasnost ovih lekova, pre svih Metotreksata u ovoj vanzglobnoj manifestaciji.

Daktilitis je ranije razmatran zajedno sa entezitisom. Međutim, u aktuelnim EULAR preporukama za lečenje PsA, ove dve manifestacije su razdvojene, zbog različite patofiziologije ovih kliničkih entiteta i povezanosti daktilitisa sa strukturnim promenama u PsA (1). Iako postoji nedostatak visokokvalitetnih podataka, nedavne studije sugerišu izvesnu efikasnost MTX u daktilitisu. Dakle, daktilitis sada treba lečiti slično kao artritis. Treba napomenuti da NSAIL nemaju dokazanu efikasnost u daktilitisu.

Kod bolesnika sa sigurnim entezitisom (zapaljenje enteza, potvrđeno kliničkim pregledom ili imidžing metodama) NSAIL i lokalni glukokortikoidi su tretman prve linije; u slučaju nedovoljne efikasnosti, netolerancije ili kontraindikacije na NSAIL, indikovana je upotreba bioloških lekova. Naime u ovoj indikaciji, kao i u psorijaznom spondilitisu pokazana je nedovoljna efikasnost csLMTB.

Metotreksat (MTX) je najčešće propisivana terapija prve linije za bolesnike sa PsA. Međutim, podaci koji podržavaju njegovu upotrebu u PsA su ograničeni i nekonzistenti. Rezultati prve primene MTX u bolesnika sa PsA datiraju iz 1950-ih godina. Prva dvostruko slepa studija sa MTX u ovoj indikaciji publikovana je 1964 godine, nakon čega je FDA je odobrio MTX za lečenje PsA-1972. godine. Studije novijeg datuma (MIPA, TICOPA, RESPOND, SEAM i druge) preciznije definišu mesto i ulogu MTX u terapiji PsA (3).

Prva velika randomizovana placebo kontrolisana šestomesečna studija o MTX u PsA (MIPA) iz 2012. godine nije ispunila svoj primarni cilj (kriterijum odgovora u PsA-PsARC) jer je postojao je niz ograničenja u studiji (ciljna doza MTX od 15 mg, visoka stopa odustajanja u obe grupe i spor proces uključivanja...). Iako, u primarno publikovanim rezultatima nije pokazana efikasnost malih doza MTX na broj bolnih i otečenih zglobova, brzinu Se i CRP, naknadno objavljeni podaci MIPA studije sugerisali su značajnije poboljšanje ishoda kod bolesnika sa poliartikularnom bolešću (4).

Otvorena multicentrična randomizovana klinička studija sa ranim PsA (TICOPA) imala je za cilj da proceni efikasnost stroge kontrole bolesti koristeći princip lečenja ka cilju (5). Pored toga što su potvrdili efikasniji terapijski pristup ranog lečenja ka cilju u odnosu na standardni način lečenja, autori su ispitivali efikasnost rane primene MTX-a u "naivnih" bolesnika sa PsA na različite manifestacije bolesti. U naknadnoj analizi analiziran je uticaj različitih doza MTX-a na ishod PsA. Od 206 uključenih pacijenata, 188 je primalo MTX u prvih 12 nedelja ispitivanja; 104 bolesnika je primalo srednju dozu > 15 mg/nedeljno. Odnos pacijenata koji su postigli ACR odgovor nakon 12 nedelja bio je: ACR20 40,8%, ACR50 18,8% i ACR70 8,6%, dok je 22,4% bolesnika dostiglo minimalnu aktivnost bolesti (MDA). Poboljšanja su primećena i u pogledu kontrole kožnih promena -27,2% bolesnika postiglo je PASI 75 odgovor. Leeds daktilitis indeks (LDI) je značajno smanjen kod 62,7% bolesnika. Smanjenje broja pacijenata sa entezitisom (25,7%) je bilo značajno, ali je srednja promena u skorju entezitisa nije zabeležena. Primećeno je da pacijenti na terapiji MTX u dozi većoj od 15 mg nedeljno imaju bolju kontrolu bolesti odnosno u većem procentu postižu ACR20, ACR50 i PASI75 odgovor.

Dve nedavne komparativne studije upoređuju efikasnost MTX sa inhibitorima faktora tumorske nekroze (TNFi) u PsA. Studija RESPOND (6) otvoreno poređenje MTX i infliksimaba, pokazala je jasnu superiornost infliksimaba, ali i visoku stopu odgovora za one koji su lečeni MTXom - 66,7%

bolesnika lečenih MTX-om postiglo je ACR20 u 16. nedelji. Studija poređenja Etanercepta (ETN) i MTX-a (SEAM studija) analizirala je efikasnost monoterapije MTX-om, monoterapije ETN ili kombinacije MTX/ETN, u ranom PsA (7). Primarni krajnji cilj u ovoj studiji bio je ACR20 odgovor, a minimalna aktivnost bolesti (MDA) je bila ključni sekundarni cilj poređenja monoterapije MTX-om i ETN-om sa kombinacijom oba leka. Među pacijentima na monoterapiji etanerceptom, 61% je postigao ACR20, a 36% MDA. Ovo je bilo veoma slično rezultatima zabeleženim u grupi bolesnika na kombinovanoj terapiji (ACR 20 65% i MDA 36%). I monoterapija etanerceptom i kombinovana terapija etanerceptom i metotreksatom su bile značajno efikasnije od monoterapije metotreksatom (ACR20 je postiglo 51% bolesnika i MDA 23% bolesnika). Ova studija je potvrdila superiornost TNFi inhibitora nad MTX kako u kontroli kliničke aktivnosti bolesti, tako i u pogledu usporenja strukturne progresije bolesti. Studija je je pokazala značajno poboljšanje kožne psorijaze i daktilitisa u grupi bolesnika na terapiji MTX-om, bilo da je primenjen kao mono ili kao kombinovana terapija sa ETN. Uticaj monoterapije MTX-om na aktivnost entezitisa nije registrovana.

Za razliku od studija sa RA, u kojima je kombinacija TNFi i MTX a pokazala bolju kontrolu bolesti u odnosu na monoterapiju (bilo kojim LMTB), SEAM studija je pokazala da ne postoji superiornost kombinacije ETN i MTX u odnosu na monoterapiju ETN, osim u kontroli kožnih promena. S obzirom na razliku u ceni MTX-a i bLMTB, ova studija dodatno podržava odluku struke da se MTX i drugi csLMTB-ovi stave na početak terapijskog algoritma.

Nedavna Cochranova sistematska analiza (pregled osam objavljenih studija) koja je ispitivala efikasnost MTXa u PsA, sugerisala je, da oralni MTX u dozi 15mg nedeljno postiže nešto veću efikasnost od placeba kada se uzima 6 meseci (8). Potrebno je primeniti optimalnu dozu MTX-a u ovoj indikaciji, preporuke su da treba težiti dozi od 25 mg nedeljno (najbolje u subkutanom obliku) uz suplementaciju folne kiseline.

Uticaj MTXa na strukturne promene u PsA nije dovoljno razjašnjen. Samo jedna objavljena studija je kao primarnu meru ishoda imala procenu radiografske progresije na zglobovima (9). U ovoj studiji, od 19 pacijenata sa PsA na terapiji MTXom tokom 2 godine, 63% bolesnika je imalo radiografsku progresiju u poređenju sa 47% podudarnih kontrola.

Pored MTXa Leflunomid i Sulfasalazin mogu biti alternativna terapija prve linije LMTB, ali uz manju efikasnost na kožne promene. Pokazano je da Sulfasalazin poboljšava periferni artritis i funkcionalne ishode kod pacijenata sa PsA (10). Međutim, nema dokaza da može inhibirati progresiju zglobnog oštećenja procenjenju radiografijom.

Randomizovano kontrolisano ispitivanje efikasnosti leflunomida (LF) u PsA obuhvatilo je 190 pacijenata koji su primali leflunomid ili placebo tokom 24 nedelje. U grupi pacijenata lečenih leflunomidom, 59% je ispunilo kriterijum primarnog odgovora (PsARC), u poređenju sa 30% pacijenata koji su primali placebo, sa značajnim poboljšanjem u pojedinačnim parametrima aktivnosti PsA (11). U multinacionalnoj dvostruko slepoj, randomizovanoj kontrolisanoj studiji (TOPAS), LF je pokazao dobru efikasnost merenu kriterijumima odgovora (PsARC), modifikovanim ACR20 i PASI posle 24 nedelje (12). U drugoj prospektivnoj, multinacionalnoj 24-nedeljnoj opservacionoj studiji, pacijenti sa aktivnim PsA koji su započeli sa LF-om postigli su PsARC odgovor i značajno poboljšanje u broju osetljivih i otečenih zglobova, VAS bola, umoru, daktilitisu i kožnoj bolesti (13).

Što se tiče ostalih csLMTB, kao što su soli zlata i antimalarici, nema dokaza koji potvrđuju njihovu efikasnost u PsA. Prijavljeno je pogoršanje kožnih promena uz ovu terapiju, te se oni ne preporučuju za lečenje PsA. Neželjeni efekti Ciklosporina ograničavaju njegovu upotrebu u PsA, zbog čega se ovaj lek ne preporučuje za lečenje PsA.

Kod bolesnika bez loših prognostičkih faktora ili sa niskom aktivnošću bolesti, moguće je jedan LMTB zbog neefikasnosti ili neželjenih efekta zameniti drugim csLMTB, pre uvođenja bioloških lekova ili JAK inhibitora.

Mali je broj dokaza da je kombinovana terapija csLMTB korisna i bezbedna u PsA.

Prema važećim preporukama, ukoliko se primenom csLMBT ne postigne dobra kontrola bolesti unutar 3 meseca (poboljšanje kompozitnih indeksa za 50% i više) ili cilj lečenja nije postignut unutar 6 meseci primene postojeću terapiju csLMTB treba menjati.

Novе terapijske opcije za koje postoje snažniji dokazi o efikasnosti u PsA otvaraju debatu o mestu csLMTB u preporukama za lečenje PsA.

LITERATURA:

1. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update *Ann Rheum Dis* 2020;**79**:700–712.
2. Jacobs EM, Pouw NJ, Welsing P et al. First-line csDMARD monotherapy drug retention in psoriatic arthritis: methotrexate outperforms sulfasalazine, *Rheumatology* 2021;**60**:780–784.
3. Coates LC, Merola JF, Grieb SM et al. Methotrexate in Psoriasis and Psoriatic Arthritis; *The Journal of Rheumatology* 2020; 47 Suppl 96;31-35. doi:10.3899/jrheum.200124
4. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Aug;**51**(8):1368-77. doi: 10.1093/rheumatology/kes001.
5. Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; **386**: 2489–2498 doi: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5
6. Baranauskaite A, Raffayová H, Kungurov N, et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study *Annals of the Rheumatic Diseases* 2012;**71**:541-548 doi:10.1136/annrheumdis-2011-152223
7. Mease PJ, Gladman DD, Collier DH, et al. Etanercept and methotrexate as monotherapy or in combination for psoriatic arthritis: primary results from a randomized, controlled phase III trial. *Arthritis Rheumatol* 2019;**71**:1112–24.
8. Wilsdon TD, Whittle SL, Thynne TR, et al. Methotrexate for psoriatic arthritis. *Cochrane, Database Syst Rev* 2019; 1: CD012722
9. Abu-Shakra M, Gladman DD, Thorne JC, et al. Longterm methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome. *J Rheumatol* 1995; **22**: 241–245.
10. Gupta AK, Grober JS, Hamilton TA, et al. Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol*. 1995 May;**22**(5):894-8.
11. Asiri A, Thavaneswaran A, Kalman-Lamb G, et al. The effectiveness of leflunomide in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Sep-Oct;**32**(5):728-31.
12. Nash P, Thaçi D, Behrens F, Falk F, Kaltwasser JP. Leflunomide improves psoriasis in patients with psoriatic arthritis: an in-depth analysis of data from the TOPAS study. *Dermatology*. 2006;**212**(3):238-49. doi: 10.1159/000091251

13. Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K, et al. Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Mar;65(3):464-70. doi: 10.1002/acr.21848.
-

S U M M A R Y

*Institute for Treatment and Rehabilitation "Niška Banja", Nis
Medical Faculty University of Nis*

EFFICACY OF DISEASE MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS IN PSORIATIC ARTHRITIS

Sonja Stojanovic

Conventional synthetic DMARDs (csDMARDs) are the first-line treatment for PsA, but there is conflicting data regarding their efficacy and scarce reports describing the duration of use (drug retention) of csDMARD in this population. Their position in treatment recommendations is a matter of growing debate due to the availability of alternative treatment options with higher levels of evidence. Methotrexate is still the first choice for the treatment of PSA, alternative therapeutic options are sulfasalazine or leflunomide.

Key words: Conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs

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

BIOLOŠKI LEKOVI I JAK INHIBITORI U LEČENJU PSORIJAZNOG ARTRITISA

Mirjana Zlatković Švenda

KRATAK SADRŽAJ: *Terapija psorijaznog artritisa (PsA) biološkim lekovima i inhibitorima janus kinaze (JAKi) sprovodi se nakon postavljanja kliničke dijagnoze aktivnog psorijaznog artritisa i prethodnog lečenja odgovarajućim lekovima prema preporukama Evropske Lige za borbu protiv reumatskih bolesti (EULAR).*

Pre započinjanja terapije PsA, kako konvencionalnim tako i biološkim lekovima, neophodno je utvrđivanje kliničkih manifestacija bolesti, na osnovu kojih se bolesnik svrstava u jednu od 4 kliničke kategorije: 1. poliartritis (više od 4 otečenih zglobova) sa ili bez daktilitisa 2. mono/oligoartritis 3. entezitis 4. pretežno aksijalna bolest.

U zavisnosti od kliničke kategorije, lečenje koje prethodi biološkoj terapiji sprovodi se konvencionalnim sintetskim bolest modifikujućim lekovima (csBML), gde spadaju Metotreksat, Leflunomid ili Sulfasalazin u slučaju 1. poliartritisa i 2. mono/oligoartritisa sa lošim prognostičkim faktorima. Nasuprot tome, prethodno lečenje nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL) i lokalnim inekcijama glikokortikoida sprovodi se kod 2. mono/oligoartritisa bez loših prognostičkih faktora, 3. entezitisa i 4. predominantno aksijalne bolesti. Takođe se kod mono/oligoartritisa bez loših prognostičkih faktora pokušava i lečenje sa csBML.

Ukoliko se terapijski cilj (remisija ili niska aktivnost bolesti) na primenu prethodne terapije ne dostigne, za sve kliničke kategorije uvode se biološki bolest modifikujući lekovi (bBML) ili target sintetski bolest modifikujući lekovi (tsBML) iz grupe JAK inhibitora ili inhibitora fosfodiesteraze 4- PDE4.

Koji će biološki lek biti primenjen zavisi od kliničke manifestacije bolesti, odnosno zahvata perifernog ili aksijalnog skeleta, te postoje dva osnovna modaliteta: 1. kod poliartritisa i mono/oligoartritisa i 2. kod entezitisa i pretežno aksijalnog zahvata. U prvom slučaju uvode se TNF-alfa inhibitori, IL 12/23 ili IL17 inhibitori ravnopravno kao prva linija lečenja, pri čemu se kod psorijaznog zahvata kože prednost daje TNF-alfa i IL 12/23 inhibitorima. U slučaju njihovog neuspeha ili neadekvatnosti mogu se dati JAK inhibitori odnosno PDE4 inhibitori. U drugom slučaju uvode se TNF-alfa inhibitori ili inhibitori IL17, pri čemu se kao prva linija preporučuju TNF-alfa inhibitori. U slučaju psorijaznog zahvata kože preporučuju se IL-17i. U slučaju neuspeha lečenja, preporučuje se drugi lek od predloženih lekova, pri čemu se preporučuje samo jedna zamena u okviru iste grupe.

Ključne reči: *psorijazni artritis, biološka terapija, biološki bolest modifikujući lekovi, TNF-alfa inhibitori, IL-17 inhibitori, IL 12/23 inhibitori, JAK inhibitori*

UVOD

Psorijazni artritis (PsA) je kao posebna bolest prepoznat 60-tih godina prošlog veka, kada je Verna Wright primetila da je povezanost između psorijaze i artritisa više značajna nego slučajna, i promovisala koncept da su seronegativne „varijante reumatoidnog artritisa“ (kako se do tada ova bolest nazivala) zapravo poseban entitet (1,2).

Prema definiciji koju su 1973. godine predložili *Moll i Wright*, psorijazni artritis postoji ako je prisutno zapaljenje zglobova (periferni artritis i/ili spondilitis) uz psorijazu i negativan test na reumatoidni faktor (RF) (3). Tokom vremena utvrđeno je da se promene na zglobovima koje se javljaju kod bolesnika sa psorijazom drugačije klinički ispoljavaju od reumatoidnog artritisa (4), što je dovelo do razvoja specifičnih klasifikacionih kriterijuma za psorijazni artritis: Bennett 1979, Gladman 1987, Vasey Espinosa 1984, Mc Gonagle 1999, Fournie 1999 (5).

Koncept seronegativnih spondiloartritisa (SpA) uveden od strane Evropske Studijske Grupe za Spondiloartritise (ESSG) 1991. godine uočava zajedničke karakteristike grupe bolesti, gde se svrstavaju ankilozirajući spondilitis, reaktivni artritis, artritis vezan za inflamatorne bolesti creva (Kronova bolest i ulcerozni kolitis), nediferentovani spondiloartritis i psorijazni artritis (6). ASAS grupa za spondiloartritise 2009. godine uočava heterogene kliničke manifestacije kod spondiloartritisa koje zahtevaju i poseban terapijski pristup, te ih u zavisnosti od predominantnih kliničkih karakteristika u vreme pregleda svrstava u aksijalne ili periferne spondiloartritise (7).

Međutim, specifične kliničke manifestacije PsA, od poliartrikularnog preko oligoartrikularnog do izolovano aksijalnog oblika, ipak izdvajaju ovu bolest kao poseban entitet, te se u skladu sa tim aktuelno za ovu bolest koriste i posebni CASPAR klasifikacioni kriterijumi iz 2008. godine (8), kao i specifične smernice za dijagnozu, indekse procene aktivnosti bolesti i konvencionalno lečenje, o čemu je bilo reči u prethodnim poglavljima.

LEČENJE PSORIJAZNOG ARTRITISA BIOLOŠKIM LEKOVIMA I INHIBITORIMA JANUS KINAZE

Lečenje se sprovodi nakon postavljanja kliničke dijagnoze aktivnog psorijaznog artritisa u skladu sa preporukama Evropske Lige za borbu protiv reumatskih bolesti (EULAR) (9).

Od ključnog značaja za započinjanje i održavanje terapije PsA kako konvencionalnim tako i biološkim i drugim lekovima je utvrđivanje kliničkih manifestacija bolesti, na osnovu čega je bolesnika moguće svrstati u jednu od 4 kliničke kategorije:

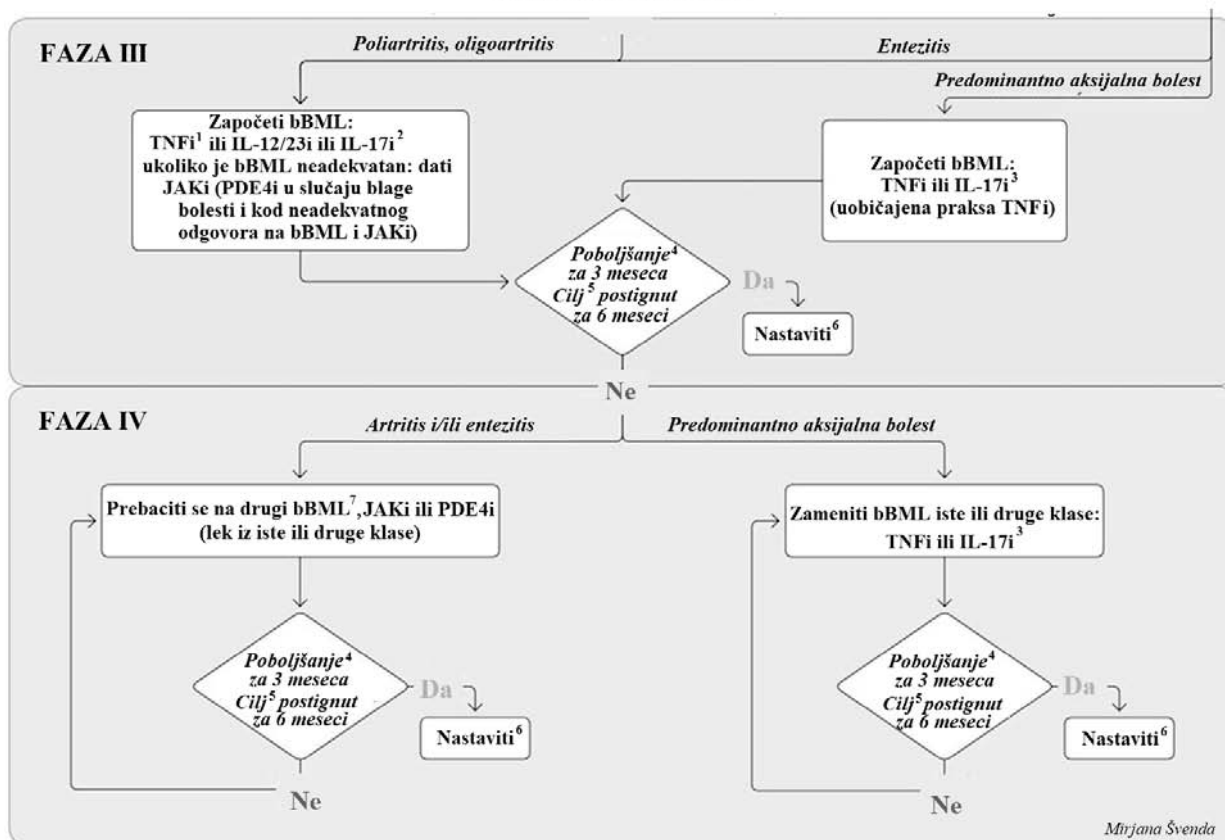
1. poliartritis (više od 4 otečenih zglobova) sa ili bez daktilitisa
2. mono/oligoartritis
3. entezitis
4. pretežno aksijalna bolest

Pre uvođenja biološke terapije, kod svake od nabrojanih kliničkih kategorija, sprovodi se odgovarajuće prethodno lečenje. Prethodno lečenje konvencionalnim sintetskim bolest modifikujućim lekovima (csBML)-Metotreksat, Leflunomid, Sulfasalazin sprovodi se u slučaju 1. poliartritisa i 2. mono/oligoartritisa sa lošim prognostičkim faktorima. U loše prognostičke faktore koji utiču na razvoj težeg oblika bolesti i ubrzane ateroskleroze spadaju: 5 ili više bolnih ili otečenih zglobova, radiografsko oštećenje zglobova, povišen nivo reaktanata akutne faze (vrednost iznad normale) i

daktilitis. Za razliku od toga, kod 2. mono/oligoartritisa bez loših prognostičkih faktora, 3. entezitisa i 4. predominantno aksijalne bolesti prethodno lečenje sprovodi se nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL) i lokalnim injekcijama glikokortikoida. Zatim se samo kod mono/oligoartritisa bez loših prognostičkih faktora pokušava i lečenje sa csBML.

Ukoliko se terapijski cilj (remisija ili niska aktivnost bolesti) na primenu prethodne terapije ne dostigne, za sve kliničke kategorije uvode se biološki bolest modifikujući lekovi (bBML), odnosno target sintetski bolest modifikujući lekovi (tsBML) - JAK inhibitori ili inhibitori fosfodiesteraze 4-PDE4 (Slika 1).

NEUSPEH U FAZI II



Gossec L, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:700-712

- ¹ Kod periferne bolesti uz TNF alfa inhibitor dodati Metotreksat
- ² Prednost u slučaju zahvata kože. U slučaju konkomitantne inflamatorne bolesti creva ili uveitisa, prednost imaju iTNF-alfa
- ³ Prednost kod zahvata kože. Kod inflamatorne bolesti creva ili uveitisa, prednost se daje anti TNF alfa lekovima
- ⁴ Poboljšanje znači najmanje 50% smanjenja aktivnosti bolesti
- ⁵ Cilj je remisija ili niska aktivnost bolesti (naročito kod dugotrajne bolesti) u skladu sa preporukama za terapiju treat to target
- ⁶ Razmotriti pažljivo smanjivanje doze u stabilnoj remisiji bolesti
- ⁷ Uključujući Abatacept

Slika 1. EULAR preporuke za lečenje psorijaznog artritisa biološkim i target sintetskim bolest modifikujućim lekovima

Posebno treba imati na umu da sekod poliartritisa i oligo/monoartritisa bolesnici prethodno leče csBML (Metotreksat, Sulfasalazin, Leflunomid) (pre uvođenja bBML ili tsBML), dok se u slučaju entezitisa i aksijalnog zahvata skeleta prethodno lečenje csBMLne sprovodi.

Vrsta primenjenog biološkog ili target sintetskog bolest modifikujućeg leka (bBML, tsBML) zavisiće od kliničkih manifestacija bolesti, pre svega od vrste zahvaćenog skeleta- periferni ili aksijalni, na osnovu čega postoje dva osnovna modaliteta lečenja:

1. U slučaju poliartritisa i mono/oligoartritisa uvode se bBML: TNF-alfa inhibitori (uz Metotreksat), IL 12/23 inhibitori ili IL-17 inhibitori. Svaki od navedenih lekova može se predložiti kao prva linija lečenja. Prednost TNF alfa inhibitorima se daje u slučaju postojanja artritisa i kod inflamatornih bolesti creva, a takođe i kod uveitisa. Prednost IL 12/23 inhibitorima daje se kod psorijaznih promena na koži i inflamatornih bolesti creva. IL 17 inhibitori imaju prednost kod psorijaznih promena na koži. Kao druga linija lečenja, u slučaju neuspeha bBML ili ako se oni iz nekog razloga ne mogu primeniti uvode se tsBML- JAK inhibitori ili PDE4 inhibitori

2. U slučaju entezitisa i zahvata aksijalnog skeleta uvode se bBML: TNF-alfa inhibitori (uz Metotreksat) ili IL-17 inhibitori, pri čemu se kao prva linija preporučuju TNF-alfa inhibitori

U poslednjoj fazi, ukoliko se terapijski cilj (remisija ili niska aktivnost bolesti) nijedostigao: 1. u slučaju poliartritisa i mono/oligoartritisa daje se drugi bBML ili tsBML, t.j. JAK inhibitor ili PDE4 inhibitor, gde se preporučuje samo jedna zamena u istoj grupi lekova. 2. Kod entezitisa i zahvata aksijalnog skeleta preporučuje se drugi bBML: TNF-alfa inhibitor ili IL-17 inhibitor. Po postizanju stabilne remisije bolesti, razmotriti postepeno smanjivanje doze leka.

PRILOG: EULAR PREPORUKE ZA LEČENJE PSORIJAZNOG ARTRITISA (2020)

Preporuka 6: Kod pacijenata sa perifernim artritisom i neadekvatnim odgovorom na najmanje jedan csBML treba započeti terapiju bBML; kada postoji relevantna zahvaćenost kože, može se dati prednost IL-17 inhibitoru ili IL-12/23 inhibitoru.

Preporuka 7: Kod pacijenata sa perifernim artritisom i neadekvatnim odgovorom na najmanje jedan csBML i najmanje jedan bBML, ili kada bBML nije odgovarajući, može se razmotriti JAK inhibitor.

Preporuka 8: Kod pacijenata sa blagom bolešću i neadekvatnim odgovorom na najmanje jedan csBML, kod kojih ni bBML ni JAK inhibitor nije odgovarajući, može se razmotriti PDE4 inhibitor.

Preporuka 9: Kod pacijenata sa nedvosmislenim entezitisom i nedovoljnim odgovorom na NSAIL i/ili lokalne injekcije glukokortikoida, treba razmotriti terapiju bBML.

Preporuka 10: Kod pacijenata sa pretežno aksijalnom bolešću koja je aktivna i nema dovoljan odgovor na NSAIL, treba razmotriti terapiju bBML, koji je prema dosadašnjoj praksi TNF inhibitor; kada postoji relevantna zahvaćenost kože, IL-17 inhibitor može biti pogodniji

Preporuka 11: Kod pacijenata koji ne reaguju adekvatno na bBML ili su netolerantni na njega, treba razmotriti prelazak na drugi bBML ili tsBML, preporučuje se jedna promena u okviru iste klase lekova.

Preporuka 12: Kod pacijenata u trajnoj remisiji, može se razmotriti oprezno smanjenje doze BML.

Preuzeto od: Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, *et al.* EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann RheumDis* 2020;**79**:700-712.

SKRAĆENICE:

csBML, konvencionalni sintetski bolest modifikujući lekovi, tradicionalni lekovi:

Methotrexate, Sulfasalazine, Leflunomide, Hydroxychloroquine, Chloroquine

tsBML, target sintetski bolest modifikujući lekovi: JAK inhibitori, PDE4 inhibitori

bBML, biološki bolest modifikujući lekovi: TNF alfa inhibitori, IL-17i, IL12/23i

TNF-alfa i, inhibitori tumor necrosis factor alfa: Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab pegol

IL-17i, inhibitori interleukina 17: Secukinumab, Ixekizumab

IL-12/23i, inhibitori interleukina 12/23: Ustekinumab

IL-23i, inhibitori interleukina 23: Guselkumab

JAKi, inhibitori janus kinaze: Tofacitinib

PDE4i, inhibitori fosfodiesteraze 4: Apremilast

NAPOMENA: EULAR preporuke za lečenje psorijaznog artritisa koje je prevela Radna grupa za spondiloartritise mogu se naći na sajtu Udruženja reumatologa Srbije, www.ures.org.rs

LITERATURA

1. Zlatkovic-Svenda M, et al. Psoratic arthritis classification criteria: Moll and Wright, ESSG and CASPAR - a comparative study. *Acta Reumatol Port.* 2013;38(3):172-178.
2. Wright V. Psoriatic arthritis: a comparative study of rheumatoid arthritis and arthritis associated with psoriasis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1961; 20,123.
3. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3:55-78.
4. Helliwell PS, Porter G, Taylor WJ, for The CASPAR Study Group. Polyarticular psoriatic arthritis is more like oligoarticular psoriatic arthritis, than rheumatoid arthritis *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(1): 113-117.
5. Zlatkovic-Svenda M, Kerimovic-Morina Dj, Stojanovic R. Clinical evaluation and comparison of the general ESSG and separate Moll and Wright criteria for psoriatic arthritis. *Acta rheum Belgrad* 2008;38(1-2):5-11.
6. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A et al, and the European Spondylarthropathy Study Group. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-1227.
7. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of Spondylo-Arthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis: validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-783.
8. Zlatkovic-Svenda M, Kerimovic-Morina D, Stojanovic R. Psoriatic arthritis criteria evaluation: CASPAR and Modified CASPAR. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(5):899-900.
9. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann RheumDis* 2020;79:700-712

SUMMARY

Medical Faculty University of Belgrade

Institute of Rheumatology, Belgrade

TREATMENT OF PSORITIC ARTHRITIS WITH BIOLOGICS AND JAK INHIBITORS

Mirjana Zlatković Švenda

Treatment of psoriatic arthritis (PsA) with biological drugs and janus kinase inhibitors (JAKi) is carried out after establishing a clinical diagnosis of active psoriatic arthritis and prior therapy by using appropriate drugs according to the European League Against Rheumatic Diseases (EULAR) recommendations.

Before starting PsA therapy, both with conventional and biological drugs, it is necessary to determine the clinical manifestations of the disease, based on which the patient is classified into one of 4 clinical categories: 1. polyarthritis (more than 4 swollen joints) with or without dactylitis 2. mono/oligoarthritis 3. enthesitis 4. predominantly axial disease.

Depending on the clinical category, treatment prior to biological therapy is carried out with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs), which include Methotrexate, Leflunomide or Sulfasalazine in the case of 1. polyarthritis and 2. mono/oligoarthritis with poor prognostic factors. In contrast, pretreatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and local glucocorticoid injections is performed in 2. mono/oligoarthritis without poor prognostic factors, 3. enthesitis, and 4. predominantly axial disease. Treatment with csBML is also advised in mono/oligoarthritis without poor prognostic factors.

If the therapeutic goal (remission or low disease activity) is not achieved, biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) or target synthetic disease-modifying drugs (tsDMARDs), e.g. JAK inhibitors or phosphodiesterase 4-PDE4 inhibitors are introduced for all clinical categories.

Which biological drug will be applied depends on the clinical manifestation of the disease, i.e. involvement of the peripheral or axial skeleton, and there are two basic modalities, in: 1. polyarthritis and mono/oligoarthritis and 2. enthesitis and predominantly axial involvement. In the first case, TNF-alpha inhibitors, IL 12/23 or IL17 inhibitors are introduced equally as the first line treatment, whereby TNF-alpha and IL 12/23 inhibitors are preferred in the case of psoriatic skin involvement. In case of their failure or inadequacy, JAK inhibitors or PDE4 inhibitors can be given. In the second case, TNF-alpha inhibitors or IL17 inhibitors are introduced, whereby TNF-alpha inhibitors are recommended as the first line. In the case of psoriatic skin involvement, IL-17i is recommended. In case of treatment failure, application of another proposed drug is recommended, whereas only one drug within the same group should be used.

Key words: psoriatic arthritis, biological therapy, biological disease-modifying antirheumatic drugs, TNF-alpha inhibitors, IL-17 inhibitors, IL 12/23 inhibitors, JAK inhibitors

*Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu
Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Novi Sad*

FIZIKALNA TERAPIJA U PSORIJAZNOM ARTRITISU

Jelena Zvekić-Svorcan

KRATAK SADRŽAJ: *Psorijazni artritis (PsA) je složena inflamatorna bolest sa heterogenim kliničkim karakteristikama koja je obično praćena komorbiditetima koji ugrožavaju uspeh lečenja i ishod bolesti. Iako je cilj lečenja postizanje remisije bolesti ili značajno smanjenje njene aktivnosti, da li je to moguće zavisiće od stanja pojedinca. Bez obzira na preduzete farmakološke mere, potrebe pacijenata možda neće biti zadovoljene. Kako sedentarni način života i fizička neaktivnost mogu biti važni nezavisni faktori rizika koji predisponiraju pacijente sa PsA na loše zdravstvene ishode, često se preporučuju nefarmakološki modaliteti lečenja (fizikalna terapija) bez obzira na njihov status farmakološkog lečenja. Ne postoje dokazi koji podržavaju veće prednosti nekih oblika fizikalne terapije u odnosu na druge u lečenju perifernog ili aksijalnog tipa PsA. Stoga, akcenat treba staviti na redovnu fizičku aktivnost koja je usklađena sa sposobnošću pacijenta, uzimajući u obzir komorbiditete koji su obično povezani sa PsA. Pored toga, pacijente sa PsA treba edukovati i savetovati o hroničnoj prirodi psorijaznog artritisa i važnosti nefarmakoloških mera, uključujući vežbanje, gubitak telesne mase, fizikalnu terapiju i radnu terapiju, za poboljšanje kvaliteta njihovog života.*

Ključne reči: *fizikalna terapija, nefarmakološko lečenje, psorijazni artritis*

UVOD

Psorijazni artritis (PsA) je složena inflamatorna bolest sa heterogenim kliničkim karakteristikama. Dijagnoza se najčešće postavlja identifikacijom inflamatornih muskuloskeletnih karakteristika u zglobovima, entezama ili kičmenom stubu u prisustvu psorijaze kože i/ili noktiju i u uobičajenom odsustvu reumatoidnog faktora (RF) i antitela na ciklični citrulinisani peptid (anti-CCP) (1). Odložena dijagnoza može dovesti do progresivnog oštećenja zglobova i invalidnosti, Stoga ključne kliničke karakteristike PsA treba da budu na vreme prepoznate kako bi se olakšala rana dijagnoza. Pored procene i identifikacije promena na koži i noktima koje se javljaju kod oko 85% onih sa mišićno-skeletnim manifestacijama, akcenat treba staviti na periferne, aksijalne manifestacije kao i periartikularne manifestacije uključujući daktilitise i entezitise (2).

Kašnjenje od 6 meseci u dijagnozi PsA je povezano sa lošijim radiografskim i funkcionalnim ishodom (3). Prema tome, rana dijagnoza i adekvatna terapija su ključne za odlaganje strukturalnog oštećenja kostiju i zglobova, kao poboljšanje kvaliteta života pacijenata (4,5). PsA prate i komorbiditeti koji pogoršavaju lečenje i ishod bolesti. Meta analizom je opservirano 39 studija koje su obuhvatile preko 152000 pacijenata sa PsA, gde su uočeni najčešći komorbiditeti: hipertenzija (34%-zbirna prevalencija), metabolički sindrom (29%), gojaznost (27%), hiperlipidemija (24%) i kardiovaskularna oboljenja (19%) (6). Kaine J i sar. (2019) su prijavili u svojoj studiji 20-30% veću incidenciju kardiovaskularnih komorbiditeta (koronarne, periferne ili cerebrovaskularne bolesti) u PsA, 44-67% veću incidenciju komorbiditeta mentalnog zdravlja i preko dva puta veću incidenciju bolesti jetre (7). Uspeh

lečenja je svakako u postizanju remisije ili niske aktivnosti bolesti, ali se u obzir mora uzeti i oceana bolesnika, koliko su se u lečenju postigli ciljevi i tu se često javljaju nezadovoljene potrebe bolesnika (zamor, bol, jutarnja ukočenost zglobova, poremećaj spavanja, seksualna disfunkcija, depresija, anksioznost, socijalna i radna nesposobnost) (8). U cilju povećanja efekta lečenja, pored farmakološkog vida lečenja neophodno je uključiti i vežbe i kognitivno-bihevioralnu terapiju (9).

FIZIKALNA TERAPIJA U LEČENJU PsA

Cilj lečenja kod PsA je remisija ili niska aktivnost bolesti što se postiže uvođenjem raznih farmakoloških modaliteta, ali nezadovoljene potrebe pacijenata i dalje postoje. Radi savlađivanja ovog problema, fizikalna terapija i rehabilitacija mogu da pruže dodatnu korist u smislu smanjenja aktivnosti bolesti i poboljšanja funkcije muskuloskeletnog sistema. Do sada je veliki broj studija procenio ulogu fizikalne terapije i fizičke aktivnosti u drugim oblicima hroničnog infalamatornog artritisa, kao što su aksijalni spondiloarthritis i reumatoidni arthritis, a još uvek nedostaju dokazi o njihovom uticaju na bolesnike sa PsA (10).

O važnosti fizičke aktivnosti na zdravlje raspravlja se još od drevnih civilizacija i još je Hipokrat oko 400.godine pre nove ere isticao važnost fizičke aktivnosti. Ipak, sve do 1950-ih je u reumatologiji preovladavalo suprotno gledište tj. preporučivalo se mirovanje u krevetu i imobilizacija kao deo lečenja, dok je fizičko vežbanje bilo zabranjeno prvenstveno zbog straha da bi moglo da pogorša aktivnost bolesti (11). Nekada se smatralo da vežbanje ima štetan efekat na bol i funkciju zglobova kod osoba sa reumatskim bolestima, međutim glavna međunarodna reumatološka tela sada preporučuju višestruke oblike vežbanja kao deo nefarmakološkog lečenja kako osteoartritis, tako i zapaljenskih reumatskih bolesti (12).

Sedentarno ponašanje i fizička neaktivnost mogu biti dva nezavisna faktora rizika koji predisponiraju loše zdravstvene ishode (11,13). Broj koraka po danu su često korišćena metrika za procenu fizičke aktivnosti, a popularna preporuka je 10.000 koraka/dan, a prediktor sedentarne klasifikacije je <5000 koraka/dan (14). Štaviše 7000 koraka/dan može biti ekvivalentno 150 minuta fizičke aktivnosti nedeljno u odsustvu kratkog perioda intenzivne aktivnosti određene vrste (15). Pacijenti koji imaju umeren do težak oblik psorijaze su više sedentarni od opšte populacije. Pored pozitivnog efekta koje pruža vežbanje za osnovnu bolest, vežbanje se koristi za smanjenje telesne mase koja može da pogorša psorijadni arthritis posebno kod osoba sa prekomernom telesnom masom (13).

Bez obzira na status farmakološkog lečenja, za pacijente sa aktivnim PsA, često se preporučuju nefarmakološki modaliteti lečenja. Prema American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation (ACR/NPF) smernicama iz 2018 godine, navode se sa malim uticajem vežbe: tai či, joga, plivanje; fizikalna i radna terapiju, terapija masažom i akupunktura (5).

Fizikalna terapija kod PsA: zahvaćenost kože - smatra se da je kod 31-88% bolesnika stress okidač za pojavu psorijaze. Nekoliko kontrolisanih studija je pokazalo da su relaksacija, hipnoza, biofeedback i terapije upravljanja bihevioralnim i kognitivnim stresom ekikasni u lečenju psorijaze (10,16). Gojaznost je poznat faktor rizika za psorijazu, a postoji korelacija između indeksa telesne mase i proširenosti psorijaze (10,17). U studiji Alotaibi HA (2018) pokazalo se da kontrola telesne mase poboljšava opšte zdravlje pacijenata, smanjuje oksidativne stresove i pozitivno utiče na smanjenje zahvaćenosti i smanjenje težine psorijaze (10,18). Naldi L i sar (2014) su u studiji pokazali da 20-nedeljna dijetetska intervencija povezana sa povećanim fizičkim vežbama je smanjila težinu psorijaze kod sistemski lečenih pacijenata sa prekomernom telesnom masom ili gojaznošću (19).

Fizikalna terapija kod PsA: periferni arthritis, daktilitis, aksijalna zahvaćenost, funkcija i kvalitet života. Većina pacijenata sa PsA ima zahvaćene periferne zglobove što dovodi do ograničene pokret-

ljivosti, smanjene zglobove funkcije i lošijeg kvaliteta života. I pored najsavremenije farmakološke terapije ima pacijenata sa PsA kod kojih napreduje oštećenje zglobova, ograničava funkciju istih i smanjuje kvalitet života, a u tom slučaju svakako fizikalna terapija ima svoju ulogu (20). Krioterapija može biti korisna kao modalitet fizikalne terapije za lečenje bolova i otoka zglobova u fazi akutne upale. U eksperimentalnoj studiji Sasaki R i sar. (2021) je korišćen kao model artritisa zglob kolena pacova, a došlo se do zaključka da je krioterapija ublažila inflamatorni bol kroz smanjenje sinovijalne proliferacije i centralne senzibilizacije. Pored toga, efekti krioterapije ispod 10°C se primećuju nezavisno od primenjene temperature. Stoga je potrebna translaciona studija na ljudima kako bi se odredila efikasna temperatura krioterapije za inflamaciju i bol (21). Nema dostupne literature koje ukazuju na značaj primena ortoza kod PsA. Udlage/ortoze se često preporučuju kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom u cilju smanjenja bolova, smanjenja otoka i/ili sprečavanje deformiteta. Ove ortoze uključuju udloge za ruke za odmor, oslonce za zglobove, udloge za prste i specijalne cipele i umetke za cipele (22). Nedavne EULAR smernice uključuju preporuke za fizičku aktivnost za osobe sa inflamatornim artritisom, uključujući PsA. Opšte preporuke za fizičku aktivnost obuhvataju četiri domena: 1. Kardiorespiratornu kondiciju, 2. Snagu mišića, 3. Fleksibilnost i 4. Neuromotorne performanse (23). Kanadsko udruženje za spondilitise za bolesnike sa PsA preporučuje aerobne vežbe u trajanju ≥ 150 minuta umerenog intenziteta/nedeljno, vežbe za jačanje mišića, vežbe istezanja, primenu toplote ili hladnoće i kineziterapiju (24). Roger-Silva i sar (2018) su sprovedli prvu studiju programa vežbi sa otporom kod pacijenata sa PsA. Vežbe su bile podeljene u tri seta po 12 ponavljanja za svaku mišićnu grupu i izvodile su se dva puta nedeljno tokom 12 nedelja sa intenzitetom od 60% od jednog maksimalnog ponavljanja, a interval odmora između vežbi je bio 1-2 min. Studija je pokazala da su vežbe otpora efikasne u poboljšanju funkcionalnog stanja kod zahvatanja aksijalnog skeletal (25). Hidroterapija kod bolesnika sa PsA utiče na fizičku funkciju, energiju, san kognitivne funkcije (26), a evidentirani su i korisni efekti balneoterapije (27). Daktilitis koji se javlja kod 30-50% pacijenata sa PsA je marker težine bolesti za PsA, nezavisni prediktor kardiovaskularnog morbiditeta i narušava motoričke funkcije – postoji mali broj dokaza za lečenje fizikalnim modalitetima zbog odsustva randomizovanih kontrolisanih studija (28).

Fizikalna terapija kod PsA: enthesitis. Entezitis može biti prisutan kod 35-50% kod bolesnika sa PsA. Do danas, nema visokokvalitetne studije koja je analizirala efekat fizikalne terapije na entezitise (29). Za lečenje plantarnog fasciitisa se pokazala kao dobra metoda ekstrakorporalnim pulsanim talasima. Mehanizam delovanja ove terapije se zasniva na oslobađanju faktora rasta povezanih sa angigenezom u ciljnom tkivu (30). Poznat je biostimulativni efekat lasera male snage koji se zasniva u njegovom antizapaljenskom, analgetičkom i antiedematoznom dejstvu na tkiva (31).

Tabela. Predlog fizikalne terapije, vežbanja i rehabilitacije kod pacijenata sa psorijaznim artritisom (10)

Periferna zahvaćenost	Aksijalna zahvaćenost
Opšta kondicija	Opšta kondicija
Kardiorespiratorne vežbe	Kardiorespiratorne vežbe
Vežbe za jačanje mišića	Vežbe za jačanje mišića
Neuromotorne performanse	Neuromotorne performanse
Fizikalna terapija	Fizikalna terapija
Radna terapija i edukacija	Radna terapija i edukacija
Balneoterapija i hidroterapija	Vežbe posture
	Vežbe disanja
	Balneoterapija i hidroterapija

Malo je dokaza o uticaju fizičke aktivnosti na PsA. Evidentne su preporuke EULAR-a iz 2021. godine koje savetuju ljude sa reumatskim muskuloskeletnim bolestima sa sprovode dovoljno vežbi i da održavaju adekvatnu telesnu masu s obzirom na povezanost veće težine i loših ishoda bolesti (32).

Radna terapija daje veliki doprinos u lečenju pacijenata sa reumatskim bolestima. Vršiti se analiza aktivnosti, edukacija pacijenata o alternativnim načinima obavljanja nekih aktivnosti i olakšavanja rešavanja problema. Krajnji cilj je da se pomogne pacijentu da stekne veštine za postizanje maksimalnog nivoa funkcije u okviru posla koji obavlja i u svakodnevnim životnim aktivnostima.(33).

Noviji vid sprovođenja rehabilitacije je telerehabilitacija. Najčešće se koristi mobilni telefon sa dostupnim aplikacijama, internet, veb stranice, video zapisi, interaktivne igre, specijalizovane platform (video-konferencije) (34,35).

ZAKLJUČAK

Bolesnike koji boluju od PsA treba edukovati i savetovati u vezi sa hroničnom prirodom psorijskog artritisa i važnosti i nefarmakoloških mera, uključujući vežbanje, prestanak pušenja, gubitak telesne mase uz sprovođenje fizikalne terapije i radne terapije, a sve u cilju poboljšanja kvaliteta života. Algoritmi fizikalne terapije kod PsA se nalaze samo kao predlozi u pojedinačnim radovima i razlikuju se od ustanove do ustanove. Trenutni trend je obnavljanje znanja o modalitetima lečenja zbog napretka tehnoloških mogućnosti medicinske opreme. Adaptirana fizička aktivnost treba da je sastavni princip lečenja bolesnika sa PsA.

LITERATURA

1. FitzGerald O, Ogdie A, Chandran V, Coates LC, Kavanaugh A, Tillett W, et al. Psoriatic arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;12;7(1):59.
2. Kishimoto M, Deshpande GA, Fukuoka K, Kawakami T, Ikegaya N, Kawashima S, et al. Clinical features of psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35(2):101670.
3. Haroon M, Gallagher P, Fitzgerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1045-50.
4. Gladman DD, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ. Do patients with psoriatic arthritis who present early fare better than those presenting later in the disease? *Ann Rheum Dis*. 2011;70(12):2152-4.
5. Overcash MD, Chillura C, Fender SP, Ewald MK, McDowell McNair A, Nye M. Psoriatic arthritis: the role of the nonphysician clinician in the diagnosis and treatment of patients with psoriasis. *Drugs Ther Perspect*. 2021;37:162-74.
6. Gupta S, Syrimi Z, Hughes DM, Zhao SS. Comorbidities in psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2021;41(2):275-84.
7. Kaine J, Song X, Kim G, Hur P, Palmer JB. Higher incidence rates of comorbidities in patients with psoriatic arthritis compared with the general population using U.S. administrative claims data. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019;25(1):122-32.
8. Bošković K. Nezadovoljene potrebe u tretmanu hroničnih artritisa. *Acta Rheum Belgrad*. 2021;51(1):45-51.
9. Zvekić-Svorcan J, Bošković K, Janković T. Zamor u hroničnim artritisa. *Acta Rheum Belgrad*. 2021;51(1):53-9.

10. Perrotta FM, Scriffignano S, Benfaremo D, Ronga M, Luchetti MM, Lubrano E. New insights in physical therapy and rehabilitation in psoriatic arthritis: a review. *Rheumatol Ther.* 2021;8(2):639-49.
11. Pinto AJ, Roschel H, de Sá Pinto AL, Lima FR, Pereira RMR, Silva CA, et al. Physical inactivity and sedentary behavior: overlooked risk factors in autoimmune rheumatic diseases? *Autoimmun Rev.* 2017;16(7):667-74.
12. Fallon K. The role of exercise in management of rheumatological disease. *Aust J Gen Pract.* 2021;50(5):271-4.
13. Yeroushalmi S, Hakimi M, Chung M, Bartholomew E, Bhutani T, Liao W. Psoriasis and exercise: a review. *Psoriasis (Auckl).* 2022;12:189-97.
14. Sisson SB, Camhi SM, Tudor-Locke C, Johnson WD, Katzmarzyk PT. Characteristics of step-defined physical activity categories in U. S. adults. *Am J Health Promot.* 2012;26(3):152-9.
15. Tudor-Locke C, Leonardi C, Johnson WD, Katzmarzyk PT, Church TS. Accelerometer steps/day translation of moderate-to-vigorous activity. *Prev Med.* 2011;53(1-2):31-3.
16. Rousset L, Halioua B. Stress and psoriasis. *Int J Dermatol.* 2018;57(10):1165-72.
17. Murray ML, Bergstresser PR, Adams-Huet B, Cohen JB. Relationship of psoriasis severity to obesity using same-gender siblings as controls for obesity. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(2):140-4.
18. Alotaibi HA. Effects of weight loss on psoriasis: a review of clinical trials. *Cureus.* 2018;10(10):e3491.
19. Naldi L, Conti A, Cazzaniga S, Patrizi A, Pazzaglia M, Lanzoni A, et al. Diet and physical exercise in psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2014;170(3):634-42.
20. Mahmood F, Coates LC, Helliwell PS. Current concepts and unmet needs in psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2018;37(2):297-305.
21. Sasaki R, Sakamoto J, Kondo Y, Oga S, Takeshita I, Honda Y, et al. Effects of cryotherapy applied at different temperatures on inflammatory pain during the acute phase of arthritis in rats. *Phys Ther.* 2021;101(2):pzaa211.
22. Egan M, Brosseau L, Farmer MK, Ouimet MA, Rees S, Weels G, et al. Splints and Orthoses for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2003;89(1):CD004018.
23. Rausch Osthoff AK, Niedermann K, Braun J, Adams J, Brodin N, Dagfinrud H, Duruoz T, et al. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(9):1251-60.
24. Canadian Spondylitis Association [Internet]. Spondylitis. 2022 [cited 2022 Jun 23]. Available from: <https://spondylitis.ca/wp-content/uploads/2018/10/2018-PSA>.
25. Roger-Silva D, Natour J, Moreira E, Jennings F. A resistance exercise program improves functional capacity of patients with psoriatic arthritis: a randomized controlled trial. *Clin Rheumatol.* 2018;37(2):389-95.
26. Lindqvist M, Gard G. Hydrotherapy treatment for patients with psoriatic arthritis – a qualitative study. *Open J Ther Rehabil.* 2013;1(2):22-30.
27. Cozzi F, Ciprian L, Carrara M, Galozzi P, Zanatta E, Scanuet A, et al. Balneotherapy in chronic inflammatory rheumatic diseases – a narrative review. *Int J Biometeorol.* 2018;62(12):2065-71.
28. Carriero A, Lubrano E, Picerno V, Padula AA, D'Angelo S. Corticosteroid injection treatment for dactylitis in psoriatic arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021;13:1759720X211041864.
29. Gracey E, Burssens A, Cambré I, Schett G, Lories R, McInneset IB, et al. Tendon and ligament mechanical loading in the pathogenesis of inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(4):193-207.

30. Ordahan B, Türkoğlu G, Karahan AY, Akkurt HE. Extracorporeal shockwave therapy versus kinesiology taping in the management of plantar fasciitis: a randomized clinical trial. *Arch Rheumatol*. 2017;32(3):227-33.
31. Harjacek M, Kelava T, Lamot L. The therapeutic value of low-energy laser (LLLT) for enthesitis in children with juvenile spondyloarthropathies. *Pediatr Rheumatol*. 2008;6:P64.
32. Gwinnutt JM, Wieczorek M, Cavalli G, Balanescu A, Bischoff-Ferrari HA, Boonen A, et al. Effects of physical exercise and body weight on disease-specific outcomes of people with rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs): systematic reviews and meta-analyses informing the 2021 EULAR recommendations for lifestyle improvements in people with RMDs. *RMD Open*. 2022;8(1):e002168.
33. Prior Y, Amanna EA, Bodell SJ, Hammond A. A qualitative evaluation of occupational therapy-led work rehabilitation for people with inflammatory arthritis: Perspectives of therapists and their line managers. *Br J Occup Ther*. 2015;78(8):467-474.
34. Seron P, Oliveros MJ, Gutierrez-Arias R, Fuentes-Aspe R, Torres-Castro RC, Merino-Osorio C, et al. Effectiveness of telerehabilitation in physical therapy: a rapid overview. *Phys Ther*. 2021;101(6):pzab053.
35. Jansson MM, Rantala A, Miettunen J, Puhto AP, Pikkarainen M. The effects and safety of tele-rehabilitation in patients with lower-limb joint replacement: a systematic review and narrative synthesis. *J Telemed Telecare*. 2022;28(2):96-114.

S U M M A R Y

Medical faculty University of Novi Sad, Special Hospital for Rheumatic Diseases Novi Sad

PHYSICAL THERAPY IN PSORIATIC ARTHRITIS

Jelena Zvekić-Svorcan

Abstract: Psoriatic arthritis (PsA) is a complex inflammatory disease with heterogeneous clinical characteristics that is typically accompanied by comorbidities that compromise the treatment success and disease outcome. Although the treatment goal is achieving disease remission or markedly reducing its activity, whether this is attainable will depend on individual patient's condition. Irrespective of the pharmacological measures undertaken, patient needs may not be met. As sedentary lifestyle and physical inactivity may be important independent risk factors that predispose patients with PsA to poor health outcomes, non-pharmacological treatment modalities (i.e. physical therapy) are often recommended regardless of their pharmacological treatment status. There is no evidence supporting greater benefits of some forms of physical therapy relative to others in the treatment of peripheral or axial type PsA. Therefore, the emphasis should be placed on regular physical activity that is aligned with the patient's ability, while taking into account the comorbidities commonly associated with PsA. In addition, PsA patients should be educated and counseled regarding the chronic nature of psoriatic arthritis and the importance of non-pharmacological measures, including exercise, weight loss, physical therapy and occupational therapy, for improving their quality of life.

