

ACTA
RHEUMATOLOGICA
BELGRADENSIA
.....

Godište 43 * Saplement 1 * 2013
UDK 616-002.77 YU ISSN 0351-7217

POČASNI ODBOR KONGRESA

ministar zdravlja Republike Srbije
prof. dr Slavica Đukić Dejanović, predsednik

Članovi:

prof. dr Zoran Anđelković, prof. dr Momčilo Babić, prim. dr Milica Budimir,
prof. dr Marina Deljanin Ilić, prof. dr Lazar Ivković, prof. dr Milica Lazović,
prim. dr Đorđe Lukačević, prof. dr Dragan Mitrović, prof. dr Pavle Milenković,
prof. dr Vlastimir Mladenović, prof. dr Radmila Petrović, prof. dr Nada Pilipović,
prof. dr Milan Popović, prof. dr Periša Simonović, prof. dr Aleksandra Stanković,
prof. dr Radoje B. Čolović

ORGANIZACIONI ODBOR KONGRESA

prof. dr Nemanja Damjanov, predsednik
Klin. asist. dr Predrag Ostojić, generalni sekretar
dr Nikola Gavrilov, sekretar
Gordana Ristanović, tehnički sekretar

Članovi:

dr Snežana Jovanović, prim. dr Milijanka Lazarević, prim. dr Mirjana Lapčević,
prof. dr Igor Mitić, asist. dr Jovan Nedović, doc. dr Marija Radak Perović,
doc. dr Goran Radunović, dr Vesna Ristanović, prof. dr Dušan Stefanović
prim. dr sci. med. dr Gorana Sušić, n.sar., doc. Mirjana Šefik Bukilica,
prof. dr Jelena Vojinović

NAUČNI ODBOR KONGRESA

prof. dr Roksanda Stojanović, predsednik

Članovi:

prof. dr Branislav Bobić, prof. dr Nemanja Damjanov, prof. dr Aleksandar Dimić,
prof. dr Tatjana Ilić, Prim. dr Milijanka Lazarević, doc. dr Aleksandra Lučić Tomić
prof. dr Milan Petronijević, doc. dr Bojana Stamenković, prof. dr Dušan Stefanović,
dr sci.med. dr Ljudmila Stojanovic, viši n.sar, prof. dr Jelena Vojinović,
prof. dr Nada Vujasinović Stupar

**DOBRODOŠLI NA GODIŠNJI KONGRES
UDRUŽENJA REUMATOLOGA SRBIJE I UDRUŽENJA OBOLELIH
OD REUMATSKIH BOLESTI - KOPAONIK 2013. GODINE**

Poštovane kolegice i kolege,

Predsedništvo Udruženja reumatologa Srbije je, sledeći primer Evropske lige protiv reumatizma (EULAR) i želeći da dodatno doprinese uspešnom radu Udruženja obolelih od reumatskih bolesti Srbije (ORS), odlučilo ova dva udruženja zajednički održavaju svoje godišnje Kongrese. Ove 2013. godine, sa velikim zadovoljstvom vas dočekujemo na zajedničkom Godišnjem kongresu Udruženja reumatologa Srbije i Udruženja obolelih od reumatskih bolesti Srbije.

Ovogodišnji Kongres se održava na Kopaoniku, u hotelima MK Mountain Resort od 04 - 07, Septembra 2013. Na oko 1700 metara nadmorske visine, u izuzetnom okruženju prelepe planinske šume i vrhova Kopaonika, nadajući se dobrim vremenskim uslovima krajem leta, verujem da ćemo imati odlične uslove za rad i druženje.

Naučni odbor kongresa, na čelu sa prof. dr Roksandom Stojanović, potrudio se da osmisli zanimljiv program vrhunske naučne i stručne vrednosti. Niz izuzetnih predavača iz Srbije i inostranstva, dobro osmišljene teme plenarnih predavanja, radionica i prijavljeni originalni radovi, kao i prateći program kongresa doprineće odličnoj razmeni iskustava i sticanju savremenih znanja i stavova u oblasti reumatologije. Program namenjen obolelima od reumatskih bolesti će biti odlična prilika za sticanje novih znanja i još uspešniji rad njihovog Udruženja.

Trudili smo se da i ove godine pažljivo isplaniramo vreme za druženje i odmor i da time dodatno doprinesemo vašem uspešnom radu i ugodnom boravku.

Želim Vam prijatan boravak i uspešan rad.

Dobro došli!

Predsednik Udruženja reumatologa Srbije
Prof. dr Nemanja Damjanov



SADRŽAJ

PLENARNA PREDAVANJA

PL 01.

Branislava Glišić

KOMORBIDNA STANJA U REUMATSKIM BOLESTIMA.....	9
---	---

PL 05.

Francis Guillemain

DESCRIPTIVE EPIDEMIOLOGY OF MSK DISEASES: OVERVIEW AND DIFFICULTIES	15
--	----

PL 06.

Zoran Baščarević

HIRURŠKO LEČENJE ZGLOBOVA U REUMATSKIM BOLESTIMA.....	17
---	----

KLINIČKE RADIONICE

KLINIČKA RADIONICA 1.

Dušan Stefanović, Milan Petronijević, Gorica Ristić

ZAPALJENSKE MIOPATIJE.....	21
----------------------------	----

KLINIČKA RADIONICA 2.

Aleksandar Dimić, Sonja Stojanović, Bojana Stamenković

GLIKOKORTIKOIDIMA INDUKOVANA OSTEOPOROZA (GIOP)	27
---	----

KLINIČKA RADIONICA 3.

Roksanda Stojanović, Mirjana Zlatković Švenda, Fransis Guillemain

EPIDEMIOLOGIJA REUMATSKIH BOLESTI; Case-control studije.....	32
--	----

KLINIČKA RADIONICA 4.

Milijanka Lazarević, Nada Naumović, Tanja Janković

TERAPIJA BOLA U REUMATSKIM BOLESTIMA.....	43
---	----

Radna grupa Udruženja reumatologa Srbije

PREPORUKE UReS-a ZA LEČENJE REUMATOIDNOG ARTRITISA.....	53
---	----

Mirjana Lapčević

PODIZANJE SVESTI O ZNAČAJU REUMATSKIH BOLESTI I POTREBI ZA POBOLJŠANJEM ZDRAVSTVENE ZAŠTITE I KVALITETA ŽIVOTA OBOLELIH (ZAKLJUČCI PROMOCIJE BRISELSKE DEKLARACIJE)	55
---	----

KRATKI SADRŽAJI ORIGINALNIH RADOVA

REUMATOIDNI ARTRITIS I DRUGI ARTRITISI

US 01-US 05	61-65
P 01 – P 10	69-77

SISTEMSKE BOLESTI VEZIVNOG TKIVA

US 06-US 07	81-83
P11 – P 19	87-94

DEČJE REUMATSKE BOLESTI

US 08-US 10	97-99
P20	103

DEGENERATIVNE BOLESTI ZGLOBOVA I KIČMENOG STUBA

P21 – P 25	107-110
------------------	---------

METABOLIČKA OBOLJENJA KOSTIJU

US 11-US 12	113-114
P26 – P 29	117-120

DRUGE REUMATSKE BOLESTI- DIJAGNOSTIČKE METODE

US 13-US 15	123-125
P30 – P 31	129-130

IZ PROGRAMA UDRUŽENJA OBOLELIH OD REUMATSKIH BOLESTI

Dragica Šapić, Olivera Mladenov

ULOGA MEDICINSKE SESTRE U LEČENJU I OBUCI OBOLELIH OD REUMATSKIH BOLESTI LEČENIH BIOLOŠKIM LEKOVIMA	133
---	-----

**PLENARNA
PREDAVANJA**

PL 01.

Klinika za reumatologiju , Vojnomedicinska akademija, Beograd

KOMORBIDNA STANJA U REUMATSKIM BOLESTIMA

BRANISLAVA GLIŠIĆ

KRATAK SADRŽAJ: Kardiovaskularne bolesti, maligniteti i infekcije su tri glavna komorbidna stanja u reumatskim bolestima. Razlozi ubrzane ateroskleroze su višestruki. Tradicionalni faktori rizika su značajno češći kod bolesnika sa pojedinim reumatskim bolestima u odnosu na opštu populaciju. Kao faktori rizika bolesti navode se i hronična upala i pojedina autoantitela. Značajan faktor rizika su i neki lekovi. Kortikosteroidi mogu pogoršati tradicionalne faktore rizika. Lekovi koji modifikuju tok bolesti, uključujući i biološke lekove smanjuju rizik od kardiovaskularnih bolesti. Bolesnici sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva, naročito sa RA, SLE, SS i inflamatornim miopatijama, imaju veći rizik od razvoja maligniteta. Uzroci su hronična inflamacija, poremećaj imunog odgovora ali i neki spoljašnji faktori, kao što su pušenje i virusne infekcije. Značajan faktor rizika za razvoj maligniteta su imunosupresivni lekovi. Povećan rizik od infekcija je takođe uslovljen samim bolestima, drugim komorbidnim stanjima i imunosupresivnom terapijom. Pretpostavlja se da je prerano starenje imunog sistema razlog slabljenja odbrambenih sposobnosti organizma.

Ključne reči: reumatske bolesti, komorbidna stanja, a kardiovaskularne bolesti, malignitet, infekcije

Acta rheum Belgrad 2013; 43 (supl. 1): 9-14

Komorbidna stanja su česta kod bolesnika sa reumatskim bolestima i značajno utiču na morbiditet i mortalitet. Kada se govori o komorbidnim stanjima pre svega se misli na kardiovaskularne bolesti, malignitete i infekcije. Zbog prirode i terapije koja se primenjuje u njihovom lečenju posebna pažnja se poklanja komorbidnim stanjima u zapaljenskim reumatskim bolestima. Veća učestalost komorbidnih stanja u ovim bolestima se objašnjava hroničnom inflamacijom, poremećajima imunog sistema koji su u osnovi patogeneze bolesti i imunosupresijom koja je posledica primenjene terapije.

Kardiovaskularne bolesti

Pod kardiovaskularnim bolestima se podrazumevaju ishemijska bolest srca, ateroskleroza, periferna arterijska bolest, kongestivna srčana slabost i cerebrovaskularne bolesti. Velike epidemiološke studije su pokazale da su i kardiovaskularni rizici (tip 2 šećerne bolesti, hiperlipidemija i arterijska hipertenzija) (1). Prevremena koronarna bolest je glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta ovih bolesnika. Rizik je najizraženiji kod mlađjih bolesnika.. Sem tradicionalnih faktora rizika na ubranu aterogenezu utiču i faktori same bolesti. Posebnu grupu faktora rizika čine pojedine grupe lekova. Dokazi o povezanosti metaboličkog sindroma i inflamacije su uticali na zaključak da je metabolički sindrom uzrokovan hroničnom inflamacijom i da on dovodi do ubrzane ateroskleroze (2). Pretpostavljena veza metaboličkog sindroma i inflamacije je insulinska rezistencija(3). Insulinska rezistencija direktno korelira sa koncentracijama intreleukina 6, faktora nekroze tumora α , C reaktivnog proteina i brzinom sedimentacije eritrocita.

Kardiovaskularni komorbiditet je najprisutniji kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA) i sistemskim eritemskim lupusom (SLE). Bolesnici sa RA 30% do 60% češće imaju kardiovaskularne bolesti, posebno infarkt miokarda (4). Muškarci oboljevaju 2x češće. Prevalenca kardiovaskularnih bolesti je oko 9.3% i varira od zemlje do zemlje. U Južnoj Americi je oko 5%, a zemljama zapadne Evrope 10%. Prevalenca infarkta miokarda je 3.2% a cerebrovaskularnog infarkta 1.9%. Prevalenca tradicionalnih faktora rizika je 43% za pušenje, 33% za hipertenziju, 18% za gojaznost, 14% za hiperlipidemiju, 8% za dijabetes i 72% za fizičku aktivnost. Najzastupljeniji faktor rizika je pušenje. Postoje dokazi da je pušenje i nezavistan faktor rizika za pojavu samog RA. Prevalenca kardiovaskularnih bolesti je veća kod seropozitivnih bolesnika i kod bolesnika sa vanzglobnim manifestacijama. Utvrđeno je da su povišene koncentracije C reaktivnog proteina (CRP) prediktor budućeg razvoja kardiovaskularne bolesti. Sve ovo ukazuje na uticaj same bolesti na razvoj ateroskleroze. Rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti kod bolesnika sa RA povećavaju i nesteroidni antiinflamatorni lekovi, naročito COX 2 inhibitori i kortikosteroidi.

Lečenje sintetskim i biološkim lekovima koji menjaju tok bolesti smanjuje rizik od kardiovaskularnih bolesti (5). Kod adekvatno lečenih bolesnika ukupan mortalitet se smanjuje za 60% a od kardiovaskularnih bolesti za 70%.

Kardiovaskularni komorbiditet je značajno češće zastupljen i kod bolesnika sa SLE (6). Faktori rizika su takođe hronična inflamacija, trajanje bolesti i terapija sa kortikosteroidima. Hronična inflamacija između ostalog menja lipidni profil tako da dolazi do porasta LDL i VLDL holesterola dok se HDL holesterol smanjuje. Rizik od trombotičnih komplikacija je visok kod bolesnika sa antifosfolipidnim antitelima i lupus koagulantom.

Podaci o kardiovaskularnom komorbiditetu u drugim sistemskim bolestima su oskudni.

Osnovna terapija kod svih bolesnika sa zapaljenskim reumatskim bolestima su kortikosteroidi. Oni dovode do brojnih metaboličkih poremećaja (centralna gojaznost, intolerancija glukoze i poremećaj lipidnog profila) i pogoršavaju tradicionalne faktore rizika. Takođe je dokazano da doprinose endotelnoj disfunkciji. Doze manje od 10 mg prednizona dnevno su relativno bezbedne.

Za prevenciju ubrzane ateroskleroze neophodna je adekvatna kontrola aktivnosti bolesti (7). Statini, ACE-inhibitori i/ili blokatori angiotenzina su lekovi izbora u terapiji kardiovaskularnih bolesti u zapaljenskim reumatičnim bolestima zbog njihovog potencijalnog antizapaljenskog dejstva. Kortikosteroide treba primenjivati u najmanjim efikasnim dozama. Prestanak pušenja se podrazumeva.

Maligniteti

Maligne bolesti su veoma značajna komorbidna stanja u reumatskim bolestima. Povećan rizik je posledica autoimunosti ili lekova koji se koriste u terapiji. Uvek treba imati na umu da reumatske manifestacije mogu biti deo paraneoplastičkog sindroma.

Rizik od pojave maligniteta je najbolje izučen u RA (8). Kod muškaraca je povećan rizik od pojave karcinoma pluća, jetre i ezofagusa. Rizik od pojave karcinoma pluća je veći za 43% u odnosu na opštu populaciju. Reumatoidni artritis je faktor rizika za pojavu limfoma. Limfom velikih B ćelija čini 2/3 svih limfoma kod bolesnika sa RA. Limfom se javlja kod bolesnika sa stalnom aktivnim artritisom, sa vanzglobnim manifestacijama i sekundarnim Sjögrenovim sindromom. U eri biološke terapije neki slučajevi T limfoma su direktno dovedeni u vezu sa primenom blokatora TNF- α . Kod bolesnika sa stalnom hipergamaglobulinemijom šansa da dođe do razvoja mijeloma je 17% veća šansa. Pojava melanoma i nemalonomskih karcinoma kože se takođe dovodi u vezu sa blokatorima TNF- α .