Keywords: physical therapy, non-pharmacological treatment, psoriatic arthritis

PRIKAZ SLUČAJA

S - US 01.

PSORIJAZNI ARTRITIS SA RECIDIVANTNIM SKLERITISOM I ANTITELIMA NA CITRULISANE PEPTIDE (ACPA), ILI SEROPOZITIVNI REUMATOIDNI ARTRITIS SA PSORIJAZOM

Sanja Vitorović¹, Olivera Stanković¹, Predrag Ostojić^{1,2}

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

Uvod: ACPA antitela, koja su specifična za reumatoidni artritis (RA), mogu da budu prisutna kod 5.3% bolesnika sa psorijaznim artritisom (PsA) i udružena su sa razvojem erozivnih promena¹. Skleritis je vanzglobna manifestacija, koja se takođe vezuje RA, ali može da se javi i kod 6.3% bolesnika sa PsA². Nasuprot tome, artritis distalnih interfalangealnih zglobova (DIP) je često prisutan u PsA, naročito kod bolesnika sa promenama na noktima, ali može da se nađe i kod oko 2% bolesnika sa RA³.

Cilj rada: Prikazujemo bolesnicu sa psorijazom, distrofičnim promenama na noktima, entezi-
tisom na petnim kostima, erozivnim poliartritisom uz zahvatanje DIP zglobova šaka, pozitivnim RF
i ACPA antitelima i recidivantnim skleritisom, kao vanzglobnom manifestacijom bolesti.

Prikaz slučaja: Bolesnica D.L., stara 52 godine iz Kraljeva, se od 1999. godine leči od psorijaze sa zahvatanjem kože i noktiju. Decembra 2016. godine počinje da se javlja recidivantni skleritis i episkleritis. Konsultovan reumatolog koji ne potvrđuje postojanje zapaljenske reumatske bolesti u tom trenutku (RF + 51 IU/ml, ANA + 1/80 mrljast tip IF). Od strane oftalmologa predložena terapija glukokortikoidima i metotreksatom (MTX) 10mg/nedeljno. Lečenje MTX je obustavljeno februara 2017. godine zbog trombocitopenije (Tr <50). Ispitivana je od strane hematologa, učinjena sternalna punkcija i isključeno hematološko oboljenje. Lečenje nastavljeno Pronisonom 1mg/kg telesne težine, sa postepenim smanjivanjem doze. Avgusta 2019. godine bolesnica se hospitalizuje u Institutu za reumatologiju kada je postavljena dijagnoza seropozitivnog RA, na osnovu simetričnog poliartritisa, pozitivnog RF 50 IU/ml i ACPA 104.2 IU/ml, te nalaza erozija na glavicama pete metatarzalne kosti obostrano ultrazvučnim i radiografskim pregledom. Međutim, zbog zahtvatanja DIP zglobova šaka zapaljenjem i entezi-
tisom na petnim kostima zaključeno je da ima elemenata i za psorijazni artritis. HLA tipizacijom nađeno prisustvo B13 i B18 alela (udruženi sa psorijazom), dok je B27 alel bio odsutan. ANA su bila graničnog titra 1/80 (uz negativna anti-DNA, anti-Sm, anti-Ro, anti-LA, antikardiolipinska antitela i lupus antikoagulans). Lečenje pokušano ponovo sa MTX 15mg nedeljno, međutim zbog trombocitopenije, metotreksat ubrzo biva zamenjen leflunomidom 20 mg dnevno. Kako su zglobne tegobe, očne manifestacije i psorijaza i dalje bile aktivne, bolesnici je oktobra 2021. godine započeta terapija adalimumabom 40mg na drugu nedelju. Januara 2022. godine prekida se terapija leflunomidom i adalimumabom zbog COVID-a, koji se komplikovao teskom trombocitopenijom (Tr 24). Marta 2022. godine hematološki konzilijum na osnovu nalaza mijelograma zaključuje da je trombocitopenija sekundarna u okviru RA i povećava dozu glukokortikoida na 1mg/kg prednizona dnevno, sa smanjivanjem doze. Po normalizaciji broja trombocita u junu 2022. godine se u terapiju ponovo uvodi adalimumab.

Zaključak: Bolesnica sa psorijazom, distrofičnim promenama na noktima i recidivantnim skleritisom, počela da razvija simetričan poliartritis uz zahvatanje DIP zglobova šaka, sa erozijama na glavicama pete metatarzalne kosti i entezitisom na petama, u prisustvu RF i ACPA antitela u niskom titru. Diferencijalno dijagnostički razmatra se mogućnost psorijaznog artritisa sa recidivantnim skleritiom i pozitivnim ACPA antitelima vs. seropozitivni reumatoidni artritis sa psorijazom.

Reference

1. Behrens F, Koehm M, Taçi D i sar. Anti-citrullinated protein antibodies are linked to erosive disease in an observational study of patients with psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Oct;55(10):1791-5
2. Lambert JR, Wright V. Eye inflammation in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1976; 35: 354
3. Mizuuchi T, Sawada T, Nishiyama S i sar. Distal Interphalangeal Joint Involvement May Be Associated with Disease Activity and Affected Joint Distribution in Rheumatoid Arthritis. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 1405. <https://doi.org/10.3390/jcm11051405>

**PLENARNA
PREDAVANJA (PL)**

PL 03.¹Klinika za alergologiju i imunologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije²Klinika za dermatovenerologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije³Klinika za nefrologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije⁴Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet**KAKAV JE ZNAČAJ ANCA KOD PACIJENATA SA SLE?**Branka Bonači-Nikolić^{1,4}, B. Lekić^{2,4}, M. Nikolić^{2,4}, J. Lalošević^{2,4},
B. Stojimirović^{3,4}, M. Gajić-Veljić^{2,4}

Ciljevi: Proceniti klinički značaj specifičnosti, koncentracije i aviditeta antineutrofilnih citoplazmatskih antitela (ANCA) kod sistemskog lupusa eritematozusa (SLE). Do sada nije ispitivan aviditet ANCA kod SLE.

Metode: Koncentracija (ELISA) i aviditet (ELISA) mijeloperoksidaze (MPO-), proteinaze 3 (PR3-), laktoferina (LF-), katepsina G, elastaze (EL-) i baktericidnog proteina koji povećava propusnost (BPI)-ANCA ispitivana je kod 142 bolesnika obolelih od SLE. Svim pacijentima su određivani standardni imunoserološki markeri aktivnosti SLE (anti-dsDNA, koncentracija C3 i C4 komponente komplemента). Aktivnost SLE merena je SLEDAI-2 K. 25/40 ANCA-pozitivnih bolesnika praćeno je imunoserološki (12 ± 2 mjeseca).

Rezultati: 40/142 (28,2%) pacijenata sa SLE bili su ANCA-pozitivni: LF- (21/40), MPO- (19/40), EL- (6/40), PR3- (3/40) i BPI-ANCA (1/40). Samo je prisustvo LF-ANCA bilo udruženo sa bubrežnim manifestacijama ($p < 0,05$), a pozitivna prediktivna vrednost LF-ANCA za zahvaćenost bubrega kod ANCA-pozitivnog SLE bila je 76,2%. LF-ANCA pozitivni pacijenti imali su viši SLEDAI-2 K ($p < 0,05$) i češće su imali anti-dsDNA ($p < 0,05$), snižen C3 ($p < 0,001$) i C4 ($p < 0,05$) u odnosu na LF-ANCA-negativne pacijente. Nivo LF-ANCA bila je u pozitivnoj korelaciji sa SLEDAI-2 K, anti-dsDNA i anti-C1q antitelima ($p < 0,01$), i u negativnoj korelaciji sa C3 i C4 ($p < 0,05$). LF-ANCA aviditet bio je veći od MPO-, EL-, PR3- i BPI-ANCA aviditeta ($p < 0,01$). U bolesnika sa pozitivnim LF-ANCA, bubrežne manifestacije bile su povezane sa višom koncentracijom ($p < 0,01$) i višim aviditetom LF-ANCA ($p < 0,05$). ROC kriva imala je površinu ispod krivulja od 0,988 (95% CI: 0,949-1,00) za koncentraciju i 0,813 (95% CI: 0,607-1,00) za aviditet LF-ANCA. Nakon lećenja i praćenja broj LF-ANCA pozitivnih pacijenata se značajno smanjio ($p < 0,01$).

Zaključci: Oko 30% pacijenata SLE pacijenata su ANCA pozitivni i to LF-ANCA (15%) i MPO-ANCA (13%) su najčešće pozitivni, dok su EL- (4,2%), PR3- (2,1%) i BPI-ANCA (0,7%) znatno ređe pozitivni. Za razliku od drugih ANCA specifičnosti, samo je nivo LF-ANCA korelirao sa aktivnošću i standardnim serološkim markerima SLE. Aviditet LF-ANCA bio je statistički značajno veći od aviditeta drugih ANCA. Nivo i aviditet LF-ANCA mogu biti biomarkeri zahvaćenosti bubrega u SLE. Definisavanje specifičnosti, koncentracije i aviditeta ANCA može pomoći u dijagnozi određenih kliničkih fenotipova SLE.

Ključne reči: antineutrofilna citoplazmatska antitela; aviditet; laktoferin; bubrežne manifestacije; SLEDAI-2 K; sistemski eritemski lupus

¹*Clinic for Allergology and Immunology, University Clinical Center of Serbia*

²*Clinic for Dermatovenerology, University Clinical Center of Serbia*

³*Clinic for Nephrology, University Clinical Center of Serbia*

⁴*University of Belgrade, Faculty of Medicine*

WHAT IS THE SIGNIFICANCE OF ANCA IN SLE PATIENTS?

Branka Bonači-Nikolić^{1,4}, B. Lekić^{2,4}, M. Nikolić^{2,4}, J. Lalošević^{2,4},
B. Stojimirović^{3,4}, M. Gajić-Veljić^{2,4}

Objectives: To assess the clinical significance of specificity, concentration and avidity of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in systemic lupus erythematosus (SLE). Until now, the avidity of ANCA in SLE has not been investigated.

Methods: Concentration (ELISA) and avidity (ELISA) of myeloperoxidase (MPO-), proteinase 3 (PR3-), lactoferrin (LF-), cathepsin G, elastase (EL-) and bactericidal permeability-increasing protein (BPI)-ANCA were investigated in 142 patients with SLE. Standard immunoserological markers of SLE activity (anti-dsDNA, concentration of C3 and C4 complement components) were determined in all patients. SLE activity was measured by SLEDAI-2 K. 25/40 ANCA-positive patients were monitored immunoserologically (12 ± 2 months).

Results: 40/142 (28.2%) SLE patients were ANCA-positive: LF- (21/40), MPO- (19/40), EL- (6/40), PR3- (3/40) and BPI -ANCA (1/40). Only the presence of LF-ANCA was associated with renal manifestations ($p < 0.05$), and the positive predictive value of LF-ANCA for renal involvement in ANCA-positive SLE was 76.2%. LF-ANCA positive patients had higher SLEDAI-2 K ($p < 0.05$) and more often had anti-dsDNA ($p < 0.05$), decreased C3 ($p < 0.001$) and C4 ($p < 0.05$) compared to LF-ANCA-negative patients. The level of LF-ANCA was positively correlated with SLEDAI-2 K, anti-dsDNA and anti-C1q antibodies ($p < 0.01$), and negatively correlated with C3 and C4 ($p < 0.05$). LF-ANCA avidity was higher than MPO-, EL-, PR3- and BPI-ANCA avidity ($p < 0.01$). In patients with positive LF-ANCA, renal manifestations were associated with higher concentration ($p < 0.01$) and higher avidity of LF-ANCA ($p < 0.05$). The ROC curve had an area under the curves of 0.988 (95% CI: 0.949-1.00) for concentration and 0.813 (95% CI: 0.607-1.00) for LF-ANCA avidity. After treatment and follow-up, the number of LF-ANCA positive patients decreased significantly ($p < 0.01$).

Conclusions: About 30% of SLE patients are ANCA positive and LF-ANCA (15%) and MPO-ANCA (13%) are most often positive, while EL- (4.2%), PR3- (2.1%) and BPI-ANCA (0.7%) are significantly less often positive. Unlike other ANCAs specificities, only LF-ANCA level correlated with activity and standard serological markers of SLE. The avidity of LF-ANCA was significantly higher than the avidity of other ANCAs. The level and avidity of LF-ANCA can be biomarkers of renal involvement in SLE. Defining the specificity, concentration and avidity of ANCA can help in the diagnosis of certain clinical phenotypes of SLE.

Keywords: antineutrophil cytoplasmic antibodies; avidity; lactoferrin; renal manifestations; SLEDAI-2 K; systemic lupus erythematosus

PL 04.

Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju, Vojnomedicinska akademija,
Medicinski fakultet VMA, Univerzitet odbrane, Beograd

ŠTA NAM DONOSE NOVE PREPORUKE ZA LEČENJE REUMATOIDNOG ARTRITISA

Gorica Ristić

KRATAK SADRŽAJ: *Evropsko udruženje reumatologa (EULAR- European Alliance of Associations for Rheumatology) je 2010. godine izdala prve preporuke za lečenje reumatoidnog artritisa (RA) antireumatskim lekovima koji modifikuju tok bolesti (DMARD). Nakon toga, ažurirane preporuke su objavljivane svake tri godine, jer su se pojavili novi klasifikacioni kriterijumi, nove definicije remisije, nove strategije lečenja i mnogi novi lekovi, kao što su inhibitori Janus kinaze (JAKi). Poslednje ažuriranje preporuka je bilo 2019. godine.*

Dve okolnosti su dovele do potrebe da se preispitaju trenutne preporuke. Prvo, 2021. godine Agencija za hranu i lekove Sjedinjenih Država (FDA) objavila je dokument o kardiovaskularnim i malignim rizicima tofacitiniba u poređenju sa TNF-inhibitorima, na osnovu analiza randomizovanog ispitivanja. Nakon toga je usledilo objavljivanje celog dokumenta početkom 2022. godine. Drugo, u najnovijim smernicama za lečenje RA Američkog udruženja reumatologa (ACR- American College of Rheumatology), glukokortikoidi (GC) se ne preporučuju čak ni kao terapija premošćavanja, iako je nivo dokaza za ovu novu smernicu bio nizak do umeren, obrazlažući da toksičnost GC nadmašuje koristi. S obzirom na to da je EULAR u svojim preporukama do sada snažno zagovarao kratkoročnu upotrebu GC-a kao terapiju premošćavanja pri započinjanju terapije csDMARD, sa naknadnim brzim smanjivanjem GC-a do ukidanja, novi stav po ovom pitanju je bio neophodan.

Nekoliko stručnjaka je radilo u Upravnom odboru, a drugi su učestvovali u proširenoj Radnoj grupi. Stručnjaci su uglavnom bili reumatolozi, a uključeni su i predstavnici EULAR-ove grupe pacijenata (PARE) i zdravstveni radnici koji nisu lekari. Radna grupa je podeljena u tri podgrupe, od kojih je svaka bila zadužena da se bavi specifičnim preporukama koje se odnose na efikasnost i bezbednost biološke terapije i malih molekula, kao i upotrebu GC. Nakon toga, podgrupe su podnele izveštaj celoj grupi, predstavile rezultate svojih diskusija, uključujući nove predloge formulacija preporuka za dalje izmene.

Ključne reči: *reumatoidni artritis, lekovi koji modifikuju tok bolesti (DMARD), TNF inhibitori, blokatori IL-6 receptora, inhibitori Janus kinaze, kardiovaskularne bolesti i reumatoidni artritis, maligniteti i reumatoidni artritis*

Evropsko udruženje reumatologa (EULAR-European Alliance of Associations for Rheumatology) je 2010. godine izdalo prve preporuke za lečenje reumatoidnog artritisa (RA) antireumatskim lekovima koji modifikuju bolest (DMARD)[1]. Nakon toga, ažurirane preporuke su objavljivane

svake tri godine, jer su se pojavili novi klasifikacionikriterijumi[2], nove definicije remisije, [3] nove strategije lečenja [4] i mnogi novi lekovi, kao što su inhibitori Janus kinaze (JAKi) [5]. Poslednje ažuriranje preporuka je bilo 2019. godine [6].

Kada se posmatra razvoj događaja u ovoj oblasti, postavljaju se mnoga pitanja: (1) koji lekovi su nedavno odobreni ili su završili uspešna ispitivanja faze 3? (2) Da li su neki ranije neprepoznati bezbednosni problemi postali očigledni iz kliničkih ispitivanja ili analiza podataka iz stvarnog života? (3) Koje nove informacije su proizašle iz perspektive pacijenata ili strateških ispitivanja? (4) Da li se nivo dokaza povećao za preporuke koje su ranije bile zasnovane na relativno malom broju dokaza? (5) Da li je neka od prethodnih preporuka bila u suprotnosti sa novim podacima?

Dve okolnosti su dovele do potrebe da se preispitaju trenutne preporuke. Prvo, 2021. godine Agencija za hranu i lekove Sjedinjenih Država (FDA) objavila je dokument o kardiovaskularnim i malignim rizicima tofacitiniba u poređenju sa TNF-inhibitorima, na osnovu analiza randomizovanog ispitivanja. [7] Nakon toga je usledilo objavljivanje celog dokumentapočetkom 2022.godine [8]. Drugo, u najnovijim smernicama za lečenje RA Američkog udruženja reumatologa (ACR-American College of Rheumatology), glukokortikoidi (GC) se ne preporučuju čak ni kao terapija premošćavanja, iako je nivo dokaza za ovu novu smernicu bio nizak do umeren, obrazlažući da toksičnost GC nadmašuje koristi. [9] S obzirom na to da je EULAR u svojim preporukama do sada snažno zagovarao kratkoročnu upotrebu GC-a kao terapiju premošćavanja pri započinjanju terapije csDMARD, sa naknadnim brzim smanjivanjem GC-a do ukidanja, [6] novi stav po ovom pitanju je bio neophodan.

Važno je napomenuti da od poslednjeg ažuriranja nije odobrena nijedna nova klasa lekova. Dva novija JAKi, upadacitinib i filgotinib, od tada su odobreni u Evropskoj uniji (EU) i drugim delovima sveta, ali su na osnovu ispitivanja faze 3 već obrađeni u preporukama za 2019.godinu. Shodno tome, glavni fokus Radne grupe bio je na bezbednosnim aspektima JAK inhibitora i upotrebi GC-a. Nekoliko stručnjaka je radilo u Upravnom odboru, a drugi su učestvovali u proširenoj Radnoj grupi. Stručnjaci su uglavnom bili reumatolozi, a bili su uključeni i predstavnici EULAR-ove grupe pacijenata (PARE) i zdravstveni radnici koji nisu lekari. Radna grupa je podeljena u tri podgrupe, od kojih je svaka bila zadužena da se bavi specifičnim preporukama koje se odnose na efikasnost, bezbednost i upotrebu GC. Nakon toga, podgrupe su podnele izveštaj celoj grupi, predstavile rezultate svojih diskusija, uključujući nove predloge formulacija preporuka za dalje izmene i glasanje.

Kao jedan od članova Radne grupe za pisanje ovih preporuka, prenosim najvažnije zaključke, a definitivne preporuke će biti publikovane u zvaničnom časopisu EULAR-a, *Annals of Rheumatic disease*, do kraja ove ili početkom sledeće godine (trenutno je u toku prikupljanje poslednjih komentara članova Radne grupe na predloženi definitivni tekst preporuka).

Svi sveobuhvatni principi kao i 7 od 11 individualnih preporuka iz 2019.godine su ostali nepromenjeni. Usvojene su tri male i jedna veća promena u preporukama. Prva mala promena odnosi se na upotrebu glukokortikoida kao terapiju premošćavanja, kada se započne sa csDMARD kao što je MTX. Iako je prethodno već preporučena samo kratkoročna upotreba GC-a i brzo smanjenje i prestanak, ovo možda nije bilo dovoljno jasno formulisano. Stoga preporuka 6 sada eksplicitno i nedvosmisleno zagovara ne samo brzo smanjenje GC nego i pravovremeni prekid. Efikasnost GC kao dodatka csDMARD i dalje je neprevaziđena kao što je pokazano u *NORD-STAR* studiji: nijedan bDMARD plus MTX nije bio superioran u odnosu na GC plus MTX. [10] Shodno tome, Radna grupa se pridržavala opštih principa ove preporuke, što je u suprotnosti sa najnovijim smernicama ACR-a koje preporučuju da se GC ne koristi čak ni kao terapija premošćavanja [10].

Druga mala promena objašnjava činjenicu da je inhibicija IL-6 receptora sada testirana i nakon nedovoljnog odgovora na drugi blokator IL-6 receptora. [11,12]. Ovo je dovelo do uključivanja drugog IL-6i, kao ranije drugog TNFi, znači leka sa istim mehanizmom delovanja, kada pacijenti ne odgovore na prethodni bDMARD.

Treća mala promena je spajanje prethodnih preporuka 11 i 12 koje se odnose na temu smanjivanja upotrebe lekova kod pacijenata sa trajnom remisijom. Kada govorimo o trajnoj remisiji, potenciraju se prethodno predstavljeni podaci koji sugerišu da se ne počinje smanjivanje doze leka pre nego što se postigne 6 meseci stroge remisije. [6].

Najintenzivnija debata i najopsežnija promena desila se za preporuku broj 8 koja je prethodno predložila pozicioniranje bDMARD i tsDMARD na sličan nivo, kada MTX plus GC nisu bili dovoljno efikasni (faza II) [6], a u svetlu novih bezbednosnih podataka koji proizilaze iz ORAL-Surveillance studije [8]. Iako se čini da su podaci iz ove studije u suprotnosti sa podacima iz registara, oni se moraju shvatiti ozbiljno jer potiču iz RCT sprovedenog u unapred određenoj populaciji visokog rizika sa ispitivanjem bezbednosti terapije kao primarnim ishodom studije. Dok su uočeni porasti kardiovaskularnih događaja i maligniteta u poređenju sa TNFi bili neočekivani, aspekt maligniteta je bio posebno zabrinjavajući, posebno imajući u vidu česte diskusije u literaturi o riziku od maligniteta nakon upotrebe TNFi i drugih bDMARD-ova, koji međutim, nije zabeležen u registri- ma. [13,14,15].

Imajući u vidu rezultate ORAL-Surveillance studije, bilo je očigledno da će preporuka 8 morati da pretrpi veliku promenu. Nijedan član radne grupe nije smatrao da preporuka može ostati nepromenjena. Diskusije su bile usredsređene na nekoliko scenarija, od potpunog isključivanja JAK-ova iz faze II, odvajanja JAK-ova od bDMARD-ova, do modifikacije trenutne preporuke tako da se moraju uzeti u obzir rizici prikazani u ORAL-Surveillance studiji. Ovi nalazi se odnose na populaciju pacijenata starijih osoba sa određenim faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti. Na kraju, Radna grupa je donela odluku koju su njeni članovi jednoglasno podržali. Usvojena preporuka br. 8 ostavlja JAKi na isti nivo kao i bDMARD, ali samo kod pacijenata bez faktora rizika za kardiovaskularne ili maligne bolesti. To znači da bDMARDs, bez obzira na njihov način delovanja, treba dati prednost kod pacijenata sa RA sa faktorima rizika za malignitet ili kardiovaskularne bolesti. Samo kod pacijenata bez ovih faktora rizika, JAKi se mogu uzeti u obzir umesto bDMARDs. Sve ove procene rizika treba da se urade u dogovoru sa pacijentom: pacijenti moraju biti informisani o koristima i rizicima svih lekova, a izbor za određeni tretman treba da bude zasnovan na zajedničkoj odluci, u skladu sa prvim sveobuhvatnim principom.

Radna grupa nije razmatrala lečenje pacijenata koji nisu odgovorili na terapiju sa više bDMARDs i/ili tsDMARDs, jer je EULAR, u međuvremenu, dao definiciju RA refraktornog na lečenje i takođe ukazao na to šta se uzima u obzir pri lečenju ovih pacijenata. [16,17]. Trenutno, Radna grupa jednostavno preporučuje “cycling” između postojećih b/tsDMARDs u III fazi algoritma. Možda će biti potrebno više podataka da se definišu bolji pristupi zasnovani na dokazima u pogledu prepoznavanja i lečenja pacijenata sa visoko aktivnom bolešću uprkos prethodnim terapijama.

Preporuke za lečenje RA iz 2022. godine su peta verzija ove aktivnosti EULAR-a u cilju informisanja reumatologa, zdravstvenih radnika, pacijenta, regulatornih tela i drugih zainteresovanih strana o trenutnim stavovima, izvedenim nakon opsežne debate unutar Radne grupe, uzimajući u obzir sve nove aspekte lečenja RA, o verovatno najboljem načinu lečenja RA na početku tekuće decenije.

Zanimljivo je da je u preporukama iz 2019. godine navedeno da je ažuriranje podataka o lečenju RA „dostiglo stabilno stanje dokaza“. Godine 2022. smo naučili da se takvo naizgled stabilno

stanje može lako uzdrmati novim podacima, učeći nas da je potrebno kontinuirano pratiti nove dokaze sa predanošću i bez predrasuda. Shodno tome, evolucija novih nalaza moraće da se prati detaljno i pretpostavlja se da će novo ažuriranje preporuka biti najverovatnije neophodno u naredne 3 godine.

LITERATURA:

1. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(6):964-975.
2. Aletaha D, Neogi T, Silman A, Funovits J, Felson D, Bingham CO III et al. The 2010 American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1580-1588.
3. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(3):404-413.
4. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(4):631-637.
5. Gadina M, Johnson C, Schwartz D, Bonelli M, Hasni S, Kanno Y et al. Translational and clinical advances in JAK-STAT biology: The present and future of jakinibs. *J Leukoc Biol* 2018; 104(3):499-514.
6. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(6):685-699.
7. Food and Drug Administration USA. Initial safety trial results find increased risk of serious heart-related problems and cancer with arthritis and ulcerative colitis medicine Xeljanz, Xeljanz XR (tofacitinib). <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/initial-safety-trial-results-find-increased-risk-serious-heart-related-problems-and-cancer-arthritis> 2021.
8. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2022; 386(4):316-326.
9. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021; 73(7):924-939.
10. Hetland ML, Haavardsholm EA, Rudin A, Nordstrom D, Nurmohamed M, Gudbjornsson B et al. Active conventional treatment and three different biological treatments in early rheumatoid arthritis: phase IV investigator initiated, randomised, observer blinded clinical trial. *BMJ* 2020; 371:m4328.
11. Emery P, van HH, Thangavelu K, Mangan E, St JG, Verschueren P. Subcutaneous Sarilumab in Patients With Rheumatoid Arthritis who Previously Received Subcutaneous Sarilumab or Intravenous Tocilizumab: An Open-Label Extension of a Randomized Clinical Trial. *ACR Open Rheumatol* 2020; 2(11):672-680.
12. Tony HP, Feist E, Aries PM, Zinke S, Kruger K, Ahlers J et al. Sarilumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to janus kinase inhibitors or tocilizumab in regular care in Germany. *Rheumatol Adv Pract* 2022; 6(1):rkac002.

13. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295(19):2275-2285.
14. Xie W, Yang X, Huang H, Gao D, Ji L, Zhang Z. Risk of malignancy with non-TNFi biologic or tofacitinib therapy in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Semin Arthritis Rheum* 2020; 50(5):930-937.
15. Askling J, Bongartz T. Malignancy and biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20(3):334-339.
16. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PM, Kedves M, Hamar A, van der Goes MC et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2021; 80(1):31-35.
17. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, Kedves M, Hamar A, van der Goes MC et al. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2021

S U M M A R Y

Military Academy, Clinical of Rheumatology and Immunology, Belgrade

THE NEW RECOMMENDATIONS FOR THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Gorica Ristić

In 2010, the European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) developed recommendations for the management of rheumatoid arthritis (RA) with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Thereafter, updates of these recommendations have been produced every three years, because insights have evolved, new treatment strategies, and many new drugs, such as the Janus kinase inhibitors (JAKi), have arisen. The last update of the recommendations was in 2019.

Two circumstances made it particularly advisable to revisit the current recommendations. Firstly, in 2021 the United States Food and Drug Administration (FDA) released a document on cardiovascular and malignancy risks of tofacitinib in comparison with TNF-inhibitors, based on analyses of a randomized trial. This was followed by the publication of the full paper in early 2022. Secondly, in the most recent update of the RA management guidelines of the American College of Rheumatology (ACR), the use of glucocorticoids (GCs) was distinctly discouraged, even if the evidence level for this new guideline was low to moderate, reasoning that the toxicity of GCs outweighs the benefits. Given that EULAR in its recommendations hitherto has strongly advocated the use of short-term GCs as a bridging therapy when starting csDMARD therapy, with subsequent rapid tapering of GCs to discontinuation, a new look at this issue was warranted.

Several experts served on the Steering Committee and other ones to participate in the expanded Task Force. The experts were mostly rheumatologists and included representation of EULAR's patient group (PARE) and non-physician health professionals. The Task Force was split into three

subgroups formed, each charged to address specific recommendations pertaining to the topics. Thereafter, the subgroups reported back to the whole group, presented the results of their discussions, including new proposals for recommendation wordings for further amendment and voting.

Key words: Rheumatoid arthritis, disease-modifying antirheumatic drugs, TNF-inhibitors IL-6 receptor inhibitors, Janus kinase inhibitors malignant diseases, cardiovascular diseases and RA, malignant diseases in RA

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad

MERE AKTIVNOSTI JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA NA PRELASKU IZ JUVENILNOG U ODRASLO DOBA

Gordana Vijatov Đurić

KRATAK SADRŽAJ: Juvenilni idiopatski artritis (JIA) je heterogena grupa hroničnih artritisa nepoznate etiologije sa početkom bolesti pre 16. rođendana. Perzistiranje inflamacije je značajan faktor rizika za razvoj zglobnih sekvela. Zbog toga je redovna procena stepena aktivnosti bolesti bitna jer omogućava adekvatne terapijske intervencije kada je to potrebno. Za merenje aktivnosti bolesti kod JIA primenjuje se indeks aktivnosti bolesti juvenilnog artritisa (Juvenile Arthritis Disease Activity Score – JADAS). Za procenu aktivnosti bolesti kod sistemskog artritisa primenjuje se modifikovana verzija JADAS koja obuhvata i sistemske manifestacije bolesti. Primena JADAS u proceni aktivnosti bolesti kod pacijenata sa artritisom udruženim sa entezitisom nije dovoljno informativna jer ne procenjuje zahvaćenost kičmenog stuba, sakroilijačnih zglobova i prisustvo entezitisa. Zbog toga se za merenje aktivnosti bolesti kod ovih pacijenata primenjuje indeks aktivnosti bolesti juvenilnog spondiloartritisa (Juvenile Spondylarthritis Disease Activity - JSpADA Score). Indeksi koji se primenjuju za merenje aktivnosti bolesti kod dece sa JIA pokazali su se kao validni i u praćenju ovih bolesnika u odraslom dobu. Međutim, u praksi prvenstveno se primenjuju indeksi aktivnosti bolesti konstruisani za reumatske bolesti sa početkom u adultnom periodu. Zbog toga je potrebno postizanje konsenzusa i definisanje jasnih smernica za način praćenja i merenja aktivnosti bolesti kod pacijenata sa JIA u odraslom dobu.

Ključne reči: juvenilni idiopatski artritis, aktivnost bolesti

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) je heterogena grupa hroničnih artritisa (različitih genetski, klinički i laboratorijski) čija je etiologija nepoznata. Osnovni kriterijumi za dijagnozu JIA su početak bolesti pre 16. rođendana, artritis jednog ili više zglobova, neprekidno trajanje artritisa najmanje 6 nedelja, uz isključenje drugih reumatskih i nereumatskih oboljenja. Na osnovu broja inflamiranih zglobova, prisustva ili odsustva vanzglobnih manifestacija i prisustva ili odsustva dodatnih kriterijuma kao što su reumatoidni faktor (RF) i HLAB27 antigen, JIA se deli u sedam oblika: sistemski artritis, oligoartritis (perzistentan i proširen), poliartritis sa negativnim RF, poliartritis sa pozitivnim RF, artritis udružen sa entezitisom, psorijazni artritis i neklasifikovani artritis. Konačna klasifikacija u jedan od sedam oblika vrši se šest meseci od početka bolesti (1). JIA je poseban, nezavisan entitet u odnosu na reumatoidni artritis i druge reumatske bolesti u odraslih.

Perzistiranje inflamacije predstavlja značajan faktor rizika za razvoj zglobnih sekvela i lošeg funkcionalnog ishoda. Zbog toga je redovna procena stepena aktivnosti bolesti veoma bitna jer omogućava, kada je to potrebno, adekvatne terapijske intervencije u optimalnom vremenu. Redovno praćenje aktivnosti bolesti ima i određeni prognostički značaj. Istraživanja su pokazala da dužina

trajanja aktivnog perioda bolesti u prve dve godine negativno korelira sa verovatnoćom razvoja perzistentne bolesti u daljem toku (2).

Kod pacijenata sa JIA, za merenje aktivnosti bolesti prvenstveno se primenjuje indeks aktivnosti bolesti juvenilnog artritisa (Juvenile Arthritis Disease Activity Score – JADAS) koji je inicijalno osmišljen 2009. godine i obuhvata 4 komponente: 1. opšta procena aktivnosti bolesti od strane lekara pomoću vizuelne analogne skale (VAS) gde je 0=bez aktivnosti, 10=maksimalna aktivnost; 2. opšta procena stanja od strane pacijenta/roditelja pomoću VAS gde je 0=veoma dobro, 10=veoma loše; 3. broj zglobova sa artritismom; 4. brzina sedimentacije eritrocita (SE). U zavisnosti od broja zglobova koji se uzimaju u obzir, postoji više varijanti JADAS: JADAS-71, JADAS-27, JADAS-10 (3). Međutim, ni u jednoj varijanti nisu uključene torakalna, lumbalna kičma i sakroilijačni zglobovi. U kliničkoj praksi se preporučuje kombinovanje cervikalne, torakalne i lumbalne kičme kao jednog zgloba (4). Vrednost SE se prevodi na skalu od 0-10 prema sledećoj formuli: $(SE \text{ (mm/h)} - 20) / 10$. Za vrednost SE < 20 mm/h daje se 0 poena, a za vrednost SE > 120 mm/h daje se 10 poena. Vrednost JADAS dobija se sabiranjem vrednosti četiri prethodne navedene komponente. Opseg rezultata za JADAS-10 je 0-40, za JADAS-27 0-57, a za JADAS-71 0-101 (3,4).

Godine 2012. definisana je i validirana alternativna verzija JADAS u kojoj je SE zamenjena C-reaktivnim proteinom (CRP). Vrednost CRP se prevodi na skalu od 0-10 prema sledećoj formuli: $(CRP \text{ (mg/L)} - 10) / 10$. Za vrednost CRP < 10 mg/L daje se 0 poena, a za vrednost CRP > 110 mg/L daje se 10 poena. Vrednost JADAS-CRP dobija se na isti način, kao kod originalnog JADAS, sabiranjem četiri komponente. Takođe, opseg rezultata za JADAS10-CRP, JADAS27-CRP i JADAS71-CRP je isti kao kod originalnog JADAS (4,5).

Godine 2013. validirana je pojednostavljena verzija JADAS, kasnije nazvana klinički JADAS (clinical JADAS - cJADAS) iz koje su isključeni laboratorijski pokazatelji inflamacije. Opseg rezultata za cJADAS-10 je 0-30, za cJADAS-27 0-47, a za JADAS-71 0-91 (6,7).

Pravilna interpretacija rezultata JADAS i sledstveno tome adekvatan terapijski pristup i plan daljeg praćenja pacijenta sa JIA, zahteva definisanje graničnih vrednosti za identifikaciju neaktivne bolesti, niske, umerene i visoke aktivnosti bolesti. Neaktivna bolest podrazumeva odsustvo aktivnog artritisa, odsustvo temperature, ospe, serozitisa, splenomegalije ili generalizovane limfadenopatije, odsustvo aktivnog uveitisa, normalne vrednosti SE i CRP, trajanje jutarnje ukočenosti do 15 minuta i najbolju moguću vrednost opšte procene aktivnosti bolesti od strane lekara na primenjenoj skali. Granične vrednosti su inicijalno definisane za sve oblike JIA zajedno, a potom i za oligoartritis i poliartritis posebno što je prikazano na tabeli 1 (4).

Godine 2021. definisane su i validirane nove granične vrednosti JADAS-10 i cJADAS-10 za neaktivnu bolest, minimalnu, umerenu i visoku aktivnost bolesti kod pacijenata sa oligoartritisom i RF negativnim poliartritisom (tabela 2). Postizanje neaktivne bolesti i minimalne aktivnosti bolesti prema novim graničnim vrednostima JADAS, najmanje dva puta u prvoj godini, prediktor je boljeg ishoda nakon dve godine (2).

Tabela 1. Granične vrednosti originalnog JADAS i cJADAS za procenu aktivnosti bolesti

	JADAS-10/71	JADAS-27	cJADAS-10
Oligoartritis			
Neaktivna bolest	≤ 1	≤ 1	≤ 1
Niska aktivnost bolesti	1,1 - 2	1,1 - 2	1,1 – 1,5
Umerena aktivnost bolesti	2,1 - 4,2	2,1 - 4,2	1,51 - 4
Visoka aktivnost bolesti	> 4,2	> 4,2	> 4
Poliartritis			
Neaktivna bolest	≤ 1	≤ 1	≤ 1
Niska aktivnost bolesti	1,1 – 3,8	1,1 – 3,8	1,1 – 2,5
Umerena aktivnost bolesti	3,9 – 10,5	3,9 – 8,5	2,51 – 8,5
Visoka aktivnost bolesti	> 10,5	> 8,5	> 8,5

JADAS- indeks aktivnosti bolesti juvenilnog artritisa (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score*);
cJADAS – klinički JADAS (*clinical JADAS*)

Tabela 2. Granične vrednosti JADAS-10 i cJADAS-10 za procenu aktivnosti bolesti iz 2021. godine

	JADAS-10	cJADAS-10
Oligoartritis		
Neaktivna bolest	≤ 1,4	≤ 1,1
Minimalna aktivnost bolesti	1,5 - 4	1,2 – 4
Umerena aktivnost bolesti	4,1 - 13	4,1 - 12
Visoka aktivnost bolesti	> 13	> 12
Poliartritis		
Neaktivna bolest	≤ 2,7	≤ 2,5
Minimalna aktivnost bolesti	2,8 – 6	2,6 – 5
Umerena aktivnost bolesti	6,1 – 17	5,1 – 16
Visoka aktivnost bolesti	> 17	> 16

JADAS- indeks aktivnosti bolesti juvenilnog artritisa (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score*);
cJADAS – klinički JADAS (*clinical JADAS*)

Klasičan JADAS nije adekvatan instrument za merenje aktivnosti bolesti kod sistemskog artritisa ukoliko su prisutne sistemske manifestacije bolesti. S obzirom da sistemske manifestacije imaju veliki uticaj u donošenju odluke o terapijskom pristupu, kao i u proceni opšteg stanja deteta, 2020. godine predložen je indeks aktivnosti bolesti sistemskog juvenilnog artritisa (*Systemic Juvenile Arthritis Disease Activity Score - sJADAS*), a potom je validirana verzija sJADAS-10. Kod sJADAS, pored četiri standardne komponente, dodata je i peta, a rezultat sJADAS se dobija sabiranjem vrednosti svih komponenti. Peta komponenta je indeks sistemskih manifestacija (*Systemic Manifestation Score – SMS*) koji uključuje sledeće kliničke i laboratorijske varijable: a) temperatura = 1 bod ukoliko je 37,5–38°C, 2 boda ukoliko je >38-39°C, 3 boda ukoliko > 39-40°C, 4 boda ukoliko je > 40°C; b) prolazna eritematozna ospa = 1 bod; c) generalizovana limfadenopatija = 1 bod, d) he-

patomegalija i/ili splenomegalija = 1 bod; e) serozitis (perikarditis, pleuritis ili peritonitis) = 1 bod; f) anemija (hemoglobin <9 g/dL) = 1 bod; g) broj trombocita >600x10⁹/L ili feritin >500 ng/ml = 1 bod. Tokom procesa validacije sJADAS se pokazao kao adekvatan instrument za merenje aktivnosti bolesti kod sistemskog artritisa (8).

Primena JADAS u proceni aktivnosti bolesti kod pacijenata sa artritismom udruženim sa entezitisom nije dovoljno informativna jer ovaj instrument ne procenjuje zahvaćenost kičmenog stuba (osim cervikalne kičme), sakroilijačnih zglobova i prisustvo entezitisa. Zbog toga je, u cilju merenja aktivnosti bolesti kod pacijenata sa artritismom udruženim sa entezitisom definisan a potom i prospektivno validiran indeks aktivnosti bolesti juvenilnog spondiloartritisa (*Juvenile Spondylarthritis Disease Activity – JSpADAScore*). Sastoji se od osam komponenti: 1. broj zglobova sa aktivnim artritismom gde je 0 zglobova = 0 bodova, 1-2 zglobova = 0,5 bodova, >2 zglobova = 1 bod; 2. broj mesta aktivnog entezitisa gde je 0 mesta = 0 bodova, 1-2 mesta = 0,5 bodova, >2 mesta = 1 bod; 3. bol ocenjen od strane pacijenta na VAS gde je 0 = 0 bodova, 1-4 = 0,5 bodova, 5-10 = 1 bod; 4. SE ili CRP gde je normalna vrednost = 0 bodova, dvostruko povišene vrednosti = 0,5 bodova, više od dva puta povišene vrednosti = 1 bod; 5. jutarnja ukočenost > 15 minuta gde je odsustvo = 0 bodova, a prisustvo = 1 bod; 6. klinička dijagnoza sakroilitisa gde je odsustvo = 0 bodova, prisustvo = 1 bod; 7. uveitis gde je odsustvo = 0 bodova, prisustvo = 1 bod; 8. pokretljivost kičmenog stuba gde je Schober >2 = 0 bodova, Schober < 2 = 1 bod (9). Vrednost skora pozitivno korelira sa stepenom aktivnosti bolesti, a redovna procena JSpADA omogućava praćenje aktivnosti bolesti kroz vreme. Modifikovani JSpADA predstavlja adekvatan instrument za procenu aktivnosti bolesti i kod adultnih pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom (10).

Navedeni indeksi, posebno JADAS, tokom godina, pokazali su se kao validan instrument za merenje aktivnosti bolesti kod pacijenata sa JIA, kako u svakodnevnom radu, tako i u opservacionim studijama i kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskom uzrastu. Postavlja se pitanje adekvatnog načina procene aktivnosti JIA na prelasku iz juvenilnog u odraslo doba. Kod više od polovine pacijenata sa JIA bolest je aktivna i u adultnom periodu, a tok bolesti može biti intermitentan ili perzistentan (11). Prilikom donošenja odluke o načinu praćenja ovih pacijenata u adultnom periodu treba pre svega imati u vidu da je JIA heterogena bolest sa značajnom varijabilnošću u toku i dugoročnom ishodu i da se razlikuje u odnosu na reumatske bolesti koje se javljaju kod odraslih. Indeksi koji se primenjuju za merenje aktivnosti bolesti kod dece sa JIA pokazali su se kao validni u praćenju ovih bolesnika i u tranzicionom periodu, kao i u odraslom dobu (12,13). Međutim, u praksi adultni reumatolozi prvenstveno primenjuju indekse aktivnosti bolesti konstruisane za reumatske bolesti sa početkom u adultnom periodu. Zbog toga, a u cilju adekvatnog i uspešnog lečenja i ostvarivanja povoljnog funkcionalnog ishoda, potrebno je postizanje konsenzusa i definisanje jasnih smernica za način praćenja i merenje aktivnosti bolesti kod pacijenata sa JIA u odraslom dobu.

LITERATURA

1. Petty ER, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31(2):390-2.
2. Trincianti C, Van Dijkhuizen EHP, Alongi A, et al. Definition and Validation of the American College of Rheumatology 2021 Juvenile Arthritis Disease Activity Score Cutoffs for Disease Activity States in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2021;73(11):1966-75.

3. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:658–66.
4. Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B, et al. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol* 2016;14:23.
5. Nordal EB, Zak M, Aalto K, et al. Validity and predictive ability of the juvenile arthritis disease activity score based on CRP versus ESR in a Nordic population-based setting. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1122–7.
6. McErlane F, Beresford MW, Baildam EM, et al. Validity of a three-variable Juvenile Arthritis Disease Activity Score in children with new-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1983–8.
7. Swart JF, Van Dijkhuizen EHP, Wulfraat NM, et al. Clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score proves to be a useful tool in treat-to-target therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:336-42.
8. Tibaldi J, Pistorio A, Aldera E, et al. Development and initial validation of a composite disease activity score for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2020;59:3505-14.
9. Ferjani HL, Maatallah K, Miri S, et al. Enthesitis-related arthritis: monitoring and specific tools. *J Pediatr-Brazil* 2022;98(3):223-9.
10. Sundaram TG, Muhammed H, Aggarwal A. A prospective study of novel disease activity indices for ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2020; 40:1843–9.
11. Tollisen A, Selvaag AM, Aasland A, et al. Personally Generated Quality of Life Outcomes in Adults With Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol* 2022; DOI: 10.3899/jrheum.211245. PMID: 35569834
12. van Pelt PA, Dolhain RJEM, Kruize AA, et al. Disease activity and dropout in young persons with juvenile idiopathic arthritis in transition of care: a longitudinal observational study. *Clin Exp Rheumatol*. 2018; 36(1):163-8.
13. Dimopoulou D, Trachana M, Pratsidou-Gertsis P, et al. Predictors and long-term outcome in Greek adults with juvenile idiopathic arthritis: a 17-year continuous follow-up study. *Rheumatology* 2017;56:1928-38.

S U M M A R Y

*Faculty of Medicine, University of Novi Sad
Institute for Child and Youth Health Care of Vojvodina, Novi Sad*

ASSESSMENT OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS ACTIVITY ON THE TRANSITION FROM JUVENILE TO ADULT AGE

Gordana Vijatov Djuric

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a heterogeneous group of chronic arthritis of unknown etiology with disease onset before the 16th birthday. Persistence of inflammation is a significant risk factor for the development of joint sequelae. Therefore, regular assessment of the degree of disease

activity is important because it enables adequate therapeutic interventions when necessary. The Juvenile Arthritis Disease Activity Score - JADAS is used to estimate disease activity in JIA. A modified version of the JADAS is used to assess disease activity in systemic arthritis, which also includes systemic manifestations of the disease. Application of JADAS in the assessment of disease activity in patients with enthesitis-related arthritis is not sufficiently informative because it does not assess the involvement of the spinal column, sacroiliac joints and the presence of enthesitis. Therefore, the Juvenile Spondyloarthritis Disease Activity - JSpADA Score is used to estimate disease activity in these patients. The indices commonly used for evaluation of disease activity in children with JIA have proven to be valid in the follow-up of these patients in adulthood. However, in practice, disease activity indices designed for rheumatic diseases with an onset in the adult period are primarily applied. Therefore, it is necessary to reach a consensus and define clear guidelines for the monitoring and assessment of disease activity in patients with JIA in adulthood.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, disease activity

INTERAKTIVNE RADIONICE

INTERAKTIVNA RADIONICA I.

TERAPIJA HRONIČNOG BOLA KOD REUMATSKIH BOLESNIKA

Katarina Vagić¹, Aleksandra Karadžov Nikolić¹, Predrag Ostojić^{1,2}

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

KRATAK SADRŽAJ: *Nijedan bolesnik sa hroničnim bolom ne sme da živi ili da umre sa nelečenim bolom. Neotklonjeni bol ne izaiava samo patnju bolesnika, već i njegove porodice i prijatelja. Prema najnovijoj klasifikaciji, hronični bol se može podeliti na hronični primarni i sekundarni bol. Prema mehanizmu nastanka bol se može podeliti na nociceptivan, neuropatski i mešoviti. Idealno lečenje hroničnog reumatskog bola podrazumeva multimodalni pristup, integrišući farmakološku i nefarmakološku terapiju. Pri izboru farmakološke terapije treba se voditi preporučenim smernicama baziranim na intenzitetu bola, ali treba uzeti u obzir i kvalitet bola. Insistira se na individualnom pristupu, u smislu sagledavanja prisutnih komorbiditeta, konkomitantne terapije i psihičkog statusa pacijenta. Opioidi se najčešće koriste za lečenje umerenog i jakog ($VAS \geq 4$) akutnog i hroničnog bola, naročito kancerskog, ali sve učestalije i hroničnog nemalignog bola, uključujući reumatski bol. Mogu se primeniti kao monoterapija ili u kombinaciji sa nekim neopioidnim analgetikom ili koanalgetikom. Opioidni analgetici su dakle sastavni deo multimodalne analgezije hroničnog bola. Sa druge strane, opiofobija može da bude prepreka uspešnom otklanjanju bola i uzrok patnje velikog broja pacijenata. U borbi protiv opiofobije je najvažnija edukacija, kako lekara tako i pacijenata i njihovih porodica. Nefarmakološka terapija hroničnog bolnog sindroma uključuje fizikalnu terapiju, psihoterapiju (kognitivno bihejvioralna terapija, tehnike relaksacije i meditacija), akupunkturu i fizičku aktivnost (aerobne vežbe, vežbe istezanja, hidrokineziterapija)*

Ključne reči: *hroničan bol, analgezija, reumatske bolesti, opioidi*

DEFINICIJA HRONIČNOG BOLA

Bol je neprijatan senzorni i emotivni doživljaj, koji je povezan sa postojećim ili potencijalnim oštećenjem tkiva. Subjektivno je iskustvo, koje je pod uticajem bioloških, psiholoških i društvenih faktora u različitom stepenu. (IASP 2020.).

Dok akutni bol predstavlja simptom nekog oštećenja i traje dok traje oštećenje, hronični bol se smatra bolešću za sebe (1). Hronični bol često prati neuroendokrina disregulacija, malaksalost, promena raspoloženja (disforija), insomnija uz smanjenje fizičkih i mentalnih sposobnosti, te se govori o hroničnom bolnom sindromu. Hronični bol značajno narušava kvalitet života u smislu smanjene radne sposobnosti i smanjenih životnih aktivnosti, dovodeći do različitih socijalnih i ekonomskih posledica.

Prema najnovijoj IASP klasifikaciji, hronični bol se može podeliti na hronični primarni i sekundarni bol.

Hronični primarni bol se definiše kao bol u jednom ili više anatomskih regija, koji traje duže od 3 meseca ili ima intermitentan tok, a povezan je sa značajnim emocionalnim stresom ili funkcionalnim invaliditetom. Dijagnostički entiteti u okviru ove kategorije su podeljeni na hronični rasprostranjeni bol (npr. fibromijalgija), kompleksni regionalni bolni sindrom, hronični primarni muskuloskeletni bol (npr. nespecifični bol u donjem delu leđa).

Hronični sekundarni bol se definiše kao bol, koji se u početku manifestuje kao simptom osnovne bolesti. Nakon spontanog izlečenja ili uspešnog lečenja osnovne bolesti, hronični bol perzistira. Dijagnostički entiteti u okviru ove kategorije su zapaljenska reumatska oboljenja (npr. reumatoidni artritis, Sjogrenov sindrom, itd.) i strukturne promene koje utiču na kosti, zglobove, tetive ili mišiće (osteoartroza, tendinopatije) (1).

Prema mehanizmu nastanka bol se može podeliti na *nociceptivan*, *neuropatski* i *mešoviti*. Nociceptivan bol nastaje kao posledica neposrednog draženja receptora za bol, dok neuropatski bol nastaje kao posledica oboljenja ili oštećenja nervnih puteva uključenih u prenos signala sa nociceptora do somatosenzornog korteksa velikog mozga i limbičkog sistema. Neuropatski bol nije lokalizovan, već se propagira, ima karakteristiku žarenja, paljenja, mravinjanja, peckanja, a praćen je utrulošću u području bola. Zbog periferne i/ili centralne senzitivizacije kod bolesnika se javljaju hiperalgezija (pojava da se bolna senzacija doživljava intenzivnijom) i alodinija (pojava da se bolna senzacija koja po prirodi ne izaziva bolne senzacije, na primer dodir, doživljava kao bolna).

DIJAGNOZA HRONIČNOG BOLNOG SINDROMA

Doživljaj intenziteta bola je prepoznat i priznat kao najznačajnija klinička dimenzija doživljavanja bola. Kako je bol isključivo subjektivno iskustvo, nema validnih objektivnih metoda za merenje njegovog intenziteta.

Detaljna anamneza predstavlja 80% dijagnoze i treba da obuhvati sledeće podatke:

- Početak bola (akutni, postepen)
- Kvalitet bola (žareći, paleći, mravinjanje, strujni udari, bockanje)
- Lokalizacija bola i eventualna propagacija
- Trajanje (konstantan, intermitentan)
- Intenzitet i vreme dana kada je bol najintenzivniji
- Provocirajući faktori
- “Trigger” faktori koji ublažavaju bol (mirovanje, određeni položaj, hodanje..)
- Prisustvo motornih i senzitivnih ispada
- Faktori rizika

Procena intenziteta bola:

- numeričke skale (NRS)
- vizuelno analogne skale (VAS)
- verbalne skale (VRS)

Procena karaktera bola:

- Pain Detect Questionnaire (PD-Q)
- DN4 (Dolor Neuropatski test 4)
- Identification pain questionnaire (ID)
- LANSS skala

LEČENJE HRONIČNOG BOLNOG SINDROMA

Nakon postavljanja dijagnoze hroničnog bolnog sindroma, podrazumeva se nastavak dosadašnje kauzalne i simptomatske terapije. Idealno lečenje hroničnog reumatskog bola trebalo bi da bude kroz multimodalni pristup, integrišući farmakološku i nefarmakološku terapiju (2).

U tabeli br.1 prikazani su najčešće korišćeni lekovi u lečenju hroničnog reumatskog bola. Pri izboru terapije treba se voditi preporučenim smernicama od strane WHO u vidu analgetske lestvice, koja se bazira na intenzitetu bola, ali treba uzeti u obzir i kvalitet bola. Insistira se na individualnom pristupu, u smislu sagledavanja prisutnih komorbiditeta, konkomitantne terapije i psihičkog statusa pacijenta. Pri izboru leka takođe obratiti pažnju na: upoznavanje pacijenta sa planom terapije i postavljanje realnih očekivanja, efikasnost leka, sigurnost/toleranciju, način primene, interakcije sa drugim lekovima, potencijalna neželjena dejstva, rizik od predoziranja i zloupotrebe, finansije (3).

U tabeli br.2 prikazane su preporuke EFNS za lečenje hroničnog bola u reumatskim bolestima.

Nefarmakološka terapija hroničnog bolnog sindroma uključuje:

- Fizikalnu terapiju
- Psihoterapiju (kognitivno bihevioralna terapija, tehnike relaksacije i meditacija)
- Akupunkturu
- Fizičku aktivnost (aerobne vežbe, vežbe istezanja, hidrokineziterapija..)

Tabela br.1 Pregled farmakološke terapije bola

Tip leka	Način delovanja	Lek prvog izbora za	Benefiti	Rizici
NSAIL	Blokiraju COX-1 i COX-2 enzime koji učestvuju u bolu i inflamaciji.	Blag do umereno jak bol kod artritisa, SpA, OA, lumbalnog i cervikalnog sindroma.	Ako se koriste kao što je propisano, bezbedni i za kraću i dužu upotrebu.	GIT krvarenje, pogoršanje bubrežne funkcije kod bolesnika sa HBI, zadržavanje tečnosti i porast krvnog pritiska
PARACETAMOL	Nije poznato, verovatno blokira COX-3 enzim	Blag do umereno jak bol.	Bezbedan i kod dužeg korišćenja. Kombinacija sa NSAIL, kodeinom i tramadolom.	Hepatotoksičnost, "Non responderi"
COX-2 INHIBITORI	Selektivno blokiraju COX-2 enzim	Reumatoidni artritis, SpA, OA, cervikalni i lumbalni sindrom.	Pri redovnom doziranju efikasni kao i NSAIL, ali ređe oštećuju sluzokožu želuca	Nefrotoksičnost, retencija tečnosti i povišen krvni pritisak. Stariji pacijenti (povećan je rizik od KVS neželjenih dejstava)
METAMIZOL	Slab COX1 i COX2 inhibitor	Umereno jak bol	Efikasan analgetik za akutni bol.	Agranulocitoza (nezavisno od doze)

ANTIDEPRESIVI	Inhibiraju preuzimanje noradrenalina i serotonina, stimulišu endogenu antinociceptivnu aktivnost, smanjuju centralnu senzitivaciju	Neuropatski bol, fibromijalgija, hronični bol u leđima, radikulopatija i polineuropatija	Dokazana efikasnost u kontrolisanim studijama	Sedacija, vrtoglavica, nestabilnost, konfuzija, retencija urina, hipotenzija, blokovi provodjenja, tahikardija.
ANTIKONVULZIVI	Analozi GABE, inhibiraju oslobađanje ekscitatornih neurotransmiter, smanjuju centralnu senzitivaciju	Neuropatski bol, fibromijalgija, hronični bol u leđima, radikulopatija i polineuropatija	Dokazana efikasnost, retke interakcije sa drugim lekovima	Vrtoglavica, pospanost, glavobolja, suvoća usta
OPIOIDI	Potenciraju endogeni antinociceptivni tonus aktivacijom opioidnih receptora u inhibitornim putevima	Umereno jak, jak i veoma jak bol	U kratkom periodu veoma efikasni kod jakog bola	Opstipacija, sedacija, mučnina, tolerancija, zavisnost, zloupotreba, predoziranje

Tabela br.2 Preporuke EFNS za lečenje hroničnog bola u reumatskim bolestima

Terapija prvog reda	Gabapentin, Pregabalin, Amitriptilin, Venlafaksin, Duloksetin
Terapija drugog ili trećeg reda	Oksikodon, Tapentadol, Tramadol, Kapsaicin
Terapija sa slabim / neusaglašenim dokazima	Karbamazepin, Ketamin, Dekstrometorfan, Okskarbazepin, Topiramat, Valproati

Smernice:

- Uvek započeti terapiju jednim lekom i postepeno povećavati dozu
- Edukacija pacijenta
- Primeniti multimodalni pristup (kombinacija farmakoloških i nefarmakoloških metoda)
- Zakazivati češće kontrolne preglede (pratiti efekte terapije, ali i potencijalne neželjene događaje)
- Ukoliko monoterapija lekovima prvog izbora ili njihovom kombinacijom ne dovede do zadovoljavajućeg smanjenja bola uvesti lekove drugog ili trećeg izbora
- Multidisciplinarni pristup lečenju

PRIMENA OPIOIDA U LEČENJU HRONIČNOG BOLNOG SINDROMA

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) smatra opioidne analgetike osnovnim lekovima za kontrolu umereno jakog i jakog bola, naročito onkološkog porekla (4). Opioidni analgetici su lekovi koji svoja farmakološka dejstva ostvaruju tako što se vezuju za opioidne receptore. Pojam obuhvata lekove prirodnog porekla (opijate: morfin, kodein), kao i lekove dobijene polusintetskim ili sintetskim putem (petidin, pentazocil, tramadol, metadon, fentanil...) (5,6).

Mehanizam dejstva opioida

Vezivanjem opioida za μ (mi), κ (kapa) i δ (delta) opioidne receptore u kičmenoj moždini i mozgu dolazi do inhibiranja enzima adenil ciklaze što dovodi do smanjenja nivoa cAMP-a u ćeliji. Aktiviraju se kalijumski kanali, a inhibiraju kalcijumski kanali, izazivaju hiperpolarizaciju ćelijske membrane. Opioidi deluju presinaptički i postsinaptički. Presinaptički inhibiraju oslobađanje neurotransmitera, a postsinaptički inhibiraju neurone otvaranjem kalijumovih kanala dovodeći do hiperpolarizacije neurona i inhibicije generisanja bolnih signala. Opioidi, na nivou nociceptivnih puteva, inhibiraju ascedentnu transmisiju, a pojačavaju descendentnu inhibiciju.

Delujući na limbički sistem, smanjuju afektivni doživljaj bola i deluju anksiolitički. Na perifernom nivou, opioidni receptori su locirani u nociceptivnim vlaknima, naročito u fazi inflamacije (7).

Neželjena dejstva opioida, tolerancija, sindrom zavisnosti i opioidna rotacija

Neželjena dejstva opioida su češća kod jakih opioidnih lekova i razvijaju se kod 80% pacijenata. Međutim, tolerancija se razvija brže na neželjene efekte nego na analgeziju, tako da su oni prisutni uglavnom samo na početku terapije. Od neželjenih efekata pomenućemo respiratornu depresiju, mučninu i povraćanje, opstipaciju, urinarnu retenciju, pruritus, sedaciju i bronhospazam. Bol je fiziološki antagonist depresornog efekta opioida, tako da se respiratorna depresija ne razvija dok ima bola. Opstipacija je trajno neželjeno dejstvo.

Tolerancija je jedna od specifičnih pojava vezanih za terapiju opioidima. Predstavlja adaptaciju, odnosno privikavanje na opioide. Ona može biti negativna i pozitivna. Osnovni principi prevazilaženja tolerancije su rotacija opioida ili prekid opioidne terapije.

Sindrom opioidne zavisnosti, SZO je 1993. godine definisala kao skup fizioloških, kognitivnih i bihevioralnih fenomena promenljivog intenziteta, sa dominacijom neodoljive želje za uzimanjem leka (7). Kod hroničnog nekancerskog bola, ali i hroničnog bolova u reumatskim bolestima, kratkotrajna upotreba opioida (do 90 dana) udružena je sa malim rizikom od razvoja zavisnosti (0,05%).

Opioidna rotacija je zamena jednog opioida drugim. Razlozi za rotaciju su, najčešće, neadekvatan analgetski efekat, izražena neželjena dejstva i tolerancija. Zamena opioida se vrši primenom odgovarajućih konverzijskih tablica. Prelazak sa jednog na drugi opioid zahteva pažljiv monitoring, ponovnu evaluaciju bola i neželjenih efekata terapije.

Podela opioidnih analgetika

Postoji više podela opioidnih analgetika. U tabeli 3. prikazana je podela prema potentnosti, desjtvu na opioidne receptore (OR) i dužini dejstva

Tabela br. 3. Podela opioidnih anageltika prema potentnosti, dejstvu na opioidne receptore i dužini dejstva

Potentnost	
<i>Slabi</i>	tramadol, codein, tapentadol
<i>Jaki</i>	morfin, oksikodon, fentanyl
Interakcija sa OR	
<i>Agonisti</i>	Morfin, hidromorfon, fentanil, metadon, kodein, tramadol, tapentadol
<i>Parcijalni agonisti</i>	Buprenofrin
<i>Agonisti-antagonisti</i>	pentazocin, butorfanol, nalbufin
<i>Antagonisti</i>	nalokson, naltrekson
Dužina trajanja	
<i>Brzooslobadajući- IR</i>	Oksikodon, fentanil nasalni (jako brz), morfin (umereno brz)
<i>Dugooslobadajući - SR</i>	Hidromorfon, hidromorfon transdermalni

Primena opioida kod hroničnog nemalignog bola

Opiodi se najčešće koriste za lečenje umerenog i jakog ($VAS \geq 4$) akutnog i hroničnog bola, naročito kancerskog, ali sve učestalije i hroničnog nemalignog bola. Mogu se primeniti kao monoterapija ili u kombinaciji sa nekim neopiodnim analgetikom ili koanalgetikom. Opioidni analgetici su sastavni deo multimodalne analgezije hroničnog bola. Ona mora biti racionalna i individualna za svakog pacijenta, da obezbedi adekvatnu analgeziju i kvalitet života uz minimalne neželjene efekte.

Reakcija na opioide je individualna, tako da pre uvođenja terapije treba napraviti dobar odabir pacijenta, što obezbeđujemo detaljno uzetom anamnezom, sagledavanjem eventualnih kontraindikacija, hroničnih oboljenja, redovne terapije, životnih navika itd. Pre uvođenja terapije opiodima, potrebno je pacijentu objasniti o kakvom se leku radi i šta može da očekuje. Na taj način smanjujemo strah od upotrebe i obezbeđujemo bolju adherencu. Zbog individualnog odgovora na opiodni lek, pravilo za uvođenje ne postoji. Potrebno ga je dozirati postepeno i češće zakazivati kontrolne preglede pacijenata radi određivanja adekvatne dnevne doze i monitoringa

Za kontrolu hroničnog reumatskog bola, u našoj praksi, najčešće se propisuju tramadol i tapentadol. Morfin se ređe koristi, ali ako za to postoji potreba, onda se njegova dnevna doza ograničava na 80-120mg (7).

Tramadol ima opiodno i neopiodno analgetsko dejstvo. Opioidno dejstvo ostvaruje vezivanjem za μ receptore, a neopiodno inhibicijom preuzimanja serotonina i noradrenalina u descendnim inhibitorynim putevima za bol. Spada u slabe opioide i za razliku od drugih agonista μ receptora (morfin i njemu sličnih lekova), manje izaziva depresiju disanja, opstipaciju i zavisnost. Efikasnost tramadola se povećava u kombinaciji sa paracetamolom ili NSAID. Maksimalna dnevna doza je 400mg (što odgovara dozi od 60mg morfin), podeljeno u manje doze na 4-6 sati. Metabolize se u jetri, najvećim delom se eliminiše preko bubrega, a manjim preko jetre. Poznate su interakcije sa antikonvulzivima i oralnim antikoagulantima. Tramadol ima gornju granicu efikasnosti, tako da povećanje doze iznad maksimalne analgetičke, ne dovodi do dodatne analgezije, već izaziva neželjene efekte (mučninu, povraćanje, suvoću usta, opstipaciju, vrtoglavicu, pospanost, zamor i znojenje) (7,8).

Tapentadol je novija terapijska opcija za lečenje umerenog do jakog akutnog i hroničnog bola. Ima sličan mehanizam dejstva kao tramadol, ali ne inhibiše preuzimanje serotonina i zato ne izaziva serotoninški efekat (ne stupa u interakciju sa drugim lekovima, koji ostvaruju dejstvo preko serotonina). Tapentadol je μ agonista i inhibitor ponovnog preuzimanja noradrenalina. Analgetička potentnost je 2-3 puta niža od morfijske, ali je tolerancija sporija, a gastrointerstinalna podnošljivost bolja. Maksimalna dnevna doza je 600mg. Doza od 200mg/24h je ekvivalentna dozi od 60mg morfina. Nema aktivnih metabolita, potencijal za farmakokinetičke interakcije je nizak. Pogodan je za starije pacijente. Pored toga, prednost tapentadola u odnosu na tramadol je i veća jačina (8,9). Smatra se da oba leka ispoljavaju manji potencijal za zloupotrebu u odnosu na druge agoniste μ opioidnih receptora.

Opioidni analgetici kod starije populacije

Lečenje starije populacije opioidnim analgeticima (kao i kod ostalih starosnih grupa) zahteva individualan pristup sa sagledavanjem eventualno postojećih hroničnih oboljenja, konkomitantne terapije, kognitivnog statusa i životnih navika. Ono predstavlja poseban izazov i zahteva pažljivo balansiranje rizika i koristi. Nekada je, uprkos preporukama za lečenje hroničnog reumatskog bola, bolje kao prvi lek propisati slabiji opioid nego NSAIL. Istraživanja su pokazala da je terapija bola kod starijih efikasnija ako se kombinuje sa fizikalnim procedurama, komplemetarnom terapijom i psihološkom podrškom (10).

Opiofobija

Opiofobija je preterani strah od terapijske upotrebe opioida. Rizik od opioidnih analgetika se procenjuje kao preveliki u odnosu na terapijsku korist, što posledično vodi ka neuspešnom lečenju bola i nepotrebnu patnju pacijenta.

Među lekarima postoji strah od razvoja zavisnosti (adikcije), jatrogene zavisnosti, tolerancije i neželjenih dejstava. Razlog za takvu bojazan ne bi trebalo da postoji, pogotovo u lečenju pacijenata sa hroničnim reumatskim bolom, kod kojih najčešće primenjujemo lečenje slabim opioidima. Ako postepeno uvodimo i doziramo lek, objasnimo pacijentu o kakvom leku se radi i šta treba da očekuje, vršimo češće kontrole i pratimo razvoj bolnog stanja, male su mogućnosti za razvoj neželjenih događaja (4). Redovni kontrolni pregledi daju nam mogućnost korigovanja terapije, u smislu povećanja ili smanjenja doze opioida, dodavanja neopioidnog analgetika ili rotacije opioida, ako za to postoji potreba.

Lekare plaše i restriktivni propisi kojima se kontroliše propisivanje opioida kao narkotika i njihova zloupotreba. Narkotik je pravni termin i obuhvata supstance koje imaju legitimnu upotrebu u medicini (opioidni analgetici), ali i supstance koje se ne koriste kao lekovi (kokain, heroin).

Zbog toga veliki broj lekara izbegava propisivanje opioidnih lekova onda kada je to indikovano jačinom bola ($VAS \geq 4$), propisuje ih u manjim dozama od potrebnih ili ih ukida čim se bol otkloni, bez obzira što je uzrok bola i dalje prisutan.

Podaci, prikazani na proteklom evropskom kongresu reumatologa (EULAR 2022), govore o velikom porastu upotrebe opioida u lečenju nekancerskog bola u SAD-u i Velikoj Britaniji (u Škotskoj je 2012. g. napisano čak 5,9 miliona recepata). To, za sada, nije slučaj i u Srbiji, s ozirom da su naši zakoni i propisi koji kontrolišu narkotike, prema smernicama SZO, veoma restriktivni. Naglasak je stavljen na mere za sprečavanje zloupotrebe, što izaziva određene prepreke prilikom propisivanja opioidnih lekova i smanjuje ovu mogućnost.

ZAKLJUČAK

Terapija hroničnog bola u reumatskim bolestima je veliki izazov za lekare svih specijalnosti, jer samo 23% ovih pacijenata stigne do specijaliste medicine bola. Prema literaturnim podacima, beleži se konstantan porast broja pacijenata sa hroničnim bolom. U Engleskoj je zabeležen porast incidence hroničnog muskuloskeletnog bola sa 35% na 51% za period od 3 meseca (11). Opet, procenat pacijenata sa hroničnim bolom koji prijavljuju neadekvatnu kontrolu bola u 16 zemalja je 64%, što je zabrinjavajući podatak. (12). Opšte poznata je pojava "opioidne epidemije" u SAD-u u periodu od 1997.-2007. godine, kada je zabeležen porast od 402% upotrebe opioida u terapijske svrhe. Sa druge strane, opiofobija može da bude prepreka uspešnom otklanjanju bola i i uzrok patnje velikog broja pacijenata. U borbi protiv opiofobije je najvažnija edukacija, kako lekara tako i pacijenata i njihovih porodica. Takođe, adekvatna zakonska regulativa značajno doprinosi u borbi protiv opiofobije i omogućava efikasno lečenje pacijenata sa bolom. Međutim, u sadašnje vreme se beleži porast fatalnih ishoda usled predoziranja pregabalinom i gabapentinom (13). Ovi podaci nas navode na razmišljanje o mogućim propustima i preispitivanje potrebe za korekcijom terapijskih strategija u terapiji hroničnog bola. Nijedan bolesnik sa hroničnim bolom ne sme da živi ili da umre sa nelečenim bolom. Neotklonjeni bol ne izaiva samo patnju bolesnika, već i njegove porodice i prijatelja.

LITERATURA

1. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11): Rolf-Detlef Treede et al. Pain.2019 Jan.
2. Backonja et al. 1998, Gorson et al. 1999, Perez et al. 2000, Simpson et al. 2001, Attal et al. 2010
3. Attal et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol 2010;17:1113-1123
4. De Sola H, Salazar A, Duenas M, Falide I. *Opioids in the Treatment of Pain. Beliefs, Knowledge, and Attitudes of General Spanish Population. Identification of Subgroups Through Cluster Analysis.* J Pain Symptom Manage. 2018;55(44):1095-104.
5. Bošnjak S, Šušnjar S, Dimitrijević J. *Opiofobija. Šta plaši zdravstvene radnike?* Beograd: Institut za onkologiju i radiologiju Srbije; 2009.
6. Jukić M, Majerić Kogler V, Fingler M. *Bol - uzroci i liječenje.* Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
7. Antić B i sar. *Dijagnostika i lečenje bola.* Beograd: MP Media & Srpsko lekarsko društvo - Intersekcijski odbor za bol; 2016.
8. Stevanović P, Nešić D, Lađević N. *Medicina bola.* Beograd : Medicinski fakultet Univerziteta, 2019
9. Gibson SJ. Older people's pain. Pain: Clinical Updates. 2006; 14:1-4.
10. Fine PG. Benefits of Pain Management in the Elderly Patients. J Support Oncol. 2003;1:175-91.
11. Global Burden of Disease, The Lancet 2017 390,1211-125
12. Fayaz A et al, BMJ Open,2016
13. Sebbag E at al Ann Rheum Dis 2019,78: 844-48
14. Breivik et al., EJP 2006;10:287-333
15. Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin: A Systematic Review Update Kirk E Evoy, Sarvnaz Sadrameli, Jillian Contreras, Jordan R Covvey, Alyssa M Peckham, Megan D Morrison 10.1007/s40265-020-01432-7

S U M M A R Y

¹Institute of Rheumatology, Belgrade, ²Medical faculty University of Belgrade

TREATMENT OF CRONIC PAIN IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASE

Katarina Vagić¹, Aleksandra Karadžov Nikolić¹, Predrag Ostojić^{1,2}

No chronic pain patient should live or die with untreated pain. Unrelieved pain causes not only suffering for the patient, but also for his family and friends. According to the latest classification, chronic pain can be divided into chronic primary and secondary pain. According to the pathogenic mechanism, pain can be divided into nociceptive, neuropathic and mixed pain. The ideal treatment of chronic rheumatic pain involves a multimodal approach, integrating pharmacological and non-pharmacological therapy. When choosing therapy, an individual approach is important, considering the present co-morbidities, concomitant therapy and psychological status of the patient. Opioids are most often used for the treatment of moderate and severe (VAS ≥ 4), acute or chronic pain, especially cancer pain, but increasingly also chronic non-malignant pain, including rheumatic pain. They can be used as monotherapy or in combination with non-opioid analgesics. Opioids are therefore an integral part of multimodal analgesia for chronic pain. On the other hand, opiophobia can be an obstacle to the successful treatment of pain and cause the suffering of a large number of patients. In the fight against opiophobia, education of both doctors and patients and their families is most important. Non-pharmacological treatment of chronic pain syndrome includes physical therapy, psychotherapy (cognitive behavioral therapy, relaxation techniques and meditation), acupuncture and physical activity (aerobic exercises, stretching exercises, etc).

Key words: chronic pain, analgesia, rheumatic disease, opioids

INTERAKTIVNA RADIONICA II

¹Klinika za reumatologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd

²Medicinski fakultet VMA, Univerzitet odbrane, Beograd

AKUTNI ARTRITIS KROZ PRIKAZE SLUČAJEVA

Silvija Stević Carević¹, Jelena Radisavljević¹, Bojana Balović¹,
Milica Lojić-Martinović¹, Jelena Čeranić^{1,2}, Milan Petronijević^{1,2}

KRATAK SADRŽAJ: Akutni artritis predstavlja dijagnostički, prognostički i terapijski izazov za lekare primarne zdravstvene zaštite i reumatologe. Osim jasnih kliničkih stanja praćenih akutnim artritisom (na pr. giht, septički artritis, posttraumatski artritis), nedostatak zapravo vremena za razumevanje etioloških i patogenih procesa ograničava sposobnost razlikovanja oblika skutnih artritisa koji mogu da imaju benigni, samoograničavajući tok do oblika koji prelaze u agresivnu, erozivnu bolest koja zahteva intenzivnu imunosupresivnu terapiju. Heterogenost akutnog artritisa kao kliničkog sindroma dovodi do toga da kliničari do sada zauzimaju uglavnom empirijski pristup lečenju, tako da se procenjuje da između 30% i 40% pacijenata sa akutnim artritisom ima bolest koja ostaje neklasifikovana. U radionici se kroz prikaze bolesnika raspravlja o istraživačkim pristupima u dijagnozi akutnog artritisa.

Ključne reči: akutni artritis, dijagnoza, diferencijalna dijagnoza

Termin “artritis” je nespecifičan termin koji se najčešće odnosi na bol u jednom ili više zglobovima povezan sa drugim kardinalnim fizikalnim znacima zapaljenja ili se odnosi na oboljenje povezano sa fizikalnim znacima inflamacije jednog zgloba ili više zglobova (1). Definicija akutnog artritisa nije ni u praksi ni u literaturi dovoljno definisana, ali većina autora postiže konsenzus da je akutni artritis inflamacija zgloba koji se ispoljava u poslednje 2 do 4 nedelje (1, 2). Čest je simptom zbog kojeg se pacijenti javljaju u primarnu zdravstvenu zaštitu kao hitni slučajevi.

Dijagnoza akutnog artritisa je izazov, a ishod dijagnoze kreće se široko od benignih i samoograničavajućih stanja, do hroničnih oboljenja i hitnih stanja koja su praćena visokim rizikom od hroničnog artritisa ili su zapravo njegov početak sa mogućim značajnim komplikacijama u smislu smanjenja kvaliteta života, radne sposobnosti pa i mortaliteta (3). U dijagnozi akutnog artritisa, sveobuhvatna anamneza i fizikalni pregled uz racionalno diferencijalno-dijagnostičke laboratorijsko i morfološko testiranje omogućavaju suženje liste diferencijalnih dijagnoza akutnih artritisa. Na kraju, cilj je lečenje akutnog artritisa ali i medicinska trijaža radi prepoznavanja oboljenja koja zahtevaju hitno upućivanje na viši nivo zdravstvene zaštite kako bi se sprečile dugoročne štetne posledice.

Ne postoje klasifikacioni kriterijumi ni zvanični algoritmi za dijagnozu akutnog artritisa ali postoje elementi klasifikacije koji imaju za cilj sužavanje diferencijalne dijagnoze tokom dijagnostičkog procesa. Ti elementi obuhvataju vremenski okvir, intenzitet bola i drugih znakova artritisa

(karakteristike simptoma i znakova inflamacije), lokaciju artritisa, broj zahvaćenih zglobova, prisustvo pridruženih simptoma, laboratorijska i morfološka ispitivanja.

Vremenski okvir

Izuzetno akutni početak u smislu bola u zglobu koji se može javiti u roku od nekoliko sekundi, sugerirše na neinflamatorni proces koji je poremetio unutrašnju strukturu zgloba, kao što je povreda zgloba, kostiju ili mekih tkiva. Akutni početak tokom nekoliko sati do nekoliko dana je najčešći vremenski okvir za akutne inflamatorne procese, kao što su septički artritis, artritis koji prati virusne infekcije, izvesne spondiloartritise ili kristalne artropatije (giht i pseudogiht), dok postepeni početak tokom nekoliko dana do nekoliko nedelja češće predstavlja prodromalni period sistemske inflamatorne, autoinflamatorne ili autoimunske bolesti ili nereumatske bolesti koja može da ima reumatske manifestacije. Artritis koji traje dve do četiri nedelje može biti sastavni deo monoartikularnog procesa ili monoartikularne egzacerbacije neprepoznate poliartikularne bolesti.

Karakteristike simptoma

Karakteristike simptoma treda da daju odgovor da li se radi o patologiji intraartikularnih i/ili periartikularnih struktura. Intraartikularni patološki procesi nastaju u sinoviji, zglobnoj hrskavici, intraartikularnim ligamentima i/ili zglobnoj kapsuli. Patološki procesi koji uključuju ove strukture najčešće su kristalne artropatije, septički artritis, spondiloartritisi, akutni počeci ili egzacerbacije reumatoidnog artritisa i sistemskih bolesti vezivnog tkiva. Bol koji potiče iz intraartikularnih struktura tipično je dubok, praćen otokom, smanjenjem opsega i aktivnog i pasivnog pokreta. Periartikularne strukture uključuju potporne strukture zgloba kao što su burze, tetive, ligamenti, mišići, fascije, nervi i koža. Patološki procesi koji uključuju ove strukture su burzitis, tendinitis, celulitis, distorzije, druge povrede ovih struktura. Bol koji se javlja ili se pogoršava pokretima zgloba, poboljšava se sa mirovanjem i maksimalan je pri ekstremnim pokretima, sa smanjenjem opsega samo aktivnog pokreta je verovatnije uzrokovan patologijom u periartikularnim strukturama. Nejasno lokalizovan bol u blizini zgloba može biti posledica prenetog bola, kao što je bol u ramenu povezan sa pektoralnom anginom ili "pancoast" tumorom pluća.

Lokacija zgloba

Lokacija zgloba takođe može pružiti dijagnostičke tragove. Na primer, artropatije izazvane kristalima obično pogađaju prvi metatarzofalangealni zglob i koleno, septički artritis obično zahvata koleno ili kuk, reumatoidni artritis se obično javlja u manjim zglobovima šaka i stopala, takozvanim perifernim zglobovima.

Prisustvo dodatnih simptoma

Prisustvo dodatnih simptoma posebno povezanih sa akutnim artritismom ima značaj kod sistemskih inflamatornih stanja koja mogu da prate akutne artritise. Anamnezom je neophodno uzeti podatke o febrilnosti i drugim opštim simptomima, pratećim mehaničkim ili inflamatornim bolom u leđima, promenama na koži, njenim adneksima, potkožnom tkivu, sluznicama, tegobama od strane respiratornog, kardiovaskularnog, gastrointestinalnog, genitourinarnog, nervnog sistema i sistema čula, traumama, operacijama, trenutnim ili nedavnim infekcijama uopšte, a posebno kože. U ličnoj anamnezi bitni su podaci o koagulopatijama, korišćenim lekovima, putovanjima, mogućnostima

seksualno prenosivih infekcija, izloženosti agensima iz spoljašnje sredine (na pr. ujed krpelja), profesionalnim rizicima, navikama u ishrani, upotrebi alkohola, artritisa u porodici itd.

Broj zahvaćenih zglobova

Monoartritis uključuje samo jedan zglob. Međutim, monoartritis može biti početni simptom oligoartritisa ili poliartritisa što se najčešće dešava kod reumatoidnog artritisa; 5% do 20% pacijenata sa reumatoidnim artritismom počinje kao akutni monoartritis, posebno reumatoidni artritis sa početkom u starijih osoba (*Elderly Onset Rheumatoid Arthritis* – EORA), spondiloartritisa. Moguće je i da pacijent sa neutvrđenim aktuelnim poliarartikularnim procesom ima akutni monoartritis, definisan kao bol u jednom zglobovima koji nije proporcionalan bolu u drugim zglobovima. Akutni poliartritis ima mnogo širu diferencijalnu dijagnozu.

Povezani simptomi

Prisustvo ili odsustvo određenih simptoma kao što su motorni ispadi ili izmenjene senzacije mogu da sugerišu neuromišićni uzrok, tj patologiju povezanih nervnih korenova ili perifernog nerva.

Fizikalni pregled

Fizikalni pregled treba da lokalizuje izvor bola na periartikularnim ili intraartikularnim strukturama. Tačkasta osetljivost i/ili osetljivost preko periartikularnih struktura može se javiti kod patologije u tetivama ili burzama, dok bolna osetljivost celog zgloba ukazuje na intraartikularnu patologiju. Pregledom treba razlikovati otok periartikularnih mekih tkiva, koštanu hipertrofiju i pravi otok zgloba. Prisustvo dermatoloških poremećaja, perikardno ili pleuralno trenje, hepatomegalija, splenomegalija, limfadenopatija i/ili neurološke abnormalnosti, sugerišu prisustvo sistemske bolesti kao uzroka akutnog artritisa.

Laboratorijska ispitivanja

Dodatna laboratorijska ispitivanja mogu biti od značajne pomoći u dijagnostičkom pristupu. Pokazatelji inflamacije kao što su brzina sedimentacije eritrocita, C-reaktivni protein i drugi, neophodni su u potvrdi zapaljenja zgloba, a njihov stepen povećanja, pa i međusobni odnos su važan deo diferencijalne dijagnoze, kao i promene u krvnoj slici i njenim elementima (leukocitoza, leukopenija, limfopenija, eozinofilija, mikrocitna anemija, normocitna anemija, trombocitopenija, reaktivna trombocitoza). Biohemijske analize seruma, posebno određivanje nivoa mokraćne kiseline, kreatinina, feritina, albumina i analize urina sugerišu moguću dijagnozu akutnog artritisa. Mikrobiološka ispitivanja, hemokulture, kulture ili analize briseva ždrele, uretre, cerviksa, su indikovana kod nekih formi akutnog artritisa. Imunološke analize (reumatoidni faktor, anti-CCP antitela, antinukleusna antitela, specifična autoantitela, komponente komplekta, imunoglobulini, elektroforeza proteina seruma) treba uraditi kada postoji sumnja da je akutni artritis uvod u hronično oboljenje zglobova odnosno deo hronične sistemske bolesti.

Analiza sinovijalne tečnosti

Analiza sinovijalne tečnosti dobijena artrocentezom je ponekad ključni dijagnostički test za akutne artritisea može biti i dijagnostička i terapijska. Treba da obuhvati grubu analizu izgleda tečnosti, a po potrebi određivanje belih krvnih zrnaca, glukoze, proteina, laktat dehidrogenaze, reumatoidnog faktora, komponenti komplemента, mikrobiološke kulture, analizu polarizacionim mikroskopom.

Morfološka ispitivanja

Svaka od radioloških metoda, konvencionalna radiografija, ehosonografija zglobova, scintigrafija kostiju, kompjuterizovana tomografija i magnetna rezonanca ima svoje mesto u brznoj dijagnozi pojedinih akutnih artritisa na primer uričnog artritisa, hondrokalcinoze, spondiloartritisa. Pored toga, radiološke tehnike se često koriste u naknadnoj proceni oporavka, napredovanja ili posledica bolesti kod pacijenata sa akutnim artritismom.

LITERATURA:

1. Ellis JM. Acute monoarthritis. JAAPA Journal of the American Academy of PAs 2019; DOI:10.1097/01.JAA.0000553379.52389.eb
2. Kobak S, Bes C. An autumn tale: geriatric rheumatoid arthritis. Ther Adv Musculoskel Dis 2018; 10 (1): 3–11.
3. Keret S, Kaly L, Shouval A, et al. Approach to a patient with monoarticular disease. Autoimmunity Reviews 2021; 20: 102848-57.
4. Singh N, Vogelgesang SA. Monoarticular Arthritis. Med Clin North Am 2017; 101(3): 607-13.
5. Ma L, Cranney A, Holroyd-Leduc JM. Acute monoarthritis: what is the cause of my patient's painful swollen joint? CMAJ 2009; 180(1): 59-65.
6. Siva C, Velazquez C, Mody A, et al. Diagnosing acute monoarthritis in adults: a practical approach for the family physician. Am Fam Physician 2003; 68(1): 83-90.
7. El-Gabalawy HS, Duray P, Goldbach-Mansky R. Evaluating patients with arthritis of recent onset: studies in pathogenesis and prognosis. JAMA 2000; 284(18): 2368-73.
8. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for the initial evaluation of the adult patient with acute musculoskeletal symptoms. Arthritis Rheum 1996; 39(1):1-8.

S U M M A R Y

¹Clinic of Rheumatology and Immunology, Military Academy

²Medical Faculty of the Military Medical Academy, Univeristy of Defence, Belgrade

ACUTE ARTHRITIS - CASE PRESENTATIONS

Silvija Stevic Carevic¹, Jelena Radisavljevic¹, Bojana Balovic¹, Milica Lojic-Martinovic¹,
Jelena Ceranic², Milan Petronijevic²

Acute arthritis represents a diagnostic, prognostic and therapeutic challenge for primary care physicians and rheumatologists. Apart from the clear clinical conditions accompanied by acute arthritis (eg, gout, septic arthritis, post-traumatic arthritis), the lack of actual time to understand the etiological and pathogenic processes limits the ability to distinguish forms of knee arthritis that may have a benign, self-limiting course to forms that progress to aggressive, erosive disease that requires intensive immunosuppressive therapy. The heterogeneity of acute arthritis as a clinical syndrome has resulted in clinicians thus far taking a largely empirical approach to treatment, with an estimated 30% to 40% of patients with acute arthritis having disease that remains unclassified. In the workshop, research approaches in the diagnosis of acute arthritis are discussed through patient presentations.

Key words: acute arthritis, diagnosis, differential diagnosis

INTERAKTIVNA RADIONICA III

¹Institut za lečenje i rehabilitaciju Niška Banja, Niš

²Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

PRISTUP BOLESNIKU SA RAYNAUDOVIM FENOMENOM

Bojana Stamenković^{1,2}, Sonja Stojanović^{1,2}, Valentina Živković^{1,2}, Jovan Nedović¹

KRATAK SADRŽAJ: Raynaud-ov fenomen (RF) je čest vaskularni poremećaj koji se najčešće sreće kao primarni (idiopatski), u kome dominira reverzibilan vazospazam, koji ne dovodi do ireverzibilnog oštećenja tkiva. U ređim slučajevima je prisutan sekundarni RF, u sistemskim bolestima vezivnog tkiva, naročito sklerodermi ili aterosklerozi, kada može doći do digitalne ulceracije i/ili kritične ishemije. Iz ovog razloga veoma je važno utvrditi etiološke činioce koji su doveli do ove bolesti, uraditi potrebnu vaskularnu dijagnostiku, postaviti rano dijagnozu i rano započeti lečenje. Vaskularna dijagnostika podrazumeva primenu različitih metoda, od kojih kapilaroskopija ima ključnu ulogu u razlikovanju primarnog od sekundarnog Raynaud-ovog fenomena, u postavljanju dijagoze, praćenju efekata lekova i progresije bolesti. Danas se radi na razvoju novih vaskularnih imidžing metoda, koje bi se primenile u svakodnevnom kliničkom radu, kao i u savremenim kliničkim istraživanjima u razvojnom procesu novih lekova koji mogu da uspore bolest, smanje komplikacije i produže život obolelima sa vaskularnom bolešću.

Ključne reči: Raynaud-ov fenomen, kapilaroskopija, lečenje

EPIDEMIOLOGIJA I ETIOPATOGENEZA RAYNAUD-OVOG FENOMENA

Epidemiološki podaci

Raynaud-ov fenomen (RF) je preterani vaskularni odgovor digitalne arterijske cirkulacije izazvan hladnom temperaturom okoline i/ili emocionalnim stresom (1). Vazospazam se klinički karakteriše epizodičnom promenom boje prstiju šaka i stopala. Klasični redosled promena boje je prvo bela (ishemija), zatim plava (deoksigenacija), a zatim crvena (reperfuzija), mada ne opisuju svi pacijenti potpunu trofaznu promenu.

Različita istraživanja širom sveta procenjuju da se prevalenca RF kreće od oko 3% do 15% opšte populacije. Procene prevalencije se veoma razlikuju, odražavajući razlike između studija u definiciji RF. Neke studije su prijavile veoma visoku prevalenciju, npr. studija u Velikoj Britaniji sugerise da je čak 21% žena i 16% muškaraca koji su se javljali lekru primarne zdravstvene zaštite imalo RF, dok studija u SAD izveštava o RF kod 11% žena i 8% muškaraca. Tokom izlaganja hladnoći (naročito tokom promenljivih temperatura i zimskih meseci), RF napadi se povećavaju po učestalosti i intenzitetu.

RF je češći je kod žena (3 do 4:1), a u primarnom obliku verovatno počinje pre 20. godine (1)

Etiopatogenetska razmatranja

Partogeneza Raynaud-ovog fenomena, naročito sekundarnog u SSc, može se objasniti disregulacijom neuroendokrinih kontrolnih mehanizama. Ključna je neravnoteža između vazokonstrikcije i vazodilatacije (u korist vazokonstrikcije. Radi se o abnormalnosti u zidu krvnog suda sudova (uključujući endotel, glatke mišiće), u nervnoj kontroli vaskularnog tonusa i u cirkulacionim medijatorima (uključujući one koji nastaju kao rezultat aktivacije trombocita i oksidativnog stresa) (2)

Vaskularni faktori

Povećan vaskularni tonus, uključujući vazospazam, najvažniji je za patogenezu RF. Kod SSc, postoji endotelna disfunkcija i prekomerna proizvodnja vazokonstriktora (npr. endotelin-1 i angiotenzin II) i poremećena vazodilatacija sa smanjenom proizvodnjom ili smanjenom efikasnošću vazodilatatora (npr. azot oksid i prostaciklin).

Neuralne abnormalnosti

Poremećaj u vaskularnoj funkciji termoregulacije smatra se najvažnijim nerološkim deficitom u RF. Centralna autonomna disregulacija je, takođe, važna u patogenezi SSc. Hladnoća stimuliše relokaciju alfa 2c adrenergičkih receptora iz Goldžijevog aparata na površinu ćelije, preko aktivnosti Rho kinaze, izazivajući osetljivost kontraktilnih proteina i vazokonstrikciju. Vazokonstrikcija remeti tok krvi i arterio-venske (AV) anastomoze. Navodi se i disregulacija u vazoaktivnim peptidima (3).

Intravaskularni faktori

Značajnu ulogu u patogenezi RF imaju i intravaskularni faktori, preko poremećaja i povećanog viskoziteta (u određenim hematološkim stanjima). Navode se različiti mehanizmi, kao što je povećana aktivacija trombocita i leukocita, oksidativni stres, strukturne promene eritrocita i defektna fibrinoliza (4)

Ostali faktori

Genetski faktori

Genetski faktori igraju važnu ulogu u razvoju RF, što je i pokazano u porodičnim studijama i studijama blizanaca. Polovina pacijenata sa RF ima pozitivnu porodičnu istoriju sa rođacima u prvom stepenu koji imaju RF. Od mehaničkog i terapijskog interesa, Munir i saradnici su izvestili da je RF povezan sa polimorfizmom u genu NOS1(5)

Hormonski faktori

Hormonalni uticaj na vaskularni tonus do danas nije potpuno jasan. Pretpostavlja se da je kod žena sa RF varijacija u krvnog protoku u preovulatornom periodu dokaz postojanja i uticaja hormona u patogenezi RF, mada je u istraživanju, u kome je postojala kontrolna grupa zdravih osoba, pokazana identična veza između faze ovarijalnog ciklusa i vaskularnog protoka (6)

Pušenje cigareta

Postoje oprečna mišljenja kada je u pitanju povezanost pušenja cigareta i prisustva RF, ali ne i kada je u pitanju povezanost težine RF i pušenja cigareta. Mehanizmi eventualne povezanosti nisu potpuno jasni, ali preovlađuju stavovi da je u osnovu endotelna disfunkcija, povećana viskozitet krvi, poremećena fibrinoliza i visok nivo slobodnih radikala sadržan u dimu cigareta. Studije su u saglasnosti da je ozbiljnost i težina Raynaud fenomena povezana sa pušenjem cigareta, naročito kod onih bolesnika koji već imaju u osnovi neku od vaskularnih bolesti (7)

RAYNAUD-OV FENOMEN- DIJAGNOZA I DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Klinička podela RF je na primarni i sekundarni oblik. U **primarnom RF**, recidivirajući vazospastični događaji se javljaju u odsustvu osnovnog patološkog procesa. Mladost na početku (<20 godina), simetrične manifestacije simptoma, blage do umerene težine, bez povezanosti sa digitalnim ulceracijom ili gangrenom tkiva, normalan nalaz na kapilaroskopiji i negativan titar ANA ukazuju na primarni RF (8).

Sekundarni RF se javlja u različitim stanjima, uključujući autoimune reumatske bolesti kao što su skleroderma, sistemski eritematozni lupus, mešovita bolest vezivnog tkiva, Sjogrenov sindrom i dermatomiozitis/polimiozitis; profesionalna trauma (npr. sindrom hipotenarnog čekića); upotreba određenih lekova ili toksina (npr. lekovi protiv migrene, derivati ergotamina, amfetamini i hemoterapijski agensi, posebno cisplatin i bleomicin); hematološke abnormalnosti kao što su kriglobulinemija, bolest hladnog aglutinina, paraproteinemija, sindrom POEMS (polineuropatija, organomegalija, endokrinopatija, monoklonalna gamopatija i promene na koži) i kriofibrinogenemija; profesionalni uzroci i uzroci životne sredine uključujući vaskularnu traumu (npr. povreda distalne ulnarne arterije u sindromu hipotenarnog čekića, upotreba vibrirajućih alata, promrzline i sindrom karpalnog tunela); i kompresivna ili opstruktivna vaskularna bolest (npr. sindrom torakalnog izlaza). Hipotireoza može predisponirati pojavu RF (tabela 1.) Vaskulitis može izazvati ishemijske promene, ali odsustvo prethodnih hladno-indukovanih i reverzibilnih promena boje pomaže da se ovo razlikuje od pravog RF.

RF je kompleks simptoma, a ne dijagnoza. Stoga, kada se suoči sa pacijentom koji opisuje simptome RF, prvo pitanje koje kliničar mora sebi da postavi trebalo bi da bude „Šta je uzrok Rejnovog sindroma kod ovog pacijenta?“ Većina pacijenata sa RF ima primarni (idiopatski) RF, koji je „benigni“ fenomen. Većina ljudi sa primarnim RF nikada ne traži savet lekara.

Nasuprot tome, kada se RF javi kao sekundarni niz različitih bolesti/stanja, može biti veoma ozbiljan. Glavni uzroci sekundarnog RP su navedeni u tabeli 1. Mnoga od ovih stanja su povezana sa strukturnim vaskularnim promenama i/ili sa intravaskularnim („cirkulacijskim“) abnormalnostima koje, pojedinačno ili u kombinaciji, mogu kompromituju protok krvi. RF se javlja kod skoro svakog pacijenta sa sklerodermijom i često je prvi simptom bolesti. Kod pacijenata sa sistemskom sklerozom, epizodni vazospazam (funkcionalna promena) se nadograđuje na strukturne abnormalnosti digitalnih arterija i mikrovaskulature.

Iako se određeni broj metoda može koristiti za objektivno ocenjivanje napada RF, nijedan test se ne smatra dovoljno praktičnim ili ponovljivim da zameni kliničke kriterijume za dijagnozu i lečenje (8). Za procenu težine RF može se koristiti nekoliko metoda. Tradicionalno, od pacijenta se traži da koristi dnevnik za beleženje učestalosti i trajanja napada tokom dana uobičajene aktivnosti. Rejnaudova ocena stanja (RCS) je mera zasnovana

na proceni pacijenta, koja uzima u obzir uticaj RF na pacijenta, uključujući bol, nelagodnost i uticaj na svakodnevnu funkciju. Kompozitni indeks koji koristi šest mera ishoda uključujući RCS, učestalost i trajanje napada, simptome napada i VAS pacijenata i lekara je predložen u nastojanju da se standardizuju mere ishoda za procenu terapijskog efekta u kliničkim ispitivanjima za RF.

Tabela 1. Diferencijalna dijagnoza Raynaud fenomena

Diferencijalna dijagnoza RF (i pridružena stanja)

Primarni (idiopatski) RF

Sekundarni RF

Sistemske bolesti vezivnog tkiva:

Sistemska skleroza, overlap sindromi, nedifeentovana sistemska bolest vezivnog tkiva, mešovita bolest vezivnog tkiva

Inflamatorne miopatije

Sistemska eritemski lupus

Sjogrenov sindrom

Vaskulitisi

Vibracioni sindrom

Spoljašnja kompresija na krvne sudove

Vrtano rebro

Ateroskleroza

Trombangitis obliterans (Buergerova bolest)

Intravaskularni uzroci sa povećanim viskozitetom krvi koji remete mikrovaskularnu perfuziju

Paraproteinemija

Krioglobulinemija

Kriofibrinogenemija

Bolest hladnih aglutinina

Malignitet

Lekovi i hemikalije

B blokatori

Klonidin

Ergotamin

Vinil hlorid

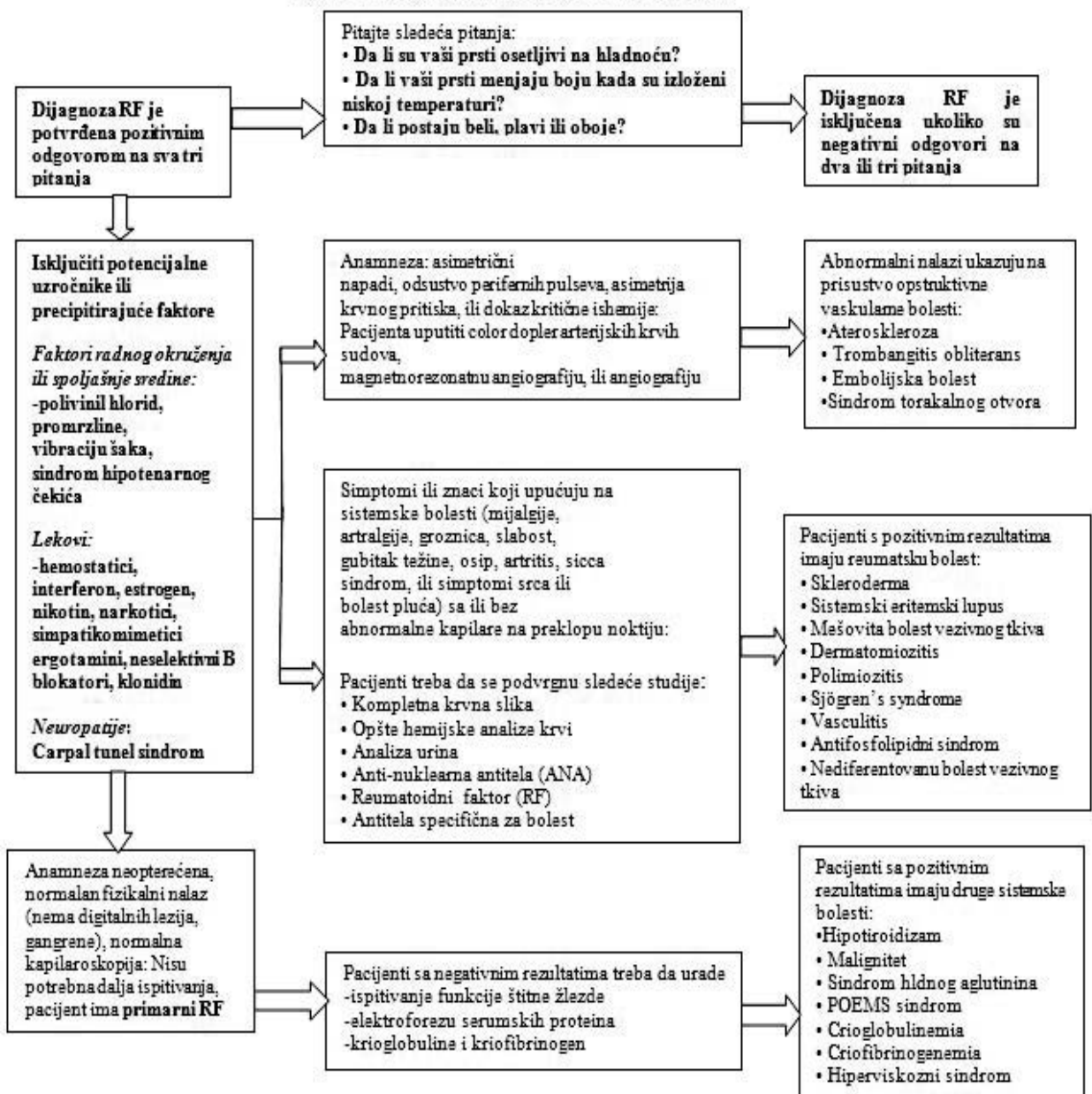
Drugi uzorci

Hipotireoidizam

Carpal tunel sindrom

Promrzline

Dijagram 1. Dijagnostički pristup Raynaud fenomenu



Puzeto iz Wigley M, Boin F. Clinical Features and Treatment of Scleroderma in Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology; 1499-1539.

KAPILAROSKOPIJA I NJEN ZNAČAJ KOD BOLESNIKA SA RAYNAUDOVIM FENOMENOM

Kapilaroskopija je neinvazivna, jednostavna i sigurna metoda koja omogućava procenu morfologije mikrocirkulacije, pri čemu se posmatraju kapilari uz rub nokatne ploče postavljeni paralelno sa površinom kože. Komercijalno dostupni uređaji kreću se od mikroskopa širokog polja i videokapilaroskopa do pametnih telefona i karakteriše ih različita prenosivost, cena, dužina obuke i kvalitet slike. Videokapilaroskop koji kombinuje mikroskop sa digitalnom video kamerom se trenutno smatra najprikladnijim uređajem za kliničke i istraživačke svrhe i zlatnim standardom. Koristi se uvećanje od 50 do 500x, a najčešće 200x (9).

Kapilaroskopija je glavna metoda za razlikovanje primarnog i sekundarnog Raynaud-ovog fenomena, značajna za rano postavljanje dijagnoze sistemske skleroze, kao i za predviđanje progresije bolesti i praćenje efekata lečenja. Specifični sklerodermni nalaz ima visoku pozitivnu prediktivnu vrednost za razvoj bolesti. Nasuprot tome, uredan kapilaroskopski nalaz isključuje sistemske skleroze sa visokim stepenom verovatnoće (10).

Posebno je kapilaroskopija kao metoda dobila na značaju 2013. god. od kada je "abnormalni nalaz kapilara" definisan kao jedan od klasifikacionih kriterijuma za sistemske skleroze od starne ACR/EULAR grupe, koji nosi 2 od ukupno 9 bodova potrebnih za klasifikaciju (11). Takođe je kapilaroskopija uvrštena u preporuke za procenu i praćenje Raynaud-ovog fenomena kod dece (12).

Kapilaroskopiju treba uraditi kod svih bolesnika sa Raynaud-ovim fenomenom, s obzirom na to da se kod 15% svih bolesnika sa inicijalno idiopatskim Raynaud-ovim fenomenom unutar 3 godine mogu razviti simptomi sistemske skleroze. Ne postoji konsenzus o učestalosti ovog pregleda kod bolesnika sa Raynaud-ovim fenomenom, mada neki autori predlažu da se on ponavlja godišnje (13).

Maricq sa sar. je sedamdesetih godina prošlog veka opisao prisutnost specifičnih patoloških kapilarnih abnormalnosti kao "sklerodermni nalaz" kod bolesnika sa poremećajima iz sklerodermnog spektra korišćenjem mikroskopa širokog polja. Ovaj nalaz podrazumeva prisustvo izrazito proširenih kapilara, gubitak kapilara i dezorganizaciju kapilarnog niza, kao i moguć nalaz razgranatih i "žbunastih" kapilara. Bolesti sklerodermnog spektra pored sistemske skleroze obuhvataju i dermatomiozitis, kao i nediferentovanu i mešovitu bolest vezivnog tkiva (14).

Podelu sklerodermnog nalaza na "rane", "aktivne" i "kasne" promene je definisao Cutolo sa sar. na osnovu pregleda videokapilaroskopom i ona je i dalje u širokoj primeni (15). Prisustvo nekoliko proširenih i/ili džinovskih kapilara i nekoliko krvarenja uz relativno očuvan raspored bez gubitka kapilara predstavlja "rane" promene. "Aktivne" promene karakteriše veliki broj džinovskih kapilara i krvarenja uz umeren gubitak kapilara, dok ozbiljan gubitak kapilara sa velikim avaskularnim područjima i pojavom žbunastih i razgranatih kapilara čini nalaz "kasnih" promena.

Godine 2020. EULAR Studijska grupa za mikrocirkulaciju u reumatskim bolestima (EULAR SG MC/RD) je objavila standardizovane smernice za kliničku primenu kapilaroskopije u Raynaud-ovom fenomenu i sistemske skleroze. Ova grupa je definisala da su kapilari normalne morfologije oblika "ukosnice", (jednom ili dvaput ukršteni ili kapilari krivudavog oblika (aferentni i eferentni krak se savijaju, ali se ne ukrštaju), pod uslovom da je vrh kapilara konveksan (vidi tablicu 2). Svi ostali oblici se definišu kao "abnormalni" (16).

EULAR SG MC/RD grupa je takođe izvršila standardizovanu podelu kapilaroskopskog nalaza na "nesklerodermni" i "sklerodermni". Prisustvo normalnog nalaza ili nespecifičnih promena predstavlja "nesklerodermni nalaz". Normalan nalaz na kapilaroskopiji podrazumeva normalan raspon gustine kapilara (≥ 7 kapilara po linearnom mm), normalnu morfologiju kapilara (ukosnica, vijugav ili jednom ili dvaput ukršteni oblik), normalnu dimenziju kapilara (širina $< 20 \mu\text{m}$) i odsutnost velikih konfluentnih krvarenja (10). Nespecifične abnormalnosti se mogu pojaviti kod zdravih osoba ili kod sistemskih bolesti koje nisu sistemska skleroza, a prema ovoj grupi su definisane kao odstupanja u gustini kapilarnog niza, širini kapilara (u rasponu između 20 i 50 μm), prisustva abnormalnih oblika i/ili kao prisustvo mikrohemoragija (17). Prisutnost džinovskih kapilara (kapilari sa apikalnim promerom $\geq 50 \mu\text{m}$) ili kombinacija abnormalnih oblika sa ozbiljnim gubitkom kapilara ukazuje na "sklerodermni nalaz" EULAR SG MC/RD grupa je takođe sklerodermni nalaz podelila na "rani", "aktivni" i "kasni". Prisustvo gigantskih kapilara je odlika "ranog" i "aktivnog" uzorka sklerodermije, dok je prisustvo izrazito smanjene gustine u kombinaciji sa abnormalnim oblicima odlika "kasnog" uzorka sklerodermije (10).

Od strane LeRoy-a i sur. 1992. god. su predloženi kriterijumi za razlikovanje primarne od sekundarne Raynaud-ove bolesti zbog sistemske skleroze i bolesti iz sklerodermnog spektra, koji su lako primenjivi u svakodnevnoj praksi. Da bi se Raynaud-ov fenomen klasifikovao kao primarni, pacijent treba ispuniti kriterijum da na kapilaroskopiji nema elemente sklerodermnog nalaza (normalan nalaz ili nespecifične abnormalnosti), za razliku od bolesnika sa sekundarnim Raynaud-ovim fenomenom zbog sistemske skleroze, koji imaju sklerodermni nalaz na kapilaroskopiji (18).

Isti autori su predložili kriterijume za sekundarni Raynaud-ov fenomen zbog "rane" sistemske skleroze, koji zahtevaju prisustvo Raynaud-ovog fenomena plus pozitivnost sklerodermnih specifičnih antitela i/ili "sklerodermni uzorak" na kapilaroskopiji (19). Ovi kriterijumi su potvrđeni dvadesetogodišnjom prospektivnom studijom koja je uključila pacijente isključivo sa Raynaud-ovim fenomenom kao jedinim simptomom. Unutar 5 godina 65,9% pacijenata sa Raynaud-ovim fenomenom koji su ispunjavali oba kriterijuma za "ranu" sistemsku sklerozu je razvilo klinički jasnu sistemsku sklerozu, a skoro 80% nakon dugotrajnog praćenja. Naprotiv, samo 1,8% onih pacijenata koji nisu imali antitela specifična za sistemsku sklerozu niti sklerodermni nalaz na kapilaroskopiji je razvilo klinički jasnu sistemsku sklerozu nakon dugotrajnog praćenja (20).

Nadalje, 2011. god. su predloženi kriterijumi za "vrlo ranu" dijagnozu sistemske skleroze (VEDOSS kriterijumi), koji obuhvataju sklerodermni nalaz na kapilaroskopiji u prisustvu Raynaud-ovog fenomena, edem prstiju, pozitivna ANA i pozitivna skleroderma specifična antitela (21). Nedavna meta-analiza je pokazala da je sam "obrazac sklerodermije" prediktor za razvoj sistemske skleroze u razdoblju od 5 godina (RR 11,81, 95%CI 4,07-34,25), a da kombinacija "obrazac sklerodermije" i ANA pozitivnost implicira još veći rizik (RR 40,45, 95%CI 14,02-116,77) (22).