Rizik od pojave kolorektalnog karcinoma i karcinoma prostate je smanjen a moguće objašnjenje je da NSAIL koje ovi bolesnici uzimaju kroz duži vremenski period imaju protektivnu ulogu (9).

SLE je bolest kod koje je kao i kod RA rizik od pojave maligniteta značajno veći u odnosu na opštu populaciju (10). Specifično je povećan rizik od limfoma, naročito difuznog limfoma velikih B ćelija. Objašnjenje se nalazi u hiperaktivnost B limfocita. Prediktori pojave limfoma su dugotrajna bolest, stalna aktivnost i zahvatanje visceralnih organa. Veća učestalost karcinoma grlića materice se uobičajeno dovodi u vezu sa imunosupresivnom terapijom. Česta pojava u ranoj fazi bolesti ukazuje i na druge faktore rizika. Jedno od mogućih objašnjenja je da poremećaj imunog sistema slabi odbranu od humanog papiloma virusa koji je uzrok ovog karcinoma. Bez obzira na ovu činjenicu nisu date posebne preporuke za vakcinaciju. Povećan je i rizik od endometrijalnog karcinoma, karcinoma dojke, štitaste žlezde i pluća. Jedan od mogućih uzroka nekih od navedenih karcinoma je hiperestrogenemija kod bolesnica sa SLE. Leukopenija kod bolesnika sa SLE je nezavisno od imunosupresivne terapije faktor rizika za razvoj leukemije.

Primarni Sjögrenovom sindrom karakteriše hiperaktivnost B limfocita i rizik od pojave limfoma u ovoj bolesti je 5–10%. Kumulativna incidenca je oko 18%. Prevremani mortalitet kod ovih bolesnika je u vezi sa non-Hodgkinovim limfomom. U većini slučajeva se radi o MALT limfomu ili limfomu velikih B limfocita. Prediktori mogućeg razvoja limfoma su hipokomplementemija, monoklonska gamopatija, hronično uvećanje pljuvačnih žlezda i kožni vaskulitis. Nalaz strukture slične germinativnom centru u pljuvačnoj žlezdi sa velikom verovatnoćom ukazuje na budući razvoj limfoma (11). Kod bolesnika sa MALT limfomom kao mogući uzrok se navodi infekcija sa *Helicobacter pylori*. Učestalost drugih maligniteta nije veća u odnosu na opštu populaciju.

Kod bolesnika sa sistemskom sklerozom nešto je veća učestalost karcinoma pluća, farinksa, karcinoma jednjaka i limfoma (12). Pojava karcinoma jednjaka se može objasniti povećanom učestalošću Barettovog ezofagitisa. Oraničene forme bolesti nisu povezane sa povećanim rizikom od maligniteta.

Dermatomiozitis, manje polimiozitis, je često udružen sa malignitetima (57-59) Najčešće su to karcinom grlića materice, pluća, ovarijuma, pankreasa, mokraćne bešike i želuca. Nalaz miozitis specifičnih antigena kod nekih karcinoma ukazuje na isti mehanizam nastanka.

Vaskulitisi kao i dermatomiozitis mogu biti paraneoplastična manifestacija maligniteta. Dokazan je povećan rizik od pojave ne-melanomskih karcinoma koža. Kod bolesnika sa arteritisom džinovskih ćelija nije dokazana povećana učestalost karcinoma (13).

Kod bolesnika sa spondiloartritisima nije utvrđen povećan rizik od pojave maligniteta (14).

Infekcije

Infekcije su glavni uzrok mortaliteta kod bolesnika sa SLE (15,16). Oko 25% smrtnih slučajeva uzrokovano je infekcijom. U prvih pet godina glavni uzroci smrti su sama bolest i infekcije. U kasnijim fazama to su kardiovaskularne komplikacije. Infekcije su razlog 14-50% hospitalizacija. Povećan rizik imaju bolesnici sa težim oblicima bolesti koji su na kontinuiranim dozama kortikosteroida i imunosupresivnoj terapiji. Češće su bakterijske infekcije.

Učestalost tuberkuloze kod bolesnika sa SLE u endemskim krajevima je oko 5%. Najvažiniji faktor rizika je terapija kortikosteroidima. Preporuke su da se sprovodi profilaksa ako se umerene doze KS primenjuju duže od 2 sedmice.

Pneumocystis carinii je uzrok pneumonije kod 2% bolesnika. Nema randomizovanih, kontrolisanih studija koje bi poduprle stav da se sprovodi rutinska profilaksa.

Najčešća virusna infekcija je herpes zooster. Obično se javlja posle 5 godina trajanja bolesti i u remisiji. Preporučuje se vakcinacija osoba starijih od 60 godina, 2-4 nedelje pre primene imunosupresivne terapije.

Druga po učestalosti virusna infekcija je infekcija papilomavirusom. Nema preporuka o vakcinaciji.

Oko 90% bolesnika sa SLE je seropozitivno na citomegalovirus. Seropozitivnost je visoka i u opštoj populaciji. Bolest je veoma retka ali veoma često ima smrtni ishod.

Radi prevencije infekcija kod bolesnika sa SLE predlaže se vakcinacija protiv gripa i pneumokoka, skrining na tuberkulozu pre započinjanja imunosupresivne terapije, testiranje na hepatotropne viruse, kod rizičnih grupa testiranje na HIV. Terapiju infekcije treba započeti odmah. Odlaganje duže od 24 sata povećava mortalitet.

Kao kod bolesnika sa SLE i kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom je povećan rizik od infekcija (17). Rizik je dvostruko veći u odnosu na opštu populaciju. Infekcijama su naročito podložne starije osobe, bolesnici sa već lečenim infekcijama, bolesnici koji kontinuirano koriste kortikosteroide, koji imaju leukopeniju i vanzglobne manifestacije bolesti. Razlozi leže u samoj bolesti, komorbidnim stanjima i terapiji. Prerano starenje imunog sistema doprinosi većoj učestalosti infekcija. Kontinuirana primena kortikostroida rizik od infekcija povećava četiri puta.

Posebnu pažnju kod bolesnika sa zapaljenskim reumatskim bolestima treba obratiti na moguću reaktivaciju virusa hepatitisa B (HBV). Glavni faktor rizika su lekovi koji imaju imunosupresivno dejstvo. Reaktivacija se obično dešava u prvih 15-60 dana lečenja, mada su opisani slučajevi i kod hronične primene. Svi opisani slučajevi reaktivacije su se desili kod bolesnika koji su bili HbsAg pozitivni. Reaktivacija je često klinički nema a ispoljava se porastom ALT i HBV DNA. Skrining na hepatotropne viruse treba obaviti kod svih bolesnika kod kojih se planira imunosupresivna terapija. Rizik od reaktivacije je mali ako su doze prednizona manje od 7.5 mg/d i ako se kombinuju sa antimalarikom i sulfasalazinom. Za sve ostale lekove treba obaviti skrining. Kod bolesnika koji su HbsAg pozitivni pre imunosupresivne treba započeti profilaksu reaktivacije virusa. Kod HbsAg negativnih i/ili HBc pozitivnih bolesnika profilaksa nije obavezna i odluka se donosi individualno.

ZAKLJUČAK

Komorbidna stanja su značajno češća kod bolesnika sa zapaljenskim reumatskim bolestima u odnosu na opštu populaciju. Najveći značaj imaju kardiovaskularne bolesti, maligniteti i infekcije. Uzroci su faktori same bolesti, tradicionalni faktori rizika za pojedine bolesti i lekovi koji imaju imunosupresivni efekat. Smanjena učestalost nekih maligniteta se objašnjava hroničnom upotrebom nesteroidnih antireumatika. Najbolja prevencija komorbidnih stanja je adekvatna kontrola aktivnosti reumatske bolesti.

LITERATURA

1. Onat A, Direskeneli H. Excess cardiovascular risk in inflammatory rheumatic diseases: pathophysiology and targeted therapy. *Curr Pharm Des.* 2012;18(11):1465-77.
2. Parker B, Bruce IN. The metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36:81–97.
3. N. Pamuk, E. Unlu, and N. Cakir, “Role of insulin resistance in increased frequency of atherosclerosis detected by carotid ultrasonography in rheumatoid arthritis,” *Journal of Rheumatology* 2006; 33(12): 2447–52.
4. Kaplan MJ: Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006, 18:289-97.
5. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, Geborek P: Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005, 32:1213-18
6. Petri MA, Kiani AN, Post W, et al. Lupus Atherosclerosis Prevention Study (LAPS). *Ann Rheum Dis* 2011;70:760–5.
7. M J L Peters, D P M Symmons, D McCarey, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis *Ann Rheum Dis* 2010;69:325-31
8. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R45.
9. Berkel H, Holcombe RF, Middlebrooks M, Kannan K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and colorectal cancer. *Epidemiol Rev* 1996;18:205–17.
10. Gayed M, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A, Gordon C. Lupus and cancer. *Lupus* 2009; 18(6): 479-85.
11. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren’s syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1363–8.
12. Derk CT, Rasheed M, Artlett CM, Jimenez SA. A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006;33:1113–6.
13. Kermani TA, Schäfer VS, Crowson CS, et al. Malignancy risk in patients with giant cell arteritis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res* 2010;62:149–54.
14. Feltelius N, Ekblom A, Blomqvist P. Cancer incidence among patients with ankylosing spondylitis in Sweden 1965-95: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1185–8
15. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jan;52(1):53-61.
16. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus: Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period. A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003, 82:299-308.
17. Lertchaisataporn K, Kasitanon N, Wangkaew S, et al. An evaluation of the association of leukopenia and severe infection in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol.* 2013 ;19(3):115-20.

S U M M A R Y

Clinic of Rheumatology, Military Medical Academy, Belgrade

COMORBIDITY IN RHEUMATIC DISEASES

BRANISLAVA GLISIC

Cardiovascular diseases, malignancy and infections are three of the main comorbidities in inflammatory rheumatic diseases. The reason for accelerated atherosclerosis is likely to be multifactorial. Traditional risk factors are more prevalent in some of these patient groups compared with the general population. However, these factors do not fully explain that enhanced risk. Chronic inflammation associated with these disorders as well as some specific autoantibodies have been shown to contribute to this increased risk although their role remains controversial. The role of therapies is unclear and while steroids may exacerbate metabolic risk factors, the anti-inflammatory effects of traditional and more novel biological therapies may reduce overall cardiovascular risk in these populations. Patients with systemic autoimmune rheumatic diseases, particularly RA, SLE, SS and idiopathic inflammatory myopathies, are at increased risk of developing malignancies. This risk is related to the pathobiology of the underlying rheumatic disease including the inflammatory burden, immunological defects, and personal and environmental exposure such as smoking and some viral infections. Immunosuppressive therapies are also associated with an increased risk of cancer in these conditions. The elevated susceptibility to infections can be explained by the pathobiology of the disease itself, the impact of chronic comorbid conditions, as well as sequelae of immunosuppressive treatment. It has been suggested that premature ageing of the immune system contributes to weakened protection against infectious organisms.

Key words: rheumatic diseases, comorbidities, cardiovascular diseases, malignancy, infections

PL 03.

University of Lorraine, APEMAC EA 4360, Nancy, France

DESCRIPTIVE EPIDEMIOLOGY OF MSK DISEASES: OVERVIEW AND DIFFICULTIES

FRANCIS GUILLEMIN

Producing descriptive epidemiology data is essential to understand the burden of musculo-skeletal (MSK) diseases and their dynamic in the population. No matter how simple such indicators may look, the correct collection of data and the appropriate interpretation of the results face several challenges:

- *distinguishing indicators*; prevalence provide information on the global burden of MSK diseases, while incidence rate reflect the dynamic of the disease when information are repeatedly available over time.
- *facing the costs of obtaining data*; despite looking simple in results produced, quality demand and precision requirement has an important cost.
- *using appropriate definition of MSK disease* is essential to make results and comparison possible between studies or countries.
- *identifying optimal sources of data*; among many systems of data collection, some are particularly relevant to provide accurate identification of cases among a representative sample of the population.
- *choosing among many survey methods*; sampling, preferably at random, is essential to try to obtain a truly representative sample of the population being investigated.
- *dealing with precision of estimates*; relying on sample size determination, the precision of estimates should be conditioned by the goal of the study, and will have to be contained in cost limitations
- *standardising results*; providing results comparable across different studies, settings, country or time period, is essential to better integrate various study results.

This presentation will report on the epidemiology of some MSK diseases and describe the underlying methodological difficulties to overcome so as to make descriptive indicators reliable and interpretable.

Guillemin F. Describing the epidemiology of rheumatic diseases: methodological aspects. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24:187-192.

Acta rheum Belgrad 2013; 43 (supl. 1): 15

PL 05.

*Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Institut za ortopedskohirurške bolesti "Banjica", Beograd*

HIRURŠKO LEČENJE ZGLOBOVA U REUMATSKIM BOLESTIMA**ZORAN BAŠČAREVIĆ**

Pacijenti koji boluju od reumatskih bolesti veoma rano bivaju izloženi opsežnim degenerativnim zglobnim promenama sa velikim oštećenjem funkcije. Uzroci takvog stanja, pored prirode same bolesti, veoma često nalaze se i u lekovima koje uzimaju (kortikosteroidi, citostatici...). Bol, kao osnovni simptom ovih bolesti, uvek je praćen velikim smanjenjem funkcije usled gubitka obima pokreta, što veoma brzo, često već u ranoj mladosti, dovodi do značajnog ograničenja svakodnevnih životnih aktivnosti.

Koncept operativnog lečenja u prošlosti bio je zasnovan na brojnim "biološkim" procedurama, kojima su deformiteti korigovani, a degenerativni artikularni supstrat rešavan uklanjanjem sinovije i takozvanim "interpozicionim artoplastikama". Usled straha od relativne kratkotrajnosti, veštački zglobovi razmatrani su tek posle ponavljanog neuspeha takvog lečenja.

Pa ipak, veštački zglobovi više od šest decenija predstavljaju najbolje rešenje za bolna degenerativna stanja i vraćaju pacijente normalnom životu.

Hirurgija veštačkih zglobova, posebno kuka i kolena, napredovala je, uz mnogo osporavanja i kontroverzi, do modernih endoprotetskih sistema. Počelo se od parcijalnih implantata, kojima se menjao samo jedan deo zgloba, da bi se stiglo do totalnih endoprotetskih sistema kojima se mogu zameniti čitavi zglobovi, pa i telesni segmenti.

Sa protokom vremena pojavio se novi problem u artroplastičnoj hirurgiji – trajnost implantata. Suočen sa surovom realnošću relativno brze propasti brojnih endoprotetskih koncepata, početni entuzijazam značajno je umanjen.