Sistemske bolesti vezivnog tkiva koje ne pripadaju sklerodermnom spektru bolesti, kao što su sistemski eritemski lupus, Sjögrenov sindrom itd., nemaju specifične kapilarne promene, već se karakterišu normalnim kapilaroskopskim nalazom ili "nespecifičnim" kapilarnim abnormalnostima (smanjena gustina kapilara, promene u dimenziji kapilara - "izduženi" kapilari, i "proširene" petlje, vidljiv subpapilarni pleksus, mikrohemoragije, abnormalni oblici - "žbunasti" i "bizarni" kapilari) (16). S obzirom da je i kod primarnog Raynaud-ovog fenomena moguća pojava "nespecifičnih abnormalnosti" u ovim bolestima kapilaroskopija ne može napraviti razliku između primarnog i sekundarnog Raynaud-ovog fenomena. Takođe, smatra se da ukoliko su abnormalnosti izolovane ili neuobičajene mogu predstavljati varijaciju normale i ići u prilog primarnog Raynaud-ovog fenomena. Ukoliko su abnormalnosti brojne, ili kada se kod jedne osobe pojavi nekoliko abnormalnosti, onda takav nalaz može biti indikativan za neku od sistemskih bolesti vezivnog tkiva koje ne pripadaju sklerodermnom spektru (10).

LEČENJE RAYNAUD-OVOG FENOMENA

Raynaud-ov fenomen (RF) se karakteriše reverzibilnim vazospazmom provociran najčešće hladnoćom i emocionalnim stresom. Cilj terapije je suzbiti spazam i sperečiti dugotrajniju ishemiju prstiju. Vazospazam bez endotelne lezije je u osnovi patogeneze primarnog RF dok u patogenezi sekundarnog RF stoje strukturalne promene endotela sa hiperekspresijom adhezivnih molekula (E-selectin, P-selectin, VCAM-1, ICAM-1), uz smanjenu produkciju vazodilatatora prostaciklina i azot oksida uz povećan nivo vazokonstriktora Endotelina 1 (23). Lečenje sekundarnog RF podrazumeva lečenje osnovne bolesti, najčešće scleroderme i mešovite bolesti vezivnog tkiva. Lečenje RF podrazumeva primenu nefarmakoloških mera i primenu medikamenata.

Nefarmakološko lečenje RF

Edukacija pacijenta za izbegavanje precipitirajućih faktora, sprovođenje preventivnih mera i prekid već nastalog ataka je osnova nefarmakološkog lečenja.

Potrebno je pacijenta upoznati sa potrebom postepenog izlaganja opštoj hladnoći kao i izbegavanja lokalnoj ekspoziciji niskim temperaturama npr. rukovanjem predmetima iz frižidera. Adekvatno oblačenje, nošenje rukavica i po potrebi dvostrukih čarapa važan su deo prevencije RF. Trljanje ruku, postavljanje šaka u pazuh i potapanje u toplu vodu su mehanizmi za prekid RF koje pacijenti sami nauče. Izbegavanje rada vibracionim alatima kod dela manuelnih radnika može poboljšati RF kao i kontrola stresa kod onih kod kojih je psihički stres važan pokretač RF. Prestanak pušenja kao i izbegavanje lekova sa vazokonstriktornim efektom (nazalni dekongestivi, propranolol, neki anti-migrenozni lekovi), su takođe, važan deo prevencije RF. Za blaže forme primarnog RF ove mere mogu biti dovoljne dok je za ostale kategorije bolesnika najčešće potrebno primeniti i farmakološko lečenje RF.

Farmakološko lečenje RF

U jednoj međunarodnoj studiji (24) 82% pacijenata je izjavilo da su podnosili makar jedan lek primenjen za lečenje RF pri čemu je samo 16% izjavilo da je bar jedan od lekova bio efikasan. Brojevi nisu ohrabrujući ali svakako ne bi trebalo da unose terapijski nihilizam među lekare koji leče ove pacijente.

Blokatori kalcijumskih kanala su lekovi kojima se započinje farmakološko lečenje RF. Začinje se nižim dozama uz postepeno titriranje doze do efektivne ili maksimalno tolerantne doze uz redovno praćenje arterijskog krvnog pritiska. Nifedipin je lek izbora a u slučaju nepodnošenja (glavobolja) može se primeniti Nikardipin ili Diltiazem. Studije nalaze redukciju broja epizoda RF za 2,8-5,0 na nedeljnom nivou uz sniženje intenziteta ataka za jednu trećinu (25).

Analog prostaciklina Iloprost se primenjuje kao IV infuzija. Pored vazodilatatornog ima i anti-agregacioni efekat a smanjuje i ekspresiju adhezivnih molekula na endotelnim ćelijama. Primenuje se kao infuzija koja traje 6-8 sati u dozi 0,5-3 ng/kg/min tokom 5-10 dana a efekat se može održavati ponovljenim infuzijama u intervalu od nekoliko nedelje. Smanjuje broj epizoda RF a kod sekundarnog ubrzava epitelizaciju digitalnih ulceracija. (26).

Inhibitori fosfodiesteraze kao što je Sildenafil u dozi od tri puta po 50 mg značajno popravlja prokrvljenost prstiju bolesnika sa sekundarnim RF (27).

Antagonist endothelin receptora Bosentan kao prvi u svojoj klasi dovodi do epitelijalizacije digitalnih ulceracija kod teškog sekundarnog RF kod bolesnika sa Sclerodermom (28).

U lečenju RF primenjuju se i drugi lekovi sa vazodilatatornim efektom kao što su ACE inhibitori i antagonisti angiotenzin II receptora (Losartan), blokatori alfa adrenergičkih receptora (Prazosin) kao i nitrati primenjeni topikalno.

Zbog izmenjene funkcije trombocita redovna je praksa kliničara da primenjuju niske doze acetilsalicilne kiseline kod pacijenata sa teškim sekundarnim RF praćenim digitalnim ulceracijama. Takođe, primenom pentoksifilina pokušava se da se popravi hemoreološki status kod ove iste kategorije bolesnika.

LITERATURA

1. Wigley M, Boin F. Clinical Features and Treatment of Scleroderma in Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology; 1499-1539
2. Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(5):587-96. doi: 10.1093/rheumatology/keh552
3. Gosk-Bierska I, Misterska-Skóra M, Wasilewska M, et al. Analysis of peripheral nerve and autonomic nervous system function and the stage of microangiopathy in patients with secondary Raynaud's phenomenon in the course of connective tissue diseases. *Adv Clin Exp Med* 2018;27:1587-92
4. Nawaz I, Nawaz Y, Nawaz E, et al. Raynaud's Phenomenon: Reviewing the Pathophysiology and Management Strategies. *Cureus* 2022; 14(1): e21681. doi:10.7759/cureus.21681.
5. Munir S, Freidin MB, Brain S, Williams FMK. Association of Raynaud's phenomenon with a polymorphism in the NOS1 gene. *PLoS One* 2018;26;13(4):e0196279. doi: 10.1371/journal.pone.0196279
6. Lafferty K, de Trafford JC, Potter C, Roberts VC, Cotton LT. Reflex vascular responses in the finger to contralateral thermal stimuli during the normal menstrual cycle: a hormonal basis to Raynaud's phenomenon? *Clin Sci* 1985;68:639-45.
7. Harrison BJ, Silman AJ, Hider SL, Herrick AL. Cigarette smoking: a significant risk factor for digital vascular diseases in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2002;46:3312-6
8. Dinsdale G, Herrick LA. : Vascular diagnostics for Raynaud's phenomenon; *Journal of Vascular Diagnostics* 2014;2 127-139
9. Dima A, Berza I, Popescu DN, Parvu MI. Nailfold capillaroscopy in systemic diseases: short overview for internal medicine. *Rom J Intern Med.* 2021;59(3):201-217.
10. Smith V, Herrick LA, Ingegnoli F, Damjanov N, De Angelis R, Denton PC, et EULAR Study Group on Microcirculation in Rheumatic Diseases and the Scleroderma Clinical Trials Consortium Group on Capillaroscopy. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2020 Mar;19(3):102458. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102458. Epub 2020 Jan 10.
11. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson RS, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2737-47.12
12. Pain EC, Constantin T, Toplak N, Moll M, Iking-Konert K, Piotto PD, et Paediatric Rheumatology European Society (PRES) Juvenile Scleroderma Working Group. Raynaud's syndrome in children: systematic review and development of recommendations for assessment and monitoring *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34 Suppl 100(5):200-206.
13. Cutolo M, Sulli A, Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27(2):237-48.
14. Maricq RH, Maize CJ. Nailfold capillary abnormalities. *Clin Rheum Dis.* 1982;8(2):455-78.
15. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2000;27(1):155-60.
16. Cutolo M, Melsens K, Wijnant S, Ingegnoli F, Thevissen K, De Keyser F, et al. Nailfold capillaroscopy in systemic lupus erythematosus: A systematic review and critical appraisal. *Autoimmun Rev* 2018;17(4):344-352.

17. Smith V, Vanhaecke A, Herrick LA, Distler O, Guerra GM, Denton PC, EULAR Study Group on Microcirculation in Rheumatic Diseases. Fast track algorithm: How to differentiate a “scleroderma pattern” from a “non-scleroderma pattern”. *Autoimmun Rev.* 2019 Nov;18(11):102394. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102394.
18. LeRoy EC, Medsger Jr TA. Raynaud’s phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol.* 1992;10(5):485-8.
19. LeRoy EC, Medsger Jr TA. *J Rheumatol.* Criteria for the classification of early systemic sclerosis. 2001;28(7):1573-6.
20. Koenig M, Joyal F, Fritzler JM, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud’s phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(12):3902-12.
21. Avouac J, Fransen J, Walker UA, Riccieri V, Smith V, Muller C, EUSTAR Group. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):476-81.
22. Ingegnoli F, Ughi N, Crotti C, Mosca M, Tani C. Outcomes, rates and predictors of transition of isolated Raynaud’s phenomenon: a systematic review and meta-analysis *Swiss Med Wkly.* 2017 Sep 30;147:w14506. doi: 10.4414/smw.2017.14506.
23. Kahaleh B, Meyer O, Scorza R (2003) Assessment of vascular involvement. *Clin Exp Rheumatol* 21(S29):S9–S14
24. Hughes M, Snapir A, Wilkinson J, Snapir D, Wigley FM, Herrick AL. Prediction and impact of attacks of Raynaud’s phenomenon, as judged by patient perception. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Aug. 54 (8):1443-7.
25. Thompson AE, Pope JE (2005) Calcium-channel blockers for primary Raynaud’s phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology*, 44:145–150
26. Scorza R, Caronni M, Mascagni B et al (2001) Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud’s phenomenon. A randomized controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 19:503–508
27. Kumana CR, Cheung GTY, Lau CS (2004) Severe digital ischaemia treated with phosphodiesterase inhibitors. *Ann Rheum Dis* 63:1522–1524
28. Cutolo M, Ruaro B, Pizzorni C, Ravera F, Smith V, Zampogna G, et al. Longterm treatment with endothelin receptor antagonist bosentan and iloprost improves fingertip blood perfusion in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2014 May. 41 (5):881-6

S U M M A R Y

*¹Institute for Treatment and Rehabilitation „Niska Banja“, Nis**²Medical Facultyt Univerzity of Nis***THE APPROACH TO THE PATIENT WITH RAYNAUD'S PHENOMENON**Bojana Stamenković^{1,2}, Sonja Stojanović^{1,2}, Valentina Živković^{1,2},Jovan Nedović¹

Raynaud's phenomenon (RF) is a common vascular disorder that is most often encountered as primary (idiopathic), in which reversible vasospasm dominates, and does not lead to irreversible tissue damage. In rarer cases, secondary RF is present- in systemic connective tissue diseases, especially scleroderma or atherosclerosis, when digital ulceration and/or critical ischemia may occur. It is very important to determine the etiological factors that led to the disease, perform the necessary vascular diagnostics, make an early diagnosis and start treatment early for that reason,. Vascular diagnostics involve the application of various methods, of which capillaroscopy plays a key role in distinguishing primary from secondary Raynaud's phenomenon, in setting the diagnosis, monitoring the effects of drugs and the progression of the disease. Today, we are working on the development of new vascular imaging methods, which would be applied in daily clinical practice, as well as in clinical research in the development process of new drugs, that can slow down the disease, reduce complications and prolong the life of patients with vascular disease.

Key words: Raynaud's phenomenon, capillaroscopy, treatment

INTERAKTIVNA RADIONICA IV

¹Institut za reumatologiju

²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

³Zavod za zdravstvenu zaštitu radnika "Železnice Srbije", Beograd

⁴Klinika za vaskularnu hirurgiju, Univerzitetski klinički centar Srbije

⁵Klinika za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije

PRISTUP BOL ESNIKU SA OTOKOM GLEŽNJA

Ivica Jeremić^{1,2}, Jelena Čolić¹, Jelena Aleksić³, Miloš Sladojević^{2,4}, Stefan Korica⁵

KRATAK SADRŽAJ: Otok skočnog zgloba i distalnog dela potkolenice spada u najčešće simptome zbog čega pacijenti bivaju upućeni reumatologu. Otok može da bude posledica izliva u samom zglobu ili otoka okolnog tkiva. Kao prvi korak u diferencijalnoj dijagnozi treba uraditi ultrazvučni pregled i ako se nađe sinovijalni izliv treba uraditi artrocentezu. Monoartritis kao prva prezentacija bolesti se najčešće sreće kod nediferentovanih artritisa, hroničnih spondiloartritisa, a ređe kod reumatoidnog artritisa i sistemskih bolesti vezivnog tkiva.

Ključne reči: skočni zglob, artritis, otok

Otok skočnog zgloba i distalnog dela potkolenice spada u najčešće simptome zbog čega pacijenti bivaju upućeni reumatologu. Sam otok, čak i kada je isključivo hidrostatske prirode, vrši distenziju tkiva i uzrokuje bol. To često navede lekare opšte medicine da pomisle da se radi o artritisu skočnog zgloba i pacijente neretko upućuju reumatologu.

Otok skočnog zgloba može da bude povezan sa srčanom insuficijencijom, hroničnom limfnom i venskom stazom, trombozom dubokih vena, zapaljenskim reumatskim bolestima, degenerativnim reumatskim bolestima, oboljenjima tetiva, frakturama, osteonekrozom, hondralnim lezijama, kompleksnim regionalnim bolnim sindromom tipa I, lekovima, trudnoćom, infekcijama, i drugim uzročnicima.

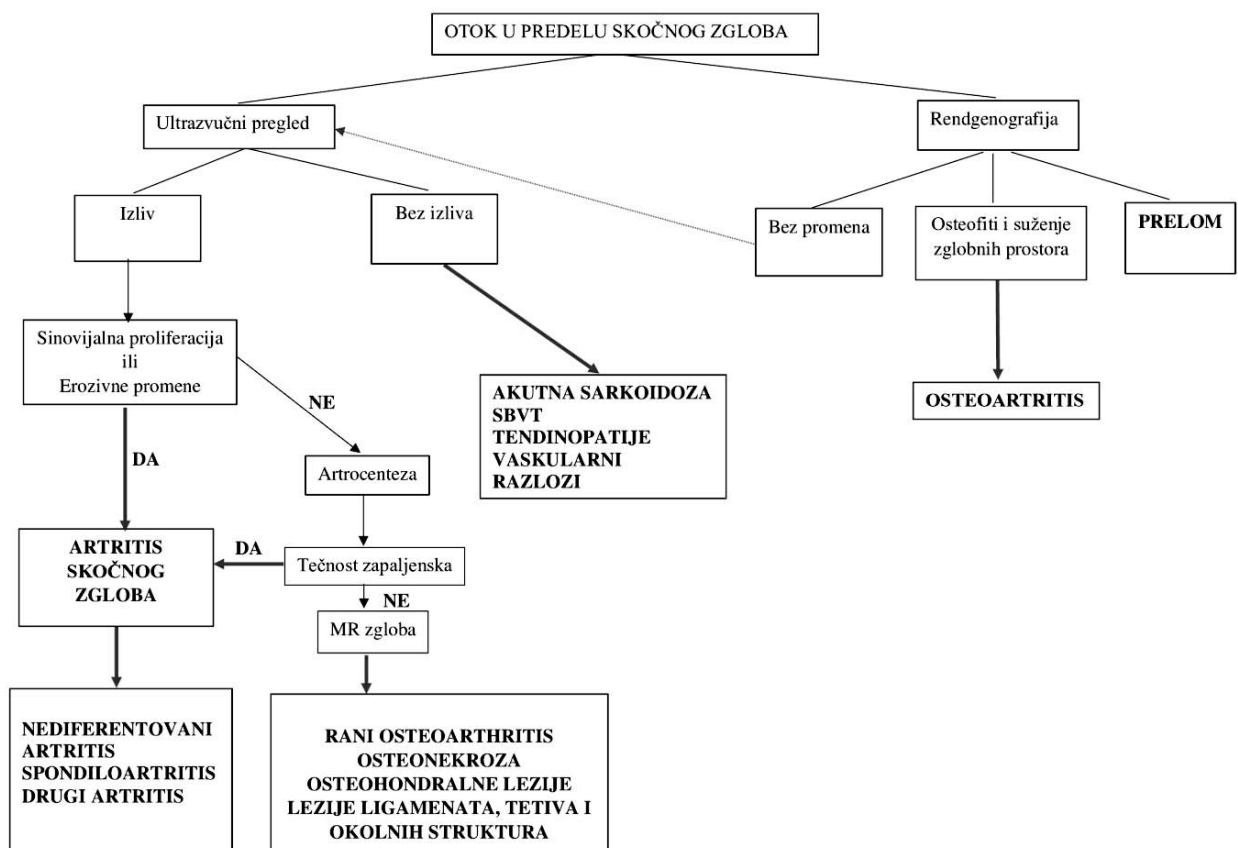
Anatomija i biomehanika skočnog zgloba ima brojne specifičnosti u odnosu na zglob kolena ili zglob kuka. Pokreti u skočnom zglobu su značajno manjih amplituda, a hrskavica je značajno čvršća, sadrži manje vode i otpornija je na degradaciju u odnosu na hrskavicu kolena. Iz tog razloga je primarni osteoartritis skočnog zgloba prilično retka pojava i u 2/3 slučajeva je povezan sa prethodnom traumom. U određenim slučajevima osteoartritisa se nalazi izliv u zglobu, kada ga je teško razlikovati od zapaljenskog artritisa. Situacija se naročito komplikuje kod pacijenata koji imaju kombinaciju nekog hroničnog artritisa i sekundarnog osteoartritisa nastalog na terenu destrukcije zgloba primarno zapaljenskim procesom. U većini slučajeva neophodno je uraditi punkciju zgloba i analizirati tečnost, kako bi se definitivno postavila dijagnoza.

Iako se otok skočnog zgloba često viđa u uznapređovalom reumatoidnom artritisu, artritis skočnog zgloba kao prva prezentacija reumatoidnog artritisa je veoma redak. Monoartritis skočnog zgloba je najčešće prva manifestacija nediferentovanog artritisa, sarkoidnog artritisa, hroničnog spondiloartritisa i ređe sistemskih bolesti vezivnog tkiva ili reumatoidnog artritisa. Artritis skočnog zgloba je čest kod pacijenata sa hroničnim gihtom, ali je retko primarna manifestacija bolesti.

Periartikularni otok skočnog zgloba može da ima brojne uzročnike, kao što je subkutani edem, panikulitis, tendinitisi, tendinopatije, celulitis, lipodemarmatoskleroza i drugi. Zapravo, u nekim bolestima gde se dugo mislilo da postoji artritis, kao što je akutni Lefgrenov sindrom, a zapravo se radi o panikulitisu i edemu mekog tkiva, a vrlo retko se reće pravi artritis skočnog zgloba.

Imajući u vidu kompleksnost kliničkog pregleda kod pacijenta sa otokom skočnog zgloba, kao prvi korak se uvek savetuje ultrazvučni pregled kako bi se utvrdilo da li se radi o intraartikularnom ili periartikularnom procesu. Ako se utvrdi sinovijalni izliv sledeći korak bi bio punkcija zgloba koja bi definitivno potvrdila da se radi o artritisu. Dalje diferencijacija artritisa bi mogla da uključuje serološko testiranje, magnetnu rezonancu sakroilijačnih zglobova ili testiranje na sarkoidozu.

Legenda: Preporučeni algoritam diferencijalne dijagnoze otoka skočnog zgloba kome nije prethodila poznata trauma



LITERATURA

1. Cullen BD, Weinraub GM. Soft tissue pathology of the ankle. Clin Podiatr Med Surg. 2011;28(3):469-80.
2. Kiely PDW, Lloyd ME. Ankle arthritis - an important signpost in rheumatologic practice. Rheumatology (Oxford). 2021;60(1):23-33.
3. Korompilias AV, Karantanas AH, Lykissas MG, Beris AE. Bone marrow edema syndrome. Skeletal Radiol. 2009;38(5):425-36.
4. van Bergen CJ, Gerards RM, Opdam KT, Terra MP, Kerkhoffs GM. Diagnosing, planning and evaluating osteochondral ankle defects with imaging modalities. World J Orthop. 2015;6(11):944-53.
5. Ivins D. Acute ankle sprain: an update. Am Fam Physician. 2006;74(10):1714-20.
6. Kellner H, Späthling S, Herzer P. Ultrasound findings in Löfgren's syndrome: is ankle swelling caused by arthritis, tenosynovitis or peri-arthritis? J Rheumatol. 1992;19(1):38-41.

S U M M A R Y

¹Institute of rheumatology, ²Faculty of Medicine, University of Belgrade, ³Center for Preventing and Treating Osteoporosis, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Railway Healthcare Institute, Belgrade, Serbia, ⁴Clinic for vascular and endovascular surgery, The University Clinical Centre of Serbia, ⁵Clinic for orthopaedic surgery and traumatology, The University Clinical Centre of Serbia

APPROACH TO THE PATIENT WITH ANKLE ARTHRITIS

Ivica Jeremić^{1,2}, Jelena Čolić¹, Jelena Aleksić³, Miloš Sladojević^{2,4}, Stefan Korica⁵

Ankle and distal leg swelling are among the most common reasons for which the patient is referred to a rheumatologist. It is very difficult to distinguish arthritis of the ankle from the swelling of periarticular soft tissue and for that reason, as the first step in a differential diagnosis, it is necessary to perform an ultrasound examination. If there is joint effusion arthrocentesis is the next step. Monoarthritis of the ankle joint as the first presentation of the disease is commonly found in undifferentiated arthritis, chronic spondyloarthritis and rarely in rheumatoid arthritis or connective tissue disorders.

Key words: ankle joint, arthritis, swelling

**USMENA
SAOPŠTENJA (US)**

US 01.**PROCENA KARDIOVASKULARNOG RIZIKA KOD BOLESNIKA SA HRONIČNIM ARTRITISIMA**

Predrag Ostojić^{1,2}, Marija Đorđević²

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

Cilj rada: Da se proceni kardiovaskularni rizik obolelih od RA, PsA i AS upotrebom SCORE modela, kao i da se utvrde faktori udruženi sa povećanim rizikom.

Bolesnici i metode: U istraživanje je bilo uključeno 515 bolesnika sa RA, 81 bolesnik sa PsA i 53 bolesnika sa AS. Za svakog bolesnika prikupljeni su podaci o starosti, polu, pušenju, izmeren je sistolni i dijastolni krvni pritisak, ukupni i HDL-holesterol. Na osnovu ovih parametara, za svakog bolesnika kao mera kardiovaskularnog rizika, SCORE tablicama procenjen je rizik nastanka fatalnog kardiovaskularnog događaja u desetogodišnjem periodu, a potom je isti ispitivan u odnosu na trajanje bolesti, aktivnost bolesti (za RA su korišćeni DAS₂₈ i CDAI indeksi, DAPSA za PSA, i ASDAS za AS), funkcijsku sposobnost bolesnika (HAQ indeks za RA i PsA, BASFI za AS) i primenjenu terapiju (glukokortikoidi, konvencionalni sintetski i biološki lekovi).

Rezultati: Visok/veoma visok kardiovaskularni rizik (SCORE \geq 5%) imalo je 210/515 (40.8%) bolesnika sa RA, 33/81 (40.7%) sa PsA i 11/53 (20.8%) sa AS. Kod bolesnika sa RA uočeno je da su starija životna dob (p<0.001), muški pol (p<0.001), terapija glukokortikoidima (p<0.01), pridružena arterijska hipertenzija (p<0.001), dijabetes (p<0.001) i pušenje (p<0.01) udruženi sa većim kardiovaskularnim rizikom. Nasuprot tome, bolesnici na terapiji biološkim lekovima imali su manji rizik (p<0.05) u odnosu na bolesnike koji nisu primali biološku terapiju. Duže trajanje RA, aktivna bolest i lošija funkcijska sposobnost nisu bili udruženi sa većim kardiovaskularnim rizikom. Kod bolesnika sa PsA uočeno je da su starija životna dob (p<0.001), muški pol (p<0.05), duže trajanje bolesti (p<0.01), pridružena arterijska hipertenzija (p<0.001) i dijabetes (p<0.05) udruženi sa većim kardiovaskularnim rizikom. Međutim aktivan PsA u trenutku istraživanja, lošija funkcijska sposobnost, pušenje i terapija glukokortikoidima nisu bili udruženi sa povećanim kardiovaskularnim rizikom. Kod bolesnika sa AS uočena je značajna udruženost visokog/veoma visokog kardiovaskularnog rizika samo sa starijom životnom dobi (p<0.001), dužim trajanjem bolesti (p<0.05) i arterijskom hipertenzijom (p<0.05). Od 210 bolesnika sa RA koji imaju SCORE \geq 5%, njih 139 (66.2%) imali su sistolni pritisak \geq 140mmHg, 144 (68.6%) povišen holesterol, a 29.2% smanjen HDL-holesterol. Od 33 bolesnika sa PsA i visokim/veoma visokim kardiovaskularnim rizikom, njih 17 (51.5%) imalo je povišen sistolni pritisak, 25 (75.8%) povišen ukupni, a 29.4% smanjen HDL-holesterol. Od 11 bolesnika sa AS, koji imaju SCORE \geq 5%, njih 6 (54.5%) imaju sistolni pritisak \geq 140mmHg, čak 10/11 (90.9%) povišen ukupni i 12.5% smanjen HDL-holesterol.

Zaključak: Ukupni kardiovaskularni rizik bolesnika sa RA, PsA i AS prevashodno zavisi od tradicionalnih faktora rizika. Povišeni indeksi aktivnosti i funkcijske nesposobnosti bolesnika u trenutku analize nisu bili udruženi sa većim kardiovaskularnim rizikom. Ipak, bolesnici sa RA lečeni glukokortikoidima imaju veći, a bolesnici lečeni biološkim lekovima manji kardiovaskularni rizik u odnosu na bolesnike bez ovih lekova. Nasuprot tome, kod bolesnika sa PsA i AS kardiovaskularni rizik se nije značajno razlikovao u odnosu na primenjenu terapiju.

US 02.

UČESTALOST METABOLIČKOG SINDROMA I POVEZANOST SERUMSKIH NIVOVA MOKRAĆNE KISELINE SA PARAMETRIMA METABOLIČKOG SINDROMA KOD BOLESNIKA SA URIČKIM ARTRITISOM

Jasmina Jocić¹, Bojana Stamenković^{1,2}, Jovan Nedović¹, Sonja Stojanović^{1,2}, D. Simonović¹, Jovana Cvetković¹, Miljana Šarac¹

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

Uvod: Poslednjih godina postoji povećan interes za ispitivanje povezanosti uričkog artritisa, serumskog nivoa mokraćne kiseline (SUA) i pojave metaboličkog sindroma (MetS). Brojne epidemiološke studije evidentirale su da hiperurikemija predstavlja nezavistan faktor rizika za kardiovaskularne bolesti, hipertenziju i dijabetes melitus.

Cilj: ispitati učestalost parametara metaboličkog sindroma, kao i povezanost različitih nivoa mokraćne kiseline u serumu i ovih parametara kod bolesnika sa uričkim artritisom.

Materijal i metode: Naše istraživanje obuhvatilo je retrospektivnu analizu podataka 50 bolesnika sa uričkim artritisom, koji su lečeni na Klinici za reumatologiju Instituta Niška Banja tokom 2021. i 2022. godine. Istraživanjem je obuhvaćeno 43 (86%) muškaraca i 7 (14%) žena prosečne starosti $66,98 \pm 11,64$ godina. Bolesnici su prema vrednostima mokraćne kiseline u serumu podeljeni u dve grupe: na one sa normalnim i one sa povišenim vrednostima; definisano je prisustvo MetS i analizirani su pojedinačni parametri MetS. Metabolički sindrom smo prema najnovijim smernicama definisali kao prisustvo tri ili više od sledećih komponenti: 1. hipertenzija ($\geq 130/85$ mmHg ili trenutna upotreba antihipertenziva), 2. glukoza našte $> 5,6$ mmol/l ili terapija za dijabetes); 3. povišen nivo serumskih triglicerida $> 1,7$ mmol/l; 4. nizak HDL (žene: $< 1,3$ mmol/l; muškarci $< 1,04$ mmol/l); 5. obim struka ≥ 102 cm kod muškaraca ili ≥ 88 cm kod žena; ili BMI > 30 kg/m². Pored antropometrijskih podataka (starost, pol, težina i visina), meren je i krvni pritisak (sedeći položaj uz prethodni odmor od 10 minuta). Analizirani su sledeći laboratorijski parametri: nivo mokraćne kiseline, triglicerida, ukupnog holesterola i frakcija – HDL, LDL, vrednosti glikemije, uree i kreatinina, SE (sedimentacija eritrocita), CRP (C-reaktivni protein) i fibrinogen. Povezanost između vrednosti gore navedenih parametara MetS i SUA procenjena je uni i multivarijantnim modelima logističke regresije. U obradi podataka korišćen je SPSS program, verzija 20.

Rezultati: Srednja vrednost SUA kod svih ispitanika iznosila je $419,86 \pm 97,42$ μ mol/l. Svi bolesnici su bili na terapiji Alopurinolom (100-600 mg/dnevno); sa prosečnom vrednosti od 232 mg/dnevno. Terapijski cilj (SUA < 360 mmol/l) je postignut kod 20% bolesnika. Analizom vrednosti pojedinačnih parametara MetS kod bolesnika sa uričkim artritisom, utvrđen je nizak HDL kod 24 (48%), visoki trigliceridi kod 42 (84%), hipertenzija u 43 (86%), povišena koncentracije glikemije našte kod 37 (74%) bolesnika; gojaznost u 45 (90%) ispitanika. U grupi gojaznih 21 (46,7%) ispitanik je imao povišenu SUA dok je 24 (53,3%) ispitanika imalo normalne vrednosti SUA ($p < 0,05$). Od ukupnog broja, 45 (90%) ispitanika ispunjavalo je kriterijume metaboličkog sindroma – 23 (51,1%) kod onih sa povišenim i 22 (48,9%) kod bolesnika sa normalnim vrednostima SUA. Utvrđena je povezanost vrednosti mokraćne kiseline i starosti, veće vrednosti SUA zabeležene su u starijoj populaciji ($p < 0,001$). Takođe, stariji bolesnici sa povišenim vrednostima SUA imali su i značajno više vrednosti krvnog pritiska ($p < 0,032$). Bolesnici sa povišenim SUA imali su značajno više vrednosti brzine sedimentacije eritrocita ($42,92 \pm 34,88$ vs. $21,16 \pm 13,18$, $p < 0,020$) kao i značajno više vrednosti serumskog fibrinogena ($4,15 \pm 1,08$ vs. $3,55 \pm 0,80$, $p < 0,033$). Univarijantnom logističkom

regresionom analizom dobili smo značajnu povezanost BMI ($p < 0,008$), SE eritrocita ($p < 0,021$) i fibrinogena ($p < 0,044$) sa povećanjem nivoa mokraćne kiseline u serumu, dok je multivarijantnom analizom utvrđena značajna povezanost povišene vrednosti SUA sa BMI ($p < 0,012$).

Zaključak: Bolesnici sa uričkim artritismom i povišenim serumskim nivoima mokraćne kiseline u visokom procentu imaju metabolički sindrom. Starost, povišena telesna težina, aktivnost reumatske bolesti i hipertenzija usko su povezani sa pojedinačnim parametrima metaboličkog sindroma. Lečenje uričnog artritisa i sniženje vrednosti serumskih urata značajno smanjuje verovatnoću za nastanak metaboličkog sindroma i prevenira mortalitet ovih bolesnika.

US 03.

NOVI FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK REUMATOIDNOG ARTRITISA: ZNAČAJ UDRUŽENE GENETIČKE PREDISPOZICIJE I AKTIVNE EPSTEIN-BARR VIRUSNE INFEKCIJE

Ana Banko¹, Milka Grk², Ivica Jeremic^{3,4}, Milica Basarić³, Danijela Miljanović¹, Rada Misković^{5,4}, Ivana Lazarević¹, Anđela Cirković⁶

¹Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,

²Institut za humanu genetiku, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, ³Institut za reumatologiju, Beograd, ⁴Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, ⁵Klinika za alergologiju i imunologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, ⁶Institut za medicinsku statistiku i informatiku, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Receptor za interleukin 10 (IL10R) je deo antizapaljenskog puta interleukina 10 (IL10). Polimorfizmi jednog nukleotida (SNP) u genu koji kodira A subjedinicu IL10R bi mogli da izmene ekspresiju i/ili signalizaciju kroz ovaj receptor, i time dodatno utiču na zapaljenski odgovor kod nosilaca. Epstein-Barr virus (EBV) tokom primarne infekcije i reaktivacije stvara molekule koji predstavljaju virusni homolog IL10, a koji se vezuje za humani IL10R. Prisustvo virusnog homologa IL10 može dovesti do narušavanja delikatanne ravnoteže između pronflamatornih i antiinflamatornih citokina i gubitka tolerancije na sopstvene antigene. Ovaj mehanizam leži u osnovi teorije o patogenezi autimununskih bolesti kao što je reumatoidni artritis (RA).

Ciljevi istraživanja bili su identifikacija genetičke predispozicije za razvoj RA, kao i ispitivanje da li je kombinacija te genetičke predispozicije sa aktivnom EBV infekcijom faktor rizika za razvoj RA.

Materijal i metode: Studija je obuhvatila 70 pacijenata obolelih od RA i 99 zdravih kontrola. Postavljanje dijagnoze i lečenje RA pacijenata je sprovedeno na Institutu za Reumatologiju u Beogradu. Genomska DNK izolovana je izolovanjem iz leukocita periferne krvi. Analiza rs10892202 polimorfizma *IL10RA* gena vršena je Real-time PCR metodom korišćenjem TaqMan esejja. Serološki određivanje prisustva i titra specifičnih anti-EBV antitela (anti-EBV VCA IgM, anti-EBV VCA IgG, anti-EBV EA IgM, anti-EBV EA IgG i anti-EBV EBNA1 IgG) izvedeno je ELISA metodom iz uzoraka seruma RA pacijenata i zdravih kontrola.

Rezultati i zaključak: Genotip GG zabeležen je kod 48 (68,6%) obolelih, GC kod 21 (30%), dok je CC genotip bio prisutan kod samo jedne (1,4%) obolele osobe. U kontrolnoj grupi genotipovi GG, GC i CC bili su prisutni kod 83 (83,8%), 14 (14,1%) i dva (2%) učesnika. C alel je značajno

češće bio prisutan kod obolelih od RA nego kod ispitanika iz kontrolne grupe ($p=0,025$). Kod svih pacijenata i kontrola dokazana je EBV seropozitivnost kao dokaz prethodne infekcije. Zbog toga je prisustvo anti-EBV VCA IgM i/ili anti-EBV EA IgM predstavljalo serološki marker virusne reaktivacije. U trenutku uključivanja u studiju, reaktivacija EBV infekcije bila je značajno prisutnija kod RA pacijenata, 27 (38,6%) u odnosu na kontrolnu grupu, 14 (14,1%) ($p<0,001$). Kombinacija C alela rs10892202 polimorfizma *IL10RA* gena i aktivne EBV infekcije može se smatrati mogućim prediktorom za pojavu i nastanak reumatoidnog artritisa ($B=1,418$; $OR=4,129$; $p=0,042$).

Zaključak: Šansa za razvoj RA kod nosioca C alela sa aktivnom EBV infekcijom je čak četiri puta veća nego kod zdravih kontrola, što je skoro duplo više nego kada se ova dva faktora posmatraju kao samoistalni prediktori za razvoj RA.

**Fond za nauku republike Srbije, PROMIS, broj projekta 6060866, ROLERS.*

US 04.

DA LI LEČENJE METOTREKSATOM UTIČE NA STATUS AKTIVNOSTI EPŠTAJN BAR VIRUSNE INFEKCIJE?

Milica Basarić¹, Anđa Ćirković², Danijela Miljanović³, Milka Grk⁴, Ana Banko³, Rada Mišković^{5,6}, Ivana Lazarević³, Ivica Jeremić^{1,6}

¹Institut za reumatologiju, Beograd, Srbija, ²Institut za statistiku i informtiku, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija, ³Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija, ⁴Institut za humanu genetiku, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija, ⁵Klinika za alergologiju i imunologiju, Univerzitet-ski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija, ⁶Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Epštajn Bar virus (EBV) je široko rasprostranjen patogen povezan sa nastankom infektivne mononukleoze, autoimunskih i malignih bolesti. Nakon primoinfekcije virus uspostavlja doživotnu latenciju B limfocita. U zavisnosti od imunološkog statusa domaćina EBV eksprimira različite setove gena te dovodi do prelaska iz latentne u litičku infekciju i obrnuto. Metotreksat je osnovni lek za lečenje reumatoidnog artritisa (RA) koji ima imunosupresivno delovanje. Pokazano je da kod nekih RA pacijenata koji razvijaju EBV-udružene limfome dolazi do povlačenja istih nakon ukidanja metotreksta iz čega se posredno može zaključiti da ovaj lek ima uticaj na virusnu replikaciju. Cilj rada je bio utvrđivanje promene statusa EBV infekcije kod RA pacijenata nakon šestomesečnog lečenja metotreksatom.

Metodologija: U prospektivnu studiju uključena su 63 pacijenta, od toga 17 muškaraca i 46 žena prosečne starosti $59,49 \pm 13,28$ godina sa novootkrivenim reumatoidnim artritismom. U momentu otkrivanja bolesti i nakon 6 meseci lečenja metotrekstom urađen je klinički pregled, standardne laboratorijske analize, popunjeni odgovarajući upitnici za procenu aktivnosti bolesti (izračunati su CDAI, DAS_{28} , DAS_{CRP}) i određeni serološki parametri EBV infekcije (anti-EBNA1 IgG, anti-EBV-CA IgM i IgG, anti-EBV-EA(D) IgG i IgM). Na osnovu EBV serološkog profila svi pacijenti su podeljeni u 2 grupe: aktivnu (definisano prisutvom bilo kog anti-EBV antitela IgM klase) i staru EBV infekciju (definisano prisustvom samo anti-EBV antitela IgG klase).

Rezultati: U momentu otkrivanja RA kod 62% pacijenata bila je utvrđena stara, a kod 38% aktivna infekcija na osnovu EBV serološkog profila. Nakon 6 meseci lečenja metotreksatom stara EBV infekcija je utvrđena kod 92 % pacijenata, a aktivna kod 8%. Učestalost aktivne EBV infekcije kod novootkrivenih RA pacijenata se značajno smanjila u periodu lečenja metotreksatom ($p < 0,001$). U šestomesečnom periodu lečenja došlo je do statistički značajnog pada titra anti-EBV-CA IgM ($p = 0,003$) i anti-EBV-EA(D) IgM antitela ($p = 0,002$), kao i broja bolnih ($p < 0,001$) i otečenih zglobova ($p < 0,001$), CDAI ($p < 0,001$), DAS_{28} ($p < 0,001$) i DAS_{CRP} ($p < 0,001$) indeksa. Svi ispitivani parametri u momentu otkrivanja bolesti: SE, CRP, CDAI, DAS_{28} , DAS_{CRP} kao i anti-EBV antitela, analizirani su kao mogući prediktori dobrog odgovora na metotreksat (definisano kao smanjenje DAS_{28} za bar 1,2). Brzina sedimentacije eritricuta se pokazala kao jedini nezavisni prediktor dobrog odgovora na terapiju metotreksatom kod novootkrivenih RA pacijenata (OR=1,06, 95%CI OR = 1,01-1,12; $p = 0,030$).

Zaključak: Aktivna EBV infekcija definisana na osnovu serološkog profila kod novootkrivenih RA pacijenata je česta. Nakon 6 meseci lečenja metotreksatom došlo je do značajnog smanjenja učestalosti aktivne infekcije, pada anti-EBV IgM antitela, kao i ispitivanih kliničkih pokazatelja aktivnosti bolesti. RA pacijenti sa višim vrednostima sedimentacije imaju veću šansu za ulazak u remisiju nakon primene metotreksata. Prethodno navedeno ukazuje na moguću efikasnost primenjene terapije ne samo na tok RA već i na aktivnost EBV infekcije.

**Fond za nauku Republike Srbije, PROMIS 6060866, ROLERS*

US 05.

KORELACIJA PARAMETARA OKSIDACIONOG STRESA SA INDEKSOM AKTIVNOSTI BOLESTI I FUNKCIONALNIM STATUSOM KOD PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Aleksandra Stojanović¹, Mirjana Veselinović², Aleksandra Tomić Lučić², Aleksandra Antović^{3,4}, Vladimir Jakovljević^{5,6}

¹Katedra za farmaciju, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija,

²Katedra za internu medicinu, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija, ³Karolinska Institut, Odsek medicina, Solna, Odeljenje za reumatologiju, Stokholm, Švedska,

⁴Akademski specijalistički centar, Centar za reumatologiju, Medicinski centar Stokholm, Stokholm, Švedska, ⁵Katedra za fiziologiju, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija, ⁶Odsek za humanu patologiju, Prvi Moskovski državni medicinski univerzitet I.M. Sechenov,

Moskva, Rusija

Uvod: Ključni patogeni mehanizmi uključeni u gotovo sve autoimune bolesti su oksidacioni stres i inflamacija. Nedavno je primećeno da oksidacioni stres kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom (RA) nastaje kao rezultat smanjene antioksidacione zaštite. Pored toga, u pozitivnoj je korelaciji sa inflamacijom i ubrzanom destrukcijom zglobova kod ovih pacijenata.

Cilj rada: Ispitati da li kod pacijenata sa RA postoji korelacija parametara oksidacionog stresa sa indeksom aktivnosti bolesti i funkcionalnim statusom.

Materijal i metode: U studiju je uključeno 90 ispitanika, 42 žene sa dijagnostikovanim RA, starosti $54,8 \pm 9,1$ godina i 48 zdravih kontrola, žena starosti $54,1 \pm 6,2$ godine. Ispitivanje je spro-

vedeno na Odeljenju reumatologije u Kliničkom centru Kragujevac. Svi pacijenti uključeni u studiju imali su postavljenu dijagnozu RA, definisanu kriterijumima klasifikacije za RA Američkog koledža za reumatologiju (ACR)/Evropske lige protiv reumatizma (EULAR) iz 2010. godine. Pacijenti su bili lečeni standardnim protokolom lečenja metotreksatom (15-25 mg nedeljno) i prednizolonom (≤ 10 mg dnevno). Kriterijumi za isključivanje bili su istorija dijabetesa, maligniteta, inflamatorne bolesti pored RA, insuficijencija jetre ili bubrega, prethodna hospitalizacija zbog cerebrovaskularnih, kardiovaskularnih poremećaja i venskih tromboembolija. Procene RA uključivale su detaljan medicinski pregled, anamnezu, prisustvo manifestacija vanzglobnih bolesti, trenutnu aktivnost bolesti procenjenom indeksom aktivnosti bolesti (Disease Activity Score - DAS28) kao i procenu funkcionalnog statusa (sposobnosti), merenu upitnikom Health Assessment Questionnaire (HAQ). U navedenim grupama spektrofotometrijski su određivani parametri oksidacionog stresa: azot-monoksid (u formi nitrita – NO_2^-), superoksid-anjon radikal (O_2^-), vodonik peroksid (H_2O_2), indeks lipidne peroksidacije (TBARS) kao i enzimi prve linije endogene antioksidacione zaštite u eritrocitima: superoksid-dismutaza (SOD), redukovani glutation (GSH) i katalaza (CAT).

Rezultati: Vrednosti NO_2^- su u pozitivnoj korelaciji sa brojem osetljivih zglobova ($p < 0,05$), dok su vrednosti NO_2^- i O_2^- u pozitivnoj korelaciji sa HAQ ($p < 0,05$).

Zaključak: Pronađene korelacije mogu biti povezane sa lokalnim povećanjem reaktivnih kiseoničnih/nitritnih vrsta i mogućim direktnim uticajem na zglobove.

US 06.

SEROLOŠKI MARKERI EPŠTAJN-BAR VIRUSNE INFEKCIJE U PACIJENATA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM

*Rada Mišković^{1,2}, Ivica Jeremić^{2,3}, Danijela Miljanović^{2,4}, Milka Grk^{2,5}, Anđa Ćirković^{2,6},
Ivana Lazarević^{2,4}, Milica Basarić³, Ana Banko^{2,4}*

¹Klinika za alergologiju i imunologiju, Univerziteti klinički centar Srbije, ²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, ³Institut za reumatologiju, Beograd, ⁴Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, ⁵Institut za humanu genetiku, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, ⁶Institut za medicinsku statistiku i informatiku, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

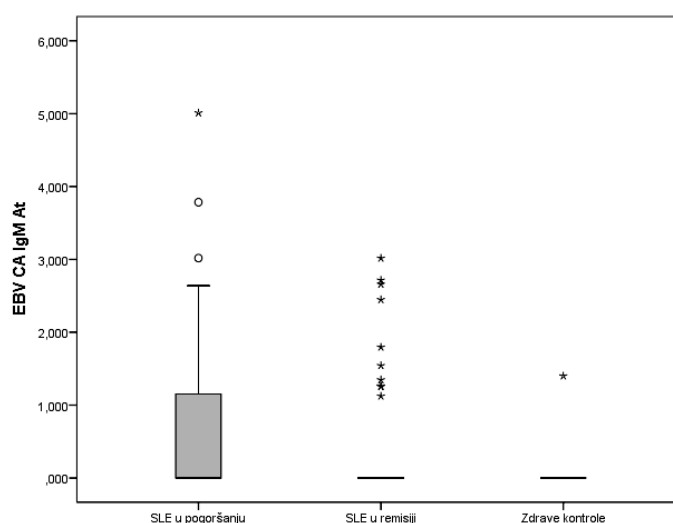
Uvod: Sistemski eritemski lupus (SEL) je multisistemsko, autoimuno, inflamatorno oboljenje koje nastaje u kompleksnoj interrekciji genetske osnove i faktora sredine. Reaktivacija Epštajn-bar virusa (EBV) se često dovodi u vezu sa SEL.

Cilj rada: Ispitati prisustvo seroloških markera EBV infekcije u pacijenata sa SEL.

Materijal i metode: Analizirali smo prisustvo i titar sledećih anti-EBV antitela u serumu 100 pacijenta sa SEL i 50 zdravih pacijenata u kontrolnoj grupi: anti-EBNA 1 IgG, anti-EBV-CA IgG, anti-EBV-CA IgM, anti-EBV-EA/D IgG, anti-EBV-EA/D IgM ELISA metodom.

Rezultati: Serološki markeri stare EBV infekcije su nađeni kod svih SEL ispitanika (anti-EBNA 1 IgG – 95%; anti-EBV-CA IgG -100%), i kod 98% zdravih ispitanika (anti-EBNA 1 IgG - 98%; anti-EBV-CA IgG -100%). Kod pacijenata sa SEL su značajno češće nađeni serološki markeri reaktivacije EBV (57% vs 16%, $p < 0.001$). Anti-EBV-CA IgM su nađena kod 26% SEL i 2% zdravih ispitanika, anti-EA/D IgG kod 34% SEL i 6% zdravih ispitanika, anti-EA/D IgM kod 23% SEL i

10% zdravih ispitanika. Titar anti-EBV-CA IgM ($p < 0.001$) i anti-EA/D IgG ($p < 0.001$) antitela je bio značajno viši u grupi SEL, dok se titar ostalih ispitivanih anti-EBV antitela nije značajno razlikovo u odnosu na kontrolnu grupu zdravih (anti-EBNA 1 IgG, $p = 0.383$; anti-EBV-CA IgG $p = 0.443$). U grupi ispitanika sa SEL, oni sa aktivnim SEL (klinički SLEDAI skor ≥ 4) nisu imali značajno veću učestalosti serološki aktivne EBV infekcije u odnosu na ispitanike sa SEL u remisiji (klinički SLEDAI skor < 4) – 62% vs 52% ($p = 0.079$).



Zaključak: EBV seropozitivnost je utvrđena kod 100 % SEL ispitanika. Serološki markeri reaktivacije EBV infekcije su značajno češće prisutni u SEL ispitanika. Ovi rezultati ukazuju na moguću ulogu reaktivacije EBV infekcije u nastanku SEL.

Fond za nauku republike Srbije, PROMIS, broj projekta 6060866, ROLERS.

US 07.

MIKROPARTIKULE - NOVI MARKERI RANE SISTEMSKE SKLEROZE

*Jelena Čolić¹, Iva Pruner², Nemanja Damjanov^{1,3}, Jovan Antović², Aleksandra Antović²,
Mirjana Šefik-Bukilica^{1,3}*

¹Institut za reumatologiju Beograd, ²Karolinska Univerzitetska bolnica, Solna, Stockholm,

³Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu

Uvod: Mikropartikule (MP) su vanćelijske membranom obavijene vezikule koje mogu nastati od bilo koje ćelije u uslovima ćelijske aktivacije ili rane apoptoze. Do sada je zapažena njihova uloga u zapaljenju, hemostazi, angiogenezi i endotelnoj disfunkciji (ED), a od nedavno se intenzivno ispituje i njihova uloga u patogenezi sistemske skleroze (SSc) (1).

Cilj: Ispitati postojanje razlike u koncentraciji različitih vrsta MP-a između pacijenata sa SSc i zdravih ispitanika (ZI), ali i u odnosu na stadijum bolesti. Analizirati postojanje povezanosti MP-a sa serumskim markerima ED.

Materijal i metode: Studija preseka u koju je uključeno 59 pacijenata sa SSc, 36 sa limitiranim (lSSc) i 23 sa difuznom kutanom formom bolesti (dSSc), i 46 ZI uparenih po polu i starosti. Rana SSc je definisana dužinom trajanja bolesti manje od 3 godine za dSSc odnosno 5 godina za lSSc od prvog ne Raynaud fenomen simptoma. Ekstenzivnost zahvatanja kože procenjavana je modifikovanim Rodnan kožnim skorom (mRSS) a aktivnost bolesti EUSTAR indeksom. MP su detektovane protočnom citometrijom nakon bojenja plazme osiromašene trombocitima fluorescirajućim ćelijskim specifičnim monoklonskim antitelima. Ispitivana je koncentracija sledećih fosfatidilserin pozitivnih (PS⁺) MP-a: ukupne PS⁺ MP; endotelne (EMP; CD144⁺); trombocitne (PMP; CD42b⁺); monocitne (LMP; CD14⁺); MP koje eksprimiraju intercelularni adhezioni molekul 1 (ICAM1; CD54⁺); vaskularni adhezioni molekul 1 (VCAM1; CD106⁺) i P selektin (CD62p⁺). Serumska koncentracija ICAM1, VCAM1 i P selektina određivana je komercijalnim ELISA kitom. Analiza MPa rađena je u Flow Jo a statistička obrada u SPSS 26 programu.

Rezultati: Ranu SSc imalo je 56% pacijenata sa lSSc i 48% sa dSSc. Medijana trajanja bolesti u celoj SSc kohorti bila je 4 (0-29) godine, dok je među pacijentima sa ranom lSSc iznosila 2.5 (0-4.5) godine odnosno 10 (1-30) meseci u ranoj dSSc grupi. Koncentracija svih ispitivanih populacija MP bila je statistički značajno veća kod obolelih i posebno kod onih sa ranom fazom bolesti u odnosu na ZI ($p < 0.05$, $p < 0.01$; redom). Dominantna populacija MP-a (76.4%) u našoj SSc kohorti poticala je od trombocita. ICAM1 i VCAM1 MP su pokazale dobru sposobnost u identifikaciji pacijenta sa ranom fazom bolesti (AUC 0.7, $p < 0.01$ za obe MP subpopulacije). Statistički značajna jaka povezanost između MP-a koje eksprimiraju adhezione molekule i njihovih odgovarajućih serumskih nivoa uočena je samo među pacijentima sa ranom dSSc (ICAM1: $r = 0.7$, $p < 0.01$; VCAM1: $r = 0.7$, $p < 0.01$; P selectin: $r = -0.7$, $p < 0.01$). Takođe samo unutar rane dSSc grupe uočena je pozitivna povezanost između ICAM1 MP i mRSS ($r = 0.07$, $p < 0.01$) kao aktivnosti bolesti ($r = 0.07$, $p = 0.02$).

Zaključak: Povišene vrednosti cirkulišućih MP-a različitog porekla uočene su kod pacijenata sa ranom SSc. MP koje eksprimiraju ICAM1 ili VCAM1 bi mogle biti novi biomarkeri rane faze bolesti. Kod pacijenta sa ranom dSSc, ozbiljnost zahvaćenosti kože i aktivnost bolesti su povezane sa ICAM1 MP-ama, ističući njihovu ulogu u patogenezi SSc.

1. J Colic, M Matucci-Cerinic, S Guiducci and N Damjanov. Review: Microparticles in systemic sclerosis, targets or tools to control fibrosis: This is the question! Journal of Scleroderma and Related Disorders 2019; 5(34):239719831985735

US 08.

ZNAČAJ BIOMARKERA I SPECIFIČNIH DIJAGNOSTIČKIH PROCEDURA U RANOM OTKRIVANJU I PROCENI AKTIVNOSTI I PROGRESIJE TAKAJAŠI ARTERITISA

Maja Stojanović^{1,2}, Ana Petković³, Strahinja Odalović^{2,4}, Rada Mišković^{1,2}, Dragana Jovanović^{1,2}, Aleksandra Perić-Popadić^{1,2}, Sanja Stanković^{5,6}, Sanvila Rašković^{1,2}

¹Klinika za alergologiju i imunologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd²Univerzitet u Beogradu, Medicinski Fakultet, Beograd, ³Klinika za neurohirurgiju, Centar za sterotaksičnu radihirurgiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, ⁴Nacionalni PET Centar, Centar za nuklearnu medicinu, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, ⁵Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka, Kragujevac, ⁶Centar za medicinsku biohemiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd

Uvod: Takajaši arteritis (TA) je idiopatska, zapaljenska bolest hroničnog toka, koja se karakteriše granulomatoznim zapaljenjem aorte i njenih grana. U dijagnostici i praćenju pacijenata sa TA se primenjuje: ehosonografski (EHO) Doppler pregled srca i perifernih krvnih sudova, kompjuterizovana tomografija sa kontrastnom angiografijom (CTA) i poziciona emisiona tomografija u kombinaciji sa niskorezolutivnom kompjuterizovanom tomografijom uz primenu radioobeleživača - fluorodeoksiglukoze (^{18}FDG PET-CT). Za procenu aktivnosti se koristeklinički skor NIH (National Institute of Health) i kvantitativni skorovi: Indijski skor aktivnosti TA (Indian Takayasu's Arteritis score, ITAS2010) i redje, Birmingenski indeks aktivnosti vaskulitisa (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS). Progresija bolesti se može proceniti primenom Indeksa oštećenja kod vaskulitisa (Vasculitis Damage Index, VDI), Indeksa oštećenja za pacijente sa TA (Takayasu Arteritis Damage Score, TADS) i Kombinovanog skora oštećenja kod pacijenata sa arteritisom (Combined Arteritis Damage Score, CARDS). Pouzdani serumski biomarkeri vaskularnog i/ili sveukupno oštećenja do sada nisu identifikovani.