Međutim, usavršavanje hirurških postupaka pratila je nauka o biomaterijalima. Krajem XX veka postala je dominantna, potisnivši hiruršku tehniku u drugi plan. Uspeh nije izostao, tako da se trajnost veštačkih zglobova danas meri decenijama.

Pojava „mini invazivnih“ (MIS) operativnih postupaka na početku XXI veka, vratila je rasprave o hirurškoj veštini u ortopedske krugove. Ipak, endoprotetski materijali ostaju glavna tema ispitivanja u aloplastici i bazičnih istraživanja u ortopediji.

Pored dugotrajnosti, brzina rehabilitacije i vraćanje normalnom životu posle operacije glavni je razlog globalne popularnosti artroplastičnih procedura.

Namera ove prezentacije je da se reumatoidni artritis sagleda sa ortopedskog aspekta da se iznesu moderni stavovi o operativnom lečenju. Biće prikazane brojne artroplastične procedure na velikim i malim zglobovima oštećenim reumatizmom. Sve operativne procedure urađene su na Institutu za ortopedsko-hirurške bolesti "Banjica" u Beogradu.

Ključne reči: reumatoidni artritis, totalna artroplastika

Acta rheum Belgrad 2013; 43 (supl. 1): 17

KLINIČKE RADIONICE

KLINIČKA RADIONICA 1.

Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju VMA, Beograd

ZAPALJENSKE MIOPATIJE

DUŠAN STEFANOVIĆ, GORICA RISTIĆ, MILAN PETRONIJEVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: Dermatomiozitis (DM) i polimiozitis (PM) su idiopatske autoimunske inflamatorne miopatije. S obzirom na različite kliničke i imunoserološke odlike koje zavise od imunogenetskog i fenotipskog profila pacijenta, kao i od različitih puteva imunopatogeneze, još od originalnih klasifikacionih kriterijuma Bohan-a i Peter-a iz 1975. godine pojavilo se više pokušaja klasifikacija miozitisa koje se baziraju na histološkim ili kliničkim odlikama bolesti. Bez obzira na navedene razlike, DM i PM su multisistemske bolesti sa dominantnom patologijom poprečno-prugastih mišića, uz prisustvo kožnih promena, zahvata pluća, jednjaka, zglobova i srca, prisustvo malignih bolesti. Dijagnoza DM i PM je pre svega klinička, potvrđena povišenim aktivnošću miotropnih enzima, elektromiografskim rezultatima, biopsijama mišića i kože i ponekad prisustvom autoantitela. Osnov terapije miozitisa i dalje predstavljaju kortikosteroidi uz imunomodulatornu terapiju Azatioprinom ili Metotreksatom. Razvojem biološke terapije, pojavljuju se izvesne perspektive u lečenju refraktarnih oblika PM i DM Rituksimabom i Abataceptom.

Ključne reči: polimiozitis, dermatomiozitis

Miozitis su idiopatske autoimunske zapaljenske miopatije pod kojima se obično podrazumevaju tipični (možda kolokvijalni) i uobičajeni nazivi polimiozitis i dermatomiozitis. Njihove kliničke i imunoserološke odlike široko variraju u zavisnosti od imunogenetskog i fenotipskog profila pacijenta (1). Po svojim etiopatogenetskim, kliničkim i terapijskim karakteristikama su autoimunske sistemske bolesti vezivnog tkiva sa dominantnom kliničkom i serološkom slikom oboljenja poprečno-prugastih mišića. Ova dva oboljenja imaju prevalencu oko 1:100 000, najčešće se ispoljavaju između 40-te i 50-te godine života a osobe ženskog pola dva puta češće oboljevaju (1).

Prvi klasifikacioni kriterijumi potiču od Bohan-a i Peter-a iz 1975. godine, prema kojima polimiozitis i dermatomiozitis karakterišu simetrična proksimalna mišićna slabost, povišena aktivnost mišićnih enzima, miopatske promene na elektromiografiji (EMG) i karakteristične promene na biopsiji mišića uz kožne promene u dermatomiozitisu (2). Brojne kritike i analize ovih dosta uopštenih kriterijuma pokazale su njihovu nisku senzitivnost i specifičnost. Tako je retrospektivna analiza van der Meulen-a i saradnika iz 2003. godine, kod pacijenata koji su ranije dijagnostikovani kao polimiozitis i dermatomiozitis prema ovim kriterijumima, pokazala da tokom godina, 35 % pacijenata zadržava dijagnozu dermatomiozitisa, 44% dijagnozu polimiozitisa, a najmanje 30 % zapravo ima dijagnozu druge sistemske ili nesistemske bolesti sa kliničkom slikom ovih oboljenja (3). Od tada se pojavilo više pokušaja klasifikacija miozitisa. Prema Troyanov-u i saradnicima mogu se podeliti na pravi polimiozitis, pravi dermatomiozitis, *overlap* miozitis i miozitis udružen sa malignim oboljenjem (4). Hoogendijk i saradnici razlikuju definitivni polimiozitis, verovatni polimiozitis, definitivni dermatomiozitis, verovatni dermatomiozitis, *Inclusion body myositis*, amiopatski dermatomiozitis (dermatomiozitis *sine* miozitis), mogući dermatomiozitis *sine* dermatitis, nespecifični miozitis i imunski medirana nekrotizujuća miopatija (5).

Bez obzira na zajedničke karakteristike polimiozitisa i dermatomiozitisa (sistemska zapaljenje, autoimunost i dominantna patologija mišića) i razlike uslovljene kožnim manifestacijama i čestom

udruženošću sa malignim oboljenjima u dermatomiozitisu, između ova dva oboljenja postoje velike razlike i u patogenezi (6). U osnovi dermatomiozitisa je humoralno medirana vaskulopatija - deponovanje imunskih kompleksa u krvnim sudovima i komplementom medirana autoimunost. U dermatomiozitisu infiltrati inflamacijskih ćelija su lokalizovani u perifascikularnim regionima oko krvnih sudova, C5b-9 kompleksi se detektuju u krvnim sudovima i pre ćelijske infiltracije, inflamacijske ćelije su B limfociti i plazmocitoidne dendritične CD4+ćelije, uvek postoji perifascikularna atrofija i fibroza, a izmenjena mišićna vlakna se grupišu u jednom delu fascikla usled mikroinfarkta zbog disfunkcije krvnih sudova. U osnovi polimiozitisa je autoimunost posredovana T-ćelijama. U polimiozitisu infiltrati inflamacijskih ćelija su unutar mišićnih vlakana, izmenjena mišićna vlakna su raspršena u celom fasciklu. Nema znakova vaskulopatije i deponovanja imunskih kompleksa, povećan je broj CD8+ T ćelija u mišićnim vlaknima.

Kliničkom slikom zapaljenskih miopatija dominira mišićna slabost kao glavni klinički znak koja se ispoljava postepeno tokom nekoliko meseci, ima proksimalnu i simetričnu distribuciju, a ukoliko je prisutna, distalna mišićna slabost je blaga i ne izaziva funkcionalna oštećenja. Mialgije i palpatorna bolna osetljivost mišića se ispoljavaju kod 25-50% i manjeg su intenziteta nego u reumatičnoj polimilagiji i fibromialgiji (7). Mišićna atrofija se viđa u dugotrajnoj bolesti.

Tipične kožne promene u dermatomiozitisu su Gottron-ove mrlje – eritematozni, simetrični plakovi iznad MCP i IP zglobova, heliotropni raš, znak marame ili V znak – difuzne eritematozne lezije na grudima ili ramenima, eritrodermija — eritem koji se javlja na drugim delovima kože (lice i čelo), periungvalne promene, ruke mehničara – hrapavljenje i pucanje kože na lateralnim stranama prstiju (tipične za anti-sintetaza sindrom), psorijaziformne promene poglavine, kalcinoza kože, ihtioza, panikulitis, *lichen planus*, atrofični ožiljci, hiperkeratoza... (8).

Od vanmišićnih manifestacija bolesti, najveći značaj imaju manifestacije od strane respiratornog sistema koja su zastupljene kod oko 10% pacijenata sa polimiozitisom i dermatomiozitisom (9). Respiratorna simptomatologija zapaljenskih miopatija je najčešće posledica intersticijalne bolesti pluća ili mišićne slabosti dijafragme i respiratornih mišića. Intersticijalna bolest pluća različitog oblika i intenziteta se može ustanoviti kod 40 % pacijenata CT pregledom grudnog koša i ima podjednaku učestalost u polimiozitisu i dermatomiozitisu, sa lošijom prognozom u dermatomiozitisu. Intersticijalna bolest pluća je češća kod bolesnika sa nižim vrednostima miotropnih enzima i može da predstavlja prvu manifestaciju bolesti. Oblici intersticijalne bolesti pluća su: nespecifični intersticijalni pneumonitis (najčešći), intersticijalna pneumonija, obliterationni bronhiolitis (ima najbolju prognozu), ćelijska intersticijalna pneumonija i difizno oštećenje alveola (drugo po učestalosti sa najlošijom prognozom). Kliničke manifestacije intersticijske bolesti pluća su dispneja, suv kašalj, auskultatorni pukoti, karakteristične promene na radiografiji i CT pregledu grudnog koša, funkcionalnim testovima i bronhoskopiji sa brohno-alveolarnom lavažom. Petogodišnje preživljavanje je intersticijalne bolesti pluća je 60%, a prosečno 31 mesec (9). Ezofagealna i miokardna bolest su ređe zastupljene. Slabost mišića gornje trećine ezofagusa može izazvati disfagiju, nazalnu regurgitaciju i/ili aspiraciju sa aspiracionom pneumonijom, a zahvat srčanog mišića koji bi izazvao srčanu slabost nije uobičajen (1). Pored toga, česte su opšte manifestacije, febrilnost, gubitak težine, Raynaud fenomen, neerozivni poliartritis.

Maligna oboljenja su češća u dermatomiozitisu, mada je 1916. godine prvi put opisan slučaj karcinoma želuca u polimiozitisu. Rizik od malignih bolesti je kod dijagnoze dermatomiozitisa 5-7 puta veći nego u opštoj populaciji, a kod dijagnoze polimiozitisa 1,7-1,8 puta (10). Faktori rizika za maligna oboljenja su dermatomiozitis, ženski pol, veće oštećenje kapilara na biopsiji mišića, nekroza kože, leukocitoklazijski vaskulitis i starija životna dob. Najčešći su adenokarcinomi cerviksa, pluća, ovarijuma, pankreasa, želuca.

Tipične laboratorijske analize u miozitisima su povišeni parametri akutne faze zapaljenja i povišena aktivnost miotropnih enzima u serumu (CK, LDH, aldolaza, AST i ALT). Najznačajniji mi-

otrojni enzim (CK) može biti normalan kod 5% bolesnika, inače je porast aktivnosti ovog enzima višestruko iznad gornje granice. Vrednosti CK i intenzitet mišićne slabosti najčešće koreliraju, a ta korelacija je izraženija u polimiozitisu. Odsustvo korelacije kod uznapredovale bolesti je obično povezano sa značajnim gubitkom mišićne mase (1).

Od imunoseroloških analiza u zapaljenskim miopatijama, antinukleusna antitela (ANA) su pozitivna kod 80% bolesnika pri čemu je bitna diferencijacija ANA zbog miozitisa u *overlap* sindromima. Miozitis specifična antitela (prema RNA sintetazama, RNP, citoplazmatskim proteinima) se viđaju kod oko 30% bolesnika sa zapaljenskim miopatijama: antitela prema aminoacil-tRNA sintetazama u anti-sintetaza sindromima, anti-SRP antitela (*signal recognition particle*) isključivo u polimiozitisu agresivnog toka rezistentnom na terapiju, anti Mi-2 antitela – prema nuklearnoj helikazi, auto hPMS-1 antitela (DNA *mismatch repair* enzim), anti-Ku i anti-PM-Scl antitela - u miozitisima u okviru *overlap* sindroma (11).

Elektromiografski rezultat je posledica povećane iritabilnosti membrane mišićnih vlakana i u njemu su tipični povećana inserciona aktivnost, spontane fibrilacije, repetitivna pražnjenja i kratkotrajni polifazni motorni potencijali niskih amplituda. Normalan EMG može da ima oko 10% bolesnika. Najvažnija uloga EMG kao dijagnostičke metode je diferencijacija miopatskih od neuropatskih oboljenja (12).

Biopsija mišića kao definitivna potvrda miozitisa se radi na proksimalnoj muskulaturi, slabom mišiću koji nije atrofičan, na kome nije prethodno rađen EMG i pre početka kortikosteroidne terapije (13).

MR spektroskopija je metoda koja poslednjih godina dobija veliki značaj u dijagnostici miozitisa. Ova metoda daje uvid u metabolizam mišića mereći odnos mišićnog fosfora u fosfokreatinu i neorganskog fosfora. Taj odnos je snižen u zahvaćenim mišićima i softverskim programima može da se vizualizuje. MR spektroskopija ima poseban značaj u amiotopatskom miozitisu (14).

Anti-sintetaza sindrom je poseban klinički entitet kod oko 30% bolesnika sa polimiozitisom ili dermatomiozitisom. Sindrom karakteriše akutni početak bolesti sa konstitucionalnim simptomima, Raynaud fenomenom, artritisom, intersticijalnom bolesti pluća i "rukama mehaničara". Serološki se dokazuju antitela prema aminoacil-tRNA sintetazama. Anti-Jo-1 antitela (prema histidil-tRNA sintetazi) su u značajnoj korelaciji sa čestom i teškom intersticijalnom bolesti pluća, Raynaud fenomenom, artritisom. Pored njih mogu se identifikovati i druga antitela prema aminoacil-tRNA sintetazama: anti EJ, Anti PL-7, Anti PL-12, Anti KS, i Anti-Zo antitela (15).

Amiotopatski dermatomiozitis (*dermatomyositis sine myositis*) imaju bolesnici sa tipičnim kožnim promenama za dermatomiozitis bez ispoljavanja miopatije. Većina ovih pacijenata vremenom razvija simptome pravog miozitisa. Bolest često karakterišu antitela prema proteinu CADM-140 (16).

Inclusion body myositis je poseban klinički entitet koji se karakteriše češćim ispoljavanjem kod osoba muškog pola i starije životne dobi, postepenim početkom bolesti, sporom progresijom, čestim zahvatom distalne muskulature na ekstremitetima, nižim vrednostima povećane aktivnosti CK, mešovitim miopatskim i neuropatskim izmenjenim EMG rezultatom, tipičnim histološkim promenama biopsije mišića (nazupčenim vakuolama i inkluzionim telašcima) i slabijim odgovorom na terapiju (17).

Diferencijalna dijagnoza miozitisa obuhvata hipotireoidizam, lekovima izazvane miopatije (kortikosteroidi, statini, antimalarici, antipsihotici, kolhicin), HIV infekciju, amiotrofičnu lateralnu sklerozu, Mijasteniju gravis, mišićne distrofije, miotonične distrofije i urođene metaboličke miopatije.