Cilj: Identifikacija biomarkera i dijagnostičkih procedura od značaja za praćenje toka TA, procenu aktivnosti bolesti i oštećenja.

Materijal i metode: Obuhvaćeno je 33 pacijenata sa TA; dijagnoza je postavljena na osnovu klasifikacionih kriterijuma Američkog koledža za reumatologiju iz 1990. godine za adultne pacijente, i kriterijuma EULAR/PRINTO/PRES za pedijatrijski uzrast. Koncentracije aminoterminalnog propeptida prokolagena tipa III (Aminoterminal propeptide of procollagen type III, PIIINPI), hijaluronske kiseline (Hyaluronic acid, HA), i tkivnog inhibitora matriksne metaloproteinaze-1 (Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1, TIMP-1) su analizirane pomoću imunoeseja ADVIA Centaur®, a skor ELF (Enhanced Liver Fibrosis) je automatski izračunavan prema proizvođačkoj specifikaciji. Takođe, analizirani su rezultati *imidžing* dijagnostike: EHO Doppler pregleda srca i krvnih sudova, CTA i ^{18}FDG PET-CT-a izraženog preko SUVmax vrednosti i Ukupnog skora vaskulitisa (Total Vasculitis Score, TVS).

Rezultati: Ispitanike je činilo 93,9% osoba ženskog pola. Prosečna starost iznosila je $43,9 \pm 16,3$ godina, uz medijanu kašnjenja u postavljanju dijagnoze od 2 (1-4,5) godine, u odnosu na pojavu prvih simptoma. Medijane brzine sedimentacije eritrocita između pacijenata sa aktivnom i bez inflamacije na ^{18}FDG PET CT-u su se visoko značajno statistički razlikovale ($p=0.006$). Svi pacijenti sa urednim inicijalnim nalazom EHO i CTA, ispoljili su aktivnu inflamaciju na ^{18}FDG PET-CT-u, što ukazuje na neslaganje procedura za negativan rezultat analiziranih dijagnostičkih procedura (Kappa za CTA -0,216; $p=0,275$; Kappa za EHO -0,256; $p=0,174$); utvrđen je značajan stepen slaganja pozitivnog nalaza EHO, CTA i ^{18}FDG PET CT-a (77.8-80.0%). Nije utvrđena uzajamna korelacija između BVAS i TVS-a ($r=-0.003$; $p=0.988$), kao i ITAS2010 i TVS-a ($r=-0.416$; $p=0.068$). Detektovana je statistički značajna korelacija između VDI i TADS i ELF ($p<0,01$) i visoko statistički značajna korelacija između CARDS i ELF ($p<0,0001$). Biomarkeri ELF skor, TIMP-1, PIIINP, HA nisu korelirali sa SE, koncentracijom CRP-a, dužinom trajanja bolesti i ITAS2010.

Zaključak: Analiza biomarkera ekstracelularnog matriksa: ELF skor, TIMP-1, PIIINP, HA može imati značaj u kvantifikaciji vaskularnog oštećenja i omogućiti distinkciju između novootkrivenih morfoloških promena na krvnom sudu usled aktivnosti bolesti i ireverzibilnog oštećenja uzrokovano fibrozom. ^{18}FDG PET-CT je senzitivnija metoda u odnosu na konvencionalnu dijagnostiku u inicijalnoj, inflamatornoj fazi bolesti. Specifične dijagnostičke procedure EHO Doppler, CTA, i ^{18}FDG PET-CT, treba selektivno primenjivati u kontekstu različite fenotipske ekspresije bolesti, što nalaže individualizovani pristup pacijentu.

US 09.

BEHČETOVABOLEST: KLINIČKE MANIFESTACIJE I TERAPIJSKI PRISTUP -ISKUSTVO JEDNOG CENTRA

Danijela Nikolić¹, Slavica Pavlov Dolijanović²

¹OB Kruševac, ²Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za reumatologiju Beograd

Uvod: Behčeto-ova bolest (BB) je retka inflamatorna, multisistemskabolest sa intermitentnim i periodičnim tokom. Kako se manifestuje različitim kliničkim manifestacijama, to su različiti i terapijski pristupi.

Cilj rada je bio da prikazemo kliničke manifestacije i terapijski pristup kod pacijenata obolelih od BB lečenih u Institutu za reumatologiju u Beogradu.

Materijal i metode: U periodu od 1. januara 2012. godine do 31. marta 2022. godine u Institutu za reumatologiju u Beogradu pod sumnjom na BB pregledano je 94 bolesnika. Kod 56 pacijenata (34 žene i 22 muškaraca, prosečne starosti 50.27 ± 13.26 godina, rang 20-78 godina) je postavljena dijagnoza BB. Prosečna starost pacijenata u trenutku postavljanja dijagnoze je bila 34.28 ± 10.84 godina, rang 14-64 godina. Analizirali smo razlike u učestalosti kliničkih manifestacija BB prema polu i godinama starosti, kao i terapijski pristup.

Rezultati: U trenutku postavljanja dijagnoze BB muškarci su bili statistički značajno mlađi (30.77 ± 10.31 , rang 14-56 godina) u odnosu na žene (36.69 ± 10.70 , rang 18-64 godina), ($p=0.048$). Najčešće kliničke manifestacije bile su: oralne ulceracije kod 48 (85.7%) pacijenata; zglobne manifestacije kod 47 (83.9%), od toga artralgijske kod 31 (55.4%), a artritis kod 21 (37.5%) pacijenta; genitalne ulceracije kao i kožne lezije (najčešće eritema nodozum) zabeležene su kod 35 (62.5%) pacijenata. Očne lezije su bile prisutne kod 27 (48.2%) pacijenata, od toga uveitis kod 20 (35.7%) pacijenata, vasculitis retine kao i slabljenje ili gubitak vida kod 18 (32.1%) pacijenata, hipopion kao i episkleritis kod 1 pacijenta. Trombotički događaji kao i neurološke manifestacije zabeleženi su kod 8 (14.3%) pacijenata, patergijska reakcija kod 6 (10.7%), a gastrointestinalne manifestacije kod 3 (5.4%) pacijenata. Većina analiziranih simptoma je podjednako često zabeležena kod oba pola, osim artralgijske koje su značajno češće bile prisutne kod žena ($p=0.022$), dok je pojava tromboze značajno češće bila zabeležena kod muškaraca ($p=0.002$). Sistemska kortikosteroidna terapija je primenjena kod 43 (76.8%) pacijenta, azatioprin kao i NSAID kod 24 (42.9%) pacijenta, kolhicin kod 20 (35.7%) pacijenata, Ciklosporin A sistemski kod 12 (21.4%) pacijenata, sulfasalazin kod 9 (16.1%) pacijenata, metotreksat kod 7 (12.5%) pacijenata, antimalarici kod 4 (7.1%) pacijenta, mikofenolat-mofetil kao i ciklofosamid parenteralno kod 2 pacijenta. Lokalna terapija je bila sledeća: kortikosteroidi kod 9 (16.1%) pacijenata, a Ciklosporin A kod 2 pacijenta. Na oralnoj antikoagulantnoj terapiji bilo je 3 pacijenta, intravenske imunoglobuline je primio 1 pacijent. Navedena primenjena terapija se nije značajno razlikovala između žena i muškaraca. Biološku terapiju (TNF inhibitori) je primilo 4 pacijenta (2 bolesnika sa reumatoidnim artritismom, 1 sa ankilozirajućim spondilitisom i 1 pacijent o sopstvenom trošku).

Zaključak: Raznolike kliničke manifestacije zahtevaju individualni terapijski pristup svakom pacijentu. S obzirom da je BB retka bolest kao takva je i dalje terapijski izazov za lekare.

US 10.

SPEKTAR NEUROLOŠKIH MANIFESTACIJE KOD PRIMARNOG SJOGRENOVOG SINDROMA - PRIKAZ SERIJE SLUČAJEVA

Jovana Đurđević¹, Marija Grujić¹, Nikola Momčilović², Ivica Jeremić^{1,3}

¹Institut za reumatologiju, Beograd; ²Klinika za neurologiju, UKCS,

³Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Uvod: Primarni Sjogrenov sindrom (SS) predstavlja autoimunsku bolest vezivnog tkiva koja pogađa suzne i pljuvačne žlezde. Neurološki poremećaji predstavljaju ekstrapiramide-manifestaciju zastupljenu kod oko 20% bolesnika. Dominantno je zahvaćen periferni nervni sistem u vidu polineuropatija, retko mononeuropatija, dok je zahvaćenost centralnog nervnog sistema u vidu ekstrapiramidnog sindroma retka.

Cilj: Prikaz serije bolesnika sa primarnim Sjogrenovim sindromom i neurološkim manifestacijama.

Prikaz slučaja 1: Bolesnica starosti 64 godine primljena je zbog progresivne slabosti u nogama, ukočenosti i otežanog hoda praćenog trnjenjem šaka i stopala. Pored toga imala je suvoću očiju i usta i mekotkivni otokpreaurikularno obostrano. Pregledom je uočen generalizovani hipokinetsko-rigidni sindrom uz levostranu spastičnu hemiparezu, snižen taktilni i ugašen vibracioni senzibilitet na nivou stopala. Bio je prisutan otok parotidnih žlezda i palpabilna purpura na potkolenicama praćena difuznim otokom. Imunološkim analizama pokazano je prisustvo antinuklearnih antitela (ANA) u titru 1:320, visoko pozitivnih Anti-Ro antitela i reumatoidnog faktora. Ultrasonografskim pregledom pljuvačnih žlezda nađene su promene karakteristične za SS. Biopsija pljuvačnih žlezda pokazala je limfocitnu infiltraciju (fokus skore 1). Elektromiografski (EMNG) nalaz je pokazao asimetričnu senzomotornu aksonodemijelizaciju polineuropatiju. Analiza cerebrospinalne tečnosti i MR endokranijuma bili su uredni. Postavljena je dijagnoza primarnog Sjogrenovog sindroma sa mononeuritis multiplexom i ekstrapiramidnim sindromom. Započeto je lečenje pulsnom dozama glikokortikoida (GK) i ciklofosfamidskim pulsevima. Zbog postojanja ekstrapiramidalne simptomatologije započeta je primena pramipeksola, što je dovelo do delimičnog oporavka hoda i redukcije subjektivnih tegoba.

Prikaz slučaja 2: Bolesnici starosti 52 godine dijagnoza primarnog SS postavljena je 2013. godine. U maju 2017. godine dolazi do pojave duplih slika, trnjenja vrha jezika i prstiju leve šake. Kliničkim pregledom uočena je pareza *m. lateralis*-a levog oka, ostali neurološki nalaz je bio uredan. Rutinske laboratorijske analize su bile uredne. EMNG je pokazao postojanje senzomotorne polineuropatije. Na MR endokranijuma uočena je supratentorijalno levo lezija periventrikularne bele mase koja bi mogla odgovarati promenama koje se viđaju u sklopu SS. Kompjuterizovana tomografija grudnog koša pokazala je promene koje odgovaraju intersticijalnoj pneumoniji sa fibrozom. Zaključeno je postojanje neurološke prezentacije SS udruženo sa intersticijskom bolešću pluća. U daljem toku lečena je ciklofosfamidskim pulsevima, pulsnom dozama GK i azatioprinom što je dovelo do kompletnog neurološkog oporavka.

Prikaz slučaja 3: Bolesnica starosti 58 godina primljena je zbog izmenjenog osećaja i slabosti desne šake, trnjenja i izmenjenog osećaja u stopalima, nespretnosti pri hodu, kao i osećaja suvoće očiju i usta. U ličnoj anamnezi leči se od hroničnog autoimuskog hepatitisa. Kliničkim pregledom uočeni su pseudoatetozni pokreti prstiju šaka i nogu, slabost mišića šaka i dorzifleksora stopala, izraženi desno. Uočena je hipestezija desne šake i desnog stopala, oštećen vibracioni i duboki po-

ložajni senzibilitet. Rombergov test je bio pozitivan sa zatvorenim očima. Imunološkim analizama detektovana su ANA u titru većem 1:640, citoplazma pozitivna, mitohondrijalni tip, sa jako pozitivnim M2, SLA/LP, M2-3E i Ro52 antigenom. Testovi na suvo oko su bili pozitivni. ENG je pokazao tešku senzitivnu aksonodemijalinizacionu neuropatiju. MR endokranijuma, cervikalne i torakalne kičme kao i nalaz cerebrospinalne tečnosti bili su uredni. Kod bolesnice je postavljena dijagnoza SS sa senzornom neuropatijom udruženog sa hroničnim autoimunskim hepatitisom i primarnom bilijarnom cirozom. Započeto je lečenje visokim dozama GK i simptomatskom terapijom.

Zaključak: Primarni SS neretko je udružen sa neurološkim prezentacijama koje mogu biti inicijalna manifestacija bolesti. Adekvatno prepoznavanje i lečenje neuroloških simptoma i znakova kod obolelih od primarnog SS je neophodno radi prevencije nastanka trajnih neuroloških deficita.

US 11.

KLINIČKI AMIOPATSKI DERMATOMIOZITIS UDRUŽEN SA ANTI-MDA-5 ANTITELIMA - PRIKAZ SERIJE BOLESNICA

Marija Grujić¹, Jovana Đurđević¹, Ivica Jeremić^{1,2}

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

Uvod: Klinički amiopatski dermatomiozitis je forma dermatomiozitisa gde su malo ili nimalo prisutni klinički znaci miozitisa. Pacijenti sa anti-MDA-5 pozitivnim antitelom specifičnim za miozitis se najčešće prezentuju ulceracijama, artritisa i teškom intersticijalnom bolešću pluća.

Cilj rada: prikaz serije bolesnica sa anti-MDA-5 pozitivnim klinički amiopatskim dermatomiozitisom (anti-CADM-140)

Prikaz slučaja 1: Žena starosti 69 godina, hitno upućena reumatologu sa Klinike za pulmologiju zbog sumnje na dermatomiozitis, gde je lečena zbog razvoja fibroze pluća, zavisna od kiseonične potpore. Četiri meseca ranije imala je COVID-19 infekciju, od kada se postepeno razvija osećaj gušenja, nedostatka vazduha, slabosti. Klinički se zapaža umereno oslabljena gruba motorna snaga muskulature ramenog pojasa i vrata, karličnog pojasa, a na koži promene koje imponuju Gottronovom znaku i heliotropnom eritemu. Za par meseci izgubila je 25kg. Vrednosti mišićnih enzima u referentnom opsegu u više navrata. Miozitis imunoblotom registruju se pozitivna anti-Jo1 antitela i jako pozitivna anti-MDA-5 antitela. Na kompjuterizovanoj tomografiji toraksa opisana fibrozirajuća nespecifična intersticijumska pneumonija. Ponovljenim ispitivanjem plućne funkcije uočeno pogoršanje disajne funkcije. Postavljena je dijagnoza CADM i započeto lečenje kortikosteroidima i ciklofosamidom što je dovelo do stabilizacije plućne funkcije. U međuvremenu odobrena primena nintedaniba.

Prikaz slučaja 2: Žena starosti 67 godina, upućena sa dermatovenerologije, gde se inicijalno javila zbog pojave crvenih pega i zadebljanje kože šaka, eritema nadlaktica i natkolenica, očuvane grube motorne snage, uz Goversov manevar prilikom ustajanja iz čučnja. Mišićni enzimi u referentnom opsegu. Imunološkim analizama nađena su pozitivna ANA, mrljasti tip, 1:160, ENA screen pozitivan, ostala imunologija negativna. EMNG nalaz nije pokazao znake miopatske lezije. Pregledom se registruju tipične kožne promene za dermatomiozitis i ulceracije prstiju šaka i laktova. Postavljena je dijagnoza CADM i započeto lečenje kortikosteroidima i Metotrexatom. Dopunskim ispitivanjima (Raynaudov fenomen, telangiektazije, tipičan kapilaroskopski nalaz, intersticijska bolest

pluća, ulceracije, sklerodaktilija) zaključeno da ima i elemenata sistemske skleroze, te je postavljena dijagnoza Overlap sindroma (CADM/Scleroderma). Zbog snižene plućne funkcije isključen Metotrexat a u terapiju uveden ciklofosamid uz antimalarik i kortikosteroide. Nakon 2 godine lečenja kod pacijentkinje je došlo do blagog poboljšanja disajne funkcije, ali je kao komplikaciju lečenja razvila obostranu osteonekrozu glave humerusa.

Prikaz slučaja 3: Žena starosti 57 godina, prethodno zdrava javlja se reumatologu zbog osećaja slabosti, artralgija, eritema kože lica, dekoltea, nadlaktice, šaka, ranica prstiju šaka i laktova. Kliničkim pregledom zapažena umereno izražena slabost više DE, artritis zglobova šaka i levog ramena, Gottronov znak, mehaničarske ruke, znak pelerine. Laboratorijski se registruje porast transaminaza i LDH, uz normalne vrednosti CK i mioglobina. Miozitis blotom dokazana anti-MDA-5 antitela jako pozitivna, uz antiRo52 antitela slabo pozitivna. EMNG nalaz ukazuje na inflamatornu miopatiju. Kompjuterizovana tomografija toraxa bez znakova intersticijalne bolesti pluća. Započeta kortikosteroidna i imunosupresivna terapija (Metotrexate), uz pulseve kortikosteroida. Na terapiju je došlo do smirivanja artritisa, ali za sada perzistiraju ulceracije na prstima šaka.

Zaključak: Anti-MDA-5 pozitivni klinički amiopatski dermatomizitis kao najčešću prezentaciju ima intersticijalnu bolest pluća, zato je važno rano dijagnostikovati i agresivno lečiti pre nastanka progresivne fibroze pluća.

US 12.

UTICAJ REPETITIVNE TRANSKRANIJALNE MAGNETNE STIMULACIJE MOZGA NA POBOŠLJANJE SIMPTOMAI ZNAKOVA BOLESTI KOD PACIJENATA SA FIBROMIJALGIJOM – RANDOMIZOVANA, DUPLO-SLEPA, PLACEBOM KONTROLISANA STUDIJA (INTERIM ANALIZA)

Zoran Veličković¹, Saša Radovanović^{2,4}, Ivan Soldatović^{3,4}, Goran Radunović^{1,4}

¹Institut za reumatologiju, Beograd, ²Institut za medicinska istraživanja, Beograd,

³Institut za medicinsku statistiku i informatiku, ⁴Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Sindrom fibromijalgije (FMS) je hronični poremećaj koji karakteriše difuzno rasprostranjen bol, osetljivost na čulne i bolne nadražaje, zamor, narušenost kognicije, kao i poremećaji raspoloženja i spavanja. Farmakološka terapija kojase primenjuju u lečenju često ima mnogobrojne neželjene efekte koji dodatno komplikuju kliničku sliku, gde neželjeni efekti lekova (npr. antiepileptika, antidepresiva) mogu da imitiraju pojedine simptome fibromijalgije (npr. narušena ravnoteža, usporenost, smanjenje kognitivnog kapaciteta). Iz ovoga jasno proističe potreba za novim vidovima terapije. Transkranijalna magnetna stimulacija (engl. Transcranial magnetic stimulation – TMS) je neinvazivna dijagnostičko-terapijska metoda zasnovana na stimulativnom delovanju magnetnog polja na ciljane moždane strukture. Zbog svoje efikasnosti i bezbednosti je do sada registrovana kao dodatni terapijski modalitet u indikaciji teškog depresivnog poremećaja, migrene i opsesivno-kompulzivnog poremećaja, dok se intenzivno ispituje u ostalim indikacijama uključujući i fibromijalgiju.

Cilj rada: Glavni cilj istraživanja je bio ispitivanje uticaja rTMS-e u ublažavanju i otklanjanju simptoma i znakova bolesti kod obolelih od fibromijalgije.

Materijal i metode: U ovu randomizovanu, duplo-slepu, placebo kontrolisanu studiju je uključeno 12 pacijenata. Ispitanici su metodom proste randomizacije bili podeljeni na one koji su

dobijali pun tretman rTMS-e (9 ispitanika) ili placebo (engl. sham treatment) (3 ispitanika). Aktivni tretman je podrazumevao primenu rTMS frekvence od 10Hz, intenziteta od 130% unapred određene motorne prag nad levim dorzolateralnim prefrontalnim korteksom (engl. DLPFC) u 10dnevnih sesija. Jedna sesija rTMS-ese sastojala od 5 sekundi stimulacije (frekvencijom 10Hz, što čini ukupno 50 stimulusa) i 10 sekundi pauze. Pacijenti su dobijali 2000 stimulusa na dan (50 stimulusa u 40 ponovljenih sesija). Primena placeba je podrazumevala upotrebu neaktivnog „sham“ (placebo) kabela koji vizuelno-auditivno liči na aktivni tretman. Za procenu simptoma pre i posle tretmana rTMS-om smo koristili: pregled bolnih tačaka (TPE), vizuelnu skalu bola (VAS), kraću verziju brzog upitnika o bolu (BPI), Bekovu skalu depresivnosti (BDI), Bekovu skalu anksioznosti (BAI), Montrealsku skalu za procenu kognicije (MoCa), MOS skalu za procenu spavanja, FACIT skalu za procenu zamora, kratku formu upitnika za procenu zdravlja (SF-36) i revidirani upitnik za procenu uticaja fibromijalgije na svakodnevne aktivnosti (FIQR).

Rezultati: Nije bilo statistički značajne razlike u skorovima upitnika između ispitivanih grupa pre tretmana. Nakon tretmana je došlo do smanjenja BDI skora u obe ispitivane grupe, ali je promena bila izraženija u grupi na tretmanu rTMS-om ($p=0.074$). rTMS je takođe bio superioran u odnosu na placebo i doveo do smanjenja FIQR skora ($p=0.094$) i povećanja vitalnosti ispitanika ($p=0.003$). Sa druge strane, placebo tretman je doveo do značajnijeg smanjenja narušenosti sna ($p=0.035$). Nije bilo statistički značajne razlike između grupa u delta vrednostima pre i posle tretmana u ostalim ispitivanim karakteristikama ($p>0.05$).

Zaključak: Preliminarni rezultati sugerišu da je došlo do smanjenja depresivnosti i uticaja bolesti na svakodnevno funkcionisanje, kao i do povećanja vitalnosti ispitanika koji su bili na tretmanu rTMS-om. Došlo je do smanjenja narušenosti sna gde je placebo bio superioran u odnosu na rTMS i ovaj efekat se delom može objasniti stimulativnim dejstvom rTMS-e. Potrebno je da veći broj ispitanika bude uključen u kontrolnu grupu kako bi se dosadašnji rezultati potvrdili na većem uzorku.

**TERAPIJSKI IZAZOVI
– PRIKAZI SLUČAJEVA**

US 13.**IZAZOVI U LEČENJU PSORIJAZNOG ARTRITISA BIOLOŠKIM LEKOVIMA – PRIKAZ BOLESNIKA**

Novica Dimić¹, Bojana Stamenković^{1,2}, Sonja Stojanović^{1,2}, Jovan Nedović¹, Valentina Živković^{1,2}, Jelena Jovanović¹, Ivana Aleksić¹, Miljana Šarac¹

¹Institut za lečenje i rehabilitaciju "Niška Banja"

²Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

Spektar kliničkih manifestacija psorijaznog artritisa (PsA) je širok. Biološka terapija, naročito TNF alfa inhibitorima, kao i blokatorima IL-17 dovela je do značajnog pomaka u lečenju bolesnika sa perifernom i aksijalnom formom psorijaznog artritisa. Pored efikasnosti, i bezbednosti bolesnika na terapiji ovim lekovima je od značaja. Modifikacija aktivnog imunološkog odgovora može dovesti do razvoja infekcija, malignih procesa, i drugih formi autoimunskih bolesti.

Naš prikaz se odnosi na bolesnika koji boluje od PsA (periferna i aksijalna forma bolesti) čija je dijagnoza postavljena 2010.godine. Od 1986.god. leči psorijazu kože. Prve zglobne tegobe su se javile 1996.godine u vidu povremenih bolova nisko u leđima, u krsnom delu kičme. U početku je lečen fizikalnom terapijom i NSAIL. 2003.god. dolazi do intenziviranja tegoba sa višerasovnom jutarnjom ukočenošću. Od 2007. god. pojava bolova u viličnim zglobovima i vratnom delu kičme. 2010.god. je postavljena dijagnoza PsA. Maja 2010.god. je hospitalizovan na Klinici za reumatologiju VMA u Beogradu kada je potvrđena dijagnoza PsA i započeta terapija Salazopirinom (SSZ) 2g dnevno uz kratkotrajnu pareneteralnu terapiju glikokortikoidima (GK). Terapija SSZ je obustavljena 2012.god. zbog neefikasnosti. 2012.god dolazi do pojave bolova i otoka u kolenima i skočnim zglobovima, kao i bolova u preponama. U periodu od 2012. do 2015. je lečen Adalimumab-om uz Metotreksat (MTX) 15 mg nedeljno. Adalimumab je isključen zbog sekundarne rezistencije, a od 2015. je u terapiju uveden Etanercept (ETN). MTX je obustavljen 2015.god. zbog planiranja potomstva, a nastavljena je monoterapija Etanercept(ETN)-om. 2018.god. je predložen sintetski antimalarik koji bolesnik nije uzimao. Do intenziviranja tegoba dolazi početkom 2021.god. u vidu bola i ukočenosti u kičmenom stubu i otoka perifernih zglobova (kolena, kukovi, skočni zglobovi). Oktobra 2021.god. je iz terapije isključen ETN zbog sekundarne rezistencije, a uveden je Sekukinumab (SEK). Nakon mesec dana terapije SEK-om se registruje povoljan Th efekat. Početkom decembra 2021.godine zbog sumnje na spondilodiscitis (iznenadni, jak bol u kičmenom stubu, ograničena pokretljivost, nepokretnost, uz visoke parametre inflamacije - SE > 100/h, CRP >150) je nakon konsultacije neurohirurga i infektologa hospitalizovan na Klinici za infektivne i tropske bolesti VMA u Beogradu od decembra 2021.god. do kraja marta 2022.god. Tok hospitalizacije je bio komplikovan dubokom venskom trombozom iliakofemoralne vene levo i tromboflebitisom vene cefalike levo, zatim pseudomembranoznim kolitisom, kandidijazom u stolici i urinarnom infekcijom. Lečen je AB Th, anti-koagulantnom i antimikotičnom Th, preveden je na NOAK, na kojoj je i sada uz redovnu kontrolu vaskularnog hirurga. Nakon urađenih dodatnih dijagnostičkih metoda (NMR, MSCT) zaključeno je da nema elemenata za spondilodiscitis, već da se radi o pogoršanju osnovne bolesti (PsA). Nakon kontrole reumatologa početkom aprila 2022.god je u terapiju uveden GK (Deflazakort 30 mg dn.), u rezultatima biohemijskih analiza je tada registrovana ubrzana SE 93/h, CRP 168.4, ostali rezultati u referentnom opsegu, tražena je konsultacija hematologa i imunološke analize (skrining na trombofiliju, LAC, anti-fosfolipidna At, At na beta 2 glikoprotein I – rezultati analiza uredni, D-dimer povišen u sklopu inflamacije). Nakon konzilijarnog reumatološkog pregleda na Klinici za reumato-

logiju INB u terapiju je krajem maja 2022.god. vraćen Sekukinumab (IL-17 blokator) uz nastavak primene GK, a u rezultatima biohemijsh analiza je tada registrovana pad vrednosti SE 72/h, CRP 78.6. Na kontronom pregledu krajem jun 2022.god. tegobe su manje, pokretljivost značajno bolja, biohemijski parametri inflamacije su u daljem padu (SE 61/h, CRP 61.4), sledeći kontrolni pregled je planiran za kraj jula 2022.god.

US 14.

KLINIČKA SLIKA COVID-19 INFEKCIJE KOD PACIJENTKINJE SA DUGOGODIŠNJIM REUMATOIDNIM ARTRITISOM KOJA JE LEČENA IMUNOSUPRESIVNOM TERAPIJOM/RITUKSIMABOM - PRIKAZ SLUČAJA

*Tanja Janković^{1,2}, Aleksandra Savić^{1,2}, Jelena Zvekić Svorcan^{1,2}, Aleksandra Glavčić^{1,2},
Ksenija Bošković^{1,2}*

¹*Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad*

²*Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu*

Uvod: Iako je primena konvencionalnih sintetskih ili bioloških lekova koji modifikuju tok bolesti (c/bDMARD) značajna za kontrolu aktivnosti bolesti i dalje postoje nedoumice vezane za njihov efekat na ishod SARS-CoV-2 virusne infekcije kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA). Cilj ovog rad jeste da se prikaže klinički tok Covid-19 infekcije kod bolesnice sa RA koja je prethodno lečena rituksimabom.

Prikaz slučaja: Pacijentkinja stara 58 godina kojoj je dijagnoza seropozitivnog reumatoidnog artritisa postavljena 1999. godine. Od komorbiditeta ima osteoporozu. U početku lečena tabletama Delagyl 250 mg jedanput dnevno uz male doze glukokortikoida. Zbog promene na očima nakon 3 godine Delagyl se zamenjuje tabletama metotreksata (MTX) u maksimalnoj podnošljivoj dozi od 12,5 mg. S obzirom na perzistiranje visoke aktivnosti bolesti 2009. godine pored MTX uveden je etanercept od 50 mg/mL subkutano, ukupno je primila 28 doza. Zbog razvoja sekundarne neefikasnosti etanercept je juna 2010. godine zamenjen rituksimabom kada je primila prvi ciklus u dozi od 1000 mg u vidu 2 odvojene infuzije u razmaku od 2 nedelje kojoj je prethodila premedikacija. Ukupno je primila 13 ciklusa, a poslednja je data juna 2020. Na primenjenu terapiju je postignuta niska aktivnost bolesti, bez pojave neželjenih reakcija na lek. Nakon 6 meseci od davanja poslednje doze leka dolazi do razvoja febrilnosti, suvog kašlja, bolova u leđima te uzet je bris za PCR test na SARS-CoV-2 koji je bio pozitivan. S obzirom na progresiju respiratornih simptoma i obostrane pneumonije bolesnica hospitalizovana u trajanju od 4 nedelje na Klinici za infektivne bolesti. Na prijemu su verifikovani leukopenija sa limfopenijom, višestruko povišene vrednosti C reaktivnog proteina, transaminaza kao i D-dimera. Kompjuterizovanom tomografijom viđene su multiple zone zasenčenja plućnog parenhima po tipu "mlečnog stakla" u srednjem i donjim plućnim lobusima. U skladu sa protokolom za lečenje Covid-19 infekcije uvedena je antibiotska, kortikosteroidna terapija, tocilizumab u dozi od 400 mg i niskomolekularni heparin. Hipoksemija je korigovana oksigenoterapijom uz pomoć kiseoničke maske. U periodu od januara do maja 2021. redovno je kontrolisana od strane pulmologa, a na poslednjem pregledu maja 2021. radiološkom evaluacijom konstatovana je kompletna regresija pneumoničnih promena, a pulmonalna gasna razmena je u miru i opterećenju bila očuvana. Bolesnica je po povlačenju tegoba i radioloških promena u narednom periodu primila

II doze Pfizer-BioNTech COVID-19 vakcine. Nakon 5 meseci po završetku lečenja Covid-19 infekcije dolazi do akutizacije zglobnih tegoba te je dat predlog za promenu biološke terapije u cilju uvođenja leka sa drugim mehanizmom delovanja. Ordiniran je baricitinib od 4 mg jedanput dnevno, a bolesnica je prvu dozu leka primila septembra 2021. godine. Datom monoterapijom se nakon 2 meseca postiglo kliničko i laboratorijsko poboljšanje. Do sada je pacijentkinja dobila 9 kutija leka, **čime je postignut** cilj lečenja – smenjivale su se faze remisije i niske aktivnosti bolesti. Trenutno: DAS28-SE 2.9 DAS 28-CRP 2.82 SDAI 10.1 CDAI 10.0 HAQ 0.38.

Zaključak: Na početku pandemije, uticaj primene rituksimaba kod bolesnika sa RA na ishod COVID-19 infekcije nije u potpunosti bio jasan, a trenutno postoji sve veći broj dokaza koji govore u prilog da imunokompromitovani bolesnici imaju povećan rizika za razvoj teške kliničke slike.

Ključne reči: reumatoidni artritis; rituksimab; Covid pneumonija

US 15.

TERAPIJSKA PRIMENA AUTOLOGNOG TROMBINSKOG SERUMA (ATS) I PLAZME OBOGAĆENE TROMBOCITIMA (PRP) U LEČENJU HRONIČNIH RANA

Branko Barać^{1,3}, Vladimir Jovanović², Maja Zlatanović^{1,3}, Tijana Divljaković¹, Sretko Luković¹, Goran Radunović¹

¹Institut za reumatologiju, Beograd, ²Klinika za ortopediju, UKC Niš,

³Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Hronične rane (HR) se karakterišu prolongiranim vremenom zarastanja. Definicija hroničnih rana podrazumeva rane za čije je zarastanje potreban vremenski period duži od 6 nedelja. Kod mnogih bolesnika taj period može trajati više meseci pa čak i više godina. Hronične rane mogu biti vaskularnog i nevaskularnog porekla. Njihovom nastajanju doprinosi lokalni i sistemski faktori : životno doba, imunodeficijencija, poremećaj vaskularizacije i inervacije tkiva i medikamentozna terapija. Poseban terapijski izazov predstavlja terapija hroničnih rana u sistemskim bolestima vezivnog tkiva (SBVT). Hronične rane prati hronična inflamacija tkiva, ekcesivna degradacija dermalnih struktura, paralelno sa smanjenjem dermalne matriks sinteze. Karakterističan je i veći nedostatak tkiva, mikrobno opterećenje bakterijsko-bakterijskom, bakterijsko-mikotičnom, aerobnom i anaerobnom florom. Rane mogu biti nekomplikovane i češće komplikovane. Najčešće komplikacije su: krvarenje, infekcije rane i mekih tkiva kao i opšta infekcija (sepsa). Poremećaj ćelijskog metabolizma, koordinacije ćelija i ćelijskih medijatora, smanjena mitogena aktivnost i lučenje faktora rasta direktno utiču na period zarastanja rana. Zbog patoloških promena na krvnim sudovima postoji blokada kontakta između faktora rasta i područja rane što usporava zarastanje uz produženo dejstvo inflamatorne i proliferativne faze zarastanja. Kao jedna od najnovijih terapijskih principa u lečenju HR u poslednjih nekoliko godina nameće se terapijska primena ATS-a i PRP-a.

Bolesnica Lj. J., starosti 64 godine, kod koje je 2014. godine postavljena dijagnoza “Overlap sindroma” sa elementima Sjogrenovog sindroma i Sistemske skleroze javlja se u Institutu za reumatologiju u Beogradu radi odluke o lečenju hronične rane na dorzumu desnog stopala koja je prisutna unazd više od četiri godine. Juna 2019. godine sprovedeno 20 tretmana HBO terapije, nakon čega dolazi do blagog poboljšanja naveden rane, ali se stanje pogoršalo unazad godinu dana. Evaluacijom

osnovne bolesti u maju 2022. godine utvrđen je normalan nalaz spirometrije sa difuzijom, uredan RTG srca i pluća, tip II aktivne promene na kapilaroskopiji, ehokardiografski verifikovane MR 2+, TR 3+, SPDK 35mmHg, zaključeno je da za sada nema znakova zahvatanja visceralnih organa. Imunoseroološke analize (maj 2022. godine): ANA pozitivna, homogeni tip 1:160, ACA pozitivna, aCLA IgM i IgG, ANCA, krioglobulini negativni, LA nije prisutan. U maju 2022. godine sprovedeno 15 tretmana HBO bez značajnijeg efekta na ranu na dorzumu desnog stopala koja je bila dijametra: 150 mm kranio-kaudalno, 90 mm sagitalno i dubine do 6 mm. Nakon adekvatne pripreme rane kao i pripreme autolognog trombinskog seruma i plazme obogaćene trombocitima, 20.5.2022. učinjen je prvi tretman uz lokalnu primenu ATS-a i PRP-a. Bris rane je bio sterilan. Ordinirana je empirijska dvojnja antibiotska terapija uz probiotik. Navedena terapija ponovljena je na tri do četiri nedelje još u tri navrata, uz redovno uzimanje brisa rane i primenu antibiotske terapije na osnovu dobijenih vrednosti antibiograma. Nakon ukupno četiri aplikacije dolazi do skoro potpune epitelizacije tkiva i zarastanja hronične rane nakon višegodišnjeg neuspešnog lečenja. Terapijska primena autolognog kondicioniranog seruma i plazme obogaćene trombocitima može predstavljati inovativni pristup u lečenju hroničnih rana kod bolesnika sa sistemskim bolestima.

US 16.

REZISTENTNA PANCITOPENIJA UZ TERAPIJU GLUKOKORTIKOIDIMA KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM - DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI IZAZOV (PRIKAZ BOLESNIKA)

Ksenija Božić^{1,2}, Bojana Knežević¹, Marija Elez^{1,2}, Gorica Ristić^{1,2}, Milan Petronijević^{1,2}

*¹Klinika za reumatologiju, Vojnomedicinska Akademija, Beograd; ²Klinika za hematologiju, Vojnomedicinska Akademija, Beograd; *Medicinski Fakultet Vojnomedicinske Akademije, Univerzitet odbrane, Beograd.*

Uvod. Hematološke manifestacije u sistemskom eritemskom lupusu (SEL) obuhvataju leukopeniju, limfopeniju, autoimunsku hemoliznu anemiju i trombocitopeniju. Česte su, obično umere-nog stepena, a ukoliko zahtevaju lečenje prva terapijska linija sa glukokortikoidima (GK) je najčešće efikasna. Teški oblici pancitopenije su ređi, naročito febrilne neutropenije koja se javlja kod oko 5% bolesnika sa SEL.

Cilja rada je prikaz toka bolesti, dijagnostičke i terapijske dileme kod bolesnika sa SEL i teškom pancitopenijom rezistentnom na terapiju visokim dozama glukokortikoida.

Prikaz bolesnika. Dijagnoza SEL je postavljena u drugoj ustanovi 2018.g., u 26 nedelji gestacije, na osnovu poliartritisa, pancitopenije, pozitivnih ANA, dsDNA i Sm autoantitela, uz hipokomplementemiju. Uvedena terapija GK, antimalarikom i Imuranom u dozi 100 mg/dan, koja je dovela do kliničke remisije bolesti. Februara 2021.g. se ispoljila febrilnost, psihotično reagovanje, a u analizama krvi registrovana je bicitopenija. Obustavljen je Imuran, povećana doza GK i nastavljeno antimalarikom. U daljem toku, održavala se leukopenija i ispoljile su se kožno-sluzokožne promene. Krajem 2021.g. uveden je ciklosporin A (CySA) u dozi 3 mg/kg/tt. Nakon 2 meseca ispoljili su se febrilnost i nadražajni kašalj, koji su se održavali uz antibiotsku terapiju, a obustavljen je CySA. Obnovljen je Imuran u dozi 100 mg/dan koji je bolesnica uzimala nekoliko dana do prijema u našu Kliniku.

Na prijemu je bolesnica bila febrilna 38C, sa aktivnim kožno-sluzokožnim promenama, poliartritisom, uznemirena i agitirana. Ultrazvučnim pregledom je utvrđen perikardilani izliv. U analizama krvi su bili: leukociti $0,66 \times 10^6/\text{mL}$ (neutrofili $0,33 \times 10^6/\text{mL}$), hemoglobin 85 g/L, trombociti $60 \times 10^6/\text{mL}$, pozitivan direktni Coombsov test. Povećana je doza GK 1mg/kg/tt, uvedena trojna antibiotska terapija uz ostalu potpurnu. Zbog održavanja tegoba nakon 5 dana, primenjene su pulsne doze GK (500 mg, 3 dana) uz koje dolazi do daljeg pada hematoloških parametara (neutrofili $0,23 \times 10^6/\text{mL}$), skoka serumske koncentracije triglicerida, feritina 3600IU i jetrinih enzima, a febrilnost je postala kontinuirana. Opširnim dopunskim ispitivanjem nije bilo dokaza akutne infekcije, primarnog hematološkog oboljenja niti solitarnog tumora. Aktivnost bolesti je bila visoka SLEDAI-2K=37. Razmatrao se inkompletni sindrom aktivacije makrofaga pokrenut aktivnošću SLE. Analizom kosne srži nisu viđeni znaci hemofagocitoze. Iz tehničkih razloga se nije mogao odrediti solubilni IL-2r. Nastavljeno je lečenje primenom intravenskih imunoglobulina u dozi 400 mg/kg/tt tokom 5 dana, uz visoke doze GK, što je dovelo do porasta hematoloških parametara, gubitka febrilnosti i trenda normalizovanja ostalih analiza. Kao imunosupresivni lek je uveden mikofenolat mofetil (MMF) u dozi 2 gr/dan. U daljem periodu praćenja nakon 3 meseca bolesnica je u kliničkoj remisiji, sa normalnim analizama krvi i urina, uz terapiju pronisonom 5 mg/dan i MMF u dozi 2 gr/dan.

Zaključak. Kod bolesnika sa teškom pancitopenijom u SEL je neophodno utvrditi da li su hematološki poremećaji znaci aktivnosti osnovne bolesti ili su posledica infekcije, primene imunosupresivnih lekova ili postojanja primarnog hematološkog oboljenja. Kod neefikasnosti visokih doza GK, primena intravenskih imunoglobulina u akutnoj fazi, a potom i uvođenje mikofenolat mofetila su efikasna terapija teške pancitopenije u aktivom SEL.

Literatura:

1. Martinez-Bafios D, Crispin JC, Lazo-Lamgner A, Sanchez-Guerrero J. Moderate and severe neutropenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:994-8.
2. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:736-745.
3. Chung MK, Kim IJ, Lee J. Prevalence and Risk Factors Associated with Neutropenia in Hospitalized Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheum Dis* 2017; 24 (4):203-211.

US 17.

POJAVA PLUĆNE ASPERGILOZE KOD BOLESNICE SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM – PRIKAZ BOLESNIKA

Olivera Radmanović¹, Mirjana Veselinović^{1,2}, Aleksandra Tomić Lučić^{1,2}, Anja Azanjac^{1,2}, Gorica Bučić^{1,2}, Danijela Bazić Sretenović^{1,2}

¹Klinika za reumatologiju, alergologiju i kliničku imunologiju, Univerziteti Klinički Centar Kragujevac, Srbija, ²Katedra za internu medicinu, Fakultet medicinskih nauka, Kragujevac

Uvod: Reumatoidni artritis je hronična bolest koja se leči imunosupresivnom i imunomodulatornom terapijom. U toku lečenja česti su neželjene događaji na terapiju što dodatno komplikuje dalji tok bolesti i izbor terapije.

Cilj rada: je da se kroz prikaz slučaja ukaže na pojavu različitih neželjenih događaja u toku primene imunosupresivne terapije.

Metrijal i metode: Korišćeni su podaci iz medicinske dokumentacije (otpusne liste pacijenta i lekarski izveštaji) UKC Kragujevac, RI Beograd, Specijalne bolnice za plućne bolesti Ozren i KC Niš

Prikaz slučaja: Pacijentkinji M.Đ., stara 48 godina, iz Kruševca, je postavljena dijagnoza reumatoidnog artritisa juna 2012.godine I započezto lečenje sintetičkim BML. Decembra 2013.godine uključena u kliničku studiju I primalča je anti IL6 terapiju do decembra 2017.godine. Od aprila 2019. godine uključena biološka terapija anti TNF alfa inhibitor. Od decembra 2019.godine biološki lek zamenjen rituksimabom koji je primal do oktobra 2020.godine. Od tada na terapiji JAK inhibitorom. Hospitalizovana marta 2021. god.zbog povišene telesne temperature, kašlja. MSCT grudnog koša- kavitacije otvorene etiologije. Jak inhibitor zamenjen anti IL6 terapijom. Konsultovan pulmolog i uvedena tuberkulostatska terapija koja je nakon mesec dana obustavljena zbog febrilnosti i pojave piopneumotoraksa desno. Hospitalizovana april 2021.god. u Klinici za grudnu hirurgiju KC Niš i lečenje nastavljeno antibioticima, kada nastupa radiološka i klinička regresija. Februara 2022.godine hospitalizovana u Klinici za pulmologiju UKC Kragujevac zbog febrilnosti. MSCT grudnog koša-Pyopneumothorax, anti Aspergillus At IgM i IgG i Aspergillus galaktomanan antigen pozitivan i uključen antimikotik Vorikonazol a zatim Amfotericin.U toku hospitalizacije urađena EDGS- Ulcus ventriculi, HBP pozitivan, uključena eradikaciona terapija.Kontrolni MSCT grudnog koša avgust 2022.godine- regresija promena, ali i dalje visok titar antitela na Aspergillus. Egzacerbacija osnovne bolesti zbog prekida BML. Konsultovan klinički farmakolog i lečenje nastavljeno sulfasalazinom, malim dozama GK i antimalarikom.

Zaključak: Praćenje i lečenje pacijenata sa reumatoidnim artritisom je veliki izazov u kliničkoj praksi jer je često udružena sa neželjenim efektima terapije.

Ključne reči: reumatoidni artritis, terapija, aspergiloza

**POSTER
PREZENTACIJE (P)**

P 01.**SISTEMSKA SKLEROZA U MUŠKARACA: KLINIČKE I IMUNOLOŠKE RAZLIKE U ODNOSU NA ŽENE – ISKUSTVO JEDNOG CENTRA**

Tijana Divljaković¹, Marko Perović¹, Ivan Jeremić¹, Slavica Pavlov Dolijanović^{1,2}

¹Institut za reumatologiju, ²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Podaci iz literature pokazuju da je sistemska skleroza (SSc) češća kod žena u poređenju sa muškarcima i da tačan odnos između polova u velikoj meri varira unutar pojedinih zemalja (raspon od 4:1 do 14.5:1). Poslednjih godina pojavljuju se kohortne multicentrične studije koje pokazuju da muškarci sa SSc imaju težu kliničku sliku i lošiju prognozu u odnosu na žene.

Cilj rada: je bio da se ispita da li postoje razlike u kliničkim manifestacijama i imunološkim analizama u odnosu na pol kod obolelih od SSc lečenih u Institutu za reumatologiju u Beogradu.

Materijal i metode: U analizu je uključeno 382 ispitanika (348 žena, starosti 53.8 ± 10.7 godina i 34 muškarca, starosti 57.3 ± 11.6 godina). Analizirane su demografske karakteristike bolesnika, podtip bolesti, zahvaćenost organskih sistema i autoantitela specifična za SSc (antinuklearna antitela (ANA), anticentromerna antitela (ACA), antitopoizomerazna antitela (ATA)).

Rezultati: Odnos polova žene:muškarci iznosio je 10:1. Muškarci su značajno češće u vreme pojave Raynaudovog fenomena bili stariji u odnosu na žene (prosečna starost 53.6 ± 13.1 : 44.9 ± 12.7 godina, $p=0.0002$, redom). Kod muškaraca, vreme od prvog ne Raynaudovog simptoma do postavljanja dijagnoze bilo je statistički značajno kraće u odnosu na žene (4.6 ± 4.03 : 8.2 ± 6.5 godina, $p=0.002$, redom). Difuzna SSc bila je češća kod muškaraca (27/34 (79.4%):185/348 (53.2%), $p=0.003$, redom). Nije bilo statistički značajne razlike u pojavi artritisa, ulceracija, ožiljaka, kontraktura, otežanog gutanja, gorušice, intestinalnih tegoba, promena u elektrokardiogramu, plućne arterijske hipertenzije, fibroze pluća, bubrežne slabosti, kao i nalaza ANA i ATA između muškaraca i žena ($p>0.05$), dok su ACA češće nalažena kod žena nego kod muškaraca (99/348 (28.4%):1/34 (2.9%), $p=0.0004$, redom).

Zaključak: Iako je SSc ređa kod muškaraca nego kod žena, muškarci imaju brži razvoj bolesti i češće difuzni oblik, ali bez teže kliničke slike u odnosu na žene.

P 02.**IMUNOSUPRESIVNA TERAPIJA KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM: ISKUSTVO JEDNOG CENTRA**

Slavica Pavlov-Dolijanović^{1,2}, Tijana Divljaković², Marko Perović², Ivan Jeremić², Zoran Veličković², Goran Radunović^{1,2}, Nataša Milosavljević³

¹Univerzitet u Beogradu Medicinski fakultet, ²Institut za reumatologiju, ³Departman za fiziku i matematiku, Institut za poljoprivrednu tehniku, Poljoprivredni fakultet, Univerzitet u Beogradu

Uvod: Evropska liga protiv reumatizma (EULAR) je prve smernice za lečenje sistemske skleroze (SSc) objavila 2009. godine. Iste su ažurirane novembra 2016. godine. Imunosupresivni lekovi su ostali glavna terapija za progresivnu zahvaćenost kože, intersticijsku bolest pluća i inflamatornu bolest zglobova ili mišića.

Cilj rada: je bio da utvrdimo trendove imunosupresivnih lekova koji su se koristili u terapiji SSc dijagnostikovanj pre i posle 2016 godine.

Materijal i metode: analizirane su primenjene terapijske opcije kod 378 bolesnika sa SSc (181 bolesnik sa ograničenom i 197 bolesnika sa difuznom SSc) koji su lečeni u Institutu za reumatologiju do 2020 godine. Bolesnici su podeljeni u dve grupe: prvu grupu su činili bolesnici sa SSc lečeni pre objavljenih ažuriranih smernica (pre decembra 2016 godine), drugu grupu su činili bolesnici lečeni nakon objavljenih ažuriranih smernica (nakon 2017 godine).

Rezultati: U prvoj grupi je bilo 233, a u drugoj grupi je bilo 145 bolesnika. Nije bilo statistički značajne razlike u zahvatu organskih sistema (srce, pluća, gastrointestinalni trakt, koža, zglobovi) među ispitivanim grupama bolesnika. Zahvat perifernog vaskularnog sistema bio je češći kod bolesnika u periodu pre 2017 godine (48% naspram 17%). Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti davanja ciklofosfamida među ispitivanim grupama (56% : 52%, prvi : drugi, redom). Upotreba Metotrexata (66% : 46%, prvi : drugi, redom), azatioprina (43% : 18%, prvi : drugi, redom), mikofenolata (22% : 12%, prvi : drugi, redom) je statistički smanjena nakon ažuriranih smernica ($p=0.00$), dok je upotreba Pronizona (44% : 53%, prvi : drugi, redom; $p=0.00$) učestalija. Jačina statistički značajnih razlika ovih promena u trendovima davanja imunosupresivnih lekova je mala, ali ipak postoji. Primena antimalarika (11% : 14%, prvi : drugi, redom) tokom godina lagano raste, ali za sada bez statističke značajnosti.

Zaključak: Pronizon i antimalarici ne nalaze se u EULAR-ovim smernicama, ali se konstantno primenjuju. Smanjena učestalost davanja mikofenolata je najverovatnije u vezi sa cenom leka. Varijacije u lečenju bolesnika sa SSc zahtevaju da se standardizuje terapija.

P 03.

PROCENA NARUŠENOSTI HODA I RAVNOTEŽE ZASNOVANA NA PRINCIPU AKCELEROMETRIJE KOD PACIJENATA SA PRIMARNOM FIBROMIJALGIJOM – PILOT STUDIJA PRESEKA

Zoran Veličković¹, Saša Radovanović^{2,3}, Goran Radunović^{1,3}

¹Institut za reumatologiju, Beograd, ²Institut za medicinska istraživanja, Beograd,

³Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Sindrom fibromijalgije (SFM) je hronična bolest koju pored difuznog bola, zamora i poremećaja raspoloženja, karakterišu i izmenjene motoričke karakteristike obolelih. Ranije objavljene studije su pokazalesmanjenu fizičku aktivnost, poremećaj ravnoteže i povećanu učestalost padova kod obolelih od SFM. Lekovi koji se koristi u terapiji SFM imaju „centralni“ efekat i pacijenti prijavljuju narušenost ravnoteže kao neželjeno dejstvo. Do sada nije objavljena studija koja procenjuje narušenost ravnoteže i hoda kao posledice neželjenih efekata lekova koji se koriste u terapiji fibromijalgije. Senzori koji se postavljaju na telo, kao što su akcelerometri, su instrumenti koji se mogu koristiti za prikupljanje podataka u miru i tokom izvođenja različitih aktivnosti. Njihove prednosti u odnosu na do sada korišćenu metodologiju su veličina, bežičnost, niža cena, prenosivost, kao i povratne informacije koje se mogu dobiti u realnom vremenu.

Cilj rada: Primarni cilj je bio ispitivanje sposobnosti senzora i metode akcelometrije za otkrivanje narušenosti ravnoteže kod pacijenata koji boluju od SFM. Sekundarni cilj je bio da se diferencira uticaj lekova koji se koriste za lečenje SFM na ravnotežu pacijenata od samih simptoma bolesti.

Materijal i metode: U ovu pilot studiju preseka je uključeno 33 pacijenata obolelih od FMS i 34 zdrave mečovane kontrole. Svaki ispitanik je bio opremljen sa 4 tri-aksijalna akcelerometra koji su pomoću elastičnih kaiševa prikačeni za spoljašnje gležnjeve oba stopala, donji deo ledja (spoj L4-L5) i desnu prednje-gornju ilijačnu spinu. Neobrađeni podaci koje su akcelometri prikupljali tokom izvođenja zadataka su se preko WiFi veze slali na tablet, a potom do servera gde su se dalje analizirali. Protokol testiranja statičkog i dinamičkog balansa je podrazumevao upotrebu modifikovanog Rombergovog testa (4 vežbe), Bergove skale balansa (14 vežbi), modifikovanog „Timed Up and Go“ i „Sit to Stand“ testa, dok se hod testirao tokom izvođenja bazičnog hoda uz dodavanje motornog, mentalnog i kombinovanog zadatka. Varijabla koju smo koristili za diferenciranje ispitanika tokom izvođenja zadataka je bila snaga odnosno izvršen rad u jedinici vremena.

Rezultati: 16 obolelih (48.5%) od SFM je bilo bez terapije, dok su ostali uzimali antiepileptik, antidepresiv ili oba. Preliminarni rezultati ukazuju da se različite karakteristike kao što su starost ispitanika, pridružene bolesti i konkomitantna terapija moraju uzeti u obzir prilikom analize suptilne narušenosti ravnoteže. Modifikovani Rombergov test, vežbe u sklopu Bergove skale balansa (stajanje u tandem položaju, stajanje na jednoj nozi, saginjanje), „Sit to Stand“ test i analiza hoda tokom izvođenja kombinovanog zadatka su pokazali najbolju diskriminativnu sposobnost za razdvajanje „zdravih“ od „bolesnih“. Oboleli koji su bili na terapiji su zadatke radili sa manjom snagom u odnosu na obolele bez terapije.

Zaključak: Senzori i metoda akcelometrije se potencijalno mogu koristiti kao skrining metoda narušenosti motoričkih sposobnosti pacijenata. Dalja istraživanja treba da budu usmerena ka pronalaženju one podgrupe pacijenata koji inicijalno već imaju narušenost ravnoteže i kod kojih bi upotreba lekova koji imaju ovaj neželjeni efekat bila kontraindikovana. Standardizacijom testiranja ova metodologija bi mogla da se koristi u evaluaciji različitih rehabilitacionih protokola i prevenciju padova.

P 04.

UČESTALOST KARDIOVASKULARNIH BOLESTI KOD PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM U ODNOSU NA AKTIVNOST BOLESTI I TERAPIJU

Miljana Šarac¹, Sonja Stojanović^{1,2}, Dejan Simonović¹, Nevena Dimić¹, Jovan Nedović¹, Bojana Stamenković^{1,2}, Ivana Aleksić¹, Novica Dimić¹, Jasmina Jocić¹, Jovana Cvetković¹, Jelena Jovanović¹

¹Institut za lečenje i rehabilitaciju Niška Banja, ²Medicinski fakultet Niš

Uvod: Reumatoidni artritis (RA) je autoimuna bolest koju karakteriše produkcija autoantitela uz posledičnu sinovijalnu inflamaciju i hiperplaziju, hrskavičnu i koštanu destrukciju, ali i prisutne sistemske manifestacije koje značajno povećavaju stopu morbiditeta i mortaliteta. RA je udružen sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih (KV) bolesti, posebno od koronarnih događaja. Povećana stopa KV morbiditeta i mortaliteta pacijenta sa RA posledica je povećane učestalosti tradicionalnih faktora rizika (hipertenzija, dijabetes, hiperlipidemija, gojaznost) i hronične sistemske inflamacije.

Cilj rada: Ispitati prisustvo kardiovaskularnih bolesti (infarkt miokarda sa i bez perkutane koronarne intervencije, hirurška revaskularizacija miokarda i moždani udar) kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom u odnosu na aktivnost bolesti i primenjenu terapiju. **Materijal i metode:** U ovu studiju preseka uključeno je 76 konsekutivnih pacijenata (prosečne starosti 66,4±9,7 godina; 52 muškarca – 68,4% i 24 žena – 31,6 %) sa RA lečenih na Klinici za reumatologiju Instituta “Niška Banja”. Svi pacijenti su lečeni Metotreksatom (MTX), a njih 26 je pored MTX-a bilo i na terapiji biološkim lekom/JAK inhibitorom. Aktivnost bolesti prikazana je indeksom DAS28 i svi pacijenti su u odnosu na aktivnost bolesti svrstani u tri grupe (niska/remisija, umerana i visoka aktivnost). U pomenutim grupama analizirana je učestalost koronarne bolesti (infarkt miokard sa i bez perkutane koronarne intervencije i hirurška revaskularizacija miokarda), kao i učestalost svih KV bolesti (kronarna bolest i moždani udar).

Rezultati: Od svih bolesnika njih 24 (31.6 %) je imalo nisku aktivnost/remisiju bolesti, 29 (38.2%) umerenu aktivnost, a njih 23 (30.3%) imalo je visoku aktivnost bolesti. U momentu preseka zabeleženo je 19 neželjenih koronarnih događaja (kod 25% bolesnika), odnosno 24 (kod 31.6%) svih KV bolesti u ispitivanoj grupi. Postoji statistički značajna razlika u učestalosti koronarnih događaja između ispitivanih grupa pacijenata (3(12.5%) vs 6 (20.7%) vs 10 (43.5%); p=0.039)). Takođe postoji statistički značajna razlika u učestalosti svih KV bolesti (4(16.7 %) vs 8(27.6 %) vs 12 (52.2 %); p=0.027)). Analiza rezultata je pokazala da modalitet terapije (Metotreksat vs Metotreksat+Biološka terapija/JAK inhibitor) nije povezan sa učestalošću koronarne i KV bolesti.

Zaključak: Uradjena analiza je pokazala da kod pacijenta sa RA i visokom aktivnošću bolesti postoji značajno veća učestalost koronarne i KV bolesti u odnosu na grupu pacijenata sa niskom/remisijom i umerenom aktivnošću bolesti. Tip terapije (MTX i MTX+biološka terapija/JAK inhibitor) nije uticao na učestalost koronarne i KV bolesti.

P 05.

PRISUSTVO DEPRESIVNE SIMPTOMATOLOGIJE KOD PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM - ISKUSTVO JEDNOG CENTRA

Sonja Golubović^{1,2}, Tatjana Ilić^{1,2}, Boris Golubović^{2,3}, Milica Popović^{1,2}, Dejan Čelić^{1,2}, Siniša Živković^{1,2}, Nikola Glogonjac¹, Lada Petrović^{1,2}

¹Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju, Univerzitetski klinički centar Vojvodine

²Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

³Klinika za psihijatriju, Univerzitetski klinički centar Vojvodine

Uvod: Depresija predstavlja jedan od najčešće nedijagnostikovanih i neprepoznatih komorbiditeta kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom (RA), koji može uticati na sam klinički tok bolesti i odgovor na primenjenu mere lečenja. Prema navodima iz literature, procenjena učestalost depresije kod pacijenata sa RA iznosi 10.5% dok sami pacijenti potvrđuju depresivnu simptomatologiju u čak 22% slučajeva.

Cilj: Ispitati učestalost depresivne simptomatologije kod pacijenata sa RA i povezanost prisustva i stepena depresivne simptomatologije sa stepenom aktivnosti bolesti.

Materijali i metode: Istraživanje je sprovedeno kao studija preseka, kojom je obuhvaćeno 69 pacijenata sa dijagnozom reumatoidnog artritisa. Procena prisustva i stepena depresivne simptomatologije urađena je korišćenjem standardizovanog upitnika za procenu stepena depresije- Be-

kove skale depresivnosti (BDI), a kroz samoprocenu od strane bolesnika. Step en aktivnosti osnovne bolesti (RA) je meren kompozitnim indeksima za procenu aktivnosti bolesti DAS28 -ESR i CDAI.

Rezultati: Prisustvo različitog intenziteta i stepena depresivne simptomatologije je zabeleženo kod ukupno 42% pacijenata kroz samoprocenu pomoću BDI upitnika. Najveći broj ispitanika, odnosno 23.3% ispitanika, je naveo blage simptome depresije. U ovom istraživanju je pokazano da postoji pozitivna korelacija niskog stepena intenziteta, između BDI i indeksa aktivnosti bolesti DAS28-ESR ($r = 0.3$ $p = 0.001$). Identičan rezultat je zabeležen i prilikom poređenja CDAI kao indeksa aktivnosti bolesti i BDI ($r = 0.40$ $p = 0.001$). Bitno je napomenuti rezultate koji su pokazali da mesto stanovanja (ruralna ili gradska sredina) i status zaposlenja utiču na prisustvo depresivne simptomatologije. Naime, depresivna simptomatologija izraženija je kod pacijenata koji žive u ruralnim sredinama ($t = -2.14$ $p = 0.03$) i kod pacijenata koji nisu u random odnosu ($t = -2.81$ $p = 0.00$). Dodatno je pokazano da godine starosti pozitivno koreliraju sa stepenom aktivnosti bolesti i učestalošću depresivne simptomatologije.

Zaključak: Prisustvo depresivne simptomatologije kod pacijenata sa RA je povezano sa stepenom aktivnosti osnovne bolesti, uslovima životne sredine i statusom zaposlenja. Mentalno zdravlje pacijenata ostaje često zanemareno, a može uticati na samu aktivnost bolesti kao i na efekte lečenja. Ovo istraživanje ukazuje na potrebu inkorporacije procene mentalnog zdravlja bolesnika sa dijagnozom RA u svakodnevni rad reumatologa u cilju postizanja boljih i sveobuhvatnijih rezultata lečenja.

P 06.

SEKSUALNA AKTIVNOST KOD ŽENA OBOLJELIH OD REUMATOIDNOG ARTRITISA

Ivana Radonić¹, Slavica Pavlov-Dolijanović², Jovan Bubanja³

¹Opšta bolnica Nikšić, Crna Gora, ²Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet Beograd, Institut za reumatologiju, Srbija, ³Klinički centar Podgorica, Crna Gora

Uvod: Reumatoidni artritis (RA) kao hronično inflamatorno oboljenje karakteriše umor, bol, ukočenost i smanjena fizička funkcija. Ove karakteristike bolesti mogu dovesti do depresije i izmenjenog izgleda tela, što sve zajedno može imati negativan uticaj na seksualni život u smislu smanjenje želje, uzbuđenja i zadovoljstva, bola tokom seksualnog odnosa i poremećenih intimnih odnosa.

Cilj rada: Procena percepcije žena obolelih od RA o efektu ovog oboljenja na njihov intimni odnos i seksualnost, uzroke eventualnih poteškoća, i kome bi se obratile za pomoć.

Materijal i metode: Osamdeset žena oboljelih od RA, starosti od 20 do 60 godina (prosečne starosti 43 godine), koje se leče u Institutu za reumatologiju u Beogradu, kao i 30 žena starosti od 20 do 60 godina (prosečne starosti 42 godine) koje su zaposlene u Institutu za reumatologiju u Beogradu i nemaju reumatološko oboljenje (kontrolna grupa) popunjavale su sledeće upitnike: upitnik za procenu depresije, upitnik za procenu anksioznosti, upitnik za procenu iscrpljenosti i FSFI - indeks seksualne funkcije kod žena, kao i upitnik o seksualnosti. Kod bolesnica sa RA vršena je i procena aktivnosti bolesti (DAS 28) i kvaliteta života (HAQol).

Rezultati: Od 80 upitnika podeljenih bolesnicama sa RA, 60 je vraćeno popunjeno u celini. U kontrolnoj grupi, od 40 podeljenih upitnika 30 je vraćeno popunjeno adekvatno. Kod 86.66% ispi-

tanica RA je trajao duže od 5 godina. Na biološkim bolest modifikujućim lekovima je bilo 93.33% pacijentkinja. Kod 38.33% bolesnica uz RA je postojalo i drugo hronično oboljenje, sa predominacijom arterijske hipertenzije, dve bolesnice su imale bronhijalnu astmu i jedna bolesnica je imala dijabetes melitus. Pacijentkinja sa psihijatrijskim oboljenjima nije bilo. Od 76.66% pacijentkinja koje su imale seksualnu aktivnost unutar 4 nedelje pre popunjavanja upitnika, 32.60% je imao FSFI niži od 26.55, koji govori o seksualnoj disfunkciji, ali bez statističke značajnosti. Najniže vrednosti su dobijene u kategoriji želja. U poređenju sa kontrolnom grupom, nije dobijena statistički značajna razlika u FSFI skor. Da je seksualnost važna, odgovorilo je 81.67% pacijentkinja, dok se 56.67% izjasnilo da RA nije opteretio odnos sa partnerom, a 55% da RA nije poremetio seksualne odnose. Pedeset pet pacijentkinja (91.7%) je odgovorilo da ih do sad niko od zdravstvenih radnika nije pitao o ovim problemima, a 26.7% njih ne bi tražile pomoć za rešavanje problema. Nešto više od polovine pacijentkinja se izjasnilo da tegobe koje imaju (a najčešće su to bolovi u zglobovima, smanjena funkcija zglobova i umor), ne utiču na sposobnost da vode ljubav.

Zaključak: Seksualnost je važna oblast života ljudi koji žive sa artritismom i može biti poremećena reumatskom bolesti, izazivajući depresiju i dodatno smanjenje kvaliteta života. Znanje i otvorenost u vezi sa seksualnim pitanjima treba da bude deo nadležnosti zdravstvenih radnika.

P 07.

PARAMETRI BOLESTI UDRUŽENI SA EREKTILNOM DISFUNKCIJOM KOD BOLESNIKA SA ANKILOZIRAJUĆIM SPONDILITISOM

*Sretko Luković¹, Nina Tomonjić¹, Jovana Đurđević¹, Snežana Novković¹, Olivera Stanković¹,
Branko Barać^{1,2}, Predrag Ostojić^{1,2}*

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

Uvod: Ankilozirajući spondilitis (AS) je hronična, inflamatorna, autoimunska bolest od koje najčešće obolevaju mlađi muškarci. Bol muskuloskeletnog porekla, ukočenost, zamor i manjak samopouzdanja su neretko prisutni kod obolelih od AS. Hronicitet oboljenja može da doprinese nastanku psiholoških tegoba kao i seksualne disfunkcije. Neke studije su pokazale češću pojavu erektilne disfunkcije (ED) kod muškaraca obolelih od AS u odnosu na zdrave muškarce.

Cilj rada: Ispitivanje učestalosti ED kod bolesnika sa AS i u kontrolnoj grupi zdravih muškaraca. Utvrditi da li postoji udruženost parametara vezanih za kliničko praćenje AS sa pojavom ED.

Materijal i metode: Rađena je opservaciona studija preseka po odobrenju Etičkog odbora Instituta za reumatologiju. U studiji je učestvovalo 40 muškaraca obolelih od AS i 60 zdravih muškaraca. Ispitanici su bili upareni po uzrastu, obrazovanju i socioepidemiološkim odlikama. Svi ispitanici su popunjavali *IIEF-15 (International Index of Erectile Function)*, Bekov upitnik za procenu depresivnosti (*Beck Depression Index, BDI*) i Bekov upitnik za procenu anksioznosti (*Beck Anxiety Index, BAI*). Bolesnici sa AS su dodatno popunjavali upitnike za procenu kvaliteta života obolelih od AS (*Ankylosing Spondylitis Quality of Life, ASQoL*), dok su vrednosti parametara vezanih za aktivnost bolesti (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)*), *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)*), kao i za procenu funkcijske sposobnosti obolelih od AS (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI*) preuzeti iz elektronskih kartona.

Rezultati: Učestalost ED kod obolelih od AS (21/40, 52,5%) je bila statistički značajno veća u odnosu na kontrolnu grupu (15/60, 25%) ($p=0,05$). Prosečna vrednost *IEEF-15* skora kod obolelih od AS ($22,3 \pm 8,9$) je bila niža u odnosu na kontrolnu grupu ($25,7 \pm 7,5$) ($p=0,035$). Nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima *BDI* i *BAI* kod bolesnika sa AS sa ED i kontrolne grupe sa ED. Medijana *ASQoL* skora kod bolesnika sa AS sa ED je bila 8 (IQR=8,5), dok je medijana *ASQoL* skora bolesnika sa AS bez ED bila 3 (IQR=6) ($p=0,022$). Takođe, vrednost *BDI* kod obolelih od AS sa ED je bila značajno veća u odnosu na obolele od AS bez ED ($p=0,034$). Nije bilo statistički značajne razlike u starosti, aktivnosti bolesti, funkcijskoj sposobnosti, kao ni u trajanju bolesti kod obolelih od AS sa i bez ED. Biološki lek je koristilo 16/21 (76,2%) bolesnika sa AS sa ED, odnosno 15/19 (78,9%) obolelih od AS bez ED ($p=1$). Univarijantna analiza je pokazala pozitivnu udruženost parametara *ASQoL* ($p=0,035$) i *BDI* ($p=0,049$) sa prisustvom ED. Ipak, multiplom regresijom je potvrđeno da je jedino skor *ASQoL* upitnika nezavisan parametar udružen sa prisustvom ED ($p=0,035$). Porastom vrednosti skora *ASQoL* za jediničnu vrednost raste verovatnoća za prisustvo ED za 17,5 %.

Zaključak: Uočena je veća učestalost ED kod bolesnika sa AS u odnosu na kontrolnu grupu zdravih muškaraca. Postoji pozitivna udruženost skora *ASQoL* upitnika i prisustva ED kod bolesnika sa AS. Pored lečenja fizičkih tegoba vezanih za AS, lekari bi trebalo da obrate pažnju i na potencijalne psihološke tegobe kao i seksualnu disfunkciju kod obolelih AS radi pravovremenog dijagnostikovanja i lečenja.

P 08.

POREMEĆAJ KOŠTANE GUSTINE KOD OBOLELIH OD SHIZOFRENIJE NA TERAPIJI ANTIPSIHOTICIMA

Aleksandra Korićanac^{1,2}, Aleksandra Tomić Lučić^{3,4}, Mirjana Veselinović^{3,4}, Olivera Radmanović⁴, Branimir Radmanović^{5,6}, Danijela Bazić Sretenović^{3,4}, Gorica Bučić^{3,4}, Anja Azanjac^{3,4}, Suzana Đorđević Gajić⁴, Gordana D. Radosavljević⁷, Bojana Simović Marković⁷, Jelena Pantić⁷

¹Odeljenje za internu medicinu, Opšta bolnica "Studenica" Kraljevo, ²Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, ³Katedra za internu medicinu, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, ⁴Univerzitetski Klinički centar Kragujevac, Klinika za reumatologiju i alergologiju, ⁵Katedra za psihijatriju, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu ⁶Univerzitetski Klinički centar Kragujevac, Klinika za psihijatriju, ⁷Centar za molekularnu medicinu i istraživanje matičnih ćelija, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu

Uvod: U dosadašnjim istraživanjima je dokazana značajna uloga proinflamatornih citokina TGF- β , TNF- α u patogenezi shizofrenije kao i na remodelovanje kostiju, a postoje kontradiktorni rezultati u vezi uloge IL-33 u osteoklastogenezi i metabolizmu kostiju.

Cilj rada: Cilj studije je da se ispita povezanost promena u koštanoj gustini nakon primene antipsihotika.

Materijal i metode: U studiju je uključeno 60 pacijenata obolelih od shizofrenije, po 20 njih na određenom antipsihotiku (risperidon, klozapin, aripiprazol). Kontrolnu grupu činilo je 20 zdravih ispitanika. Merene su vrednosti prolaktina, lipidnog statusa, glikemija, insulin, CRP. Markeri koštanog metabolizma (osteokalcin i β -cross laps), vitamin D, kalcijum, fosfati, ALP. Citokini IL-33, TGF- β , TNF- α su određeni. Meren je indeks telesne mase (BMI), homeostazni model (HOMA

index), obim kuka i struka i krvni pritisak. Izvršeno je merenje mineralne koštane gustine (t score i z score na lumbalnom delu kičmenog stuba i kuku), a kod pacijenata sa shizofrenijom vršeno je određivanje telesnog sastava metodom dvostukoenergetske X zračne apsorpcionometrije i izračunavanje indeksa skeletne mišićne mase i procenat masnog tkiva.

Rezultati: Kod pacijenata lečenih risperidonom u odnosu na kontrolnu grupu i grupu pacijenata lečenih aripiprazolom postoji statistički značajno viša vrednost u nivou merenih vrednosti prolaktina ($p=0.001$; $p=0.002$), a statistički značajno niža vrednost u koncentraciji vitamina D ($p=0.001$; $p=0.001$). Statistički značajno niža vrednost u koncentraciji vitamina D je i kod pacijenata na terapiji klopazinom u odnosu na pacijente lečene aripiprazolom ($p=0.006$). Vrednosti BMD L1-L4 ($p=0.010$) i Z score L1-L4 ($p=0.039$) su statistički značajno nižih vrednosti kod aripiprazolom lečenih pacijenata u odnosu na kontrolnu grupu.

U grupi pacijenata na terapiji risperidonom u poređenju sa ispitanicima u kontrolnoj grupi utvrđene su statistički značajno viša koncentracija TNF- α ($p=0.008$), a niža TGF- β ($p=0.018$). U grupi pacijenata lečenih risperidonom zabeležena je negativna korelacija između vrednosti koncentracije IL-33 i vrednosti 25(OH) D vitamina ($Rho=-0.477$, $P=0.034$).

Kod pacijenata koji su primali klopazin zabeležena je statistički značajna pozitivna korelacija između TNF- α i vrednosti BMD Neck ($Rho=0.606$, $P=0.005$). Uočena je i statistički značajna pozitivna korelacija TGF- β sa vrednostima BMD Total ($Rho=0.537$, $P=0.015$).

Utvrđena je statistički značajna razlika citokinskog odnosa TGF- β /IL-33 ($p=0.001$) kao i TGF- β /TNF- α ($p=0.000$) između pacijenata lečenih risperidonom i kontrolne grupe.

Zaključak: Uzimajući u obzir dobijene rezultate u ovoj studiji, možemo reći da su pacijenti na terapiji antipsihoticima u većem riziku za nastanak promena u mineralnoj koštanoj gustini. Mogući uzroci su hiperprolaktinemija, deficit vitamina D, promene u citokinskom profilu i odnosu pojedinih proinflamatornih citokina.

Ključne reči: osteoporoza, shizofrenija, citokini

P 09.

PREDIKTIVNI FAKTORI ZA POGORŠANJE TOKA BOLESTI OBOLELIH OD COVID-19 INFEKCIJE HOSPITALIZOVANIH U PRIVREMENOJ COVID BOLNICI

*Jovana Đurđević¹, Nina Tomonjić¹, Sretko Luković¹, Luka Pavlović¹, Melanija Rašić¹,
Marko Perović¹, Ivica Jeremić^{1,2}*

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

Uvod: COVID-19 je multisistemska infektivna bolest prouzrokovana SARS-CoV-2 virusom. Većina obolelih od COVID-19 razvije blage do umerene simptome respiratorne infekcije i oporaviće se bez potrebe za dodatnom terapijom. S druge strane, kod nekih će klinička slika biti teža i zahtevati primenu složenijih terapijskih modaliteta uz hospitalno lečenje. U period od 1. juna do 1. septembra 2020. godine Republika Srbija se suočavala sa drugim talasom COVID-19 pandemije. Tokom tog perioda Institut za reumatologiju je zbog povećanih zdravstvenih potreba uključen u sistem COVID-19 bolnica kao privremena COVID bolnica za lečenje oblika 2 i 3 COVID-19 infekcije.

Cilj: Analiza faktora rizika za pogoršanje toka bolesti pri inicijalnoj dijagnostičkoj obradi obolelih od COVID-19 infekcije.

Materijal i metode: Ova retrospektivna studija obuhvatila je 158 pacijenata obolelih od COVID-19 koji su hospitalno lečeni u periodu od 14. jula do 13. avgusta 2020. godine u Institutu za reumatologiju kao privremenoj COVID bolnici. Iz istorija bolesti prikupljeni su sociodemografski podaci, prisustvo komorbiditeta, laboratorijski i radiografski podaci, kao i vrsta primenjene terapije. Pogoršanje stanja pacijenta bilo je definisano kao potreba za i premeštajem u jedinice poluintezivnog i intezivnog lečenja. Pacijenti su na osnovu pojave pogoršanja upoređivani u odnosu na sociodemografske karakteristike, prisustvo komorbiditeta, laboratorijskih parametara pri prijemu, radiografskog nalaza i primenjenih terapijskih modaliteta.

Rezultati: U studiju je uključeno ukupno 158 pacijenta, od kojih je 94 (59.5%) muškaraca i 64 (40.5%) žene sa medijanom starosti 56.6 ± 25.2 godina. Tokom lečenja 24 (15.2%) bolesnika je zahtevalo transfer u jedinice poluintezivne i intezivne nege. Pacijenti kod kojih je došlo do pogoršanja bili su statistički značajno stariji ($p < 0.01$), dok nije zabeležena značajna razlika u odnosu na pol pacijenata. Pokazana je značajno češće prisustvo kardiovaskularnih bolesti ($p < 0.01$) i hipertenzije ($p < 0.05$) u grupi sa pogoršanjem. Pored toga, kod pacijenata sa pogoršanjem uočen je niži apsolutni broj limfocita ($p < 0.01$), trombocita ($p < 0.01$) i veće vrednosti IL-6 ($p < 0.01$) i troponina T ($p < 0.01$), dok se u pogledu ostalih laboratorijskih parametara grupe nisu razlikovale. Takođe pokazano je da su pacijenti sa pogoršanjem imali češće opisane mrljaste konsolidacije na standardnoj radiografiji srca i pluća ($p < 0.01$). Kod pacijenata sa nepovoljnijim ishodom postojala je statistički značajno kraća dužina hospitalizacije ($p < 0.01$), kao i češća primena tocilizumaba ($p < 0.01$) i favipiravira ($p < 0.01$), dok se u pogledu primene oksigenoterapije, kortikosteroidne terapije i rekonvalescentne plazme grupe nisu razlikovale. Multivarijantnom logističkom regresijom pokazano je da godine života predstavljaju faktor rizika za pogoršanje ($p = 0.019$) i da sa svakom godinom života u odnosu na prosečnu starost rizik za pojavu pogoršanja raste za 8%.

Zaključak: Ovom studijom želeli smo da ukažemo na prediktivne faktore koji bi uputili na mogući razvoj težih kliničkih formi. Pokazali smo da su godine života, kao i prisustvo određenih komorbiditeta poput hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti udruženi sa većim rizikom za pogoršanje. Od laboratorijskih parametara kao negativni prognostički faktori izdvojili su se limfocitopenija i trombocitopenija, kao i povišene vrednosti IL-6 i troponina T.

Pojava mrljastih konsolidacija na radiografiji kod naših pacijenata bila je povezana sa agresivnijom formom bolesti. Pacijenti kod kojih je nastupilo pogoršanje češće su iziskivali primenu imunomodulatorne i antivirusne terapije.

P 10.

COVID-19 KOD BOLESNIKA LEČENIH BIOLOŠKOM TERAPIJOM ILI JAK INHIBITORIMA – ISKUSTVA NAŠEG CENTRA

*Milica Popović^{1,2}, Tatjana Ilić^{1,2}, Sonja Golubović^{1,2}, Slobodan Šajinović¹, Nikola Glogonjac¹
Dejan Ćelić^{1,2}, Lada Petrović^{1,2}*

¹Univerzitetski klinički centar Vojvodine, Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju

²Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Pandemija COVID -19 je veliki izazov za zdravstvene sisteme širom sveta. Do sada sprovedena imunološka ispitivanja ukazala su na značajan ulogu citokinima posredovanih poremećaja, koji, izazivajući "citokinsku oluju", mogu doprineti progresiji i lošem ishodu COVID-19. Neki od ovih citokina igraju značajnu ulogu i u patogenezi reumatskih oboljenja. Zbog toga, kao i zbog primene imunosupresivne terapije, postavilo se pitanje da li ovi bolesnici imaju dodatni faktor rizika za češće oboljevanje, lošiji tok i ishod COVID-19.

Cilj rada: Ispitati učestalost, tok i ishod COVID -19 kod bolesnika obolelih od inflamatornih bolesti zglobova, lečenih primenom biološke terapije ili JAK inhibitora u našem centru.

Materijal i metode: Analizirali smo medicinsku dokumentaciju bolesnika koji se u našem centru leče biološkom terapijom ili JAK inhibitorima najmanje 6 meseci. Pored standardnih demografskih podataka, ispitivali smo i podatke o vakcinalnom statusu protiv SARS-CoV-2, te podatke vezane za učestalost oboljevanja od COVID-19, klinički tok i ishod infekcije, kao i eventualne komplikacije osnovnog oboljenja nakon preležane infekcije.

Rezultati: U ispitivanje je uključeno 160 bolesnika: 83,75% su ženskog pola, a prosečna starost je bila 52,18 godina. Dijagnozu reumatoidnog artritisa (RA) je imalo 113, ankilizirajućeg spondilitisa (AS) 37, a psorijaznog artritisa (PsA) 10 bolesnika. Primena amp. Mabthera je obustavljena kod svih bolesnika od momenta proglašenja pandemije, dok je ostala biološka terapija sprovedena u skladu sa aktuelnim preporukama Udruženja reumatologa Srbije. Vakcinu protiv SARS-CoV-2 je primilo 62,5% bolesnika. COVID-19 je imalo 61 (38,1%). Posmatrano po godinama, 2022. godine je obolelo 54,1%, 2021. godine 26,1%, a 2020. godine 9,8% bolesnika. Većina obolelih (57,4%) je bila vakcinisana protiv SARS-CoV-2. Blagu kliničku sliku imalo je 91,8% obolelih, a 5 (8,2%) bolesnika je razvoja bilateralne pneumonije zahtevalo hospitalno lečenje. Kod jedne bolesnice klinički tok bolesti se komplikovao razvojem plućne tromboembolije. U grupi hospitalizovanih bolesnika, 3 (60%) su bili vakcinisani, 2 je lečeno od RA, a 3 od AS. U terapiji osnovne bolesti, primenjivani su adalimumab kod 2 bolesnika, a tolcilizumab, golimumab i mabthera kod po 1 bolesnika. Lečeni su kisoničnom, kortikosteroidnom, antikoagulantnom i drugom simptomatskom terapijom. U našoj grupi ispitanika nije bilo smrtnih ishoda kao posledica COVID-19. Nakon postavljanja dijagnoze COVID-19, primena biološke terapije je obustavljena kod 23 (37,7%) bolesnika. U najvećem broju slučajeva primena biološke terapije ili JAK inhibitora nije obustavljena jer se bolesnik između dve kontrole reumatologa nije javljao sa podatkom o aktuelnoj COVID-19, ili se radilo o primeni leka koji se ordiniran na mesečnom nivou, gde je bolesnik između dve doze preležao COVID 19. Nakon COVID-19 kod 9 (14,7%) bolesnika došlo je do pogoršanja zglobnih tegoba, a kod bolesnika kojima je obustavljena biološka terapija, do pogoršanja zglobnih tegoba došlo je kod 26,1% bolesnika.

Zaključak: Naše ispitivanje je pokazalo da su i pored relativno visoke učestalosti oboljevanja, bolesnici sa reumatskim bolestima lečeni biološkom terapijom ili JAK inhibitorima u najvećem broju slučajeva su imali blagu kliničku sliku i povoljan ishod COVID-19. Nakon preležane infekcije nije došlo do značajnog pogoršanja stanja osnovnog reumatološkog oboljenja.

P 11.

EFIKASNOST I BEZBJEDNOST TOCILIZUMABA U LIJEČENJU GIGANTOCELULARNOG ARTERITISA – ISKUSTVO IZ CRNE GORE

Rifat Međedović^{1,2}, Ana Bulatović^{1,2}, Nataša Miketić¹, Milan Bogojević¹, Svetlana Aligrudić³,
Dragana Pravić Lutovac¹

¹Klinički centar Crne Gore, Odjeljenje za reumatologiju, ²Medicinski fakultet Podgorica,
Univerzitet Crne Gore, ³PZU Mercur Nera, Podgorica

Uvod: Gigantocelularni arteritis (GCA) je imunski posredovan vaskulitis srednjih i velikih krvnih sudova. Liječenje GCA podrazumijeva primjenu visokih doza kortikosteroida, ali je ova terapija često povezana sa ozbiljnim morbiditetom i mortalitetom. Interleukin 6 (IL6) je jedan od ključnih citokina u patogenezi GCA, i dosadašnje kliničko iskustvo i studijesu ukazali na efikasnost blokade IL6 u ovoj bolesti (tocilizumab – TCZ, antitijelo protiv receptora za interleukin 6).

Cilj rada: Ispitati efikasnost i bezbjednost primjene TCZ kod pacijenata sa GCA liječenih duže do 6 mjeseci u Kliničkom centru Crne Gore (KCCG).

Materijal i metode: Od 2019. do 2022. u KCCG se liječi 8 pacijenata sa GCA koji dobijaju TCZ. Kod svih pacijenata dijagnoza GCA je postavljena na osnovu dovoljnog broja klasifikacionih kriterijuma, prema ACR kriterijumima iz 1990.godine, a svim pacijentima je urađen doplersonografija temporalnih arterija. Kod pacijenata su praćeni klinički simptomi i znaci koji se vezuju za GCA, vrijednosti sedimentacije eritrocita (SE) i C-reaktivnog proteina (CRP), doza kortikosteroida i metotreksata kao i neželjeni efekti njihove primjene, režim smanjenja doze kortikosteroida i dužinu njihove primjene. Osim toga, praćeni su i komorbiditeti, potencijalne očne i/ili neurološke komplikacije bolesti, i efikasnost i bezbjednost primjene TCZ.

Rezultati: Od ukupno 8 pacijenata, 4 ženskog pola i 4 muškog pola, prosječne starosti 72 godine. Među klasifikacionim kriterijumima pri postavljanju dijagnoze svi su imali više od 50 godina, 7 od 8 pacijenata je imalo SE preko 50 i glavobolju, dok je kod svih pacijenata bio pozitivan palpatorni nalaz nad temporalnim arterijama (palpatorna osjetljivost, smanjene pulzacije i/ili palpacija zadebljanja). Sa PMR je bilo 5 od 8 pacijenata (62.5%), akutnu ishemijsku optičku neuropatiju su imala 2 pacijenta, dok su dokazane multiishemijske promjene na krvnim sudovima mozga imala 4 pacijenta, 3 pacijenta sa klaudikacijom vilica, a 1 febrilnost nejasne etiologije. Na doplersonografiji temporalnih arterija „znak haloa” je imalo tri pacijenta dok je oslabljen i/ili odsutan powerdopler (PD) signal je imalo 4 pacijenata. U momentu postavljanja dijagnoze kod 8 pacijenata prosječna dnevna doza oralnog prednizolona ili ekvivalenta je bila 41.87 mg, u momentu uvođenja TCZ 31.87 mg, nakon 3 mjeseca primjene TCZ 11.87mg, dok su nakon 6 mjeseci primjene TCZ kod samo jednog pacijenta ostali kortikosteroidi u terapiji (doza 7.5mg). Nakon 3 mjeseca primjene TCZ 7 od 8 pacijenata (87.5%) je postiglo remisiju bolesti (ali većina sa kortikosteroidima u terapiji), dok je nakon 6 mjeseci primjene TCZ 7 od 8 pacijenata je bilo u remisiji bez kortikosteroidne terapije. U daljem praćenju nije bilo relapsa bolesti, a preostali jedan pacijent uprkos primjeni TCZ, prednizolona i MTX ima refraktornu bolest. Nijesu zabilježeni ozbiljni neželjeni efekti primjene TCZ, 75% pacijenata imalo neutropeniju, 37.5% pacijenata porast transaminaza i 62.5% pacijenata porast ukupnog holesterola i LDL.

Zaključak: Primjena TCZ kod pacijenata sa GCA se pokazala efikasnom, 7 od 8 pacijenata (87.5%) je sa remisijom bolesti i kortikosteroidi su isključeni iz terapije nakon 6 mjeseci primjene ovog lijeka. Osim toga primjena TCZ se pokazala bezbjednom, zabilježene su samo blage abnormalnosti u krvnoj slici, vrijednosti transaminaza i lipidnog statusa.

P 12.

**USPOREDBA ČETVEROGODIŠNJEG PREŽIVLJENJA BARICITINIBA
I TOFACITINIBA – ISKUSTVO JEDNOG CENTRA
(COMPARISON OF FOUR YEAR RETENTION RATE OF BARICITINIB
AND TOFACITINIB – EXPERIENCE OF THE ONE CENTRE)**

Filip Mirić^{1,2}, Tatjana Zekić^{1,2}, Srđan Novak^{1,2}

¹Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka; ²Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Uvod: Inhibitori Janus kinaza (JAK-inhibitori) posljednjih godina zauzimaju važno mjesto u liječenju upalnih reumatskih bolesti. Blokirajući više citokinskih signalnih putova istovremeno, ovi lijekovi pomažu u smanjenju upale kao i drugih simptoma ovih bolesti. Tofacitinib je prvi JAK-inhibitor odobren za liječenje reumatoidnog artritisa (RA), primjenjuje se peroralno dva puta dnevno u dozi od 5 mg, te prvenstveno inhibira signaliziranje putem JAK3 i JAK1. Baricitinib se primjenjuje peroralno jedanput na dan u dozi od 4 mg ili 2 mg, te je selektivniji inhibitor JAK1 i JAK2.

Cilj rada: Naš cilj bio je usporediti preživljenje, odnosno stopu ostanka na JAK-inhibitoru baricitinibu i tofacitinibu tijekom četverogodišnjeg praćenja, te njihovu sigurnost u primjeni.

Materijali i metode: Retrospektivno istraživanje provedeno je prikupljanjem podataka iz medicinske dokumentacije Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju na Klinici za internu medicinu KBC-a Rijeka. Uključuje ispitanike koji su primali jedan od navedenih lijekova u periodu između 1/2018.-1/2022., a analizirano je četverogodišnje preživljenje lijeka, linija liječenja JAK-inhibitorom te sigurnost njegove primjene.

Rezultati: Od ukupno 59 analiziranih bolesnika, 36 je primalo baricitinib, a 23 tofacitinib. Medijan dobi bolesnika liječenih baricitinibom iznosi 61.8 godina, a tofacitinibom 61.9 godina. Svih 36 bolesnika na baricitinibu boluje od RA, dok 5 bolesnika liječenih tofacitinibom boluje od psorijatičnog artritisa (PsA), a ostalih 18 od RA. Ukupno četverogodišnje preživljenje analizirano je Kaplan-Meierovom metodom, te za baricitinib ono iznosi 72.4%, a za tofacitinib 62.8%; statistički značajna razlika nije zabilježena (log rank test, $p < 0.05$). Kao prvu liniju liječenja baricitinib je uzimalo 20 bolesnika (55.6%), u drugoj liniji primalo ga je 8 bolesnika (22.2%), a također 8 bolesnika ga je uzimalo u trećoj i više liniji (22.2%). Tofacitinib je prvi izbor liječenja bio u 15 bolesnika (65.2%), troje ga je uzimalo u drugoj liniji (13.1%), a petero u trećoj i više liniji (21.7%). Liječenje baricitinibom prekinuto je kod devetero bolesnika (25%), od toga kod troje zbog sekundarne neučinkovitosti, a kod šestero bolesnika zbog nuspojava. Odustanak od terapije tofacitinibom zabilježen je kod ukupno sedmero bolesnika (30.4%), a razlozi su također bili sekundarna neučinkovitost (četvero bolesnika) te nuspojave (troje bolesnika). Većina bolesnika postigla je remisiju ili nisku aktivnost bolesti, a nuspojave su uglavnom bile blage (mučnina, povraćanje, glavobolja), rjeđe infekcije, dok nije zabilježen nijedan trombotski događaj.

Zaključak: Uspoređujući liječenje baricitinibom i tofacitinibom u četverogodišnjem praćenju pokazalo se kako oba lijeka imaju dobru učinkovitost i stopu ostanka, bez zabilježenih težih nuspojava.

P 13.

UTICAJ UPADACITINIBA NA AKTIVNOST REUMATOIDNOG ARTRITISA, I NJEGOVA BEZBJEDNOST, NAKON GODINU DANA LIJEČENJA – ISKUSTVO IZ CRNE GORE

Rifat Međedović^{1,2}, Dragana Pravić Lutovac¹, Ana Bulatović^{1,2}, Nataša Miketić¹, Milan Bogojević¹, Elvira Strujić¹

¹Klinički centar Crne Gore, Odjeljenje za reumatologiju, ²Medicinski fakultet Podgorica, Univerzitet Crne Gore

Uvod: U liječenju reumatoidnog artritisa (RA) u Crnoj Gori su do sada dostupna 2 inhibitora janus-kinaze (JAK inhibitora), jedan od njih je upadacitinib (UPA).

Cilj rada: Retrospektivnom analizom ispitati efikasnost i bezbjednost primjene UPA kod pacijenata sa RA liječenih duže od 6 mjeseci u Kliničkom centru Crne Gore (KCCG).

Materijal i metode: Odsredine 2021.godine do sredine 2022.godine u KCCG se liječi 21 pacijent sa RA koji dobijaju UPA duže od 6 mjeseci. U ovoj grupi je 16 žena (76.19%) i 5 muškaraca (23.81%), prosječne starosti 48.7 ± 7.6 (x±sd). Kod pacijenata je praćena aktivnost RA i to kroz broj bolnih i otečenih zglobova, VAS skalu bola pacijenta, vrijednost C-reaktivnog proteina (CRP), DAS 28 skor, a takođe i da li se radi o monoterapiji UPA ili komboterapiji (najčešće sa metotreksatom – MTX). Sve to nakon 3 mjeseca, 6 mjeseci, 9 mjeseci i 12 mjeseci primjene UPA (krajnji presjek). Osim toga, praćena je i bezbjednost primjene UPA.

Rezultati: Od ukupno 21 pacijenta, UPA je kod 12 pacijenata (57.14%) u komboterapiji sa nekim od konvencionalnih sintetskih bolesti modifikujućih lijekova (ksBML: 11 sa MTX-om, 1 sa sulfasalazinom), dok je kod 9 pacijenata (42.86%) monoterapija, i to u najvećem procentu slučajeva se radi o intoleranciji na oralne i parenteralne forme MTX-a. Kod 8 pacijenata (38.09%) UPA je uvedena u terapiju zbog neefikasnosti jednog biološkog BML i jednog ksBML, kod 1 pacijenta (4.76%) zbog neefikasnosti 2 biološka BML i jednog ksBML, dok je kod 1 pacijenta (4.76%) zbog neefikasnosti 3 biološka BML i jednog ksBML. Kod 5 pacijenata (23.80%) UPA je uvedena u terapiju zbog neefikasnosti ksBML, dok je kod 6 pacijenata (28.57%) UPA uvedena u terapiju zbog globalnog deficita lijeka tocilizumaba. Prosječan broj otečenih zglobova prije uvođenja terapije UPA je bio 6.81 ± 2.4 , dok je nakon 6 ili 9 ili 12 mjeseci primjene UPA bio 1.93 ± 1.22 . Prosječan broj bolno osjetljivih zglobova prije uvođenja terapije UPA je bio 7.43 ± 3.5 , dok je nakon 6 ili 9 ili 12 mjeseci primjene UPA bio 2.4 ± 2.06 . Prosječna VAS skala bola prije uvođenja terapije UPA je bila 6.67 ± 2.1 , dok je nakon 6 ili 9 ili 12 mjeseci primjene UPA bila 3.0 ± 2.2 . Prosječna vrijednost CRP-a prije uvođenja terapije UPA je bila 36.52 ± 39.9 , dok je nakon 6 ili 9 ili 12 mjeseci primjene UPA bila 13.11 ± 28.7 . Prosječni DAS 28 skor prije uvođenja terapije UPA je bio 5.3 ± 0.87 , dok je nakon 6 ili 9 ili 12 mjeseci primjene UPA bio 3.24 ± 1.11 (x±sd). Prosječan pad vrijednosti DAS 28 skora je bio 40.9%, dok je prosječan pad vrijednosti CRP-a je bio 76.2%. Nijesu zabilježeni ozbiljni neželjeni efekti primjene UPA, 5 pacijenata (23.8%) je imalo neutropeniju, samo jedan pacijent je imao porast transaminaza i jedan pacijent je imao porast ukupnog holesterola i LDL (4.76%).

Zaključak: Primjena UPA kod pacijenata sa RA se pokazala efikasnom nakon minimalno 6 mjeseci primjene ovog lijeka. Osim toga primjena UPA se pokazala bezbjednom, zabilježene su samo blage abnormalnosti u krvnoj slici, vrijednosti transaminaza i lipidnog statusa.

P 14.

TOCILIZUMAB KAO ANTIVIROTİK KOD COVID-19 RA PACIJENATA

Mevludin Mekić¹, Demo Subašić²

¹*Univerzitet u Sarajevu- Klinički centar, Klinika za bolesti srca, krvnih žila i reumatizam*

²*Univerzitet u Sarajevu-Prirodnomatemički fakultet*

Uvod: Iz još nerazjašnjenih razloga, u humanoj DNA dolazi do genetičkih promjena kao što su genske translokacije, inverzije, delecije, insercije, point mutacije, koje induciraju oboljenja kao što su tumori, limfomi, leukemije, imunodeficijencije i autoimune poremećaje. U osnovi indukcije autoimunosti svakako je poremećaj normalne ekspresije velikog broja gena, što ukazuje da epigenetska kontrola ekspresije gena preko mikro-RNA molekula ne funkcioniše optimalno. U tretmanu pacijenata oboljelih od reumatoidnog artritisa skoristi se biološki lijek Tocilizumab u cilju redukcije inflamatornog procesa. Međutim, u mnogim slučajevima infekcije sa COVID 19 virusom, dolazi abnormalne produkcije citokina a samim tim i pojave teških inflamatornih komplikacija (citokinska oluja). Svi citokini pa i značajni IL-6, nastaju ekspresijom protein-coding gena, što znači da ovaj virus uzrokuje opstrukciju normalne celularne epigenetske kontrole gena u kome glavnu ulogu imaju mikro-RNA molekule. Kao što se zna, Tocilizumab se veže za receptorske IL-6R molekule te sprečava vezivanje IL-6 i prenos indukcijskih inflamatornih signala čime se postiže redukcija inflamacije.

Zbog svega navedenog, definisana su istraživanja u smislu praćenja efikasnosti terapije Tocilizumabom RA pacijenata i COVID-19 pacijenata sa citokinskom olujom a koji su već imali ovaj autoimuni poremećaj, odnosno da li autoimunost povećava vjerovatnoću molekularne indukcije citokinske oluje, odnosno opstrukciju epigenetske kontrole gena u normalnom celularnom metabolizmu informacijskih makromolekula RNA i DNA.

Cilj rada: Komparativna istraživanje efekta biološkog lijeka Tocilizumab u tretmanu pacijenata sa reumatoidnim artritisom i COVID pacijenata, a u cilju supresije inflamacije i citokinske oluje.

Materijal i metode: Intravenozna infuzija biološkog lijeka Tocilizumab u dozi 8mg po kg TT za RA i COVID -19 infekciju. Selekcija reumatoloških pacijenata vršena je od strane kliničara reumatologa.

Diskusija i zaključci: U nekim kritičnim slučajevima infekcija sa COVID-19 virusom uzrokuje sintezu velikog broja IL-6 molekula. U biološkoj terapiji Tocilizumab se koristi za blokadu IL-6(CD126) receptorskih molekula na T limfocitima, čime se onemogućava vezivanje IL-6 molekula i prenos signala. Inače ove molekule nastaju ekspresijom IL-6R gena (1q21.3). Patološke mutacije ovoga gena induciraju patogenezu multiplog mijeloma, autoimunih poremećaja i kancera prostate.

Upotreba Tocilizumaba u anti-COVID 19 terapiji pacijenata sa citokinskom olujom pokazala se vrlo korisnom i uspješnom jer vrši značajnu redukciju inflamatornog odgovora. Paradoks je što se ovaj antiinflamatorni lijek često pokazao u ovakvim slučajevima, puno efikasniji od aktuelnih antivirotika, a radilo se o virusnoj infekciji. Dakle, nikako se ne može zanemariti uloga virusnih infekcija u indukciji autoimunih poremećaja, a molekularni mehanizmi njihove povezanosti još nisu razjašnjeni. U sklopu personaliziranog pristupa u liječenju autoimunih poremećaja Tocilizumabom neophodno je izvršiti molekularnu selekciju pacijenata, analizom IL-6 i IL-6R gena. Ako nema patoloških mutacija onda treba aplicirati Tocilizumab.

U svijetu se koriste Aptamer-siRNA himerne molekule koje uspješno blokiraju infektivni ciklus COVID-19 virusa. Njihovom upotrebom postignuti su izvanredni rezultati u liječenju autoimunih oboljenja.

Ključne riječi: *Reumatoidni artritis, Tocilizumab, Covid-19*

P 15.

GRANULOMI JETRE I SLEZINE U PACIJENTA SA GRANULOMATOZOM SA POLIANGITISOM - DIJAGNOSTIČKI IZAZOV

Aleksandra Dašić¹, Maja Stojanović^{1,4}, Dragana Jovanović^{1,4}, Sanvila Rašković^{1,4}, Milica Terzić¹, Dragan Vasin², Nada Tomanović³, Rada Mišković^{1,4}

¹Klinika za alergologiju i imunologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, ²Centar za radiologiju i magnetnu rezonancu Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, ³Institut za patologiju - Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, ⁴Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Uvod: Granulomatoza sa poliangitisom (GPA) je ANCA pozitivni sistemski vaskulitis dominantno malih krvnih sudova koji se najčešće karakteriše pojavom nekrotizirajućih granuloma u gornjim i donjim disajnim putevima i razvojem glomerulonefritisa. Pojava granuloma u jetri i slezini se, međutim, retko opisuje.

Cilj rada: Cilj rada je prikazati slučaj pacijenta sa GPA kod koga su pored zahvatanja pluća i bubrega registrovane granulomatozne promene u jetri i slezini.

Materijal i metode: Pacijent muškog pola starosti 54 godine je započeo ispitivanje od strane pulmologa pod sumnjom na sarkoidozu pluća zbog tegoba u vidu zamaranja i kašlja. Kompjuterizovanom tomografijom grudnog koša su registrovane multiple pojedinačne i slivene nodularne lezije u parenhimu pluća, pojedine ekskavirane uz izraženu medijastinalnu limfadenopatiju. U nekoliko navrata su rađene bronhoskopije, ali nije dobijen adekvatan materijal za patohistološku analizu. Makroskopski opisana edematozna i hiperemična sluznica bronha za desni gornji i srednji donji režanj prekrivena beličastim čvorovima. U daljem toku dolazi do pojave kožnih promena u vidu eritematoznih makulo-papuloznih i purpuričnih eflorescenci po donjim ekstremitetima, ulceracija u usnoj duplji, razvoja lezije bubrega (porast azotnih materija, proteinurija do 0,8g/24h, eritrociturija) i blagog poremećaja hepatograma (AST do 53 U/L, ALT do 73 U/L, gama-GT do 144 U/L, ALP do 165 U/L). Imunološke analize su pokazale prisustvo visoko pozitivnih c-ANCA antitela u titru 1:320 sa specifičnošću za proteinazu 3 (anti-PR3 > 200 RU/ml). Zbog ultrazvučno verifikovanih hipovaskularnih fokalnih lezija u jetri i slezini urađena je ciljana perkutana "CORE" biopsija jetre pod kontrolom ultrazvuka. Patohistološki nalaz pokazao je postojanje nekrotizirajućih granuloma. Detaljne mikrobiološke analize na široki spektar bakterija, gljivica, virusa i parazita bile su uredne. Isključen je specifični proces. Postavljena je dijagnoza GPA i započeto je lečenje glikokortikoidima i pulsanim dozama ciklofosfamida sa povoljnim kliničkim i laboratorijskim odgovorom.

Rezultati: Zahvaćenost jetre i slezine kod pacijenata sa GPA je retkost i zahteva patohistološku verifikaciju. Neophodno je detaljnim ispitivanjem isključiti druge uzroke pojave granuloma u jetri. U slučaju našeg pacijenta pretpostavili smo da su promene u slezini takođe nekrotizirajući granulomi u sklopu GPA iako oni nisu biopsirani.

Zaključak: Prisustvo granuloma u jetri i slezini kod pacijenata sa GPA je retkost, za sada nedovoljno jasnog kliničkog značaja. Ovakvi pacijenti zahtevaju multidisciplinarni pristup kako bi se pravovremeno došlo do dijagnoze bolesti, primenila adekvatna terapija i sprečila pojava potencijalnih komplikacija.

P 16.

PRIKAZ BOLESNICE SA cANCA VASKULITISOM

Marina Vujović¹, Slađana Živojinović¹, Aleksandra Kadić¹, Jelena Čolić¹, Mirjana Šefik-Bukilica^{1,2}

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

Uvod: Granulomatozni poliangitis (GPA) je cANCA nekrotizujući, granulomatozni vaskulitis dominatno malih krvnih sudova u kome se najčešće javlja granulomatozna inflamacija gornjeg i donjeg respiratornog trakta i nekrotizujući glomerulonefritis (1). Najaktuelniji ACR/EULAR klasiifikacioni kriterijumi za GPA su iz 2022. godine(2).

Cilj rada: prikaz bolesnice sa cANCA vaskulitisom.

Materijal i metode: Bolesnica starosti 52 godine, lična anamneza pozitivna na karcinom leve dojke (2008. godine mastektomija sa 4 ciklusa HT). U januaru 2022. lečena u OB Kruševac zbog nejasnog febrilnog stanja, artralgija, mijalgija i gubitka u TM od 10kg u trajanju od 2 meseca, klinički bez artritisa i kožnih promena. U laboratorijskim analizama dominirali su visoki parametri zapaljenja, leukocitoza sa neutrofilijom, normocitna anemija, hipokalemija, hipoalbuminemija, porast azotnih materija, dok su na MSCT-u toraksa i abdomena od 31.1.2022. opisani pleuralni i perikardni izliv, hipovaskularne lezije slezine i brojne kortikomedularne hipodenzne lezije u bubrezima. Pod sumnjom na septičko stanje, lečena je parenteralnom trojnom antibiotskom i antimikotskom terapijom, bez kliničkog poboljšanja, te je lečenje nastavljeno parenteralnim glikokortikoidima (GK) na šta se beleži dobar odgovor. Zbog pristiglih pozitivnih cANCA, a pod sumnjom na vaskulitis prevedena je 04.2.2022. u Institut za reumatologiju (IR). Dan po prijemu biva prevedena u Kovid bolnicu Batajnica zbog SARS CoV+ pneumonije gde je lečena po aktuelnom protokolu za Covid19 infekciju (monoklonska antitela, Molnupiravir, GK). Na ponovljenom MSCT-u toraksa i abdomena 11.2.2022. opisan je obostrani pleuralni izliv, hipovaskularne promene jetre i slezine, kao i multiple kružne hipovaskularne zone bubrega. U IR biva prevedena 16.2.2022. godine. Na prijemu bila je afebrilna, bleđa, eupnoična, bez artritisa i kožnih promena, sa diskretnim testastim edemima potkolenica, auskultacijom nad plućima utvrđen je tiši do nečujan disajni šum bazalno obostrano. U laboratorijskim analizama dominirali su visoki parametri zapaljenja, porast azotnih materija, hipoalbuminemija, snižen klirens kreatinina, hipokalemija, normocitna anemija. U sedimentu urina nađena je proteinurija sa mikrohematurijom, u 24h urinu proteinurija subnefrotskog ranga, a ultrasonografskim pregledom srca viđen je laminarni perikardni izliv iza zadnjeg zida LK do 9mm. U ponovljenim imunoserološkim analizama nađene su cANCA, Anti-PR3 190,9, C3 1,93, C4 0,45, Anti-Ro 0,1, umereno pozitivan LA, dok su ANA negativna. Zbog trnjenja u donjim ekstremitetima učinjen je EMNG pregled i postavljena sumnja na Mononeuritis multiplex. Nije bilo dokaza infektivnog oboljenja, kao ni recidiva ili novog malignog procesa u dopunskim analizama. Nastavljeno je započeto lečenje parenteralnim GK u dozi od 1mg/kgTT, kao i ostalom simptomatskom terapijom, na šta se beleži kliničko i laboratorijsko poboljšanje, regresija perikardnog izliva i 16.3.2022. biva

prevedena u Kliniku za nefrologiju Srbije radi biopsije bubrega. Pre pristizanja PH nalaza biopsije bubrega, s obzirom na perzistiranje aktivnog sedimenta u urinu, proteinurije i porast azotnih materija, biva započeto lečenje bolusima ciklofosfamida u dozi od 1 gram uz GK na šta se beleži kliničko i laboratorijsko poboljšanje. Pristigli PH nalaz biopsije bubrega ukazao je na tubulointersticijski nefritis sa diskretnim promenama na glomerulima.

Zaključak: Kod pacijenta sa nejasnim febrilnim stanjem, artralgijskim, malaksalošću, mikrohematurijom i proteinurijom, važno je pomisliti na sistemske bolesti vezivnog tkiva. Imajući u vidu da HP nalaz često može da bude nekonkluzivan, kao i mogućnost pozitivnosti cANCA i u drugim bolestima, diferencijalna dijagnoza i dalje predstavlja veliki klinički izazov, što često odlaže započinjanje rane agresivne imunosupresivne terapije koja može bitno uticati na dalji razvoj bolesti.

Literatura:

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1–11.
2. Robson JC, Grayson PC, Ponte C et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022 Mar;81(3):315-320.

P 17.

UDRUŽENOST GIGANTOCELULARNOG VASKULITISA I cANCA VASKULITISA, KLINIČKA SLIKA I TOK BOLESTI – PRIKAZ SLUČAJA

Sanja Stamenković, Maja Zlatanović

Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Gigantocelularni arteritis je hronični vaskulitis velikih arterija sa predilekcijom nad kranijalnim arterijama, aortom i njenim granama, dok ANCA pozitivni vaskulitisi zahvataju male i srednje krvne sudove. Ovi vaskulitisi imaju različitu kliničku sliku, prognozu i lečenje.