Petogodišnje preživljavanje bolesnika sa zapaljenih miopatija je prema različitim studijama iznosilo 52-65 % u periodu 1971-1985 pre uvođenja imunosupresivne terapije, a 75-95 % u periodu 2001-2006 (1). Najčešći uzroci smrti u zapaljenskim miopatijama su maligna bolest, infekcije i respiratorna insuficijencija. Prediktori loše prognoze su odložen početak lečenja (> 6 meseci), izražena mišićna slabost, disfagija, slabost respiratornih mišića, intersticijalna bolest pluća, maligna bolest,

zahvat srca, godine života, dok pol, kožne promene, vrednosti CK nisu prediktori loše prognoze (1).

Prema ranijim studijama bolesnici sa anti-sintetaza sindromom imaju lošiju prognozu (teži zahvat pluća) i titar anti-Jo-1 antitela korelira sa težinom bolesti. Prema novijim analizama prisustvo anti-Jo-1 antitela znači i bolju prognozu ovih bolesnika što se zapravo objašnjava ranijim prepoznavanjem oboljenja (18). Bolesnici sa anti-Mi-2 antitelima (DM) imaju fulminantni početak bolesti sa ekstenzivnim kožnim promenama ali bolju prognozu i odgovor na terapiju.

Cilj lečenja zapaljenskih miopatija su povećanje mišićne snage, sprečavanje ekstramišićnih manifestacija i rezolucija kožnih promena.

Osnovni vid lečenja predstavljaju kortikosteroidi, obično u početnoj dozi 1 mg/kg/dnevno sa ili bez početne pulsne terapije tokom tri dana (1000 mg/d) uz sporo smanjivanje doze. Posle kortikosteroidne terapije 39 % normalizuje serumske enzime, 25 % normalizuje mišićnu snagu. Alternativna terapija kortikosteroidima nema prednosti, a 50% refraktarno na kortikosteroidnu terapiju. Oko 92 % ima relaps bolesti pri smanjenju doze kortikosteroida (1).

Kortikosteroid “sparing” lekovi primenjuju se odmah od početka lečenja. Lekovi izbora su Azatioprin i Metotreksat. Nema kliničkih studija koje direktno porede ova dva leka, a Azatioprin ima prednost kod intersticijalne bolesti pluća. Azatioprin se primenjuje u početnoj dozi 50 mg/d, a terapijska doza je 1,5 to 3,0 mg/kg/d. Smatra se da Azatioprin nema efekta na kliničku sliku ali omogućava značajno smanjenje doze kortikosteroida. Prema ? i saradnicima, posle 4-6 meseci terapije Azatioprinom doza kortikosteroida se može smanjiti 3-4 puta (1,6 mg/d vs 8,7 mg/d). Oprez kod primene Azatioprina treba da postoji kod pacijenata koji imaju deficijenciju ziopurin metiltransferaze, kao homozigoti, a njihova učestalost je relativno velika, oko 1/300 (19).

Metotreksat se dozira jednom nedeljno, u dozi 15-25 mg i kod 71-82 % omogućuje značajno smanjenje doze kortikosteroida (20). I pored primene “*cortico-sparing*” leka, oko 40 % bolesnika mora da prima dozu veću od 10 mg pronizona dnevno.

U relapsu bolesti koristi se povećanje doze kortikosteroida i povećanje doze Azatioprina odnosno Metotreksata.

U rezistentnoj bolesti mogu da se koriste Ciklofosfamid (novi dokazi 1C),, IVIG (2B), Ciklosporin (2C), Takrolimus (2C), Mikofenolat mofetil (2C) i kombinovana terapija Azatioprinom i Metotreksatom (2C) (1). Prema RIM studiji (Rituximab in Myositis), anti-CD20 terapija ima dobre efekte kod 83% bolesnika, ali se optimalni režim primene Rituksimaba još uvek ispituje (21).

Suportivne mere obihvataju vežbe mišićne snage, vežbe smanjenja rizika od aspiracije, izbegavanje izlaganja suncu, prevenciju osteoporoze i lečenje oportunističkih infekcija.

LITERATURA

1. Ernste FC, Reed AM. Idiopathic inflammatory myopathies: current trends in pathogenesis, clinical features, and up-to-date treatment recommendations. *Mayo Clin Proc* 2013; 88(1):83-105.
2. Bohan, A, Peter, JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292:403.
3. van der Meulen MF, Bronner IM, Hoogendijk JE et al. Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology* 2003; 61(3):316-21.
4. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL et al. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84(4):231-49.
5. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004; 14(5):337-45.
6. Rayavarapu S, Coley W, Kinder TB, et al. Idiopathic inflammatory myopathies: pathogenic mechanisms of muscle weakness. *Skelet Muscle* 2013; 3(1):13-17.
7. Regardt M, Welin Henriksson E, Alexanderson H, et al. Patients with polymyositis or dermatomyositis have reduced grip force and health-related quality of life in comparison with reference values: an observational study. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50(3): 578-85.
8. Marvi U, Chung L, Fiorentino DF. Clinical presentation and evaluation of dermatomyositis. *Indian J Dermatol* 2012; 57(5):375-81.
9. Mira-Avendano IC, Parambil JG, Yadav R, et al. A retrospective review of clinical features and treatment outcomes in steroid-resistant interstitial lung disease from polymyositis/dermatomyositis. *Respir Med* 2013; 107(6): 890-6.
10. Kannan MA, Sundaram C, Uppin M, et al. Incidence of malignancies in biopsy-proven inflammatory myopathy. *Neurol India* 2013; 61(2):152-5.
11. Ghirardello A, Bassi N, Palma L, et al. Autoantibodies in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15(6):335 - 41.
12. Gutiérrez-Gutiérrez G, Barbosa López C, Navacerrada F, et al. Use of electromyography in the diagnosis of inflammatory myopathies. *Reumatol Clin* 2012; 8(4):195-200.
13. Pestronk A. Acquired immune and inflammatory myopathies: pathologic classification. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23(6): 595-604.
14. Del Grande F, Carrino JA, Del Grande M, et al. Magnetic resonance imaging of inflammatory myopathies. *Top Magn Reson Imaging* 2011; 22(2): 39-43.
15. Hamaguchi Y, Fujimoto M, Matsushita T, et al. Common and Distinct Clinical Features in Adult Patients with Anti-Aminoacyl-tRNA Synthetase Antibodies: Heterogeneity within the Syndrome. *PLoS One* 2013; 8(4): e60442.
16. Ghazi E, Sontheimer RD, Werth VP. The importance of including amyopathic dermatomyositis in the idiopathic inflammatory myositis spectrum. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(1):128-34.
17. Dimachkie MM, Barohn RJ. Inclusion body myositis. *Semin Neurol* 2012; 32(3):237-45.
18. Aggarwal R, Cassidy E, Fertig N, et al. Patients with non-Jo-1 anti-tRNA-synthetase autoantibodies have worse survival than Jo-1 positive patients. *Ann Rheum Dis* 2013; 65(2): 386-94.
19. Zong M, Lundberg IE. Pathogenesis, classification and treatment of inflammatory myopathies. *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 7(5):297-306.
20. Hornung T, Ko A, Tüting T, et al. Efficacy of low-dose methotrexate in the treatment of dermatomyositis skin lesions. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37(2): 139-42.
21. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum* 2013; 65(2): 314-24.

S U M M A R Y

Clinic of Rheumatology, Military Medical Academy, Belgrade

INFLAMMATORY MYOPATHIES

DUŠAN STEFANOVIĆ, GORICA RISTIĆ, MILAN PETRONIJEVIĆ

Dermatomyositis (DM) and polymyositis (PM) are classified as idiopathic inflammatory myopathies. The prevalence of the many clinical and serologic features of DM and PM varies widely among affected individuals, depending upon the patient's immunogenetic profile and presumably a host of potential environmental triggers. Several sets of classification criteria have been developed for DM and PM since the original Bohan and Peter criteria, formulated in 1975. More alternative classification schemes have emerged since 2004, some of them relies heavily on histologic criteria while the other relies heavily on clinical features. Although the histologic features of both DM and PM include muscle fiber necrosis, degeneration and regeneration, and an inflammatory cell infiltrate, certain characteristic findings in these two different diseases reflect their distinct pathophysiologic pathways. DM and PM are both multisystem disorders with a wide variety of potential clinical findings. Muscle weakness is the most common presenting feature of DM and PM. The other findings include skin involvement, lung disease, malignancy, esophageal disease, cardiac disease and a variety of other manifestations, including fever, weight loss, Raynaud phenomenon, and a nonerosive inflammatory polyarthritis. The diagnosis of DM or PM is suggested by the above clinical findings and by measurement of serum muscle enzyme levels and testing for the presence of specific autoantibodies, as well as by electromyography, skin biopsy in DM, muscle biopsy and MR imaging. Suggested initial therapy of DM and PM are glucocorticoids with tapering to the lowest effective dose and initiating a glucocorticoid-sparing agent at the same time. The first-line glucocorticoid-sparing agents are azathioprine and methotrexate. Selection between azathioprine and methotrexate is guided by a variety of factors including patient preference and underlying liver or lung disease. Adults with refractory PM and refractory DM could be challenged to other therapeutic regimens with Rituximab as the most promising.

Key words: polymyositis, dermatomyositis

KLINIČKA RADIONICA 2.

Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Institut "Niška Banja"

GLIKOKORTIKOIDIMA INDUKOVANA OSTEOPOROZA (GIOP)

ALEKSANDAR DIMIĆ, SONJA STOJANOVIĆ, BOJANA STAMENKOVIĆ

Glikokortikoidima indukovana osteoporoza- uvodne napomene

ALEKSANDAR DIMIĆ

Udruženost osteoporoze i glikokortikoidnog viška je opisana odavno. Ma da GIOP ima neke sličnosti sa postmenopauzalnom osteoporozom (PMO), GIOP ima i svoje specifičnosti, uključujući brzinu koštanog gubitka, sa pratećim velikim rizikom za prelome i negativnom kombinacijom supresije koštanog formiranja i uvećane koštane resorpcije (1). Glikokortikoidi (GK) su najčešći sekundarni uzrok osteoporoze, odnosno 30-50 % pacijenata sa hroničnom GK terapijom imaju prelome. GK terapija oštećuje koštani metabolizam, smanjuje koštanu snagu i time uvaćava rizik za prelome kostiju (2).

Postoje značajne patofiziološke razlike kod GIOP i PMO. Uvećani koštani metabolizam je prisutan kod oba entiteta, ali je kod GIOP ubrzani metabolizam sa ranom osteoklastogenezom praćen prolongiranim smanjenjem osteoblastogeneze. Zbog toga dugotrajno davanje GK može biti udruženo sa niskom koštanom pregradnjom. Kod PMO, uvećan koštani metabolizam međutim perzistira. Takođe postoje razlike u trabekularnoj mikroarhitekturi – izraženije trabekularno istanjenje kod GIOP i značajne trabekularne perforacije kod PMO. Sa prolongiranom primenom GK dolazi do oštećenja i kortikalnog koštanog metabolizma.

Oralni GK se propisuju kod oko 2,5 % starije populacije (70-79 godina). Uvećanje rizika za prelome je prisutno čak i kod malih doza od 2.5–7.5 mg; pri čemu rizik raste sa uvećanjem dnevne doze, a veliki broj studija je pokazao i udruženost kumulativne doze i frakturnog rizika (3). Rizik se uvećava u prvih 3-6 meseci lečenja i korelira sa brzim koštanim gubitkom na kičmenom stubu i kuku. Ukidanje glikokortikoidne terapije dovodi do smanjenja rizika za prelome, ali nije jasno da li se on vraća na osnovne vrednosti.

Većina epidemioloških podataka o GIOP se odnosi na oralnu GK terapiju koja je primenjivana u kontinuitetu 3-6 meseci i duže. Studije sa inhaliranim GK ukazuju da visoke doze mogu negativno da utiču na koštanu mineralnu gustinu (BMD), dok je rizik za prelome mali kod uobičajenih doza inhaliranih GK, kako kod dece, tako i kod odraslih. Međutim, sličan rizik je konstatovan i kod pacijenata sa upotrebom nesteroidnih bronhodilatatora, što sugeriše da osnovna bolest per se može uzrokovati povećanje rizika za prelome (4).

Faktori rizika za GIOP su starije životno doba, visoke doze, dugotrajna upotreba GK. GIOP uzrokuje značajan morbiditeti mortalitet. Skeletni efekti GK podrazumevaju rano prolazno uvećanje koštane resorpcije i smanjenje koštanog formiranja. Uvećanje rizika za prelome je delom nezavisno od BMD, verovatno kao rezultat promena u svojstvima kosti i uvećanog rizika za padove. I kortikalna i trabekularna kost su zahvaćene, ali je koštani gubitak obično veći na kičmenom stubu (5).

Kod pacijenata na hroničnoj GK terapiji se prelomi obično dešavaju na većoj BMD no kod PMO. GK uvećavaju rizik za prelome i zbog GK uzrokovane mišićne slabosti.

LITERATURA

1. Natsui K, Tanaka K, Suda M, et al. High-dose glucocorticoid treatment induces rapid loss of trabecular bone mineral density and lean body mass. *Osteoporos Int.* 2006;17:105–108.
2. Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2006;79:129–137.
3. Vries F, Bracke M, Leufkens HG, et al. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum.* 2007;56:208–214
4. Uyl DD, Bultink IEM, and Lems WF. Advances in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2011 June; 13(3): 233–240.
5. Bultink IE, Baden M, Lems WF. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update on current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother.* 2013 Feb;14(2):185-97

Procena faktora rizika za frakturu u GIOP-u

SONJA STOJANOVIĆ

Algoritam prevencije i lečenja glikokortikoidima uzrokovane osteoporoze (GIOP) bazira se na ACR preporukama iz 2010. godine (1), koje za procenu individualnog frakturnog rizika preporučuju upotrebu FRAX kalkulatora. Na osnovu proračuna destogodišnjeg rizika, frakturni rizik može biti nizak ($FRAX \leq 10\%$), umeren ($FRAX=10-20\%$) i visok ($FRAX>20\%$) ili T skor $\leq 2,5$ ili prisustvo prethodne fragilne frakture.

Nedostaci FRAX-a, kao i nemogućnost pristupa ovom kalkulatoru u svim DEXA centrima, ograničavaju njegovu širu primenu, tako da je klinička procena rizika od presudnog značaja.

U toj kliničkoj proceni rizika potrebno je analizirati dobro poznate faktore u kombinaciji sa koštanom mineralnom gustinom, merenom DXA metodom.

Faktori rizika za frakturu u GIOP-i podeljeni su u dve grupe:

I Faktori koji su vezani za samu upotrebu glikokortikoida (Gk): doza Gk, dužina trajanja terapije, osnovno oboljenje.

II Faktori nezavisni od same upotrebe Gk:

- a) „Veliki“ faktori rizika: prethodna fraktura u odraslom dobu, fraktura u srodnika I linije, pušenje, mala telesna težina (<57 kg).
- b) „Mali“ faktori rizika: starosna dob, deficit estrogena (rana menopauza - pre 45. godine), neadekvatna fizička aktivnost, konzumiranje alkohola više od 3 jedinca dnevno, demencija, učestali padovi, poremećaj vida, loše opšte zdravstveno stanje.