Cilj rada: prikaz udruženosti gigantocelularnog arteritisa sa ANCA pozitivnim vaskulitisom

Materijal i metode: pacijentu starom 72 godine je nakon naglog pada vida na oba oka, povišene temperature, klaudikacije vilice i bolova u mišićima karličnog i ramenog pojasa, na Klinici za oftalmologiju postavljena sumnja na gigantocelularni arteritis, u terapiju uključeni KS i Aspirin. Na urađenim MSCT endokranijuma i arteriografiji nalaz je bio uredan. Upućen u Institut za reumatologiju, gde je na osnovu laboratorijskih analiza i ultrazvučnog pregleda temporalne arterije, KF zglobova i zglobova ramena postavljena dijagnoza GCA. U imunološkim analizama cANCA i anti PR3 pozitivni. U laboratorijskim analizama sve vreme povišeni markeri zapaljenja, povišena vrednost azotnih materija u krvi i prisutan patološki sediment urina (30-40 Er). Nakon II pulsa KS, pacijentu se u terapiju uključuju pulsevi Ciklofosfamida, ukupna kumulativna doza 12 grama i Pronison 60 mg sa postepnim smanjivanjem doze. Nefrološkim ispitivanjem zaključeno je da pacijent boluje i od hronične bubrežne insuficijencije 3b stadijuma, bez indikacija za biopsijom bubrega. Nakon primljenih pulseva pacijent je klinički i laboratorijski stabilno. Lečenje nastavljeno Mikofenolat Mofetilom 1000 mg dnevno. Oftalmološkim pregledom utvrđeno da je prisutna atrofija oba optička nerva i da je gubitak vida trajan.

Zaključak: Udruženost gigantocelularnog arteritisa i ANCA pozitivnog vaskulitisa je retka. Ali kod svakog pacijenta sa gigantocelularnim arteritisom sa atipičnom prezentacijom bolesti treba misliti na pridruženi ANCA vaskulitis, kako bi izbegli odloženu dijagnozu i greške u lečenju.

P 18.

GRANULOMATOZA SA POLIANGIITISOM NAKON VEKTORSKE VAKCINE PROTIV SARS -COV-2

Ivan Jeremić¹, Tatjana Dimić¹

¹Institut za reumatologiju, Beograd, Srbija

Uvod: Granulomatoza sa poliangiitisom je vaskulitis krvnih sudova male i srednje veličine koji je povezan sa antineutrofilnim citoplazmatskim antitelima. Predstavlja multisistemsku, autoimunsku bolest nepoznatog uzroka. Moguću ulogu u nastanku bolesti bi mogla da ima interakcija gena i faktora sredine kao što su infekcija, lekovi, alergeni ili hemikalije.

Prikaz slučaja: Pacijentkinja stara 62 godine bila je hospitalizovana u Institutu za reumatologiju zbog nalaza obostranih kavitirajućih noduloznih promena na plućima.

Nakon prve doze adenovirusne vektorske vakcine protiv SARS-CoV-2 (Astra Zeneca februara 2021.) imala je izražene opšte simptome, a oni su se pogoršali nakon što je primila drugu dozu iste vakcine. Obzirom da je 2013.godine lečena zbog carcinoma želuca, a da je rendgenografija pluća pokazala promene koje su bile suspektne na sekundarne depozite, ubrzo je učinjena tomografska obrada. Otvorena biopsija nodula pluća je potvrdila dijagnozu granulomatoze sa poliangiitisom. Osim promena u plućima imala je sinovitis levog skočnog zgloba i levog kolena.

Nakon dodatnog isključenja pridruženih ili alternativnih autoimunskih i malignih bolesti, započeto je uspešno lečenje ciklofosfamidom i trimetoprim-sulfometoksazolom.

Zaključak: Prikaz pacijentkinje ima za cilj da obavesti lekare o mogućoj povezanosti između vektorskog tipa SARS-CoV-2 vakcine i pojave retke, potencijalno opasne autoimunske bolesti. Etiopatogenetski mehanizam nastanka sistemskog vaskulitisa je složen. Naša pretpostavka se odnosi na mogući nastanak granulomatoze pluća zbog adenovirusnog vektora.

Ključne reči: *Granulomatoza sa poliangiitisom, GPA, Wegenerova granulomatoza, SARS-CoV-2, adenovirus, vektorska vakcina*

P 19.

AUTOIMUNSKI SINDROM IZAZVAN ADJUVANSIMA (ASIA SINDROM) KOD PACIJENTKINJE SA SILIKONSKIM LIMFADENITISOM

Bojana Simeunović¹, Slavica Pavlov-Dolijanović^{1,2}, Duško Dunđerović^{2,3}

¹Institut za reumatologiju, ²Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu, ³Institut za patologiju

Uvod: ASIA sindrom je prvi put opisan 2011. godine kao entitet koji se javlja kod genetski predisponiranih osoba koje su bile izložene uticaju adjuvanasa (aluminijum, hijaluronska kiselina,

vakcine, silikonski materijal itd.), a imaju kliničke manifestacije autoimunskih bolesti, bez jasnih kriterijuma za postavljanje dijagnoze istih.

Cilj rada: prikaz bolesnice kod koje je ruptura silikonskog implanta dojke dovela do silikonskog limfadenitisa, koji je prouzrokovao sistemske tegobe u sklopu ASIA sindroma.

Prikaz slučaja: Pacijentkinja stara 54 godine javila se u ambulantu zbog artralgija, mijalgija, zaboravnosti, suvoće očiju, hroničnog umora, fotosenzitivnosti, čestih rekurentnih respiratornih infekcija, akrocijanoze prstiju, kao i smenjivanja dijareje i opstipacije uz nadutost stomaka. Bolesnici je u 36. godini života (2004. godine) dijagnostikovao intraduktalni karcinom leve dojke, kada je urađena subkutana mastektomija iste i profilaktička mastektomija desne dojke uz ugradnju silikonskih endoproteza. Rekonstrukcija leve dojke zbog ruputure implanta je urađena 2011. godine, kada je ponovo postavljena silikonska endoproteza. Tokom 2018. godine se javljao bol i napetost desne dojke, kada je ehosonografski viđena mekotkivna promena u istoj. Zbog sumnje na recidiv osnovne bolesti urađeni su CT nekonkluzivnog nalaza i MR desne dojke koji je pokazao rupturu implanta uz promene nalik tumoru, koje odgovaraju limfnim čvorovima ispunjenim silikonskim materijalom. Tada izvršena zamena implanta, urađena biopsija tkiva desne dojke i limfnih čvorova. PH nalaz je pokazao da ne postoji recidiv karcinoma i da se radi o silikonskom limfadenitisu. U narednom periodu dolazi do pojave gore navedenih tegoba, a kontrolni ehosonografski pregledi ukazuju na kontrakturu kapsule silikonskog implanta, dok MR i CT pokazuju stacionarni nalaz imbibiranih limfnih čvorova aksilarno i medijastinalno obostrano. Bolesnici su ekstirpirana oba silikonska implanta 2021. godine, nakon čega nije došlo do redukcije tegoba. Imunološke analize (RF, ACPA, ANA), krioglobulini, osnovne laboratorijske analize bile su u referentnim okvirima. Kapilaroskopski nalaz je bio normalan. Tada na osnovu ispunjenosti 3 major kriterijuma (ekspozicija spoljašnjem adjuvansu, klinička prezentacija, biopsija ciljnog organa) uz najverovatnije postojanje 1 minor kriterijuma (sindrom iritabilnog creva) postavljena je dijagnoza ASIA sindroma indukovano silikomom. Planirano je započinjanje lečenja antimalarikom (hidrosihlorokin).

Zaključak: Raniji izveštaji koji pokazuju da su silikonski implantati dojki biološki inertni materijali se menjaju opisom ASIA sindroma.

P 20.

LIVEDOID VASCULOPATHIA UDRUŽENA SA POLINEUROPATIJOM – PRIKAZ SLUČAJA

Marija Grujić¹, Ivana Radonić², Jovan Bubanja³, Martina Bosić⁴, Slavica Pavlov-Dolijanović⁵

¹Institut za reumatologiju, Beograd, ²Opšta bolnica Nikšić, Crna Gora, ³Klinički centar Podgorica, Crna Gora ⁴Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet Beograd, Institut za patologiju, ⁵Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet Beograd, Institut za reumatologiju,

Uvod: Livedoid vasculopathia je retka bolest, hroničnog, rekurentnog toka, u čijoj patogenezi je tromboza kapilarne mikrocirkulacije, dok se inflamacija javlja kao sekundarni događaj. Inicijalno se ispoljava kao livedo retikularis koji progredira preko ulkusa do stelatnih ožiljaka. Za dijagnozu je ključna biopsija. Terapijski modaliteti uključuju antikoagulantnu, antitrombocitnu, fibrinolitičku, vazodilatatornu, antiinflamatornu, imunosupresivnu i drugu simptomatsku terapiju. Polineuropatija je izuzetno retko udružena sa livedoid vaskulopatijom i nastaje zbog tromboze vasa nervorum.

Cilj rada: Prikaz bolesnice sa livedoid vaskulopatijom koja je razvila polineuropatiju

Prikaz slučaja: Kod 46-godišnje bolesnice, inicijalne tegobe počinju sa njenih 20 godina, (1996-e) u vidu liveda retikularis na ekstremitetima. U laboratorijskim analizama osim nešto povišenog fibrinogena (I 5.92, II 4.1 (n.v. 1.8-3.5)) i sedimentacije (38) ostali nalaz uredan. Arterijski i venski status uredan. Biopsija natkolenice: Epiderm bez promene. Krvni sudovi derma dilatirani, u malo dilatiranim krvnim sudovima postoji fibrinski tromb, a oko njega diskretni limfocitni infiltrati. Narednih godina pojavljuju se erozije i ulceracije potkolenica, ostavljajući u daljem toku stelatne ožiljke. Regstruju se nešto povišene vrednosti holesterola (5.89 (poželjno 5.2)), D-dimera (1.21 I 1.41 (n.v. do 0.5)), faktora VIII 2.04 (n.v. do 1.5), faktora IX 1.25 (n.v. do 1.20) i polimorfizam gena za MTHFR (homozigot). Dijagnostikovana je Liveodid vasculopathia i Trombophilia, a u terapiju uključena kombinacija vazodilatatora i inhibitora agregacije trombocita (Dipiridamol 75mg, Aspirin 100mg), vitaminska suplementacija, folan uz oksigenoterapiju. Godine 2019-e pozitiviziraju se pANCA (1:160), uz ostalu negativnu imunologiju, te je zbog sumnje na vaskulitis uveden Pronison 20mg uz postepenu redukciju doze i Imuran 100mg. EMNG nalazom 2019-e registruje se sensorimotorna polineuropatija donjih ekstremiteta i lezija n.medianusa obostrano. Nakon COVID-19 infekcije, 2020-e godine dolazi do pada oba stopala, a ponavljanim EMNG nalazima 2020-e i 2022-ge registruje se progresija sensorimotorne polineuropatije obostrano. Aktuelno u terapiji ima i dalje dvojni antiagregacionu, vazodilatatornu, polivitaminsku, oksigenoterapiju i fizikalni tretman. Subjektivno se oseća bolje, mišićna snaga se oporavila, hoda uz pomoć oslonca, ulceracije se uspešno saniraju u hiperbaričnoj komori koju sprovodi dva puta godišnje.

Zaključak: Polineuropatija udružena sa livedoid vaskulopatijom je veoma retka pojava opisana u literaturi. Multidisciplinarni modaliteti lečenja su neophodni u kontroli oba poremećaja. Važno je isključiti postojanje drugih vaskularnih, hematoloških, autoimunskih pomećaja i kontinuirano sprovoditi odabrani terapijski tretman.

P 21.

POJAVA VASKULITISA I PSORIJAZE KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM – PRIKAZ BOLESNIKA

Olivera Radmanović¹, Mirjana Veselinović^{1,2}, Aleksandra Tomić Lučić^{1,2}, Anja Azanjac^{1,2}, Gorica Bučić^{1,2}, Danijela Bazić Sretenović^{1,2}

¹Klinika za reumatologiju, alergologiju i kliničku imunologiju, Univerzitetski Klinički Centar Kragujevac, Srbija

²Katedra za internu medicinu, Fakultet medicinskih nauka, Kragujevac

Uvod: Reumatoidni artritis je autoimuna bolest često udružena sa pojavom drugih autoimunih stanja. U toku lečenja česte su i neželjene reakcije na terapiju u vidu autoimunih fenomena što dodatno komplikuje dalji tok bolesti i izbor terapije.

Cilj: rada je da se kroz prikaz slučaja ukaže na kompleksnost reumatoidnog artritisa i pojavu različitih autoimunih stanja udruženih sa osnovnom bolešću.

Metrijal i metode: Korišćeni su podaci iz medicinske dokumentacije (otpusne liste pacijenta i lekarski izveštaji) Klinike za reumatologiju i alergologiju UKC Kragujevac.

Prikaz slučaja: Pacijent R.M., star 59 godina, iz Kragujevca, hospitalizovan je septembra 2021. god. zbog povišene telesne temperature u poslednjih mesec dana, bolova u zglobovima, suvog kašlja, gubitka u telesnoj težini, promena po koži potkolenica. LA: Od 2018. god leči RA. Pri fizikalnom pregledu svestan, orijentisan, subfebrilan 37,2C, prisutne purpurične promene na koži obe potkolenice po tipu vaskulitisa, bez periferne limfadenopatije. Auskultatorni nalaz nad plućima registruje normalan disajni šum uz retke kasnoinspirijumske pukote, srčana radnja ritmična tahikardična (SF do 120/min). Ekstremiteti: bolna osetljivost oba RC, IV MCP zglobova desne šake. Lab: SE 33 ; KKS: Leu 11,2 (Le formula nema odstupanja): CRP 66; pANCA 34,30; RF 64, anti CCP 170; RTG pluća: pojedinačni nepravilni infiltrati u srednjim i donjim plućnim poljima. MSCT grudnog koša i abdomena: u posteriornom segmentu gornjeg režnja uočava se multilobarni infiltrat promera 30x20 mm mešovito denziteta, kaudalno od opisane promene nekoliko promena sličnih karakteristika. Bronhoskopija - pH nalaz biospije bronha: Inflammatio chr granulomatoza. Postavljena dg-Vasculitis (M31). Lečenje započeto pulsni dozama kortikosteroida i ciklofosfamida, zatim nastavljeno kortikosteroidima per os, antimalarikom i sulfosalazinom. Nakon šest meseci kontrolni MSCT grudnog koša: regresija promena i dalje lečenje se nastavlja prethodno pomenutom oralnom terapijom. Uočene promene po koži gornjih i donjih ekstremiteta. Urađena biopsija kože, pH nalaz: Psoriasis vulgaris. Urađena HLA tipizacija, HLA B27: negativan, pregled oftalmologa, stolica na fekalni kalprotekti uredni. NMR sakroilijačnih zglobova: nalaz uredan. U terapiju uveden Methotrexat, uz niske doze glikokortikoida (sa postepenom redukcijom doze do potpunog isključenja). Nakon 3 meseca pacijent u kliničkoj remisiji (DAS 28 2,4, PASI 75).

Zaključak: Praćenje i lečenje pacijenata sa reumatoidnim artritisom je veliki izazov u kliničkoj praksi jer je često udružena sa drugim autoimunim stanjima.

Ključne reči: reumatoidni artritis, vasculitis, psorijaza, terapija

P 22.

PRIKAZ LEČENJA I (NE)OČEKIVANIH KOMPLIKACIJA KOD BOLESNIKA SA DERMATOMIOZITISOM

Nina Tomonjić¹, Sretko Luković¹, Jovana Đurđević¹, Maja Zlatanović^{1,2}, Aleksandar Radivčev¹

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

Uvod: Prisustvo anti-Ro-52 antitela ukazuje na povećan rizik za razvoj intersticijske bolesti pluća (IBP) kod bolesnika sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva (SBVT). Sprečavanje progresije IBP zahteva intenzivirano lečenje imunosupresivima, najčešće kombinacijom kortikosteroida (KS) i ciklofosfamida čije visoke kumulativne doze doprinose nastanku osteoporotičnih fraktura. Uvođenje nintedaniba u terapiju idiopatskih inflamatornih mioopatija može dovesti do smanjenja rizika za rapidno progresivnu IBP i povećati preživljavanje obolelih.

Cilj rada: Prikaz razvoja i lečenja IBP kod bolesnika sa dermatomiozitisom, uz (ne)očekivane komplikacije.

Materijal i metode: Bolesniku starosti 61. godinu u decembru 2019. godine je postavljena dijagnoza dermatomiozitisa na osnovu kožnih promena (Gottronove papule, heliotropni osip) dominantnih u kliničkoj slici, simetrične slabosti proksimalne muskulature ekstremiteta, slabosti fleksora vrata i elektromioneurografskog nalaza mioopatije. U kliničkoj slici su bili prisutni i ultrazvučno

verifikovani neerozivni poliartritis i *Raynaudov* fenomen. U laboratorijskim analizama je inicijalno viđena ubrzana sedimentacija uz uredne mišićne enzime celim tokom bolesti. U imunološkim analizama su pozitivna anti-Ro-52 antitela. Pri inicijalnom pregledu auskultatorni nalaz na plućima je bio uredan, a na rendgenskom snimku (RTG) i multislajnsnom skeneru (MSCT) grudnog koša nisu opisane promene koje bi išle u prilog IBP. U funkcionalnoj dijagnostici pluća DLCO snižen – 65%, spirometrijski nalaz uredan. Započeta je terapija KS, metotreksatom 20mg/nedeljno uz suplementaciju vitaminom D i kalcijumom. Dalja ispitivanja i kontrole su prekinute Kovid19 pandemijom (u februaru 2021. bolesnik je lečen ambulantno od kovid19 pneumonije). Na narednu kontrolu se javlja u aprilu 2021. godine kada su na ponovljenom RTG i MSCT grudnog koša opisane promene koje ukazuju na razvoj IBP u sklopu SBVT uprkos kontinuiranoj primeni propisane terapije. DLCO je bio 35%; SPDK 38mmHg uz uredan NT-proBNP i BNP. Započeta je terapija pulsним dozama ciklofosfamida (kumulativna doza 6g) uz nastavak KS sa postepenim snižavanjem doze i suportivnom terapijom. Osteodenzitometrijski nalaz u aprilu 2021. je ukazivao na osteopeniju, bez progresije u odnosu na nalaz iz 2019. U avgustu iste godine se bolesnik žali na bolove u kičmi; prilikom pregleda kičmeni pršljenovi neosetljivi na perkusiju. Na RTG lumbosakralne (LS) i torakalne kičme (Th) nalaz uredan. Početkom septembra u jutarnjim satima bolesnik od jakih bolova ne može da ustane iz kreveta; urađena magnetna rezonancija kičme – serijske kompresivne frakture tela kičmenih pršljenova od Th9 do L5.

Rezultati: Započeto je lečenje bisfosfonatima. S obzirom da su osteoporotične frakture najverovatnije izazvane imunosupresivnom terapijom, prekinuti su pulsevi ciklofosfamida i predloženo uvođenje mikofenolat mofetila koje je bolesnik odbio. Lečenje je nastavljeno hidroksihlorokinom i azatioprinom. Na Konzilijumu za plućne fibroze Klinike za pulmologiju UKCS odobrena je primena nintedaniba. Nakon 6 meseci terapije dolazi do poboljšanja svih parametara plućne funkcije, dominantno DLCO – sa 50% na 60%.

Zaključak: Bolesnicima sa lošim prognostičkim faktorima za razvoj IBP su neophodne česte kontrole i pravovremena primena agresivne imunosupresivne terapije, koja uz kortikosteroidnu terapiju nosi visok rizik od osteoporotičnih fraktura uprkos adekvatnoj vitaminskoj suplementaciji. Kod našeg bolesnika postoji obećavajući početni efekat nintedaniba na IBP procenjen kroz poboljšanje parametara plućne funkcije.

P 23.

“POLIMIOZITIS-LIKE” SINDROM ILI SINDROM PREKLAPANJA POLIMIOZITISA SA HASHIMOTO TIREOIDITISOM KOD BOLESNICE SA HIPOTIREOZOM ?

Aleksandra Nešković¹, Predrag Ostojić^{1,2}

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

Uvod: “Polimiozitis-like” sindrom (PMLS) je retka manifestacija hipotireoidizma, koja se karakteriše slabošću proksimalne muskulature i porastom mišinih enzima. Diferencijalno dijagnostički najznačajnija razlika između PMLS kod hipotireoidnih pacijenata i polimiozitisa, kao idiopatske inflamatorne bolesti mišića, jeste klinički oporavak i normalizacija laboratorijskih nalaza nakon adekvatne hormonske supstitucione terapije.

Cilj: Prikaz slučaja bolesnice sa hipotireozom i atipičnim polimiozitisom.

Materijal i metode: Bolesnica starosti 35 godina, hospitalizovana je u našoj ustanovi januara 2022. godine zbog malaksalosti i zamaranja pri najmanjem naporu, slabosti mišića ramenog pojasa i bolova u natkolenicama. Leči se od Hašimoto tireoiditisa dve godine unazad, na supstitucionoj je terapiji. Prema poslednjim hormonskim analizama pokazuje uredan TSH (1.50 mIU/l), uz granično snižen FT4 (10.20 pmol/l.). Kod bolesnice se u prethodnih godinu dana povremeno registruju povišeni mišićni enzimi, koji se spontano normalizuju nakon nekoliko dana. Poslednji skok mišićnih enzima zabeležen je pri prvom pregledu reumatologa u našoj ustanovi: CK 5903 U/L. Već nakon nekoliko dana dolazi do spontanog pada CK na 105 U/L. Urađen pro-BNP i nalaz ehokardiografije isključuju mogućnost da je porast enzima miokardnog porekla. Manuelnim mišićnim testom registrovana je opšta slabost proksimalne i distalne muskulature (prosečna ocena 3). Učinjen je EMNG pregled, koji ukazuje na miopatske promene u proksimalnoj muskulaturi, ali i na znake blage miopatije distalne muskulature (m. tibialis anterior levo). Imunoserološkim analizama je potvrđeno prisustvo anti-PM/SCL i anti-Mi-2 antitela. Tokom hospitalizacije nije zabeležen porast mišićnih enzima u laboratorijskim analizama. Zbog atipične kliničke slike miozitisa urađena je biopsija mišića, čiji patohistološki nalaz pokazuje karakteristike polimiozitisa (fokalnu nekrozu pojedinačnih vlakana ($\leq 2\%$) i diskretnu miofagocitozu uz retka fokalno ograničena regenerativna vlakna), ali i karakteristike koje mogu da se pripisu hipotireoidnoj miopatiji (dominacija vlakana tip 1, selektivna atrofija vlakana tipa 2 uz diskretno grupisanje, izražen mioedem, akumulacija glikogena i dezmina, "core"-like oblasti viđene na bojenjima sa oksidativnim enzimima u vlaknima tip 1, uz sporadičnu nekrozu i regeneraciju mišićnih vlakana).

Zaključak: Patohistološka slika biopsije mišića može da odgovara PMLS kod hipotireoidnih bolesnika ili Overlap sindromu Hašimoto tireoiditisa i polimiozitisa. U kliničkom smislu dijagnoza PMLS je moguća imajući u vidu dinamiku (porast i brz spontani oporavak mišićnih enzima) najverovatnije u trenucima nedovoljno dobro kontrolisanog hormonskog statusa. Sa druge strane nije moguće sa sigurnošću isključiti postojanje polimiozitisa kao zasebne idiopatske inflamatorne miopatije, imajući u vidu stepen nekroze mišićnih vlakana i prisustvo anti-PM/Scl i anti-Mi2-antitela.

P 24.

POST-KOVID ILI NE-KOVID ARTRITIS

Ivan Jeremić

Institut za reumatologiju, Beograd, Srbija

Uvod: Post-kovid zahvatanje muskuloskeletnog sistema se najvećim delom odnosi na nastanak ili pogoršanje postojećih bolova u zglobovima. U literaturi je opisan izvestan broj pacijenata koji su dobili inflamaciju zglobova, što se u najvećem broju slučajeva smatra reaktivnim, postvirusnim artritismom. Naš prikaz slučaja odnosi se na pacijentkinju koja predstavlja izazov u smislu diferencijalnih dijagnoza, posebno u uslovima dinamike pandemije SARS-CoV2 virusa i nastanka novih post-kovid nozoloških entiteta.

Prikaz slučaja:

Pacijentkinja stara 30 godina imala je rezistentan oblik pemphigus vulgarisa, te je bilo u planu uvođenje rituksimaba. Uprkos hroničnoj kortikosteroidnoj terapiji, intermitentno je lečena pulsevi-

ma deksametazona, bez mogućnosti uvođenja imunosupresiva na koje je razvila neželjene događaje. U ličnoj anamnezi je imala McArdle glikogenozu, jatrogeni Kušingov sindrom i depresiju. Marta 2020. preležala je covid19 pneumoniju.

Oktobra 2020., nakon dva uzastopna intravenska pulsa od 100mg deksametazona, dobila je artritis oba kolena, levog skočnog zgloba uz znake peritendinitisa leve Ahilove tetive. Osim gojaznosti opšteg tipa, ostali fizikalni, reumatološki i neurološki nalaz je bio uredan. Dobijena sinovijalna tečnost punkcijom desnog kolena je bila sterilna, dok analiza na kristale nije rađena iz tehničkih razloga. U laboratorijskim nalazima imala je povišene parametre inflamacije, Urinokultura je bila negativna, nije bilo očiglednog fokusa infekcije. Ex iuvantibus započeto je lečenje ceftriaksonom, profilaksa fraksiparinom i intravenskim paracetamolom.

Nakon isključenja alternativnih dijagnoza: prvi napad gihta, periferni spondiloarthritis, virusni artritis, oligoarthritis u pemphigusu ili McArdle glikogenozi, aseptička nekroza zglobova – postavljena je dijagnoza reaktivnog artritisa. Terapija na otpustu se satojala od nesteroidnih antiinflamatornih lekova, kolagena sa vitaminom C i suplementacije sa vitaminom D.

Ključne reči: *post-kovid arthritis, reaktivni artritis, McArdle glikogenoza, pemphigus vulgaris*

P 25.

IZAZOVI U LEČENJU OBOLELIH OD REUMATOIDNOG ARTRITISA U REPRODUKTIVNOM PERIODU

*Marina Maksimović Simović¹, Biljana Erdeljan¹, Aleksandra Savić¹, Jelena Zvekić Svorcan¹,
Ksenija Bošković¹*

¹Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Novi Sad, Medicinski fakultet u Novom Sadu

Uvod: Reumatoidni artritis najčešće pogađa žene u reproduktivnom periodu. Kod ovih pacijentkinja za postizanje remisije i prevenciju oštećenja organa neophodna je hronična imunosupresivna terapija kako konvencionalnim sistemskim tako i biološkim lekovima, što predstavlja poseban izazov za planiranje trudnoće, njeno održavanje i rođenje zdravog deteta.

Cilj rada je prikaz pacijentkinje obolele od RA dugotrajno lečene biološkim lekovima Etanercept i Tocilizumab tokom reproduktivnog perioda

Materijal i metode: Pacijentkinja stara 35 godina, dobila je prve tegobe u vidu oticanja levog lakti, levog kolena i zglobova šaka i stopala u svojoj 13-oj godini života, kada je i postavljena dijagnoza JIA i započeto lečenje Salazopyrinom 2g, a nekoliko meseci nakon toga dodat je i Resochin 250mg u terapiju. Zbog neefikasnosti ove terapije nakon četiri godine dodat je Metotreksat 15mg nedeljno, međutim zbog loše podnošljivosti leka, na predlog pedijatra reumatologa počinje terapiju amp Etanercept 25mg subkutano 2 puta nedeljno. Nakon toga je bila u remisiji, a nakon punoletstva prevedena je u našu ustanovu na dalje lečenje kada su nastavljene amp Etanercept 50mg sc. jednom nedeljno. Zbog planiranja trudnoće, terapija je isključena 2013. godine, trudnoća i porođaj su protekli uredno i rodila je zdravog dečaka. Nakon toga je pokušao nastavak terapije Etanercept 50mg sc nedeljno uz Salazopyrin 1g, amp Metoject 20mg sc, Pronison 10mg, međutim zbog održavanja visoke aktivnosti bolesti DAS28/8,6/ 5,1, visokih parametara inflamacije kao i anemije hronične bolesti (Hgb 87) upućen je zahtev Republičkoj komisiji za primenu leka Tocilizumab i.v. Prva doza je primljena oktobra 2014. godine, nakon toga se pacijentkinja bolje osećala, imala je manje tegobe

sve do juna 2018. godine kada se javio otok ruke na mestu primene leka uz otvrdnuće vene i otok limfnih čvorova pazuha, te je primenjena adekvatna terapija prema preporuci vaskularnog hirurga, a pacijentkinja prebačena na subkutanu primenu biološkog leka Actemra 162mg nedeljno. Nakon toga je bila u remisiji, a terapija je prekinuta zbog planiranja trudnoće februara 2020. godine, tada predložen Pronison 15mg. Avgusta 2020. godine je zatrudnela, ali je u petom mesecu trudnoće zbog potvrde Daunovog sindroma amniocentezom trudnoća prekinuta.

Zaključak: Tokom reproduktivnog perioda kod pacijentkinja obolelih od RA neophodan je pažljiv odabir bioloških lekova. Primena TNF-alfa inhibitora bezbedna je u I i II trimestru trudnoće, dok se preporučuje prekinti Tocilizumab minimum 3 meseca pre začeća. Ipak, kod ovakvih bolesnica u saradnji sa ginekologom potrebno je razmotriti primenu genetskih prenatalnih testova kao i drugih metoda za rano otkrivanje anomalija ploda.

P 26.

KLINIČKA I LABORATORIJSKA PREZENTACIJA NEONATALOG LUPUSA (PRIKAZ SLUČAJA)

Dragana Lazarević^{1,2}, Jelena Vučić^{1,2}, Žaklina Milosević-Anđelković¹, Hristina Stamenković^{1,2}, Tatjana Stanković^{1,2}, Jelena Vojinović^{1,2}

¹*Klinika za pedijatriju, Univerzitetski Klinički centar Niš*

²*Medicinski Fakultet Univerziteta u Nišu*

Uvod: Neonatalni lupus je retka stečena bolest novorođenčeta koja nastaje transplacentarnim prelaskom specifičnih antitela (anti Ro i anti La antitela) majke.

Cilj rada: Prikaz slučaja neonatalnog lupusa deteta majke bez prethodne dijagnoze sistemskog eritemskog lupusa.

Materijal i metode: Predstavljamo prevremeno muško novorođenče, rođeno malo za gestacionu dob, kod kojeg se odmah po rođenju verifikuje leukopenija i trombocitopenija. Lečeno dvojnomo antibiotskom terapijom po protokolu za ranu neonatalnu sepsu iako su parametri inflamacije bili mirni i pristigle bakterijske kulture sterilne. U prvim nedeljama života izražena trombocitopenija je zahtevala primenu transfuzije trombocita, a u međuvremenu se pojavljuje i eritematozni osip na licu. Sprovedena je detaljna hematološka i najčešća neonatalna virusološka dijagnostika. Rezultati na AIDS i sifilis su bili negativni. Zbog serološki potvrđene aktivne infekcije herpes simpleks virusom započeta je parenteralna primena aciklovira do pristizanja negativnih rezultata reakcije lančanog umnožavanja (PCR). Diferencijalno dijagnostički razmišljalo se o imunodeficijenciji i neonatalnoj aloimunoj trombocitopeniji, ali su nivoi imunoglobulina i protočna citometrija bili u granicama za uzrast. U toku prvog meseca života eritematozna osipa se menja i širi na celo lice i vrat. Kožne lezije postaju intenzivnije prebojene, prstenastog oblika i jasno demarkirane. Po isključenju drugih etioloških uzroka, klinička i laboratorijska prezentacija su bile dovoljne da se posumnja na neonatalni lupus. Postojanje visokog titra Anti-Ro i Anti-La antitela kod deteta su potvrdila našu dijagnozu. EKG Holter monitoring je isključio mogućnost postojanja urođenog srčanog bloka, kao ozbiljne kliničke manifestacije neonatalnog lupusa.

Zaključak: Neonatalni lupus treba razmotriti kod novorođenčadi sa eritematoznim prstenastim lezijama kože, hematološkim poremećajima i bez urođenog srčanog bloka čak i kod klinički zdravih majki.

P 27.

TOCILIZUMAB U TERAPIJI STILOVE BOLESTI - PRIKAZ BOLESNIKA

Silvija Stević-Carević, Branislava Glišić, Milan Petronijević

Klinika za reumatologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd

Uvod: Stilova bolest u odraslih je kompleksna bolest sa polimorfnim kliničkim manifestacijama. Razlikujemo sistemski i zglobni oblik bolesti. Lečenje i dijagnoza često predstavljaju izazov, a put do dijagnoze je najčešće dug, **što nosi rizik za pojavu retkih i ozbiljnih komplikacija**. Sindrom aktivacije makrofaga je najteža komplikacija koja se javlja kod 23% ovih pacijenata. Lečenje podrazumeva primenu NSAID, glukokortikoida(GK), bolest modifikujućih lekova i primenu bioloških lekova kod oblika bolesti rezistentnih na konvencionalno lečenje. Terapijski cilj je suzbijanje sistemskih manifestacija i kontrola bolesti uz što manje doze GK. Visoki nivo proinflamatornih citokina, IL-1, IL-6, TNF α ili IFN γ , opravdavaju primenu biološke terapije.

Cilj rada: efikasnost terapije Tocilizumaba u lečenju Stilove bolesti kroz prikaz bolesnika.

Materijal i metode: Kod bolesnice A.A, 38.g. se u aprilu 2015.g. ispoljila gušobolja, uz febrilnost, makulopapuloznu ospu i poliartritis, zbog čega je hospitalizovana u Kl. za infektivne bolesti VMA. Biohumoralno je registrovan pozitivan zapaljenski sindrom, uz porast transaminaza i feritina, dok su RF i ANA bili u normalnim granicama. Kod bolesnice je postavljena dijagnoza Stilove bolesti i započeto lečenje GK u dozi od 0,5mg/kgTT na koju pacijentkinja postaje afebrilna uz regresiju kožnih promena. Teškoće u lečenju nastaju pri pokušaju smanjenja doze GK<20mg dnevno sa ispoljavanjem pogoršanja tegoba. Kao kortikosperring, u terapiju je uveden MTX u dozi od 20 mg nedeljno. Efekat terapije je bio zadovoljavajući do marta 2016.g. kada se ispoljio recidiv u vidu poliartritisa zbog čega je u terapiju uveden i antimalarik. Ubrzo dolazi do pojave ekstenzivnih i intenzivnih makulopapuloznih kožnih promena koje su shaćene kao neželjena reakcija na lek, zbog čega je isti isključen, a istovremeno je obustavljena i terapija MTX-om uz povećanje doze GK na 1mg/kgTT. Nastaje regresija kožnih promena, ali i dalje perzistiraju poliartritis i febrilnosti uz jako visok zapaljenski sindrom, leukocitozu, skok transaminaza i feritina. Primenjena je terapija „pulsnim“ dozama GK tokom tri dana, a zatim 1mg/kgTT uz dalje smanjenje doze. Kao sledeći kortikosperring u terapiju je uveden Cyclosporin A koji je isključen zbog hipertrofije gingiva i hipertenzije. Analizom, dotadašnji tok bolesti, je ukupno imao pet pogoršanja, koja su zahtevala visoke doze GK i pored svih raspoloživih bolest modifikujućih lekova. Ovakav rezistentni oblik bolesti je bio indikacija za primenu biološke terapije i kod bolesnice je u maju 2018.g. započeta terapija Tocilizumabom(TCZ) u dozi od 8mg/kgTT. Vrlo brzo je postignuta remisija bolesti. Recidiv bolesti se, u naredne tri godine, ispoljio u dva navrata, kada iz ličnih razloga lek nije dobijala tokom tri i četiri meseca. Svakim uvodjenjem TCZ indukovano je brz, kako klinički tako i biohumoralni odgovor uz smanjenje doze GK-a ≤ 10 mg dnevno čime je postignut terapijski cilj.

Zaključak: terapija TCZ-om je povezana sa brzim kliničkim i biohumoralnim poboljšanjem kod oblika bolesti otpornih na standardni terapijski tretman. TCZ utiče na značajno smanjenje nivoa SE i CRP-a uz smanjenje zavisnosti od visokih doza GK-a. Terapija je bezbedna, efikasna, dobro se toleriše i ima podjednak efekat na sistemske i artikulane manifestacije bolesti .

P 28.

KOJOM STAZOM SKIJAŠ? ISTOVREMENO PRISUSTVO KLIPPEL-FEIL SINDROMA I DIFUZNE IDIOPATSKE HIPEROSTOZE IMITIRA KLINIČKU SLIKU UZNAPREDOVALOG ANKILOZIRAJUĆEG SPONDILITISA

Ivan Jeremić, Srđan Šerić

Institut za reumatologiju Beograd

Uvod: Klippel-Feil sindrom predstavlja urođenu sraslost dva i više vratnih kičmenih pršljenova. Difuzna idiopatska hiperostoza (DISH) je poremećaj u kojem postoji kalcifikovanje ligamenata i tetiva, pre svega kičmenog stuba. U literaturi je opisano istovremeno pojavljivanje DISH i ankilozirajućeg spondilitisa.

Prikaz slučaja:

Pacijent star 59 godina javio se u ambulantu Instituta za reumatologiju u Beogradu juna 2021. zbog dominantno zapaljenskog tipa bolova u leđima i osećaja dugotrajne jutarnje ukočenosti u čitavom kičmenom stubu. Inspekcijom se utvrđuje stav skijaša, karakterističan za uznapredovale forme zahvatanja aksijalnog skeleta. Ostali funkcionalni i klinički parametri takođe govore u prilog do tada nelečenog zapaljenskog reumatizma. Nakon rendgenografije kičmenog stuba i sakroilijačnih zglobova konstatuje se da ima fuziju C2-C3 vratna kičmena pršljena, a osim toga izražene osetofite i hiperostoze dorzalne kičme, Obzirom na klinički nalaz ograničenja pokreta u kukovima urađen je ehosonografski pregled koji je isključio inflamatorne promene. Dodatno, pacijent je HLAB27 negativan, nema inflamatorne promene na MRI sakroilijačnih zglobova.

Zaključak: Pacijent ima dva stanja koja imitiraju fizikalni nalaz kakav se viđa u uznapredovalom aksijalnom spondiloartritisu: urođenu anomaliju srastanja pršljenskih tela vratnih pršljenova – Sy Klippel-Feil i progresivne degenerativne promene na čitavom kičmenom stubu u sklopu Forestierove bolesti ili DISH. Potrebno je ispitati dodatno takve pacijente, obzirom da literalni podaci govore o tome da se DISH i ankilozirajući spondilitis međusobno ne isključuju.

Ključne reči: ankilozirajući spondilitis, difuzna idiopatska hiperostoza, Klippel-Feil

P 29.

PROCENA RIZIKA ZA OSTEOPOROTSKU FRAKTURU - ISKUSTVO JEDNOG CENTRA

Jovana Cvetković¹, Sonja Stojanović^{1,2}, Bojana Stamenković^{1,2}, Jovan Nedović¹,
Valentina Živković^{1,2}, Ivana Aleksić¹, Jasmina Jocić¹, Miljana Šarac¹

¹Institut za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja“

²Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

Uvod: Osteoporoza je metabolički poremećaj koji karakteriše smanjenje kvantiteta i kvaliteta kostiju. Frakture su nepovoljan ishod nelečene osteoporoze i najčešće nastaju spontano ili kao posledica minimalne traume. Procena rizika za frakturu optimizuje terapijski pristup osteoporozi i značajno smanjuje učestalost osteoporotskih fraktura. FRAX alat je matematički model koji proce-

njuje desetogodišnji rizik za frakturu ali se još uvek ne koristi dovoljno u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Osobe sa FRAXscore vrednostima za veliki osteoporotski prelom (VOP) većim od 20% i vrednostima za prelom kuka većim od 3% treba lečiti medikamentom terapijom u cilju smanjenja rizika za osteoporotsku frakturu.

Cilj rada: Proceniti zastupljenost kliničkih faktora rizika kod ispitanika i njihovu povezanost sa desetogodišnjim rizikom za nastanak preloma, procenjenog putem FRAXscora.

Materijal i metode: Istraživanjem je obuhvaćena 201 žena u postmenopauzalnom periodu. Svima je merena koštana mineralna gustina (BMD) na zglobu kuka na DXA aparatu marke Hologic. Pomoću FRAXskora izračunat je desetogodišnji rizik za nastanak VOP i preloma kuka. Analizirali smo zastupljenost kliničkih faktora rizika, učestalost visokog rizika za prelom kao i korelaciju dobijenih osteodenzitometrijskih nalaza sa vrednostima FRAXskora.

Statistička obrada podataka rađena je primenom metoda deskriptivne i analitičke statistike u softverskom paketu *SPSS Statistics 22.0*.

Rezultati: Prosečna starost ispitanica je bila $61,27 \pm 9,49$ godina. Prema osteodenzitometrijskom nalazu 36% bolesnica je imalo normalnu koštanu gustinu, 54% osteopeniju i 10% osteoporozu. Najzastupljeniji faktori rizika bili su: prethodni prelom (31,34%), prelom u porodici (28,26%) i pušenje cigareta (26,37%). Visok rizik za VOP je imalo 13(6,47%) bolesnica, a visok rizik za prelom kuka 39 (19,4%). U grupi sa osteopenijom njih 22(20,37%) je imalo visok rizik za nastanak osteoporotskog preloma-18,5% za prelom kuka i 4,6% za VOP. Poređenjem faktora rizika u odnosu na FRAX desetogodišnji rizik za prelom u ispitivanoj grupi, nađena je statistički značajna veća učestalost prethodnog preloma ($p < 0.001$), preloma u porodici ($p < 0.001$) i primene glikokortikoidne terapije ($p = 0.016$) kod ispitanica sa visokim desetogodišnjim rizikom za VOP i veća učestalost prethodnog preloma ($p < 0.001$) i preloma u porodici ($p < 0.001$) kod ispitanica sa visokim desetogodišnjim rizikom za prelom kuka u odnosu na ispitanice sa niskim rizikom.

Zaključak: Adekvatna procena kliničkih faktora rizika, pravovremeno upućivanje bolesnika na DXA pregled (pre nastanka fraktura) i korišćenje FRAX kalkulatora poboljšava procenu dugoročnog rizika za prelom i utiče na odluku o pravovremenoj medikamentnoj terapiji postmenopauzalnih žena sa osteopenijom

P 30.

PRIKAZ NALAZA CENTRALNE OSTEODENZITOMETRIJE, PRELOMA I NAJČEŠĆIH FAKTORA RIZIKA ZA OSTEOPOROZU KOD PACIJENATA PREGLEDANIH U BANJI KOVILJAČI NA GODIŠNJEM NIVOU

Zoran Grujić, N. Petrović, J. Ilić, A. Jovanović

Specijalna bolnica za rehabilitaciju Banja Koviljača

Uvod: jedina pouzdana metoda za postavljanje dijagnoze osteoporoze i procenu rizika od nastanka preloma je osteodenzitometrija aksijalnog skeleta (centralna DXA). Prisustvo faktora za osteoporozu značajno pogoršava njenu prognozu.

Cilj rada: je bio analiza svih parametara osteodenzitometrijskog nalaza na slabinskoj kičmi i na kuku, najčešće zastupljenih faktora rizika i prethodnih i novozadobijenih preloma.

Materijal i metode: ispitivanje je sprovedeno u Banji Koviljači u dvanaestomesečnom preiodu. Merenje mineralne koštane gustine je vršeno na telima slabinskih pršljenova (L1L4) i na vratu butne kosti, aparatom Lunar DPX Prodygi po standardnoj proceduri propisanoj za centralnu DXA-u.

Obrađeni su osteodenzitometrijski nalazi i podaci iz upitnika za 395 pacijenata oba pola. Praćene su vrednosti BMD i T- scora na kuku i slabinskoj kičmi, broj i lokacija starih i novih preloma, životna dob ispitanika i najčešći faktori rizika za osteoporozu.

Rezultati: prosečna životna dob pacijenata je bila 66.48 god., prosečna vrednost BMD na kuka je bila 3.52 g/cm² a na slabinskoj kičmi 0.84 g/cm². Na poslednjem pregledu najčešće vrednosti T- scor kuka su bile na nivou osteoporoze (48% ispitanika) a na slabinskoj kičmi na nivou teške osteoporoze (80% ispitanika). Na prvom pregledu registrovano je 39 vertebralnih i 63 nevertebralna preloma a na poslednjem pregledu novih 9 vertebralnih i 5 nevertebralnih preloma. Najčešći su bili preloma kuka (31) i podlaktice (19) u životnoj dobi 71- 80 god.(28 ispitanika). Najznačajniji faktor rizika za osteoporozu je bila pojava prethodnih preloma, u toj grupi je registrovana i najčešća pojava preloma, kod 79 ispitanika. Od reumatskih bolesnika najniže vrednosti koštane gustine i na kičmi i na kuku imali su ispitanici sa sistemskom sklerozom(BMD kuka 0.659 g/cm², BMD kičme 0.772 g/cm²).

Zaključak: vrednosti BMD i T- scora su u proseku bile niže na slabinskoj kičmi nego na kuku. Starija životna dob i prethodni prelomi su značajni faktor rizika za osteoporozu i nastanak preloma ali je broj novih preloma značajno manji kod dijagnostikovanih i lečenih pacijenata.

P 31.

KRATKOROČNA EFIKASNOST FIKSNE ORALNE KOMBINACIJE GLUKOZAMIN SULFATA, NEŽIVOTINJSKOG HONDROITIN SULFATA I S-ADENOZIL METIONINA NA DEBLJINU HRŠKAVICE I RADIOGRAFSKU PROGRESIJU KOD PACIJENATA OBOLELIH OD GONARTROZE - PILOT STUDIJA

Bojana Simeunović¹, Zoran Veličković¹, Saša Janjić¹, Ljiljana Kovačević¹, Biljana Stojić¹, Slavica Pavlov-Dolijanović^{1,2}, Goran Radunović^{1,2}

¹Institut za reumatologiju, ²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Uvod: Gonartroza (GA) je progresivna bolest zglobova niskog stepena zapaljenja, sa kolenom kao najčešće zahvaćenim zglobovom (1). Prema dostupnim vodičima lečenja, pacijente treba započeti lečiti simptomatskim sporodelujućim lekovima za gonartrozu (SYSADOAs) (2), od kojih su glukozaminsulfat (GS), hondroitinsulfat (HS) i s-adenozilmetionin (SAmE) najpoznatiji (3). Međutim, efikasnost ove kombinacije lekova još uvek nije dovoljno ispitana.

Cilj rada: Ispitivanje efikasnosti fiksne oralne kombinacije GS+HS+SAmE na debljinu hrškavice i druge radiografske karakteristike kod pacijenata sa gonartrozom (GA).

Metod: U studiju je bilo uključeno 75 pacijenata sa simptomatskom, radiografski potvrđenom gonartrozom gradusa 1 do 3 po Kellgren-Lawrencu. Učesnici su raspoređeni u tri grupe: placebo grupu, 1.eksperimentalnu grupu (375 mg GS, 350 mg neživotinjskog HS, i 100 mg SAmE dnevno), 2.eksperimentalnu grupu (750 mg GS, 700 mg neživotinjskog HS, 200 mg SAmE dnevno). Širina zglobnog prostora i stepen po Kellgren-Lawrencu su procenjavani od strane iskusnog radiologa anteroposteriornom radiografijom u semifleksiji (30°) kolena. Širina zglobnog prostora je merena manuelnom digitizacijom ("midpoint method") na lateralnom i medijalnom kondilu oba kolena.

Rezultati: Pokazano je da je posle 6 meseci suplementacije došlo do proširenja zglobnog prostora u svim grupama (različite vrednosti u zavisnosti od kondila i kolena). Rezultati nisu pokazali statistički značajnu razliku između grupa nakon 6 meseci suplementacije. Kellgren-Lawrencov stepen je upotrebljavan kao mera radiografske uznapredovalosti gonartroze, s tim da su pacijenti prvog i četvrtog stepena po Kellgren-Lawrencu inicijalno isključeni iz studije. Prateći oba kolena tokom 6 meseci kod skoro svih pacijenata u svim grupama nije došlo do promene stepena progresije po Kellgren-Lawrencu u odnosu na inicijalni.

Zaključak: Uočen je mali porast u debljini hrskavice u svim ispitivanim grupama, uključujući placebo grupu, što ukazuje da fiksna kombinacija GS+HS+SAMe ne dovodi do značajnog efekta na debljinu hrskavice ($p>0.05$). Stoga, nije dokazana superiornost navedene fiksne kombinacije na radiografsku progresiju gonartroze u odnosu na placebo nakon 6 meseci. Ove rezultate treba tumačiti sa oprezom, jer je u studiji primenjivana duplo manja doza GS i HS u odnosu na prethodne studije. Neophodno je korisiti više od jedne metode snimanja radi praćenja efekta SYSADOAs na debljinu zglobne hrskavice, zato što je radiografija manje senzitivna u poređenju sa MR i MSUS.

P 32.

KRATKOROČNA EFIKASNOST FIKSNE ORALNE KOMBINACIJE GLUKOZAMIN SULFATA, NEŽIVOTINJSKOG HONDROITIN SULFATA I S-ADENOZIL METIONINA NA DEBLJINU HRSKAVICE I ULTRASONO- GRAFSKE ZNAKOVE ZAPALJENJA KOD GONARTROZE- PILOT STUDIJA

*Anđela Peruničić¹, Zoran Veličković¹, Saša Janjić¹, Ljiljana Kovačević¹, Biljana Stojić¹,
Slavica Pavlov-Dolijanović^{1,2}, Goran Radunović^{1,2}*

¹Institut za reumatologiju, ²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Uvod: Gonartroza (GA) je progresivna bolest zglobova niskog stepena zapaljenja, sa kolenom kao najčešće zahvaćenim zglobom (1). Inicijalno, terapija uključuje upotrebu simptomatskih sporodelujućih lekova za gonartrozu (SYSADOAs) (2), gdesuglukozaminsulfat (GS), hondroitinsulfat (HS) is-adenozilmetionin (SAMe) najpoznatiji (3). Međutim, efikasnostove kombinacije lekova još uvek nije ispitana. Muskuloskeletalna ultrasonografija (MSUS) se pokazala kao tehnika vizuelizacije prvog izbora u evaluiranju pacijenata sa bolnim zglobovima sa dokazanim prednostima u odnosu na radiografiju i bez inferiornosti u odnosu na magnetnu rezonancu (4).

Cilj: Ispitivanje efikasnosti fiksne oralne kombinacije GS+HS+SAMe na debljinu hrskavice i druge GA-povezane ultrasonografske karakteristike kod pacijenata sa gonartrozom (GA).

Metod: Ukupno je bilo uključeno 105 pacijenata sa simptomatskom, radiografski potvrđenom gonartrozom gradusa 1 do 3 po Kellgren-Lawrencu. Učesnici su raspoređeni u tri grupe: Placebo grupu, 1.eksperimentalnu grupu (375mg GS, 350 mg neživotinjskog HS, i 100mg SAMe dnevno), 2.eksperimentalnu grupu (750mg GS, 700mg neživotinjskog HS, 200mg SAMe dnevno). Debljina zglobne hrskavice na lateralnom (LC), medijalnom kondilu (MC) i interkondilarnom žlebu (ICN) je procenjivana od strane iskusnog ultrasonografiste. Nalaz je procenjivan na 3 vizite (vizita 1 (randomizacija), vizita 2 (posle 3 meseca), vizita 3 (posle 6 meseci)). Svi drugi ultrasonografski nalazi povezani sa GA (izliv, sinovijalna hipertrofija, poplitealna cista) su procenjivani na viziti 1 i viziti 3 uz upotrebu dihotomne skale: prisutan/odsutan.

Rezultati: Inicijalno nije postojala razlika u debljini zglobne hrskavice između grupa na svim mernim mestima oba kolena ($p > 0.05$). Nakon tri meseca suplementacije na desnom kolenu kod pacijenata u 2.eksperimentalnoj grupi, rezultati su pokazali porast u debljini hrskavice na LC u odnosu na placebo grupu ($p = 0.022$). Posle 6 meseci 2. eksperimentalna grupa je bila superiornija u odnosu na placebo na svim mernim mestima. Nakon tri meseca suplementacije na levom kolenu kod pacijenata u 2.eksperimentalnoj grupi, rezultati su pokazali porast u debljini hrskavice na ICN u odnosu na placebo grupu ($p = 0.021$). Posle 6 meseci 2. eksperimentalna grupa je bila superiornija u odnosu na placebo na ICN i LC ($p = 0.006$ i $p = 0.056$). Druga eksperimentalna grupa je bila superiorna u odnosu na 1.eksperimentalnu na LC oba kolena ($p = 0.052$ i $p = 0.033$) ali samo nakon 6 meseci. Kada je u pitanju prisustvo sinovijalne hipertrofije, izliva, poplitealne ciste nije uočena razlika između grupa nakon 6 meseci ($p > 0.05$).

Zaključak: Uočen je mali ali značajan porast u debljini hrskavice, što ukazuje da oralna kombinacija GS+HS+SAMe može uticati na debljinu hrskavice posebno sa višim dozama i kod pacijenata sa blagom do umerenom gonartrozom. Nije dokazana superiornost ove kombinacije u redukovanju drugih GA-povezanih ultrasonografskih karakteristika nakon 6 meseci. Postoji potreba za uključivanjem više od jednog ultrasonografiste zbog međucenjivačke pouzdanosti u budućim studijama zajedno sa uključivanjem više pacijenata i dužim periodom praćenja.

P 33.

ISPITIVANJE POVEZANOSTI PRISUSTVA I TIPA FRENKOVOG ZNAKA UŠNE RESICE SA VASKULARNIM DOGAĐAJIMA KOD PACIJENATA KOJI IMAJU REUMATOIDNI ARTRITIS

Ivan Jeremić

Institut za reumatologiju u Beogradu

Uvod. Frenkov znak je kožna brazda različite dubine i/ili dužine, koja se može javiti na ušnoj resici između tragusa ušne školjke i slobodne ivice resice. Ovaj klinički znak se ponekad povezuje sa rizikom obolevanja od vaskularnih bolesti srca, mozga i perifernih arterija. U literaturi nije istražena povezanost ovog kožnog znaka sa prisustvom vaskularnih bolesti kod pacijenata sa zapaljenskim reumatizmom.

Cilj. Ispitati povezanost prisustva i tipa Frenkovog znaka sa obolevanjem od vaskularnih bolesti kod pacijenata koji imaju reumatoidni artritis.

Metode. U retrospektivnoj studiji preseka učestvovalo je 122 pacijenata koji imaju reumatoidni artritis. Podeljeni su u dve grupe na osnovu toga da li su imali vaskularnu bolest.

Rezultati. Pacijenti koji boluju od reumatoidnog artritisa i imaju Frenkov znak su pokazali pozitivnu povezanost prisustva ovog kožnog znaka sa vaskularnim obolevanjem (OR 1.56, $p = 0.51$). Povezanost je izraženija ukoliko je znak prisutan na obe ušne resice (OR 1.72, $p = 0.42$), odnosno ukoliko imaju tip promene koja je višeg gradusa (OR 2.31, $p = 0.25$).

Zaključak. Kod ispitanih pacijenata koji boluju od hroničnog artritisa utvrđeno je da izraženiji Frenkov znak može biti povezan sa postojanjem vaskularnog morbiditeta srca, mozga i perifernih krvnih sudova..

Ključne reči: *Frenkov znak, kardiovaskularne bolesti, cerebrovaskularne bolesti, vaskularne bolesti, bolesti perifernih arterija*

P 34.

**CALCINOSIS CUTIS KOD PACIJENTKINJE SA SISTEMSKIM
ERITEMSKIM LUPUSOM**

Ivan Jeremić, Bojana Simeunović

Institut za reumatologiju, Beograd, Srbija

Uvod : Distrofična kalcifikacija kože se retko javlja u sistemskom eritemskom lupusu. Kod naše pacijentkinje, distribucija kalcinoze predisponirala je nastanak infraglutealnog apscesa. Lečenje ovakvih kožnih promena još uvek nije standardizovano. U konkretnom slučaju najpogodniji, kao prva linija lečenja, je bio varfarin.