Poznato je da ne postoji bezbedna doza Gk u odnosu na pojavu preloma i da relativni rizik za frakturu svih lokalizacija raste sa povećanjem doze Gk (2).

Koja je minimalna doza i koja dužina uzimanja Gk koja zahteva obaveznu prevenciju i tretman? Većina internacionalnih vodiča predlaže minimalnu dozu od 5 mg dnevno ukoliko se planira terapija trajanja 3 meseca i duže (3,4,5). Efekat Gk na kost, ukoliko je njihova primena kraća od 3 meseca je reverzibilan. Ukoliko je doza Gk visoka (>1 gr dnevno) potreban je dug vremenski period (preko 15 meseci) nakon prekida terapije da se frakturni rizik vrati na nivo pre početka Gk terapije.

Osnovna bolest nezavisno od upotrebe Gk utiče na frakturni rizik. Pojedine bolesti (astma, poremećaji na koži) nemaju direktan efekat na kost, druge deluju na aksijalni skelet (ankilozirajući spondilitis) ili na apendikularni skelet (inflamatorne artropatije). Zbog toga procenu rizika treba nastaviti i nakon prekida terapije Gk.

ACR preporuke iz 2010. godine se ne odnose na inhalatornu upotrebu Gk, pulsnu terapiju Gk, terapiju Gk u transplantiranih bolesnika. Poznato je da visoke doze inhalatornih Gk ($>2000\mu\text{g}$ dnevno) povećavaju rizik kako od vertebralnih tako i od nevertebralnih fraktura (6).

Monitoring GIOP-a

ACR preporuke za monitoring bolesnika sa GIOP-om predlažu serijsko merenje BMD-a, kako za one bolesnike koji počinju terapiju Gk, tako i za one koji su već na terapiji kortikosteroidima, nezavisno od doze. Poželjno je svim bolesnicima pre početka terapije Gk odrediti BMD (DXA metodom), jer je poznato da je BMD na LS kičmi snažan prediktor novih fraktura u bolesnika na terapiji Gk. Za svako smanjenje T skora za 1 SD relativni rizik od fraktura raste za 1,85 puta (7).

Približno 33% bolesnika na terapiji Gk ima prelom (uglavnom na kičmenom stubu), ali su samo 30% njih simptomatske i mogu biti udružene sa niskom BMD (8). Zbog toga je za dijagnostiku fraktura neophodno uraditi radiografiju torakolumbalne kičme ili vertebromorfometriju (VFA). Preporuka ACR-a je ovu dijagnostiku sprovesti pre početka terapije Gk, na 6 meseci tokom prve godine i nakon toga na svakih 1-2 godine u toku trajanja kortikosteroidne terapije.

Markeri koštanog metabolizma nisu dijagnostički testovi za GIOP, ali ih je potrebno određivati u cilju monitoringa i procene efikasnosti terapije GIOP-a. Najčešće predložani i najdostupniji su Ca i P u serumu i u 24 h urinu, ALP u serumu. Manje dostupni su markeri koštane razgradnje i koštanog formiranja. Uz njih je svakako poželjno odrediti i nivo vitamina D (25 OH D) u serumu.

U očekivanju novih i nacionalnih preporuka za prevenciju i lečenje ove najčešće sekundarne osteoporoze, sigurno je da Gk treba davati u što manjoj dozi i što kraćem vremenskom periodu.

LITERATURA

1. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W *et al.* American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(11):1515–26.
2. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. June, 2000. *J Bone Miner Res* 2005; 20(8):1487–94.
3. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44(7):1496–503.
4. Adler RA, Hochberg MC. Suggested guidelines for evaluation and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis for the Department of Veterans Affairs. *Arch Intern Med* 2003; 163(21):2619–24.
5. Nawata H, Soen S, Takayanagi R, Tanaka I, Takaoka K, Fukunaga M *et al.* Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004). *J Bone Miner Metab* 2005; 23(2):105–9.
6. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*, 2001; 16: 581–588.
7. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48(11):3224–9.
8. Angeli A, Guglielmi G, D'Avolio A, Capelli G, de Feo D, Giannini S. *et al.* High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in postmenopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006; 39(2):253–9.

Prevenција i lečenje GIOP

BOJANA STAMENKOVIĆ

Glikokortikoidi (GK) su lekovi sa nesumnjivim benefitom u lečenju mnogih zapaljenskih bolesti. Sa druge strane, jedna od komplikacija njihove primene je i osteoporoza, sa posledičnom povećanom incidencom vertebralnih i nevertebralnih fraktura. Poznato je da u 30-50% bolesnika na hroničnoj terapiji glikokortikoidima postoji značajan gubitak koštane mase koji dovodi do fraktura, i to naročito u prva tri meseca primene, sa pikom koštanog gubitka nakon 6 meseci i kontinuiranim, postepenim gubitkom koštane mase u narednom periodu (1). Proces koštanog remodeliranja u toku terapije GK podrazumeva najpre početnu fazu povećane koštane resorpcije uz redukciju koštane mase, zatim sledi faza inhibicije koštanog formiranja.

Do danas nema sigurnih dokaza u pogledu doze koja ima za posledicu povećan rizik za nastanak fraktura. Pominju se prosečne dnevne doze od 8mg, zatim 5mg Prednizona, mada ni doza od 2,5mg istog leka dnevno nije sigurna u pogledu rizika za nastanak fraktura (2). Velika metaanaliza Kanisa i sar iz 2004g je ukazala da prethodna i aktuelna upotreba GK značajno povećava rizik za nastanak fraktura, bez značajne razlike u relativnom riziku između muškaraca i žena (3).

2001g od strane ACR (American College of Rheumatology) udruženja publikovane su preporuke za prevenciju i lečenje osteoporoze (OP), čiji je osnovni nedostatak bio otkrivanje bolesnika na povećanom riziku za nastanak fraktura. Poznato je da koštana denzitometrija nije metoda izbora za procenu fraktura, iz razloga što frakture ne nastaju samo kod bolesnika sa osteoporozom, već mogu nastati i nezvano za pad koštane mase (4). Iz ovog razloga je Nacionalno udruženje za borbu protiv osteoporoze 2008g u svoj vodič za prevenciju i lečenje OP implementiralo i 10g absolutni rizik za nastanak fraktura-tzv FRAX (5) uz uključanje GK kao kliničkog faktora rizika. Ovo je bio jedan od razloga koji su nametnuli potrebu pravljenja novog vodiča i 2010g ACR udruženje je formiralo nove preporuke za prevenciju i lečenje GIOP (6).

Preporuke koje se odnose na opšte mere i prevenciju kod osoba na terapiji GK za period ≥ 3 meseca

Opšte preventivne mere preduzimaju se odmah po uvođenju GK i podrazumevaju adekvatno određivanje režima doziranja GK- primenu minimalne efektivne doze, alternativnu primenu na II dan i topijsku primenu (inhalacija, lokalno). Treba uticati na uklanjanje drugih faktora rizika (alkohol, pušenje), istaći prednost fizičke aktivnosti, odrediti telesnu težinu i visinu, uraditi početnu DXA denzitometriju sa procenom rizika za pad i analizom eventualnih vertebralnih fraktura (VFA-vertebral fracture assessment), eventualno početni radiografski pregled (7,8).

Bolesnici na terapiji GK treba da imaju adekvatnu suplementaciju kalcijumom (1200-1500mg) dnevno, suplementaciju vit D (800/1000IJ vit D ili 1mcg alfa kalcidiola ili 0,5mcg kalcitriola) uz određivanje 25 hidroksivitamina D u serumu (9). Radi prevencije sekundarnog hiperparatireoidizma potrebno je davati tiazidne diuretike uz restrikciju unosa soli.

Preporuke za praćenje bolesnika na terapiji GK ≥ 3 meseca podrazumevaju serijsko DXA merenje sa određivanjem intervala praćenja zavisno od faktora rizika, primene GK, prethodne vrednosti i stepena promene koštane gustine. Podrazumevaju godišnje određivanje 25 OH D, merenje visine i težine ispitanika, praćenje incidence fraktura i analizu komplijanse predloženog leka.

Preporuke za lečenje postmenopauzalnih žena na terapiji GK ≥ 3 meseca ili započinjanje GK terapije sa predviđenim trajanjem ≥ 3 meseca na manjem ili umerenom riziku podrazumevaju primenu bisfosfonata u slučaju da je doza GK $> 7,5$ mg dnevno. Predloženi bisfosfonati, čije

je dejstvo dokazano i zasnovano na smanjenju resorptivne aktivnosti osteoklasta, smanjenju osteoblastne i apoptoze osteocita, jesu Alendronat i Risedronat (11,12). **Kod bolesnika na visokom riziku** za nastanak osteoporoze i fraktura, pored pomenutih bisfosfonata, dokazanu efikasnost u nekim studijama pokazali su preparati Zolendronične kiseline i Teriparatid (12), čije je anabolično dejstvo zasnovano na porastu mase kosti lumbalne kičme i kuka.

Preporuke za lečenje premenopauzalnih žena i muškaraca < 50 godina odnose se samo na one osobe sa prethodno nastalom frakturom, koje su na riziku za nastanak novih fragilnih fraktura. U slučaju da je žena bez potencijala rađanja, predlaže se upotreba Alendronata i Risedronata, eventualno Zolendronata i Teriparatida u slučaju primene $GK \geq 7,5\text{mg}$ dnevno duže od 3 meseca. Kod žena sa potencijalom rađanja sa terapijom $GK \geq 7,5\text{mg}$ duže od 3 meseca u optičaju je samo Alendronat.

Problem lečenja GIOP je i danas aktuelan, uprkos značajnom napretku u razumevanju njene etiopatogeneze i zahvaljujući rezultatima brojnih, dobro osmišljenih kliničkih studija, koje su doprinele poboljšanju terapijskog pristupa kod ovih bolesnika.

LITERATURA

1. Lane NE, Lukert B. The science and therapy of glucocorticoid- induced bone loss. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:465–83.
2. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Effects of low dose corticosteroids on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1055–9.
3. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton LJ III, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004;19:893–9.
4. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum* 2001;44:1496–503.
5. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to the prevention and treatment of osteoporosis. Washington (DC): National Osteoporosis Foundation; 2008.
6. American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the Prevention And Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care & Research* Vol. 62, No. 11, November 2010, pp 1515–1526
7. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD007146.
8. Schousboe JT, Vokes T, Broy SB, Ferrar L, McKiernan F, Roux C, et al. Vertebral fracture assessment: the 2007 ISCD official positions. *J Clin Densitom* 2008 ;11 :92- 108;
9. Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging* 2007;24:1017–29.
10. Lems WF, Lodder MC, Lips P, Bijlsma JW, Geusens P, Schrameijer N, et al. Positive effect of alendronate on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with rheumatoid arthritis on chronic treatment with low dose prednisone: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporos Int* 2006;17:716–23.
11. Mok CC, Tong KH, To CH, Siu YP, Ma KM. Risedronate for prevention of bone mineral density loss in patients receiving high-dose glucocorticoids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Osteoporos Int* 2008;19:357–64.
12. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:3346–55.

KLINIČKA RADIONICA 3.

¹Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

²Institut za reumatologiju

³University of Lorraine, Nancy, France

EPIDEMIOLOGIJA REUMATSKIH BOLESTI CASE - CONTROL STUDIJE U REUMATOLOŠKOJ PRAKSI prednosti i mane, veličina uzorka, kritičko tumačenje radova

ROKSANDA STOJANOVIĆ^{1,2}, MIRJANA ZLATKOVIĆ ŠVENDA²
PROFESSOR FRANCIS GUILLEMIN³

KRATAK SADRŽAJ: Epidemiološke studije se planiraju u odnosu na vrstu istraživanja koje se izvodi, odnosno u odnosu na ciljeve istraživanja. Studije su opservacione (studije preseka, kohortne, case-control studije) i eksperimentalne (randomizujuće kontrolisane studije i kvaziekspertimentalne studije). Case-control studije (anamnestičke studije) imaju za cilj ispitivanje povezanosti ishoda (bolesti) i izloženosti nekom činiocu koji je bio od uticaja na taj ishod. Takođe treba i da utvrdi snagu te povezanosti. Veličinu ispitivanog uzorka čini broj ispitanika u datom uzorku. Određivanje veličine uzorka se najčešće vrši na početku, odnosno u toku planiranja studije. Proračuni veličine uzorka obavezno se vrše za studije kojima je potrebna preciznost i snaga. U deskriptivnim studijama, određivanje veličine uzorka poboljšava preciznost (tačnost) krajnjih rezultata. Prilikom određivanja veličine ispitivanog uzorka, moguće je napraviti dve osnovne greške: 1. Premali uzorak: istraživanje neće biti u stanju da ukaže na značajnu razliku u određenim parametrima među ispitivanim grupama, čak i ako ona realno postoji. 2. Preveliki uzorak: nepotrebno uloženo suviše vremena, novca i mentalne snage istraživača na obezbeđenje suvišnih rezultata. Proračun veličine ispitivanog uzorka zavisi od: verovatnoće da napravimo grešku tipa α , željene snage testa, „power“ ($1-\beta$), varijabilnosti ishoda (SD-standardna devijacija), i klinički značajne razlike. Kritički pristup radovima koji se odnose na CC studije treba da proveri da li su uloženi svi napor u sprovođenju i interpretiranju nalaza, tako da je naučni zaključak realan. Principi kritičkog pristupa člancima koji se odnose na CC studije pružaju, kao korisne alate sistematske metode za bolje opisivanje savremenih znanja tih rukopisa.

Ključne reči: case-control studija, veličina uzorka, kritičko tumačenje naučnih radova

EPIDEMIOLOŠKE STUDIJE; CASE-CONTROL STUDIJE

ROKSANDA STOJANOVIĆ

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za reumatologiju

Epidemiologija, grana medicine koja je imala i još uvek ima veliku ulogu u izučavanju zaraznih bolesti, poslednjih decenija zauzima istaknuto mesto u izučavanju hroničnih nezaraznih bolesti. Većina reumatskih bolesti, po brojnosti obolelih osoba zauzima vrlo bitno mesto u okviru hroničnih nezaraznih bolesti, ali od izuzetnog značaja su i pojedine posebno sistemske bolesti vezivnog tkiva sa malim brojem obolelih ali sa velikim posledicama kako po obolele osobe tako i po zajednicu u celini. Istraživanja koja se obavljaju u okviru ovih oboljenja koriste različite epidemiološke metode u zavisnosti od ciljeva koji treba da se postignu. Još uvek su aktuelne studije koje se bave ispitiva-

njem učestalosti pojedinih oboljenja (studije prevalencije) kao i pojavom novoobolelih u određenom vremenskom periodu (studije incidencije), ali takođe su od značaja i istraživanja faktora koji dovode ili imaju uticaj na pojavu pojedinih oboljenja.

Prema planu istraživanja i cilju koji smo postavili primenjuju se i odgovarajuće vrste istraživanja. Studije koje se primenjuju su *opservacione i eksperimentalne*.

Opservacione studije su deskriptivne i analitičke.

DESKRIPTIVNE STUDIJE opisuju stanje i ispituju učestalost pojava, bez donošenja zaključaka o uzrocima pojava. Ispitivanja se obavljaju u određenom vremenu (presekom u vremenu /cross-sectional study/ odnosno određuje se prevalencija neke pojave odn. oboljenja (studija prevalencije). Mogu se pratiti pojedinci tokom vremena (longitudinalne studije) kada se određuje incidencije i faktora rizika za pojavu određene bolesti. Ove studije se izvode pre analitičkih ili eksperimentalnih studija u cilju izdvalanja određenih obeležja (varijabli) koje treba u budućnosti ispitivati u navedenim studijama. Deskriptivne studije imaju više ciljeva: utvrđivanje oblasti daljeg istraživanja (određivanje hipoteze koja će se dalje koristiti u analitičkim studijama, da se odredi preciznost procene u cilju izračunavanja veličine ispitivanog uzorka, kao i radi planiranja i organizovanja zdravstvenih ustanova. Ovim studijama je moguće steći saznanja o morbiditetu i mortalitetu određenih (ispitivanih) bolesti.

ANALITIČKE STUDIJE su studije preseka, kohortne studije i anamnestičke (usvojeni termin case-control-CC) studije. Analitičke studije proučavaju povezanost faktora rizika i ishoda stanja ili bolesti, kao i moguće faktore rizika za pojavu bolesti. Analitičke studije vrše testiranje hipoteza, koje su postavljene na osnovu deskriptivnih studija.

U studijama preseka proučava se neka pojava odn. ispitanici u određenom vremenu i koriste se za određivanje prevalencije. Ukoliko se prati određena promena odn. stanje ispitanika tokom vremena (longitudinalne studije) moguće je određivanje incidencije i faktora rizika za pojavu neke bolesti. U ovim studijama se vrši analiza uzroka u definisanom vremenu ali ne mogu se donositi zaključci o uzročnosti pojava. Obično se izvode pre eksperimentalnih da bi se izdvojile određene varijable koje treba uključiti u buduće analitičke i eksperimentalne studije.

Kohortne studije "longitudinalne" odn. prospektivne studije ispituju zdrave osobe od kojih su neke izložene nekom faktoru rizika za pojavu oboljenja (uzrok bolesti) dok druge nisu. Ove osobe (izložene i neizložene) prate se tokom vremena da bi se uočila pojava određene bolesti. Ove studije mogu biti i retrospektivne kada se pođe od osoba koje imaju određenu bolest (poremećaj) i ispituje se njihova izloženost faktoru u prošlost koji je mogao da uziče na pojavu datog oboljenja. Na pr. posmatra se grupa žena od 60 godina i ispituju faktori koji su mogli da imaju uticaj na pojavu osteoporoze- na pr. rana menopauza. Retrogradno se ispita kada je nastala menopauza kod žena sa i bez osteoporoze.

Case-control studije se sprovode u cilju utvrđivanja povezanosti izloženosti nekom faktoru i ishodu (na primer bolest ili stanje koje nas interesuje). Prvo se utvrdi slučajevi (grupa sa određenim ishodom) i kontrole (grupa koja nema taj ishod). Tada se retrospektivno posmatra koje su osobe iz obe grupe bile izložene određenom faktoru.

Case control grupe su uvek retrospektivne jer polaze od ishoda, a potom se vraća i ispituje izloženost. Kada se pojedinci uvrste u ispitivanu grupu poznat je ishod kod svakog pojedinačno. To a ne činjenica da istraživač koristi prethodno sakupljene podatke čini case control studije retrospektivnim

EKSPERIMENTALNE STUDIJE su *randomizovane kontrolisane studije (RCT)* i *kvazi eksperimentalne studije*. RCT (Randomised controlled trial) se koriste za ispitivanje novih lekova/dijagnostičkih procedura, ili u cilju prevencije određenih pojava u društvu. U ovim studijama bolesnici se uključuju u ispitivanje prema određenim kriterijumima i najčešće dele u dve grupe. Grupi koja dobija eksperimentalni lek i drugu grupu koja se podvrgava standardnim procedurama lečenja (retko

se koristi placebo jer je neetično uskratiti lek). Ove se razlikuju od opservacionih jer ovde je u toku studije moguća intervencija istraživača (izloženost ispitivanom leku ili procedure), kao i randomizacija (nasumična podela) ispitanika na izložene i neizložene u odnosu na taj lek/agens, pri čemu svaki subjekat ima podjednaku šansu da se nađe u prvoj ili drugoj grupi. (3). Osnovni korak u planiranju eksperimentalne studije je određivanje veličine ispitivanog uzorka (v.sledeći tekst).

Kvazi eksperimentalne (pilot) studije su manje studije koje se sprovode pre velike studije sa ciljem da se ispituju moguće mane i nepovoljni faktori tokom veće ispitivanja i da se na vreme otklone, kao i da se ispita na primer primenljivost nekog upitnika, istraživačke metode i sl. Takodje se obavlja i statistička analiza sa proračunom snage buduće studije.

Na tabeli 1. su date osnovne prednosti i mane studija.

Tabela 1.
Glavne prednosti i mane epidemioloških studija

Studije		prednosti	mane
Opservacione	Studije preseka	Brzo se sprovode Mogu da obuhvate celu populaciju Daju reprezentativne informacije da li osobe imaju ili nemaju medicinsku negu.	Većinom se zasnivaju na upitnicima (biasis?) Nisu sigurne informacije o dijagnozi Ne mogu da se utvrde uzročne veze
	Kohortne	Prospektivne Mogu da se utvrdre uzročne veze Može da se odredi incidencija	Dugotrajne Skupe Troškovi kohorte
	Case-control*	Relativno jeftin način da se usmeri na uzročne faktore	Traži se sećanje na prošle događaje (nesigurno)
Eksperimentalne	RCT	Kontrola svih glavnih formi zabluda (grešaka); dobre i za etiološka i za evaluaciona istraživanja	Etički značaj u etiološkoj primeni; često se koristi odabrana populacija, problem generalizacije
	Kvazi eksperimentalne	Mogu biti mnogo praktičnije od RCT; mogu da se koriste “prirodni” eksperimenti	Alokacione greške su često značajne (eksperimentalana i kontrolna grupa nisu ekvivalentne)

*Detalji u tabeli 2.

Case-control studije, anamnestičke, odn, studije sećanja imaju za cilj ispitivanje utvrđivanja povezanosti izoženosti nekom faktoru i ishoda. Polazimo od pojedinaca sa određenim oboljenjem ili stanjem i retroaktivno ispitujemo šta je prethodilo ovom stanju, odnosno koji su faktori imali uticaja na pojavu ispitivanog ishoda. Da bi mogli da donosimo odgovarajuće zaključke neohodno je da ispitivanu grupu poredimo sa grupom koja je imala istu izloženost ispitivanom faktoru a nije dobila odgovarajuće oboljenje ili poremećaj.

Postavlja se pitanje formiranja *kontrolne grupe*-odnosno odabir odgovarajućih osoba koje su takođe bile izložene određenom faktoru ali nisu dobile oboljljenje. Način odabira kontrolne grupe (tzv. mečovanje-uparivanje) ima svoje specifičnosti. Kontrole treba da budu odabrane sa sličnim odlikama kao i slučajevi (pol, uzrast, vreme hospitalizacije). Ovi faktori koji su odabrani da budu kod kontrola slični ispitivanoj grupi su “mečing kriterijumu”. Odabrana kontrolna grupa mora da

ima sličan rizik da razvije isti ishod. Kontrole mogu da se formiraju iz iste zdravstvene ustanove: oboleli od druge bolesti, od određene bolesti, osobe koje su pregledane i označene kao zdrave; takodje kontrole mogu biti u odnosu na ispitanike uzete iz opšte populacije, rođaci ili prijatelji, osobe iz iste ulice ili istog kraja. U svakom slučaju treba da se zadovolje osnovi kriterijumi da su osobe istog pola i slične starosti.

Ukoliko se kontrole uparaju po više faktora, može da se dogodi da se ne formira kontrolna grupa odn. da bude veći problem naći kontrole od ispitanika.

Važna tehnika za dodavanje snage studiji je da se uključi više od jedne kontrole za svaki ispitivani slučaj. Zavisno od konkretnog ispitivanja poneka treba uključiti i više kontrola ali sa statističkog stanovišta mali je dobitak ako se uključi više od dve kontrole po slučaju.

Prikupljanje podataka u obe grupe mora da bude podjednako, da bi se izbegle greške u ispitivanju. Najbolje je da osoba koja uzima podatke ne zna da li ih uzima od osobe sa oboljenjem ili od kontrole. Pitanja moraju biti jasna i precizna da ne bi dolazilo do zabune prilikom odgovaranja. Obolele osobe se obično bolje sećaju (ili preuveličavaju) događaje koji su prethodili ili su uticali na pojavu datog stanja, za razliku od osoba iz kontrolne grupe koje mogu imati slabije sećanje (greške sećanja).

Case-control studije mogu da potvrde povezanost ali ne mogu da dokažu uzročnost. U fazi *analize* ispitivanih faktora (variabli) izračunava se učestalost svake pojedinačno u obe grupe. Takodje se izračunava jačina povezanosti ispitivanog faktora i ishoda i iskazuje kao *odnos šansi* (odds ratio -OR) OR je odnos šanse eksponirane grupe prema šansi kontrolne grupe za ispoljavanje oboljenja. Takođe je važno izračunati *interval poverenja* za svaki odnos šansi. Interval poverenja koji je 1.0 znači da je povezanost između ekpozicije i ishoda sama šansa a povezanost nije statistički značajna.

Treba pomenuti i *zbunjujuće faktore* koji mogu da navedu na pogrešne zaključke o povezanosti nekog faktora sa ishodom bolesti. U idealnom laboratorijskom eksperimentu istraživač menja samo jednu varijablu (faktor) tokom vremena tako da posmatrani efekat može biti samo zbog te varijable. Međutim u opservacionim studijama, se porede osobe koje se razlikuju po mnogo poznatih i nepoznatih osobina. Ako takve razlike određuju rizik oboljenja nezavisno od izloženosti koja se ispituje, one deluju zbunjujuće na udruženost sa oboljenjem.

Osvrnućemo se detaljnije na prednosti CCS kao na njihove mane (tabela 2.). Ove studije su veoma pogodne za ispitivanje ređih odnosno retkih bolesti jer je moguće u jednoj ustanovi ili na jednom području, ili iz registra obolelih od retkih bolesti, dobiti bolesnike za istraživanje. Mogu se izvesti brzo u toku nekoliko nedelja ili meseci, lako je uraditi ih i tokom redovnog ambulantnog ili kliničkog rada, pogodne su za praktičare. Podaci o stanju pre pojave oboljenja su dostupni iz medicinske dokumentacije i ne zahteva se veliki broj ispitanika (videti u odeljku o određivanju veličine uzorka). Međutim postoje i nedostaci koji mogu a umanje snagu istraživanje. To se prvenstveno odnosi na zablude u sećanju, posebno kod osoba u kontrolnoj grupi sećanje može da bude slabije u odnosu na stanje koje je dovelo do oboljenja. Klinički podaci odn. medicinske informacije mogu biti nepotpuni ili neadekvatni. Osobe koje su uključene u ispitivanje mogu biti nehomogene u odnosu na kriterijume za uključivanje, zato je neophodno na početku jasno definisati kako kriterijume za dijagnozu, kriterijume za ishod, odn. druge karakteristike koje se ispituju. Prilikom uključivanja u ispitivanu grupu moguće je da uzorak ne bude reprezentativan, odn. da se uključe osobe koje su došle na pregled, ali ne znamo šta je sa osobama koje su otišle u drugu ustanovu ili se nisu pojavile na lečenju. Zato se rezultati ovih ispitivanja ne mogu odnositi na celu populaciju, odn. postoji mogućnost pogrešnog zaključivanja (Berkonov nedostatak)-generalizacija bolničkih slučajeva na celu populaciju.

Tabela 2.
Prednosti i mane case-control studija

Prednosti	Mane
Odgovarajuće za ređe i retke bolesti Brze i jeftine Mogu da ih obave kliničari sa lakoćom Teži da podrži ali ne i da dokaže kauzalnu hipotezu utvrđivanjem povezanosti Podaci dostupni u medicinskoj dokumentaciji Potreban je mali broj ispitanika Lako je doći do slučajeva	Informacije o prošlim događajima zavise od sećanja u kome mogu da leže greške (greške u sećanju) Klinički podaci mogu biti neadekvatni Ispitivana grupa ne mora biti homogena- mogu se razlikovati kriterijumi za dijagnozu Nereprezentativnost slučajeva. Generalizacija bolničkih slučajeva na celu populaciju (Berkon-ov nedostatak)

LITERATURA

1. Breslow NE. Statistics in Eoidemiology. Journal of the American Statistical Assotiation, 1996; 91 (433): 14-28.

2. Erić-Marinković J i sar. Statistika za istraživače u oblasti medicinskih nauka, Medicinski fakul-
tet Univerziteta u Beogradu, Beograd 2001

3. Estellat C, Torgenson D, Revaud Ph. Critical appraisal of evidence, in: Bijlsma (Ed) Eular
Textbook on Rhumatic Diseases, Charpet 46, BMJ Group, London, 2012; pp.1155-1182.

4. Fridman G. Primer of Epidemiology 4th ed. McDraw-Hill, Inc.NewYork 1994.

5. Guillemin F. Describing the epidemiology of rheumatic diseases: methodological aspects. Curr
Opin Rheumatol. 2012;24:187-192.

6. Lewallen S, Courtright P Epidemiology in Practice: Case-Control Studies. Community Eye He-
alth. 1998; 11(28): 57–58.

7. Silman A. Epidemiological studies: a practical guide. Cambridge University Press 1995.

8. Silman A, Hochberg M. Epidemiology of the Rheumatic Diseases. Oxford University Press, Inc.
NewYork, 2001.

**KAKO DA BUDETE SIGURNI DA U STUDIJI IMATE DOVOLJAN
BROJ ISPITANIKA
određivanje veličine uzorka**

MIRJANA ZLATKOVIĆ-ŠVENDA
Institut za reumatologiju u Beogradu

Istraživačke studije su opservacione i eksperimentalne (interventne). Opservacione studije su deskriptivne i analitičke. Analitičke su case-control, kohortne i studije preseka.

CASE-CONTROL studije porede osobe koje imaju određenu bolest ili stanje (cases) sa osobama koje tu bolest/stanje nemaju (kontrole), određujući jačinu povezanosti sa određenim faktorom rizika među ispitivanim grupama (2).

Bolest	Izloženost		UKUPNO
	DA	NE	a+b
DA	a	b	
NE	c	d	c+d
Odds ratio (cross-products ratio)= axd/bxc			

KOHORTNE STUDIJE su studije praćenja (longitudinalne studije) i imaju za cilj testiranje hipoteza (koje se postavljaju na osnovu deskriptivnih studija). Kohortna studija se izvodi isključivo na zdravim osobama, od kojih su neke IZLOŽENE određenom RIZIKU za nastanak bolesti a neke nisu, a zatim se ove dve grupe zdravih osoba prate tokom vremena u smislu pojave određene bolesti. Omogućavaju procenu incidencije, relativnog rizika i atributivnog rizika.