Prikaz slučaja

Pacijentkinja stara 36 godina hospitalizovana je u Institut za reumatologiju zbog pogoršanja opšteg stanja, post-kovid tromboze vratnih vena i ekstenzivnih kožnih promena u sklopu sistemskog eritemskog lupusa od kojeg boluje duže od decenije. Novembra 2021. preležala je covid-19 pneumoniju, tokom koje je imala trombozu leve jugularne vene, subklavije i aksilarne vene. Postkovid, lečenje tromboze je nastavljeno sa apiksabanom. Pri prijemu febrilna, malaksala sa palpabilnim induracijama kože izmenjene po tipu narandžine kore simetrično infraglutealno, suprapatelarno, u predelu lista, suprapubično – desno sa znacima intenzivnijeg zapaljenja i fluktuirajućom centralnom lezijom. U laboratorijskim analizama bili su visoki parametri zapaljenja. Ultrazvuk kože pokazao je znake panikulitisa sa hiperehogenim amorfnim zonama kalcifikacije u hipodermu. Ultrazvučni prikaz infraglutealnog, desnog predela pokazao je znake mogućeg apscesa. Započeta je trojna antibiotička terapija, obazrivo eskalirana doza intravenskih kortikosteroida i prevedena na LMWH. Plastična hirurškinja je uradila inciziju apscesa u čijem brisu je dokazan zlatni Staphylococcus. Po smirivanju fokusa infekcije, učinjena je biopsija simetrične promene levo i infraglutealno.

Lečenje pacijentkinje nastavljeno je sa prednizonom sa postepenim smanjenjem doze, subkutanom metotreksatom i varfarinom koji će koristiti zbog tromboze vratnih vena. Varfarin se u pojedinim slučajevima upotrebljavao i za početne oblike kožne kalcinoze.

Ključne reči:sistemski eritemski lupus, calcinosis cutis

P 35.

**GASTROINTESTINALNE MANIFESTACIJE SISTEMSKOG
ERITEMSKOG LUPUSA – PRIKAZ SLUČAJA**

Ivan Jeremić¹, Bojana Simeunović¹

¹Institut za reumatologiju, Beograd, Srbija

Uvod : Gastrointestinalne manifestacije bolesti se javljaju kod do 2/3 pacijenata sa sistemskim eritemskim lupusom i najčešće se odnose na akutni bol u trbuhu, mučninu i povraćanje. Njihovo prisustvo može da bude povezano sa aktivnošću bolesti, ipak nisu deo postojećih indeksa aktivnosti i hroničnosti bolesti. Retko postoji histološka potvrda lezija koje mogu biti tipa tromboze ili vaskulitisa. Ne postoje preporuke za lečenje, a koriste se kortikosteroidi, azatioprin, ciklofosamid ili mikofenolat.

Prikaz slučaja

Pacijentkinja stara 59 godina hospitalizovana je u Institut za reumatologiju zbog teškog opšteg stanja, dehidriranosti i perzistentnih bolova, tipa abdominalne angine juna 2021. Dijagnoza sistemskog eritemskog lupusa sa antifosfolipidnim sindromom postavljena je februara 2021. na osnovu: ishemijskih promena na mozgu, rekurentnih epizoda duboke venske tromboze, seroloških, konstitucionalnih, hematoloških, mukokutanih, muskuloskeletnih i seroznih ispunjenih kriterijuma. Različiti intezitet gastrointestinalnih tegoba ima od decembra 2020. najpre otežano gutanje (isključena skleroderma, inflamatorne miopatije), kada je CT-om verifikovano zadebljanje jednjaka. Potom maja 2021. uočen je duodenitis sa perifokalnom inflamacijom masnog tkiva, a mesec dana kasnije i akutni omentitis. Nakon višenedeljnog lečenja poslednje epizode visokim dozama kortikosteroida, LMWH, antibioticima, suportivnom terapijom pacijentkinji se u terapiju uvodi mikofenolat sa odličnim efektom kontrole bolesti i gastrointestinalnog ispoljavanja tokom ambulantnih praćenja.

Ključne reči: *sistemski eritemski lupus, gastrointestinalni vaskulitis, gastrointestinalna tromboza*

P 36.

PERIANALNI APSCES SA FISTULOM KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM

Sretko Luković¹, Jovana Đurđević¹, Nina Tomonjić¹, Olivera Stanković¹, Predrag Ostojić^{1,2}

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

Uvod: Bolesnici sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) imaju veći rizik za infekcije usled disregulacije ćelijskog i humoralnog imuniteta. Takođe, upotreba kortikosteroidne i imunosupresivne terapije je udružena sa rizikom od nastanka ozbiljnih infekcija i daljih komplikacija.

Cilj rada: Prikaz slučaja bolesnika sa SLE i perianalnim apscesom sa fistulom.

Materijal i metode: Muškarac, starosne dobi 43 godine je primljen u našu ustanovu maja 2022. godine. Na prijemu se žalio se na opštu slabost, febrilnost unazad mesec dana, povremene dispojične tegobe, bolove i otoke u zglobovima. Isticao je kao tegobu i bol u interglutealnoj regiji. Pre dolaska u našu ustanovu, ukupno osam mesecije bio lečen pod dijagnozom seronegativnog reumatoidnog artritisa. Od tada je bio na imunosupresivnoj i imunomodulatornoj terapiji (prednizon, hidroksihlorokvin, metotreksat). Pri pregledu na prijemu je bio viđen eritem kože lice i dekoltea. Auskultatorno, na plućima je bilo obostrano bazalno oslabljeno disanje, izraženije levo. Perianalno je bila viđena indurisana eritematozna promena sa gnojnom kolekcijom na vrhu, imponovala apscesu. Klinički je bio verifikovan simetričan poliartritis, dominantno na šakama, ručnim zglobovima i kolenima, uz izražen zapaljenski sindrom (SE 55, CRP 111.5), leukocitopeniju (3.3) i limfocitopeniju (0.8). Urađena je punkcija perianalnog apscesa u sterilnim uslovima i bila je dobijena veća količina gnojnog sadržaja, neprijatnog mirisa. Bakteriološki pregled sadržaja apscesa je pokazao prisustvo: *Escherichia coli*, *Enterococcus sp.* i *Proteus mirabilis*. Serološki markeri za HBV, HCV, HIV i sifilis su bili negativni. Imunoelektroforezom proteina seruma i urina nije bila identifikovana M komponenta. Tumorski markeri su bili uredni. U imunološkim analizama ANA + titar veći od 1:640 (homogen tip IF), anti-DNA At +275.6 IU/ml, acLA (IgM) +92.7 MPLU/ml, C3 1.03 g/L, C4 0.18 g/L. CT grudnog koša je pokazao bilateralne pleuralne izlive, levo do 29 mm, desno subsanti-

metarski, kao i subsantimetarski perikardni izliv. Na MR karlice jeviđen aktivni fistulozni kanal koji je komunicirao sa zidom i suspektno sa lumenom analnog kanala na oko 6h (u aksijalnoj ravni) uz propagaciju put posteriorno u interglutealni predeo iznad same glutealne brazde. Tokom hospitalizacije kod bolesnika je došlo do razvoja tromboze dubokih vena desne potkolenice. Zaključeno je da bolesnik ima SLE sa sekundarnim antifosfolipidnim sindromom, koji se komplikovao infekcijom perianalnog tkiva sa razvojem fistule. Infekcija je lečena trojnom antibiotskom terapijom prema antibiogramu (ceftriakson 2gr, ciprofloksacin 2x500mg i metronidazolom 3x500mg) i flukonazolom. Nakon lečenja infekcije bolesnik je primio pulsne doze metilprednisolona što je dovelo do značajnog popravljavanja opšteg stanja, krvne slike i smirivanja artritisa, Započeto je lečenje azatioprinom 150mg/dan uz nastavak hidroklorokina 400mg/dan i prednizona 80 mg/dan sa postepenim snižavanjem doze. U daljem toku lečenja planirana je hirurška obrada zaostale perianalne fistule.

Zaključak: Kod bolesnika sa SLE i sekundarnim antifosfolipidnim sindromom, kao komplikacija bolesti i primenjene imunosupresivne terapije je došlo do razvoja perianalnog apscesa sa fistulom. Infekcija je uspešno lečena. Predstoji hirurška obrada (zatvaranje) zaostale perianalne fistule.

P 37.

UDRUŽENOST ARTERIJSKE TROMBOZE DONJIH EKSTREMITETA I DERMATOMIOZITISA - PRIKAZ SLUČAJA

Olivera Matić¹, Maja Zlatanović^{1,2}

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

Uvod: Dermatomiozitis (DM) je retka idiopatska inflamatorna miopatija koja se karakteriše simetričnom slabošću proksimalnih mišića i specifičnim kožnim lezijama. Dva puta češće se javlja kod osoba ženskog pola i nakon 40-te godine. Incidencija je 1 na 100000 stanovnika godišnje.

Cilj rada: je prikaz toka dermatomiozitisa u odraslih sa komplikacijom u vidu arterijske tromboze donjih ekstremiteta, koja je pretragom dostupne medicinske literature retka pojava.

Materijal i metode: Prikaz bolesnika starog 38 godina koji je hospitalizovan zbog bolova u mišićima ramenog pojasa i butina uz heliotropni raš i osip makulopapuloznog eritematoznog izgleda u predelu šaka, oba lakta i kolena i povišene telesne temperature. U biohemijskim analizama krvi utvrđene su patološke vrednosti mišićnih enzima i enzima jetre, visoki biohumoralni markeri zapaljenja uz hipoferemiju i patološki sediment urina (hemoglobinurija i eritrociturija). Dijagnoza DM je postavljena na osnovu tipične kliničke slike, povišenih vrednosti kreatin-kinaze (CK), laktat dehidrogenaze (LDH), u imunološkim nalazima ANA +, 1:160, sitnozrnaste citoplazme, a u Miozitis blot panelu prisustvo anti Jo-1 i anti Ro -52 antitela. Nije bilo dokaza virusne infekcije, hemokultura i urinokultura su ostale sterilne, a na osnovu učinjenih detaljnih dijagnostičkih pretraga nije bilo dokaza maligne bolesti. U terapiju uključeni parenteralno glikokortikoidi (GS) u dozi od 1mg/kg i profilaktičke doze niskomolekularnog heparina (LMW). U laboratorijskim analizama verifikovana proteinurija nefrotskog ranga, uz normalnu globalnu funkciju bubrega, razmatrana je mogućnost biopsije bubrega, ali na primenjenu terapiju dolazi do normalizacije proteinurije, te se odustalo od biopsije. U toku bolničkog lečenja naknadna pojava bola i trnjenja u desnom stopalu, na MSCT-u donjih ekstremiteta viđen intraluminalni neopstruktivni tromb u nivou poplitealne arterije, te je

doza LMW povećana na terapijski nivo. Obavljen pregled hematologa kojim je isključena genska trombofilija, antifosfolipidni sindrom i hematološka bolest. Po normalizaciji vrednosti jetrinih transaminaza u terapiju uveden Metotrexat (MTX) u sedmičnoj dozi od 20 mg. Nastavljeno je lečenje visokim dozama GS uz postepeno redukovanje doze. Na primenjenu terapiju nakon dve nedelje dolazi do normalizacije biohemizma krvi i postignuta je stabilna remisija primarnog oboljenj. Naknadna pojava početne gangrene 3,4 i 5 prsta desnog stopala ,te je uključen u program hiperbarične oksigenoterapije sa poboljšanjem stanja .Aktuelno klinički tok stabilan, trenutno na terapiji MTX 20 mg/nedeljno i Pronison tbl 20 mg /dan.

Zaključak: Kod svakog pacijenta sa DM postoji visoki rizik za pojavu arterijske i venske tromboze. Prikazani slučaj je primer udruženosti DM i arterijske tromboze donjih ekstremiteta koja je značano ređa pojava u odnosu na druge arterotrombolijske komplikacije, kao što su infarkt miokarda, moždani udar i tranzitorni ishemijski atak.

P 38.

KLINIČKI TOK I TERAPIJSKI PRISTUP KOD BOLESNICE SA OVERLAP SINDROMOM

Aleksandra Glavčić^{1,2}, Aleksandra Savić^{1,2}, Snežana Stojković¹, Ksenija Bošković^{1,2}

¹*Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad*

²*Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu*

Uvod: Pacijenti sa sindromom preklapanja (overlap sindrom) imaju karakteristike više od jedne definisane bolesti vezivnog tkiva, sa mnogim kombinacijama kliničkih i seroloških nalaza. Kliničko praćenje i rano otkrivanje zahvaćenosti unutrašnjih organa, važno je za izbor terapije.

Cilj rada: Prikazati tok bolesti u odnosu na terapijske modalitete i postizanje i održavanje željenog terapijskog odgovora kod bolesnice sa overlap sindromom sa preklapanjem Reumatoidnog artritisa (RA), Sistemskog eritemskog lupusa (SLE) i Sjogrenovog sindroma (SS).

Materijal i metode: Kod bolesnice, stare 43 godine, bolest se ispoljila oktobra 2010. godine visokom febrilnošću, poliserozitisom, pozitivnom imunoserologijom (ANA, anti Ro, anti La), hipokomplementemijom i proteinurijom, na VMA postavljena dijagnoza primarnog Sjogrenovog sindroma. Bila bez potvrde limfoproliferativne bolesti. Lečenje započeto steroidima, zbog artralgijskog u maju 2011.g. uveden i metotreksat, isključen zbog gastrointestinalne intolerancije i u septembru uveden hidroksihlorokvin i sulfasalazin. Oktobra 2011. godine hospitalizovana i dodatnim ispitivanjem, pored poliartritisa i poliserozitisa, potvrđeno i postojanje glomerulonefritisa, lupoidnog hepatitisa i generalizovane pustuloze, koja je patohistološki verifikovana kao SLE, te je uz dodatne pozitivne imunološke nalaze postavljena dijagnoza SLE i sekundarnog SS. Isključen sulfasalazin i hidroksihlorokvin, vraćen metotreksat (do 22,5mg nedeljno) i metilprednizolon (12mg dnevno), bila bez adekvatnog odgovora. Od decembra 2012.g primala pulsne doze endoksana (VI ciklusa) uz metotreksat, efekat terapije izostao, ordiniran leflunomid, kortikosteroidna terapija i hidroksihlorokvin. U maju 2014.godine analiziran celokupni tok bolesti i zaključeno da bolesnica ispunjava kriterijume za seropozitivni RA (I/II stadijum), SLE i sekundarni Sjogrenov sindrom. Odboren adalimumab, započet 01.08.2014. godine, nakon III doze razvila se makulopapulozna ospa. Promenjen terapijski pristup u rituksimab. Prvi ciklus rituksimaba primila u martu, drugi u septembru 2015. godine, zbog

izostanka dobrog odgovora, terapija promenjena u tocilizumab. Prvu redukovanu dozu tocilizumaba dobila 11.05.2016.godine, potom 480 mg intravenski mesečno uz hidroklorokvin i deflazakort 24 mg dnevno. Od decembra 2016.godine nastavlja lečenje u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti. Doza kortikosteroida postupno smanjena, septembra 2019. godine prevedena na subkutanu formu- laciju leka nedeljno, deflazakort smanjen na 6 mg dnevno. Od 2016. godine aktivnost RA praćena kompozitnim indeksima: DAS28, SDAI, CDAI, a aktivnost SLE SLEDAI indeksom. Tokom perio- da praćenja, bolesnica je, uglavnom, bila u niskoj aktivnosti RA, a u periodima pogoršanja imunose- roloških nalaza SLEDAI pokazao srednju aktivnost bolesti. Bolesnica je operisala kataraktu desnog oka (maj 2017.godine), imala ugradnju totalne proteze oba kuka zbog avaskularne nekroze (mart i maj 2018.godine) i neoperativno lećen traumatski prelom leve potkolenice i pubične kosti (jul 2020. godine), nisu registrovane komplikacije. U periodu operativnih zahvata nije dobijala lek. Lećena medikamentna osteoporoza od 2017. do 2020. godine, poslednja osteodenzitometrija uredna.

Zaključak: Kod bolesnice sa sindromom preklapanja RA, SLE i SS, tocilizumab je pokazao veću efikasnost od druge primenjene terapije i predstavlja obećavajući lek za sistemske manifesta- cije u reumatologiji.

Ključne reći: overlap sindrom, tocilizumab, SLE, RA, SS, Rhupus, Sjrupus.

P 39.

POJAVA ANGIOEDEMA KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM NA TERAPIJI TOCILIZUMABOM - PRIKAZ SLUČAJA

Jovan Bubanja¹, Ivana Radonić²

¹Klinički centar Crne Gore, ²Opšta bolnica Nikšić

Uvod: Reumatoidni artritis je hronično, autoimuno oboljenje koje prvenstveno zahvata zglo- bove, ali kod određenog broja bolesnika prisutne su i ekstraartikularne manifestacije. Angiodem je lokalizovani i prolazni otok potkožnog i submukoznog tkiva. Angioedem nije povezan sa reuma- toidnim artritisom, ali postoje pojedinačni izveštaji koji pokazuju da može biti vodeća prezentacija pogoršanja bolesti. Takođe, može se javiti kao neželjeno dejstvo na lekove za reumatoidni artritis ili pridružene bolesti.

Cilj rada: Prikaz pacijenta sareumatoidnim artritisom na terapiji tocilizumabom i angioede- mom i diferencijalno dijagnostičke dileme.

Materijal i metode: Bolesnik starosti 50 godina leći se od reumatoidnog artritisa od 2006 go- dine. U terapiju u početku bolesti uveden sulfasalazin uz male doze glukokortikoida. Zbog neefikasno- sti sulfasalazin isključen posle dve godine i u terapiju uveden metotreksat. Posle godinu dana zbog hepatotoksičnosti lek isključen i uvedene male doze glukokortikoida. U terapiju se 2011 godine uvodi tocilizumab kao prvi biološki lek u dozi od 800 mg mesečno. Primenjivan kao monoterapija. Pacijent je održavao nisku aktivnost bolesti sa povremenim pogoršanjima koja su kupirana gluko- kortikoidima. Tokom 2016 godine dijagnostikovana arterijska hipertenzija i u terapiju uveden ACE inhibitor i tiazidni diuretik u fiksnoj kombinaciji. U julu 2018 godine 12 sati nakon infuzije tocilizu- maba pacijent je dobio otok usana i kapaka i otežano disanje. U fizikalnom nalazu opisan edem usana i kapaka, respiratorno i hemodinamski stabilan. Tegobe su prošle na primenu Synopena i Dexasona. Date oralno male doze glukokortikida i antihistaminik. Odlučeno da se tocilizumab isključi iz tera-

pije zbog sumnje na alergijsku reakciju. Sprovedeno alergološko ispitivanje gdje je nađeno da je C1 inhibitor u granicama referentnih vrednosti sa normalnom funkcijom, C3 i C4 uredni, ANA homogeni tip 4+, specifična ANA u referentnom opsegu, ukupni IgE blago povišen, kožni testovi na respiratorne i nutritivne alergene bili uredni. Nije bilo kriterijuma za dijagnozu pridružene autoimune bolesti. Urađeno hematološko ispitivanje i isključeno primarno hematološko oboljenje. Na sledećoj kontroli konstatuje se pogoršanje zglobnih tegova, pa je povećana doza glukokortikoida. U avgustu iste godine pacijent ponovo dobija otok usana. Tada je odlučeno da se iz terapije isključi ACE inhibitor. Donesena je odluka da se u terapiju uvede rituksimab uz metotreksat u dozi od 7.5 mg nedeljno. Tokom daljeg praćenja bolesnika nije bilo pojave angioedema.

Rezultati: S obzirom da se angioedem javio 12 sati nakon primene tocilizumaba i povukao na primenu antialergijske terapije, pretpostavljeno je da je moguć alergijski angioedem kao reakcija na lek, pa je zato odlučeno da se isključi iz terapije. Isključen je angioedem zbog nedostatka C1 inhibitora. Nije bilo kriterijuma za dijagnozu pridružene autoimune bolesti. Urađeno hematološko ispitivanje i isključeno primarno hematološko oboljenje. Posle nekoliko nedelja, angioedem se ponovo javio i bio je blažeg intenziteta, pa je prekinuta terapija ACE inhibitorom. Tokom daljeg praćenja nije bilo pojave angioedema.

Zaključak: Kod ovog bolesnika angioedem se najverovatnije javio kao neželjeno dejstvo primene ACE inhibitora, ali se sa sigurnošću nije mogla isključiti alergijska reakcija na tocilizumab ili je angioedem mogao biti prodrom egzacerbacije bolesti.

P 40.

AVASKULARNA NEKROZA UDRUŽENA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Tijana Divljaković¹, Jelena Čolić¹, Mirjana Šefik Bukilica^{1,2}, Slavica Prodanović^{1,2}

¹Institut za reumatologiju, ²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Uvod: Avaskularna nekroza (AVN) je oboljenje kosti uzrokovano privremenim ili trajnim poremećajem u snabdevanju krvlju područja kostiju što vremenom neminovno dovodi i do umiranja koštanog tkiva sa posledičnim oštećenjem zahvaćenog zgloba (1). Kao izuzetno bolno stanje predstavlja diferencijalno dijagnostički problem kod bolesnika sa reumatskim oboljenjem.

Cilj: ispitati učestalost i kliničke osobenosti nalaza AVN kod bolesnika sa dijagnozom reumatoidnog artritisa (RA) u trenutku postavljanja dijagnoze AVN.

Metod: U studiju preseka uključeno je 12411 pacijenata sa dijagnozom RA, koji su lečeni u Institutu za reumatologiju u toku 2009-2021 godine. Dijagnoza AVN postavljena je radiografskim ili pregledom magnetnom rezonancom. Analizirani su demografski podaci bolesnika, pridruženi komorbiditeti kao i primena glikokortikoidne terapije (GK) (dužina primene i kumulativna doza), kao potencijalni faktori rizika u razvoju AVN.

Rezultati: Znaci AVN dijagnostikovani su kod 22(0.18%)/12411 bolesnika sa RA. (16 žena), prosečne starosti 59±11.5 god.; kod 16 (72.7%) bolesnika AVN bila je prisutna u delu zgloba kuka, kod 5 (22.7%) bolesnika u delu zgloba kolena; dok je jedan bolesnik imao AVN zgloba stopala. Prosečna vrednost DAS28, u trenutku dijagnoze AVN iznosila je 3.3±0.9, a prosečna vrednost CDAI 7.5 (2-15). Pozitivan reumatoidni faktor u serumu imalo je 19 (86.4%) bolesnika. Najčešće prisutan komorbiditet bila je arterijska hipertenzija kod 14 (63.6%) bolesnika sa AVN; diabetes mellitus je

imalo 2 bolesnika; moždani infarkt 3 bolesnika a 2 bolesnika je imalo podatak za akutni infarkt miokarda. Osamnaest (81.8%) bolesnika lečeno je lekovima iz grupe DMARD u kombinaciji sa GC (8.23 g prosečna kumulativna doza). Većina bolesnika sa RA i AVN koristilo je 10 mg prednizolona dnevno sa prosečnom dužinom primene GC od 43 meseca u toku 7 godina prosečnog trajanja RA (0-20).

Zaključak: Ispoljavanje avaskularne nekroze u našoj kohortnoj grupi bolesnika sa RA bilo je vrlo retko sa najčešćom lokalizacijom u regionu koksofemoralnog zgloba.

Skoro svi RA bolesnici sa AVN imali su neku od vaskulopatija kao pridruženu bolest, najčešće arterijsku hipertenziju. Veliki procenat RA bolesnika uzima glikokortikoidnu terapiju tokom dužeg vremenskog perioda ali prosečna doza kod naših bolesnika sa RA i AVN bila je veća od uobičajene.

Reference:

1. Mudawi T, Mahto A, Ruffle JK, Bubbear J. Multi-site avascular necrosis of idiopathic aetiology. *Rheumatology Advances in Practice* 2017; 1 (suppl 1): kx010.005, <https://doi.org/10.1093/rap/rkx010.005>

P 41.

PRIKAZ SLUČAJA ANCA+ VASKULITISA

Slavica Prodanović

Euromedik bolnica, Beograd

Uvod: Vaskulitis posredovan ANCA auto antitelima predstavlja retku grupu autoimunskih oboljenja koja se karakterišu sistemskom inflamacijom zida krvnog suda malih dimenzija.

Proteinaza3 leukocita (PR3) i mijeloperoksidaza citoplazne neutrofila su dva glavna "target" antigena protiv kojih su usmerena autoantitela (cANCA i pANCA) pa su ista i serološki markeri oboljenja. U okviru ove grupe bolesti razlikujemo 3 podgrupe: poliangiitis sa granulomatozom (nekada Wegener), mikroskopski poliangiitis i eozinofilni poliangiitis. U kliničkoj slici javljaju se simptomi zahvatanja pluća, bubrega kože ili nervnog sistema.

Prikaz slučaja: Muškarac uzrasta 57 godina dolazi na ambulantni pregled u Euromedik bolnice 28. februara 2022 g sa znacima izrazito bolno otečenih skočnih zglobova praćeni naglašenim kožnim promenama u delu lateralnih maleolusa, lividno eritemskog izgleda, obostrano, trajanja nekoliko dana.. Od drugih manifestacija navodi i povremeno ispoljavanje subfebrilnih temperature.

U ličnoj anamnezi : kontrolisana hipertenzija, upala sinusa 4 meseca ranije. Covid 19 u 2 maha: jun 2020 i januar 22, Vakcina treća doza Pfizer decembar 21. U donetim laboratorijskim nalazima: SE 48, KKS (sa leukocitanom formulom b.o), CRP 113, s kreatinin 79, urea 5.7, a fosfatata 175, ukupni protein 81, s.mokraćna kiselina 295, d Dimer: 7900. RTG snimak pluća pre 4 meseca nalaz bio uredan.

Urađen UZ pregled skočnih zglobova: bez elementa artritisa, izražen subkutani edem obostrano ukazuje na celulitis okolozglobnog tkiva, nejasne etiologije, sa manjim izlivom u tetivnoj ovojnici m.peroneus brevis et longus desno, bez elementa aktivnosti.

Kod bolesnika je postavljena dijagnoza: Celulitis (Flegmona) acuta veriss.

Započeta terapija u ambulantnim uslovima, jer je odbio da se leči bolnički, uz svakodnevni nadzor u trajanju od nedelju dana sa ponavljanjem laboratorijskih nalaza (Penicillin G a 1600000 IJ 1x1 dn, Citalamp 400 mg dn u iv infuziji, Vitamin C 2 gr u iv inf, uz probiotik, Fraxiparin amp. sc 0.9 ml dnevno, Vigantol 10 kapi uveče, Xalol tabl. 0.25 mg dn.). U toku lečenja bolesnik se oseća značajno bolje, u objektivnom nalazu kožne promene se povukle u potpunosti uz diskretno zaostajanje periartikularnog otoka skočnih zglobova. Osmog dana nakon uključivanja terapija (08.03 2022) bolesnik navodi skok telesne temperature do 38 C i pojavu sukrvičavog sekreta kada se nakašlje a i sadržaja iz nosa istih karakteristika. Odmah ponovljen laboratorijski nalaz krvi koji je proširen serološkom obradom u smislu ANCA vaskulitisa, ponovljen nalaz RTG pluća kao I MSCT grudnog koša. Zaključak: Diferencijalno dijagnostički: neo process, specifična upala (savetovana analiza Quantiferon test) kao i vaskulitis tipa Wegener. U dobijenim laboratorijskim analizama istog dana, 08.03 SE 84 (u porastu), CRP 154 (u porastu), pad Er: 4.25 I Hb:11, Le 7.9, formula b.o. D-Dimer: 3490 (u padu), s.kreatinin 78, urea 5.4, urin b.o.

Pregled pulmologa: sumnja na neo proces; savet uvođenje Longacepha a 2 gr dn. uz bronhoskopski pregled (bolesnik odbio da radi).

S obzirom na značajan porast parametara upale, uz podatak o upali sunusa pre nekoliko meseci ordinirana i terapija glikokortikoida od strane reumatologa (0.5 mg/kg) u podeljenim dozama, zbog sumnje na vaskulitis. Pored Longacefa uvedeno lečenje i Bactrim tabl. 2x2 dnevno uz nastavak lečenja Fraxiparinom 0.6 ml sc dnevno uz ostalu terapiju kao i predhodno. Dan nakon ordiniranja terapije serološki nalaz krvi: cANCA (anti PR3) +: 38.3 (<5), pANCA 1.5 (<5)

Na osnovu anamnestičkih podataka o bolesti, kliničkog nalaza, lab analiza krvi (anca +), rtg i nalaza MDCT gudnog koša, postavljena je dijagnoza ANCA+ vaskulitisa (Wegener).

14.03: (nakon 6 dana) ponovljeni laboratorijski nalazi: SE 61 (u padu), CRP 30.7 (značajan pad) 18.03.: SE 25 (mm/1h), CRP 6.3 (mg/L), D-dimer 1890.0 (ug/L) u značajnom poboljšanju. RTG snimak pluća: u regresiji

Predloženo dalje lečenje imunosupresivne terapije (Endoxan u bolničkim uslovima, odbio) pa je uvedeno lečenje Cellcept tabl. po šemi 2 gr dnevno.

29.03: Subjektivno i objektivno značajno poboljšanje. Lab. nalazi: Le: 10.1 10⁹, Er: 5.22 10¹²/L, Hb: 137 g/L, SE: 8 mm/1h CRP: 1.5, TH: doza glikokortikoida snižena na 35 mg dnevno.

03.05. Oseća se dobro, bez ikakvih ranije ispoljenih tegoba. Donosi lab. nalaze SE 5, Le: 7,5, formula b.o, D-dimer 0.5, CRP 0.62 Objektivni nalaz: u celini uredan na lokomotarnom aparatu, opšti internistički nalaz i nalaz na plućima uredan TH: dozu glikokortikoida postepeno snižavati do 15 mg dnevno, Cellcept 2 gr dn.

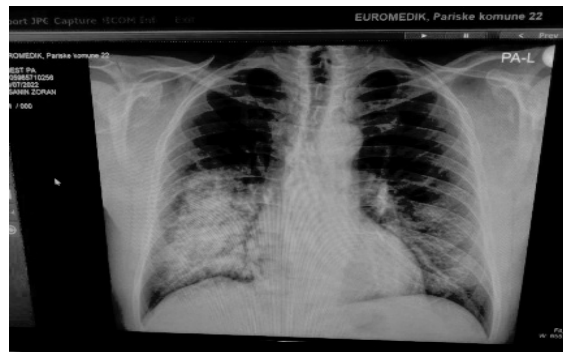
15.06. Osećao se dobro do pre 2 nedelje od kada se obnavljaju tegobe sa sinusima (sukrvičast sadržaj), uz opštu malaksalost. U lab. nalazima SE 48 (skok), Le 8.2. Er 5.4, Hb 148, Tb 342, CRP 45, urea 9.1. s.kreatinin 11, AST 16, ALT 23.7

RTG snimak pluća (pogoršanje): U plućnom parenhimu obostrano, posebno u donjim plućnim poljima naglašen retikulonodularni crtež. Obostrano u visini arkusa aorte se vide mekotkivne promene desno promera 37mm, levo 47mm i 32mm. Terapija: doza Cellcept povećana na 3 gr dnevno uz Pronison 30 mg dn.

Poslednja kontrola 07.07. oseća se značajno bolje a u lab. nalazima: SE 17 mm/1h, CRP 1.7 g/l

Zaključak: Prikaz bolesnika sa granulomatoznim vasculitisom (Wegener) ukazuje na važnost rane dijagnoze bolesti i složenost lečenja u ambulantnim uslovima. Stalni nadzor bolesnika i kontrolisana primena mikofenolat mofetila, kao prve linije imunosupresivne terapije (umesto ciklofosfamida) može dovesti do zadovoljavajuće kontrole bolesti.

Nalaz na koži pre početka lečenja i RTG nalaz na plućima kod bolesnika pre uvođenja GC



Literatura:

1. Almaani S, Fussner LA, Brodsky Seta al. ANCA-Associated Vasculitis: An Update- Review. . Clin. Med. 2021, 10, 1446. <https://doi.org/10.3390/jcm1007144>.
2. Ramsey MK. Wegener's Granulomatosis: A Review of the Clinical Implications, Diagnosis, and Treatment. LABMEDICINE 2006;37 (2):114-16.

P 42.

RIZIK ZA PRELOME KOD POSTMENOPAUZALNIH ŽENA

Snežana Tomašević Todorović¹, Svetlana Kević², Nataša Ilić², Stefan Nikolić², Damjan Savić², Aleksandra Savić²

¹Univerzitet u Novom Sadu. Medicinski fakultet, Univerzitetski Klinički Centar Vojvodine, Klinika za medicinsku rehabilitaciju;

²Univerzitetski Klinički Centar Vojvodine, Klinika za medicinsku rehabilitaciju

Cilj rada: Proceniti fraktorni rizik kod pacijenata sa različitim stepenom smanjenja mineralne koštane gustine.

Materijal i metode: U istraživanju je učestvovalo 500 (250 sa osteoporozom, 250 sa osteopenijom) postmenopauzalnih žena, prosečne starosti $67,25 \pm 7,09$ godina. Istraživanje je sprovedeno u periodu od 01.10.2020. do 01. 02.2022. godine u Polikliničkoj službi Klinike za Medicinsku rehabilitaciju u Novom Sadu, Kliničkog centra Vojvodine. Ispitanice su podeljene u 2 grupe: ispitanice sa osteopenijom i sa osteoporozom. Procena rizika za prelom je sprovedena primenom – Indeksa za određivanje desetogodišnjeg rizika od preloma kostiju (eng. The fracture risk assessment tool – FRAX).

Rezultati: Ustanovljena je statistički značajno veća učestalost povećanog desetogodišnjeg rizika za velike osteoporotične prelome (Frax >20%; 40% vs 4,8% ; $p < 0.01$) i prelome kuka (FRAX >3%; 62,8% vs 14,4% ; $p < 0.01$) kod pacijentkinja sa osteoporozom u odnosu na pacijentkinje sa osteopenijom. Postoji statistički značajna povezanost između starosti i rizika za nastanak prelomau obe grupe ispitanica.

Zaključak: Žene sa osteoporozom imaju veći rizik od nastanka preloma u odnosu na žene sa osteopenijom.

Ključne reči: rizik za prelome, FRAX, osteopenija, osteoporoza

**IZ PROGRAMA
ORS-A**

Institut za reumatologiju, Beograd,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

SISTEMSKA SKLEROZA

Predrag Ostojić

KRATAK SADRŽAJ: *Sistemska skleroza je sistemsko oboljenje vezivnog tkiva u kom dolazi do povećanog taloženja vezivnih vlakana, pre svega kolagena, u kožu i unutrašnje organe. Najuočljivije obeležje bolesti je tvrda i zadebljala koža (sklerodermija), ali težina bolesti zavisi od stepena oštećenja važnih unutrašnjih organa (srca, pluća i bubrega). Minimalni kriterijumi za dijagnozu rane sistemske skleroze uključuju postojanje Rejnoovog fenomena, sklerodermnog tipa kapilaroskopskih promena i antinukleusnih antitela (ANA). Praćenje toka bolesti uključuje redovne kontrole parametara plućne funkcije i procenu pritiska u desnoj komori (kao indirektnog pokazatelja plućne hipertenzije). Lečenje sistemske skleroze obuhvata simptomatsku i imunosupresivnu terapiju.*

Ključne reči: sistemska skleroza, kliničke manifestacije, dijagnostika, lečenje

ŠTA JE SISTEMSKA SKLEROZA?

Sistemska skleroza je sistemska bolest vezivnog tkiva, koja se karakteriše povećanim stvaranjem vlakana vanćelijskog veziva (pre svega kolagena) i njihovim taloženjem u zidove krvnih sudova, kožu i unutrašnje organe.

KAKO SE RAZVIJA BOLEST?

Kolagen je sastavni deo vezivnog tkiva svakog čoveka, daje otpornost i čvrstinu tkivima i organima. Sintetišu ga ćelije fibroblasti pod dejstvom posebne podgrupe citokina, koji se zovu faktori rasta - transformišući faktor rasta-beta (TGF- β), trombocitni faktor rasta (PDGF), vaskularni faktor rasta (VEGF) i fibroblastni faktor rast (FGF). Faktori rasta podstiču stvaranje i povećano izlučivanje vlakana vanćelijskog veziva (kolagena) od strane fibroblasta. Ovaj proces se u fiziološkim uslovima odvija u slučaju povrede, kada je potrebno stvaranje ožiljnog tkiva, a ožiljak je istaloženi kolagen. Sistemska skleroza treba zamisliti kao bolest u kojoj bez razloga (tj. bez povrede), podstaknuto imunskim sistemom, dolazi do povećanog stvaranja i nagomilavanja kolagen. Dalja klinička slika zavisi od ograna i tkiva u kojima dolazi do taloženja.

ZAŠTO NASTAJE BOLEST?

Uzrok bolesti je najvećim delom nepoznat. Zna se da se sistemska skleroza javlja nešto češće kod žena, u srednjem životnom dobu. Međutim, mogu da obole i starije osobe, pa čak i deca. Smatra se da postoji izvesna nasledna sklonost. Moguće je da unutar iste porodice ima više obolelih od sistemske skleroze. Nema sigurne veze bolesti sa nekim infektivnim pokretačem. Uočeno je da osobe koje rade u rudnicima silicijuma, ili koji dolaze u kontakt sa organskim rastvaračima, nešto češće obolevaju od sistemske skleroze.

KAKO SE BOLEST ISPOLJAVA?

Poremećaj cirkulacije

Kod gotovo svih bolesnika (>98%) Rejnoov fenomen se javlja kao prva manifestacija bolesti. Ovaj fenomen se karakteriše naglim promenama boje (bledilo, modrilo i crvenilo) prstiju šaka i stopala, a nekada i ušnih i nosnih školjki pri izlaganju hladnoći ili u toku emocionalne napetosti. Rejnoov fenomen može da prethodi mesecima ili čak godinama ispoljavanju ostalih obeležja bolesti. Rejnoov fenomen je posledica morfoloških i funkcionalnih poremećaja na nivou mikrocirkulacije. Ove promene mogu da dovedu do razvoja ishemijskih ranica ili čak suve gangrene vrhova prstiju šaka ili stopala.

Sklerodermija

Pojam sklerodermija je nastao od dve grčke reči: skleros – tvrdo i derma – koža. Delovi tela na kojim se prvo javljaju sklerodermne promene su prsti šaka i lica. U zavisnosti od rasprostranjenosti sklerodermnih promena razlikujemo dva oblika bolesti:

1. *Ograničena sistemska skleroza* (sklerodermne promene su locirane distalno od laktova i kolena, a zahvataju i kožu lica i vrata)
2. *Difuzna sistemska skleroza* (sklerodermne promene pored distalnog dela ekstremiteta zahvataju i delove proksimalno u odnosu na laktove i kolena, i zahvataju trup – grudni koš i trbuh).

Difuzna sistemska skleroza se smatra težim oblikom bolesti, sa bržim i težim zahvatanjem unutrašnjih organa.

Oštećenje organa za varenje

Sistem za varenje je najčešće zahvaćeni organski sistem u sistemske sklerozi. Svi delovi digestivnog trakta, od usnog do analnog otvora, mogu da budu zahvaćeni. Promene koje se uočavaju u patogenezi oštećenja digestivnog trakta obuhvataju poremećaj autonomne inervacije, atrofiju glatkih mišićnih ćelija u mišićnom sloju (tunica muscularis) i fibrozu u zidu crevnog trakta. Zbog toga kod bolesnika sa sistemskom sklerozom mogu da se jave simptomi i znaci poremećaja peristaltike, kao i sekretorne i apsorpcione funkcije digestivnih organa.

Jednjak je zahvaćen kod 70-90% bolesnika sa sistemskom sklerozom. Bolesnici se najčešće žale na simptome otežanog gutanja (disfagija), u vidu zaostajanja zalogaja (naročito čvrstog i suvog) iza grudne kosti. Želudac je zahvaćen kod 30-40% bolesnika. Usled atrofije glatkih mišićnih ćelija i fibroze u zidu želuca javljaju se simptomi brze sitosti, nadutosti, podrigivanja, nekada i mučnine ili čak povraćanja nakon obroka. Prisustvo vaskularnih ektazija u sluznici želuca (GAVE) uzrok je povremenih krvarenja i neretko ozbiljne anemije kod bolesnika sa sistemskom sklerozom. **Tanko crevo** je često zahvaćeno. Atrofija glatkih mišićnih ćelija u zidu tankog creva uzrokuje poremećaj peristaltike, poremećaj sekrecije digestivnih enzima i poremećaj apsorpcije, što za posledicu ima učestale tečne stolice, progresivan gubitak u telesnoj težini. **Debelo crevo** je zahvaćeno kod više od 50% bolesnika sa sistemskom sklerozom. Usled poremećaja peristaltike ovog dela digestivnog trakta bolesnici se žale na ozbiljnu opstipaciju (zatvor). Bolesnici sa istovremenim zahvatanjem tankog i debelog creva žale se na zatvor koji se smenjuje prolivom. **Rektum** takođe može da bude zahvaćen u sistemske sklerozi. Usled atrofije glatkih mišićnih ćelija i fibroze analnog sfinktera neki bolesnici imaju inkontinenciju stolice, a u ređim slučajevima se javlja i prolaps anusa, koji mora da se hirurški leči.

Zahvatanje pluća

Dve osnovne kliničke manifestacije oštećenja pluća u sistemskoj sklerozi su intersitijumska bolest pluća i plućna arterijska hipertenzija. Taloženje vlakana vanćelijskog veziva u pluća, dovodi do povećane čvrstine i rigidnosti tkiva, te bolesnik mora da uloži više napora u širenju pluća tokom udaha. Bolesnici mogu da se žale na osećaj nedostatka vazduha pri naporu i suv nadražajni kašalj. Plućna hipertenzija, odnosno visok pritisak u plućnoj cirkulaciji posledica je kako oštećenja krvnih sudova, tako i tkiva pluća. Bolesnici sa plućnom hipertenzijom se takođe žale na osećaj nedostatka vazduha pri najmanjem naporu

Zahvatanje srca

Usled taloženja kolagena u srčani mišić javlja se smanjena kontraktilnost srca i nemogućnost dovoljnog širenja srčanih komora tokom faze punjenja srca. I jedno i drugo za posledicu ima srčanu slabost. Kod nekih bolesnika se javlja poremećaj ritma (aritmija).

Zahvatanje bubrega

Taloženje vlakana vanćelijskog veziva u bubrežno tkivo dovodi do postepenog popuštanja bubrežne funkcije (bubrežna insuficijencija), a kod nekih bolesnika u terminalnom stadijumu potrebna je i hemodijaliza.

Koštano-zglobni sistema

Mnogi bolesnici sa sistemskom sklerozom imaju bolove u zglobovima (artralgije), a neki i zapaljenje zglobova (artritis). Kod nekih bolesnika se javlja taloženje vlakana u mišiće (miopatija), a moguća je i pojava zapaljenja mišića (sklerodermatomiozitis)

KAKO SE DIJAGNOSTIKUJE SISTEMSKA SKLEROZA?

U dijagnostici i praćenju bolesnika sa sistemskom sklerozom pored dobro uzete anamneze, važne su i sledeće dijagnostičke metode:

- kapilaroskopija
- imunološke analize (za sistemsku sklerozu su specifična ukupna antinukleusna antitela – ANA, anticentromerna antitela (ACA) i antitela na topoizomerazu-1 (anti-Scl70)
- ispitivanje plućne funkcije sa difuzijskim kapacitetom (FVC, DLCO, DLCO/VA)
- visokorezolutivna kompjuterizovana tomografija (HRCT) pluća
- Doppler-ehokardiografija sa procenom pritiska u desnoj komori
- ispitivanje bubrežne funkcije (klirens kreatinin, 24h-proteinurija)

Minimalni kriterijumi za dijagnozu rane sistemske skleroze uključujuju postojanje

- a. Rejnoovog fenomena,
- b. dokaza o oštećenju mikrocirkulacije na kapilaroskopiji,
- c. prisustvo ukupnih ANA

KAKO SE LEČI SISTEMSKA SKLEROZA?

Terapija može da se podeli na simptomatsku i imunosupresivnu.

Simptomatska terapija se daje u cilju smanjenja tegoba bolesnika. U tu terapiju ubrajamo:

- popravljjanje cirkulacije (vazodilatatori, pentiksifilin, aspirin, ACE-inhibitori, utopljavanje, prestanak pušenja, izbegavanje izlaganja hladnoći)

- smanjenje digestivnih tegoba (akcenat na kašastoj i tečnijoj hrani, češći a manji obroci, lekovi za smanjenje kiselosti želudačnog soka, lekovi za ubrzanje peristaltike)

- lečenja poremećaj srčanog ritma (antiaritmici)

Imunosupresivna / imunomodulatorna terapija obuhvata:

a. citostatske imunosupresivne lekovi (metotreksat, ciklofosfamid, mikofenolat-mofetil, azatioprin)

b. biološke lekove (tocilizumab)

c. antifibrotičke lekove (nintedanib)

*Klinika za očne bolesti,
Vojnomedicinska akademija*

ULOGA OFTALMOLOGA U PRAĆENJU AKTIVNOSTI BOLESTI PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Katarina Katanić Pasovski

Zapaljenske bolesti oka često predstavljaju deo kliničke slike reumatskih bolesti. Pojava očnih oboljenja, sa druge strane, mogu prethoditi drugim manifestacijama reumatskih bolesti. Reč je o istom patogenetskom mehanizmu kao i kod reumatskih oboljenja. Reumatoidni artritis (RA) je hronična sistemska inflamatorna bolest koja prvenstveno zahvata zglobove. Takođe se primećuju ekstraartikularne manifestacije, posebno sa zahvatanjem oka. Kod pacijenata sa RA može se javiti nekoliko oblika očnih bolesti, a klinički tok očne bolesti može biti prilično promenljiv. Danas je moguće meriti oštećenja nastala u žutoj mrlji (parafovelanim i perifovealnim istanjenjem retinalnih vlakana). Takođe poslednjih godina sve više se shvata značaj evaluacije površinskog i dubokog kapilarnog pleksusa retine u reumatoidnom artritisu, OCT I OCTA predstavljaju odlične metode za bezbednu, pouzdanu i repetitivnu dijagnostiku i evaluaciju strukturalnih i funkcionalnih promena na mrežnjači kao i praćenja efekata terapije u reumatoidnom artritisu

Ključne reči: Reumatoidni artritis, optička koherentna tomografija i angiografija, retinopatija

Reference:

1. Ozek D, Onen M, Karaca EE, Omma A, Kemer OE, Coskun C. The optical coherence tomography angiography findings of rheumatoid arthritispaticients taking hydroxychloroquine. *Eur J Ophthalmol.* 2019;29(5):532–7.
2. Ahn SJ, Ryu SJ, Lim HW, Lee BR. Toxic effects of hydroxychloroquine on the choroid: evidence from multimodal imaging. *Retina.* 2019;39(5):1016–26.
3. Marmor MF, Hu J. Effect of disease stage on progression of hydroxychloroquine retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(9):1105–12
4. Žakhlaghi, Mohammad Reza et al. "Evaluation of optical coherence tomography angiography parameters in patients treated with Hydroxychloroquine." *BMC Ophthalmology* 21 (2021): n. pag.
5. Rashidifard C, Vercollone C, Martin S, Liu B, Brezinski ME. The application of optical coherence tomography in musculoskeletal disease. *Arthritis.* 2013;2013:563268.

Udruženje obolelih od reumatskih bolesti RS

ULOGA UDRUŽENJA PACIJENATA U KREIRANJU ZDRAVSTVENE POLITIKE

Mirjana Lapčević

Reumatske bolesti i bolesti mišićnog-koštanog sistema (RMD) pogađaju više od četvrtine Evropljana svih uzrasta i to su najčešći pojedinačni uzrok telesnog invaliditeta, a zbog dugotrajnih odsustvovanja sa radnog mesta plaćanja invalidskih naknada, one su prve među bolestima sa društvenim i ekonomskim posledicama. Ljudi sa RMD često imaju ozbiljna ograničenja u samostalnom funkcionisanju i suočavaju se sa diskriminacijom i stavovima koji ograničavaju njihovo potpuno učešće u društvenom životu. Vlada svake države trebalo da prepozna socijalno-ekonomski značaj RMD i da im da odgovarajući prioritet. (Briselska deklaracija). Udruženje obolelih od reumatskih bolesti RS (ORS) je član Evropske alijanse za borbu protiv reumatizma (EULAR), Svetske alijanse pacijenata (WPA), Globalne mreže za reumatoidni artritis (GRA), Evropske mreže nacionalnih asocijacija za fibromijalgiju (ENFA). EULAR u vidu tri koncentrična kruga obuhvata Evropska udruženja reumatologa, ostalih zdravstvenih profesionalaca i udruženja pacijenata. WPA je neprofitna krovna organizacija pacijenata i organizacija pacijenata širom sveta. Ona pruža platformu za osnaživanje i podizanje glasa pacijenata za pružanje i pristup sigurnoj, kvalitetnoj i pristupačnoj zdravstvenoj zaštiti (ZZ). WPA radi na tome da osigura da pacijenti imaju aktivnu ulogu u svim fazama ZZ koje uključuju planiranje, pružanje, praćenje, istraživanje i procenu zdravstvenih usluga. WPA zastupa pacijente iz svih svetskih regiona i iz svih područja bolesti. U Republici Srbiji „Inicijativa Snaga pacijentima“, po ugledu na WPA, je organizacija čiji su ciljevi i zadaci ojačavanje **trećeg stuba zdravstva** - zastupanje i promovisanje prava pacijenata i sprovođenje akcija u cilju unapređenja položaja, kvaliteta lečenja i dostupnosti informacija. Nacionalni seminari za zastupnike prava pacijenata u cilju postizanja pozitivnih promena u društvu okupljali su učesnike iz tri oblasti i to Državne institucije: Ministarstva zdravlja, IZJZ „Batut“, Ministarstva za rad i socijalnu politiku; Predstavnik udruženja pacijenata iz Srbije, goste iz inostranstva (Europacoloni) i Predstavnik iz oblasti medija i biznisa. U okviru skupova koje su organizovali uvek su promovisali jačanje „Trećeg stuba zdravstva“ kroz saradnju i partnerski odnos između udruženja bolesnika, udruženja zdravstvenih profesionalaca iz zdravstvenih institucija u cilju podizanja svesti kod građana (bolesnika) o njihovoj ulozi u lečenju i odlučivanju u procesima ZZ, prema preporukama EU. GRA osnovana je 2016. godine od strane udruženja pacijenata iz 18 država radi ostvarivanja zajedničkih ciljeva, razvijanja međunarodnih veza i identifikovanja problema, kako bi se poboljšao život ljudi sa reumatoidnim artritisom. Prvi korak u unapređenju ZZ je prevencija hroničnih poremećaja zdravlja. U istraživanju 1996. godine, od 10 ponuđenih životnih vrednosti građani na prvo mesto stavljaju zdravlje. Građani imaju pozitivan stav o zdravlju kao najvećoj ljudskoj vrednosti. Da li se tako i ponašaju? Na žalost, ne. Dok su zdravi, nemaju motiv za zdravlje (WHO), kada se razbole nemaju dobru adherencu u procesu lečenja. ORS edukuje članove o značaju prevencije hroničnih bolesti, pa i reumatskih, ranoj dijagnozi i savremenom lečenju u cilju poboljšanja kvaliteta života u vezi sa zdravljem i očuvanja mentalnog zdravlja obolelih. Kroz radionice samopomoći edukujemo ih da preuzmu odgovornost o svom lečenju i ravnopravno sa reumatologom donose odluke koje se tiču kvaliteta njihovog lečenja (T2T). ORS zajedno sa Udruženjem reumatologa Srbije (UReS) već 15. godina, a sa Republičkom stručnom komisijom za reumatologiju pri Ministarstvu Zdravlja RS od 2013. godine – od njenog

formiranja, kontinuirano radi na pridobijanju Vladinih institucija iz oblasti zdravstva za zajedničko kreiranje i unapređenje ZZ u RS.

LITERATURA:

1. Proširena verzija ovog izveštaja, uključujući spisak preporuka za sprovođenje, može se skinuti sa internet stranice EULAR www.eular.org
2. www.WorldPatientsAlliance.org
3. <https://globalranetwork.org/>
4. Konstantinović D, Žigić D. Multicentrična studija prevalencije faktora rizika i hroničnih oboljenja (MCS). *Opšta medicina* 1996; 2(2-3):83-127.
5. Do we reach target lipid levels in diabetic and non-diabetic patients with previous myocardial infarction?
6. "Priključiti se zadnji je voz - uoči rano"
7. Lapčević M. Vojinović J. Damjanov N. Šefik Bukilica M. Ilić T. Tomić Lučić A. Stamenković B. Ostojić P. Zlatkov Švenda M. Jeremić I. Erdeljan B. Zeković S. Kosanović M. *Acta rheumatologica Belgradensia*, vol. 48, supplement 1, 109 - 113, 2018
8. Quality of life estimation in patients suffering from chronic rheumatic diseases
9. Lapčević Mirjana, Prvanov Danka, Đorđević Snežana
10. *Opšta medicina*, vol. 16, iss. 3-4, pp. 113-123, 2010
11. Socioeconomic and therapy factor influence on self-reported fatigue, anxiety and depression in rheumatoid arthritis patients.
12. Lapčević M, et al. *Rev Bras Reumatol*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2017.02.004>
13. www.ors.rs

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

616-002.77

ACTA rheumatologica Belgradensia

God. 52. br. 1. (1971) - Beograd (Resavska 69):

Institut za reumatologiju, 1971- 252 strana - 29,5 cm

Štampa: Tiraž: 250 komada

Dizajn korica: Stevan Ćirović

Dva puta godišnje. Povremeno ima suplement

ISSN 0351-7217 = Acta rheumatologica Belgradensia

COBISS.SR-ID 4587522

Flazak[®]

deflazakort



AMICUS 
a Swiss BioPharma company

AMICUS 
a Swixx BioPharma company



XELJANZ[®]
[tofacitinib citrat]



▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti sažetak karakteristika leka.



Pfizer SRB d.o.o.
Trešnjinog cveta 1/VI, 11070 Novi Beograd
Tel. 011/ 3630 000 • Faks 011/ 3630 033

SAMO ZA STRUČNU JAVNOST • Datum izrade: april 2022. • PP-XEL-SRB-0004



Enbrel[®]
etanercept





 **Cosentyx**[®]
sekukinumab

Samo za stručnu javnost
COS_BA_No1_09.22.RS

 **NOVARTIS**

Predstavništvo Novartis Pharma Services Inc. Beograd
Omladinskih brigada 90a, 11070 Novi Beograd
tel. +381 11 2014000, fax +381 11 3112602



jednom
mesečno



Simponi[®]
golimumab

amo za stručnu javnost

re propisivanja MSD lekova, molimo Vas da proučite Sažetke karakteristika lekova.

IMPONI[®] (golimumab), rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu,
0 mg/0,5mL Broj i datum rešenja: 515-01-02395-16-001 od 26.01.2017.

atum revizije teksta Sažetka karakteristika leka: Januar, 2021.

ežim izdavanja leka: Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi,
uzetno lek se može izdavati i uz Rp, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti
aznačeno i overeno na poledini Rp.

S-GOL-00182



MSD

INVENTING FOR LIFE

MERCK SHARP & DOHME d.o.o.
Omladinskih brigada (Airport City) 90A/1400
Beograd-Novi Beograd, Srbija



ACTEMRA[®]
tocilizumab

MABTHERA[®]
— RITUXIMAB —

samo za stručnu javnost

M-RS-00001573



el pharma 
a PHOENIX company



RINVOQ[®]

upadacitinib

AstraZeneca 



taltz[®] ▼

(iksekizumab)

Za bolesnike s PsA i axSpA¹

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

1. Sažetak karakteristika leka Taltz, septembar 2021.

PP-IX-RS-0015 | AVGUST 2022 | SAMO ZA STRUČNU JAVNOST

Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brz otkrivanje novih bezbednostnih informacija.

Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo za ovaj lek.

Uputstva za prijavljivanje dostupna su na: <https://www.alims.gov.rs>

Eli Lilly (Suisse) S.A. Predstavništvo Beograd
Vladimira Popovića 38-40, 11070 Beograd, Srbija
Telefon: +381 11 655 0001
Fax: +381 11 712 0798

Lilly