KOHORTA	BOLEST		UKUPNO
	DA	NE	
Izloženi	a	b	a+b
Neizloženi	c	d	c+d
	a+b	c+d	n (veličina uzorka)= a+b+c+d

Inciidencija za izložene: $a/a+b \times 100$

Incidencija za neizložene: $c/c+d \times 100$

Relativni rizik : $\frac{a/a+b}{c/c+d} \times 100$
 Atributivni rizik : $\frac{a/a+b - c/c+d}{a/a+b} \times 100$

Veličina ispitivanog uzorka. Snaga istraživanja

Studije donose zaključke o određenoj pojavi ili činjenici u populaciji na osnovu ispitivanja uzorka koji je odabran iz te populacije jer je to brže, lakše i jeftinije od ispitivanja čitave populacije. Da bi se rezultati uzorka mogli generalizovati na populaciju, on mora najpre da bude **reprezentativan**, odnosno slučajno odabran, a zatim mora da ima i odgovarajuću snagu, što se postiže odgovarajućom **veličinom** ispitivanog uzorka.

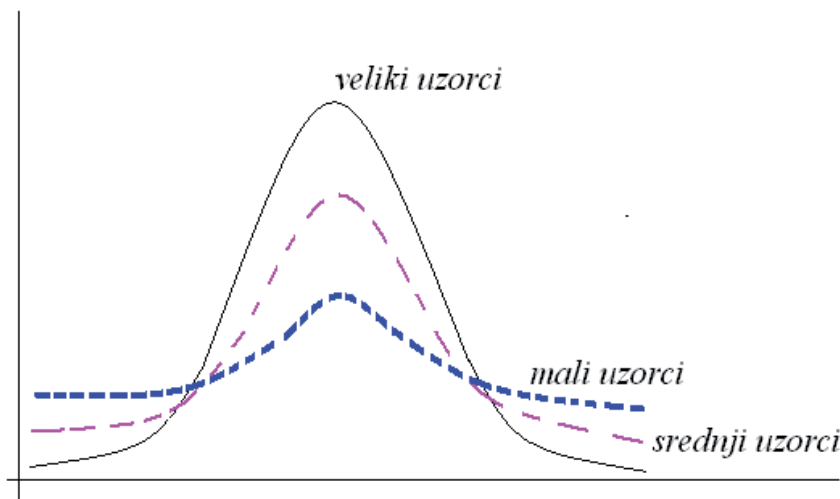
Veličinu ispitivanog uzorka čini broj ispitanika u datom uzorku. Određivanje veličine uzorka se najčešće vrši na početku, odnosno u toku planiranja studije, i ovaj proračun bi trebalo da bude eksplicitno pomenut u protokolu svakog istraživanja.

ZA KOJE VRSTE ISTRAŽIVANJA TREBA ODREDITI VELIČINU ISPITIVANOG UZORKA? Proračuni veličine uzorka obavezno se vrše za studije kojima je potrebna preciznost i snaga, a to su analitičke (case-control, kohortne i studije preseka) i eksperimentalne studije. U deskriptivnim studijama, određivanje veličine uzorka poboljšava preciznost (tačnost) krajnjih rezultata, na primer u dijagnostičkoj studiji služi za određivanje preciznosti sa kojom ćemo odrediti interval poverenja za senzitivnost i specifičnost.

Prilikom određivanja veličine ispitivanog uzorka, moguće je napraviti dve osnovne greške: 1. *Premali uzorak*: istraživanje neće biti u stanju da ukaže na značajnu razliku u određenim parametrima među ispitivanim grupama, čak i ako ona realno postoji. Premali uzorak čini studiju ne-etičkom, jer rezultati dobijeni uključivanjem ispitanika i njihovim izlaganjem određenoj intervenciji ili agensu nisu dali validne rezultate 2. *Preveliki uzorak*: nepotrebno smo uložili suviše vremena, novca i

mentalne snage istraživača na obezbeđenje suvišnih rezultata. Osim toga, više osoba izlažemo riziku za određenu intervenciju ili terapiju nego što je potrebno, što takakođe čini studiju ne-etičkom.

Statistika nikako ne može da eliminiše određenu grešku u istraživanju, što je pogrešno uvreženo mišljenje, ali svakako može da je kvantifikuje.



Slika 1. Veličina uzorka i standardna devijacija

Na krivulji koja se zove „mali uzorci“ možemo uočiti da je manji broj uzoraka sa srednjom vrednošću koja se nalazi oko sredine, odnosno na piku krivulje, dok se veći broj uzoraka nalazi rasuto u polju ekstrema (Slika 1). Na krivulji koja se zove „veliki uzorci“ vidimo da ima više uzoraka čija se srednja vrednost nalazi na vrhu krivulje, dok je rasutost manja. Standardna devijacija je mera rasutosti distribucije. Vidimo da manji uzorci imaju veću standardnu grešku (i standardnu devijaciju) i obrnuto.

Izračunavanje veličine ispitivanog uzorka zahteva odgovore na nekoliko pitanja koje može obezbediti samo klinički istraživač, ali ne i statističar:

Koliko poboljšanje očekujete u ekperimentalnoj grupi u odnosu na kontrolu grupu?

Koliko varijabilnost očekujete u merenjima?

Šta ćete smatrati klinički relevantnim poboljšanjem?

Proračun veličine ispitivanog uzorka zavisi od: verovatnoće da napravimo grešku tipa α , željene snage testa, „power“ $(1-\beta)$, varijabilnosti ishoda (SD), i klinički značajne razlike.

Tabela 1.
Greške tipa I i II (α i β greška) u istraživanju

		Realnost	
		Tretmani se ne razlikuju	Tretmani se razlikuju
Zaključak	Tretmani se ne razlikuju	Korektan zaključak	Greška II reda: β Lažno negativan rezultat
	Tretmani se razlikuju	Greška I reda: α Lažno pozitivan rezultat	Korektan zaključak $(1-\beta)$ „power“

Hipoteza H_0 , ili nulta hipoteza kaže da nema razlike među ispitivanim grupama, dok hipoteza H_1 , ili alternativna hipoteza kaže da razlike među ispitivanim grupama ima.

Greška tipa I (α greška): neadekvatno smo odbacili nultu hipotezu, a ona je tačna. Nosi rizik od lažno pozitivnih rezultata.

Greška tipa II (β greška): neadekvatno smo prihvatili nultu hipotezu, a ona nije tačna. Nosi rizik od lažno negativnih rezultata (Tabela 1).

Željeni nivo statističke značajnosti određuje koliko iznad ili ispod srednje vrednosti možemo dozvoliti srednje vrednosti našeg uzorka. Najčešće korišćeni intervali poverenja su 90%, 95% i 99% (granice greške: 10%, 5% i 1%), a njihova Z vrednost je: za 90% – Z Score = 1.645; za 95% – Z Score = 1.96; za 99% – Z Score = 2.326.

Snaga istraživanja je verovatnoća da nećemo napraviti grešku II reda. Verovatnoća da ćemo naći grešku II reda određuje se kao $1-\beta$, te je stoga snaga testa $1-\beta$. Dobar test je onaj koji ima malu β , a veliku snagu. Veličina ispitivanog uzorka i snaga istraživanja su termini koji se često koriste kao sinonimi.

Praktični primeri: određivanje veličine ispitivanog uzorka

U prvom koraku određujemo hipotezu H_0 .

U drugom koraku određujemo verovatnoću da napravimo grešku tipa I, odnosno da odbacimo nultu hipotezu koja tačno tvrdi da razlike između ispitivanih grupa nema. Obično je 5 % (verovatnoća je da ćemo kod 1 od 20 ispitanika naći razliku tamo gde je nema).

U trećem koraku određujemo verovatnoću da napravimo grešku tipa II, odnosno da prihvatimo nultu hipotezu koja pogrešno tvrdi da razlike među grupama nema. Ona je obično $\leq 20\%$ (verovatnoća da kod 4 od 20 ispitanika nećemo naći razliku tamo gde je ima).

U četvrtom koraku određujemo snagu testa (power), izračunavanjem $1-\beta=1-20\%=80\%$

U petom koraku određujemo željeni nivo statističke značajnosti, koji se izračunava kao $1-\alpha$, odnosno $1-0,5=0,95$, a za interval poverenja od 95%, Z vrednost je 1,96.

U šestom koraku određujemo klinički značajnu razliku i standardnu devijaciju.

PRIMER 1: POREĐENJE EFEKTA LEKA (ishrane i sl.) NA DVE GRUPE ISPITANIKA (numerički)

Cilj: Utvrditi da li ishrana sa više mleka kod petogodišnje dece povećava rast

Dve grupe ispitanika: ishrana sa normalnim mlekom, ishrana sa više mleka. Merenje TV (cm)

Hipoteza H_0 : značajna razlika u visini između dve grupe ne postoji

Greška tipa 1 (α): odbacili smo nultu hipotezu, a ona je tačna $\alpha=0,05$

Greška tipa 2 (β): prihvatili smo nultu hipotezu, a ona nije tačna $\beta=0,2$

Z_β željena snaga testa ($p=1-\beta$), ako je $\beta 20\%$, iznosi: $1-0,2=0,8$

$Z_{\alpha/2}$ željeni nivo statističke značajnosti, za interval poverenja od 95%, tipično: 1,96

σ - klinički značajna razlika u visini (snaga efekta-razlika u srednjoj vrednosti): 0,5 cm

SD standardna devijacija merene varijable: 2 cm

n- broj ispitanika u jednoj grupi; ukupan broj ispitanika u obe grupe iznosi $n \times 2$

$$n = \frac{2 (SD)^2 (Z_\beta + Z_{\alpha/2})^2}{\sigma^2} = \frac{-2 (2)^2 (0,8 + 1,96)^2}{0,5^2} = \frac{-2 (2)^2 (0,8 + 1,96)^2}{0,5^2} = 243,7$$

Veličina uzorka, odnosno broj ispitanika u jednog grupi je 244, a u obe 488

PRIMER 2: POVEĆATI PREŽIVLJAVANJE LEČENJEM (nominalni podaci: proporcije)

Cilj: povećati preživljavanje za 5% koristeći novi lek za rak, ako je željena snaga testa 90%

P1= procenat preživljavanja (standardni lek): 85%

P2= procenat preživljavanja (novi lek): 90%

$$n = \frac{(P1 (100-P1) + P2 (100-P2)) \times (Z_{\beta} + Z_{\alpha/2})^2}{(P2-P1)^2} = \frac{(85 (100-85) + 90 (100-90)) \times (0,9 + 1,96)^2}{(90-85)^2} = 711$$

Veličina uzorka, odnosno broj ispitanika u jednoj grupi je 711, a u obe 1422

U istraživanjima sa negativnim rezultatima i dovoljnom veličinom uzorka (odnosno snagom istraživanja) rezultat je konačan. U istraživanjima sa negativnim rezultatima i nedovoljnom veličinom uzorka rezultat nije konačan, odnosno mi ne možemo sa sigurnošću da tvrdimo da lečenje određenim lekom ne daje pozitivne rezultate.

LITERATURA

1. Altman DG: Statistics and ethics in medical research: III How large a sample? Br Med J. 1980;281: 1336–8.
2. Feinstein AR. Clinical Epidemiology: The Architecture of Clinical Research, W.B. Saunders Co, 1985 (29): 683-718.
3. Jevremović I, Adanja B. Tipovi studija. U: Osnovi metodologije naučnoistraživačkog rada u medicini (urednici Ristanović D, Dačić M), Verlata, Beograd, 1999:112-120.
4. Jones SR, Carley S, Harrison M. An introduction to power and sample size estimation. Emerg Med J. 2003;20(5):453-8.
5. Kraemer HC, Mintz J, Noda A, Tinklenberg J, Yesavage JA. Caution regarding the use of pilot studies to guide power calculations for study proposals. Arch Gen Psychiatry. 2006 63(5):484-9.
6. Porta M. A dictionary of epidemiology, 5th. edition. New York: Oxford University Press, 2008.
7. Ziad Taib. Statistical Methods in Clinical Trials. Sample Size Determination. Biostatistics. Astra Zeneca, www.math.chalmers.se/stat/Sample 2012.ppt

CRITICAL APPRAISAL OF ARTICLES: IMPROVING KNOWLEDGE IN READING A CASE-CONTROL STUDY

FRANCIS GUILLEMIN

University of Lorraine, APEMAC EA 4360, Nancy, France

Case-control (CC) study is one among the type of study designed to explore the association of an exposure to the occurrence of an outcome and to determine the strength of this relation.

It has advantages: relatively rapid to implement, easy to recruit subjects, and providing results at low cost. Critical appraisal of an article reporting on a CC study has to check whether all efforts have been made in the design, conduct and interpretation of findings, so as to make scientific conclusions reliable. 1) The design should avoid selection bias in cases, in that available cases may not be fully representative. The choice of controls may also be hampered by some selection process. 2) The conduct of such study is exposed to measurement (or classification) bias, and the analysis should distinguish effect modifiers and avoid confounding bias. 3) The interpretation has to be very careful, particularly regarding the direction of significant association, its strength and the limitations of the study.

CC studies have been useful in identifying risk factors such like smoking and rheumatoid arthritis occurrence, as well as prognostic factors like continuing smoking and higher disease severity over time in ankylosing spondylitis.

CC studies have also some limitations that critical appraisal help detect. They are exposed to selection bias by design, measurement bias by being retrospective in nature, and confusion bias. In contrast, cohort studies are particularly relevant for prognostic studies, have less probability of selection bias, and higher consistency for detecting relationship with causal inference. However, they are most costly, and demand much longer time to obtain results.

Principles of critical appraisal of an article reporting a CC study provide, as a useful tool, a systematic method to better delineate the actual contribution to current knowledge of such articles.

S U M M A R Y

*Medical Faculty University of Belgrade
Institute of Rheumatology Belgrade
University of Lorraine, Nancy, France*

EPIDEMIOLOGY OF RHEUMATIC DISEASES

CASE-CONTROL STUDIES IN RHEUMATOLOGY pro et contra, sample size, critical appraisal of articles

**ROKSANDA STOJANOVIĆ, MIRJANA ZLATKOVIĆ ŠVENDA,
PROFESSOR FRANCIS GUILLEMIN**

Studies in epidemiology are planed as related to the kind of investigation and main goals. Studies are observational (case-sectional study, cohort study, case-control study) and experimental (randomized control study, quasi experimental study). The aims of case control studies (anamnestic studies) are investigations of interrelationship of risk factor and outcome of the disease as well as real contribution to the development of disease. Sample size is determined by the number of investigated persons. The sample size is usually determined at the beginning of the study i.e. planning of the study design. Calculations on sample size are obligatory for the studies were more accurate results are expected. In descriptive studies determination of sample size enhance accuracy of final results. When, determine the sample size two mistakes are possible: 1. Too, small sample-investigation may not demonstrate significant difference in determined parameters, even if it is present, 2. Too, large sample-waste of time, money and mental engagements of investigators to get unnecessary results. Calculation of sample size depends on: probability to make error type alpha, desired validity of the test power (1-beta), variability of the outcome (SD-standard deviation), and clinically significant difference. Critical approach to the articles on CC studies should resolve presence of all efforts in the course of study and interpretation of results, so that the scientific conclusion is real. Critical appraisal of an article related to the CC studies enables establishment of systemic methods for better description of current knowledge.

Key words: Case-control study, sample size, critical appraisal of an article reporting

KLINIČKA RADIONICA 4.

¹Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Novi Sad

²Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet Novi Sad

TERAPIJA BOLA U REUMATSKIM BOLESTIMA

MILIJANKA LAZAREVIĆ¹, NADA NAUMOVIĆ², TANJA JANKOVIĆ¹

KRATAK SADRŽAJ: Bol je jedan od vodećih simptoma u reumatskim bolestima i u novije vreme u terapiji se tretira kao poseban entitet. Lečenje bola u reumatskim bolestima trebalo bi da se sastoji iz edukacije bolesnika, psihodinamskog pristupa terapiji, primene relaksacionih tehnika, fizičke aktivnosti, odgovarajuće ishrane, uz uobičajenu primenu medikamenata i fizikalnih procedura. Multimodalnim terapijskim tretmanom treba da se smanji nivo stresa, stimulišu prirodni analgezijski sistemi i ponovo uspostavi homeostaza u organizmu. To omogućava unapređenje kvaliteta života bolesnika, tj. smanjenje bolnosti, unapređenje funkcionalnog statusa i uključenje u svakodnevne i profesionalne aktivnosti.

Ključne reči: reumatske bolesti, terapija bola

MEDIKAMENTNI TRETMAN BOLA U REUMATSKIM BOLESTIMA

LAZAREVIĆ MILIJANKA

Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Novi Sad

Otklanjanje ili smanjenje bola važan je integralni deo strategije tretmana reumatskih bolesti. Reumatski bol je uglavnom perifernog (nociceptivnog) porekla i najčešće je hroničan. Hronični bol se smatra neuropatskim bolom i, za razliku od akutnog, nema zaštitnu ulogu – on traje i kada se izleči stanje koje je dovelo do oštećenja tkiva, jer se patofiziološke promene bola odvijaju nezavisno od inicijalnog događaja koji je uzrokovao bol.

Nociceptivni bol može biti izazvan inflamacijom, traumom, metaboličkim poremećajima, kompresijom nerva, infekcijom ...isl.). Međutim, poznato je da većina reumatskih bolesnika (pre svega onih sa reumatoidnim artritismom) trpi hronične bolove čak i kada nema znakova aktivne inflamacije. Postoje dokazi da poznati proinflamacijski citokin TNF alfa, svojim delovanjem na CNS, izaziva bol nezavisno od inflamacije (1). Mehanizmi hroničnog bola su kompleksni i uključuju ne samo periferne već i centralne patofiziološke mehanizme.

Kompleksnost nastanka hroničnog bola zahteva kombinovani (*multimodalni*) farmakološki tretman, odnosno kombinaciju dva ili više lekova sa komplementarnim mehanizmima koji dovode do optimalne analgezije, uz minimalnu pojavu neželjenih dejstava (2). Iz istih razloga, preporučuje se multidisciplinarni tretman i primena lekova koji nisu primarno analgetici. Osim dijabetesne polineuropatije, postherpetična neuralgije i neuralgije trigeminusa, kao najčešće pominjanih entiteta neuropatskog bola, u reumatologiji postoji veliki broj bolnih sindroma, (bilo da su posledica degenerativnog, zapaljenskog ili vanzglobnog reumatizma) koji zahtevaju dugotrajano i kombinovano lečenje: reumatoidni artritis, kompresivne radikulopatije, brojni bolni sindromi vanzglobnog reumatizma (gde može da se svrsta i fibromialgija), samo su neki od izazova analgetskog tretmana u reumatskim bolestima.

Racionalna analgezija podrazumeva dobro poznavanje prirode bola, pravilnu procenu stanja bolesnika, dobro poznavanje farmakoterapijskih osobina izabranog leka, praćenje bolesnika i izmenu terapijskog plana u slučaju slabe efikasnosti ili pojave znakova toksičnosti i neželjenih nuspojava. Da bi se bolje procenio analgetski odgovor i da bi se smanjio rizik od neželjenih efekata, najbolje je tretman započeti uvođenjem jedne vrste leka (princip jedan po jedan) a na raspolaganju su mnogi lekovi sa različitim mehanizmom delovanja:

Neopiodni analgetici *Acetaminofen (paracetamol)* je isključivo analgetik, bez antiinflamatornog delovanja. Ne zna se tačno na koji način blokira nociceptivni nadražaj, ali ga zbog dobre gastrointestinalne podnošljivosti terapijski vodiči za osteoartritični i muskulo-skeletni bol preporučuju kao lek prve linije (3,4), pogotovo kod starijih bolesnika.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)-

Mehanizam dejstva NSAIL se zasniva na inhibiciji biosinteze prostaglandina blokadom enzima *ciklooxygenaze* a zahvaljujući saznanju da postoje dve izoforme enzima ciklooksigenaze (COX-1 i COX-2), danas postoji dve velike podgrupe NSAIL:

Neselektivni (konvencionalni) NSAIL koji neselektivno blokiraju enzim ciklooksigenazu, pa i onu koja se luči u fiziološkim uslovima (COX-1) *Selektivni NSAIL ili COX 2 inhibitori* koji obuhvataju grupu lekova sa manje selektivnim i visokoselektivnim delovanjem na (COX2). Visokoselektivni NSAIL(coxibi) nastali su iz želje da se dobije lek koji će imati dobar terapijski učinak, a manje gastrointestinalnih i drugih neželjenih efekata. Međutim, svi NSAIL mogu izazvati brojne neželjene efekte (5,6) ukoliko se ne poštuju farmakoterapijski principi individualnosti i racionalnosti.

U analgetske svrhe preporučuje se monoterapija, odnosno primena samo jednog NSAIL. Ako se ne postigne željeni efekat dozvoljene su kombinacije NSAIL sa lekovima koji imaju isključivo analgetski efekat: kombinacija sa neopiodima, opioidima i/ili koanalgeticima uz primenu fizikalnih i drugih nefarmakoloških procedura.

Gelovi, kreme i masti za lokalnu primenu - U svom sastavu, kao aktivnu supstancu, mogu imati NSAIL, kapsaicin, i sl. Dokazana je korist kapsaicin u ublažavanju bola tako što uglavnom dovodi do aktivacije desenzitizacije i, pod određenim uslovima, uništavanja lagano mijelinizovanih i nemijelinizovanih primarno aferentnih vlakana (7).

Opioidni analgetici se po jačini dejstva dele na slabe i jake opioide. Koriste se za otklanjanje jakog i umereno jakog bola jačine 4-6 (na numeričkoj skali od 10). U opioidne analgetike spada pre svega morfin, ali i većina derivata morfina (kao što je heroin, kodein i sl.) i sintetska jedinjenja (tramadol, metadon...) koji imaju isti mehanizam delovanja. Kod bolnih stanja u reumatskim bolestima, ukoliko bol nije inflamatornog porekla, prednost treba dati analgeticima tipa acetaminofena ili slabim opioidima (tramadol), pogotovo kod populacije starije od 65 godina. Opioidni analgetici su osnov lečenja hroničnog bola kod starih osoba. U tretmanu hroničnog bola, preporučuje se oralni način primene - kombinacije slabog i jakog opioida nisu opravdane (8). Postoje preparati u kojima je kombinovan paracetamol sa tramadolom, čime je smanjena količina samog tramadola u analgetiku a povećan analgetski efekat paracetamola.

Neki slučajevi kompresivne lumbosakralne neuralgije, bilo da su diskalne geneze ili posledica kompresivnih osteoporotičnih fraktura, zahtevaju bržu analgeziju, ne samo zbog jačine bola i patnje bolesnika već i da bi što pre započeli fizikalni tretman.

U ovom i sličnim slučajevima, bolesniku se može kratkotrajno dati jak opioid - pre svega transdermalno, jer intramuskularno lečenje hroničnog bola nije preporučljivo. Jedan transdermalni flaster sa aktivnom opioidnom supstancom *fentanyl* (Durogesic), može osloboditi bolesnika bola u trajanju 72 sata (3 dana), nakon čega se flaster menja.

Koanalgetici su lekovi čija primarna indikacija nije usmerena na bol, ali mogu imati analgetska svojstva kod nekih bolesti koje su praćene bolom (9), i prikazani su u tabeli 1.

Tabela 1.

Prikaz koanalgetika koji se koriste u terapiji kod reumatskih bolesti

KOANALGETIK	MEHANIZAM DELOVANJA
Antidepresivi	modulacija descendnog inhibitornog puta
Antikonvulzivi	redukcija nervne ekscitacije
Anksiolici	smanjenje emocionalne komponente bola
Blokatori NMDA receptora	neuroprotektivno dejstvo
Miorelaksansi	smanjenje mišićnog spazma
Kortikosteroidi	inhibicija sinteze prostaglandina blokadom enzima fosfolipaze A2

U odnosu na uobičajene analgetike, u lečenju hroničnog bola često su efikasniji lekovi koji stabilizuju ili modulišu funkciju CNS-a, kao što su **antidepresivi**, **antikonvulzivi** ili antiaritmici poput blokatora natrijumskih kanala (10,11). Antikonvulziv *Gabapentin*, primarno je lek protiv epilepsije ali su nedavna istraživanja dokumentovala delotvornost u lečenju različitih bolnih stanja neuropatskog bola među kojima je i išijas (12). Triciklični antidepresiv, *Pregabalin* pomaže u lečenju fibromialgije, dijabetičke neuropatije, postherpetične neuropatije.

Kortikosteroidi su primarno snažni antiinflamatorni lekovi, a preporučuju se i kao koanalgetici - najčešće *intraartikularno* i *paraartikularno* za olakšanje bola koji je udružen sa lokalnom upalom. Ponekad je neophodno dati ih i u vidu epiduralne injekcije (13) a pominju se i pozitivni efekti tretmana neuropatskog bola pulsним dozama (i.v. terapija) kortikosteroida u trajanju 3-5 dana.

LITERATURA:

1. Hess A, Axmann R, Rech J. Blockade of TNF- α rapidly inhibits pain responses in central nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(9):3731-6.
2. AGS. Panel on Persistent Pain in Older Person. The management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:S250-S224.
3. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittees on Osteoarthritis Guidelines. *Ann Rheum* 2000;43:1905-15.
4. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis. A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004;63:901-3.
5. Parker K, Brunton L, Goodman LS, Lazo JS, Gilman A. In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11ed. New York: McGraw-Hill 2006.
6. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;284:1247-55.
7. Holzer P. Capsaicin: cellular targets, mechanism of action, and selectivity for thin sensory neurons. *Pharmacol Rev* 1991;43:143-201.

8. Hanks G, Cherny NI, Fallon M. Opioid analgesic therapy. In: Doyle DD, Hanks G, Cherny NI, Calman K. Oxford Textbook of palliative Medicine, 3rd ed. Oxford University Press, 2004:316-41.
9. Lussier D, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in pain management. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, et al, eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine, 3rd ed, Oxford, England: Oxford University Press, 2003:349-77.
10. Carter GT, Galer BS. Advances in the management of neuropathic pain. Phys med rehabil Clin North Am 2001;12:447/59.
11. Cvijanović M, Simić S, Banič-Horvat S, Jovin Z, Slankamenac P, Ilin M. Contemporary treatment neuropathic pain. Med Pregl 2011;64(9-10):443-7.
12. Rosner H, et al. Gabapentin adjunctive therapy in neuropathic pain states. Clin J Pain 1996;12:56-8.
13. Glazer S, Portenoy RK. Systemic local anesthetics in pain control. J Pain Sympt Manage 1991;6:30-9

BIHEVIORALNI I PSIHOLOŠKI PRISTUP TERAPIJI BOLA U REUMATSKIM BOLESTIMA

NAUMOVIĆ NADA

Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet Novi Sad

Bol je jedan od vodećih simptoma u reumatskim bolestima i u novije vreme u terapiji se tretira kao poseban entitet (1). Hronični bol u reumatskim bolestima je kombinacija nociceptivnog bola, koji nastaje kao zaštitna reakcija zbog oštećenja tkiva (destrukcija i mehaničke promene hrskavice, kostiju i mekih tkiva), i neuropatskog bola, koji nastaje zbog promena u nervnom sistemu (neuralna plastičnost, facilitacija percepcije bola, gubitak descendente analgezije, periferna i centralna senzitivizacija, *wind-up* fenomen, modulatorni mehanizmi i kognitivno-emocionalna percepcija bola). (2,3). Ako bol perzistira, uprkos mnogobrojnim pokušajima da se otkloni, za bolesnika postaje centar svakodnevnog života i on se oseća kao "osoba osuđena na bolest". U neuropatskim stanjima se često javlja hiperalgija, alodinija, spontana bolnost i druge aberantne manifestacije bola. Zbog uključenja hipotalamusa, limbičkog sistema i bazalnih ganglija ispoljavaju se i emocionalne i kognitivne reakcije (anksioznost, zamor, poremećaji spavanja, raspoloženja i koncentracije) i autonomni, somatski poremećaji (znojenje, palpitacije, poremećaji arterijske tenzije, dispepsije...) (1, 3,4,5).

Menadžment hroničnog bola u reumatskim bolestima, a posebno reumatoidnom artritisu je veoma kompleksan, permanentan, specifičan i individualno prilagođen, a može da se sastoji se od medikamentnog, fizikalnog, alternativnog, psihološkog i bihevioralnog terapijskog tretmana, koji započinje u hospitalnoj ustanovi, a nastavlja se u kućnim uslovima (1,3). Terapijskim tretmanom treba da se smanji nivo stresa, stimulišu prirodni analgezijski sistemi i ponovo uspostavljanje homeostaze u funkcionalnim sistemima organizma. Analgezijski sistem CNS-a ima tri glavna funkcionalno povezana nivoa u periakveduktalnoj sivoj masi Silvijevevog kanala, velikom Rafe jedru retikularne formacije i supstanciji želatinozi Rolanda i funkcioniše preko endogenih opioda (enkefalini, endorfini, serotonin), koji izazivaju presinaptičku inhibiciju u delu puta za bol (5,7). Takođe je moguća modulacija, pojačanje ili slabljenje bola *mehanizmom ulaznih vrata*, koji su otkrili Melzack i Wall 1965 godine. Zasniva se na osobini interneurona kičmene moždine, koji primaju signale iz nociceptora, drugih receptora i iz viših delova CNS-a. Ti drugi signali, svojom aktivnošću mogu da menjaju ulazak bolnih signala u CNS, a na taj način i percepciju bola. Postoje stanja i postupci koji mogu da otvore, tj. zatvore *ulazna vrata*, kao što je prikazano u tabeli 1 (3,7, 8)

Tabela 1.

Faktori koji mogu da utiču na otvaranje ili zatvaranje ulaznih vrata za bolni signal, tj. da utiču na prirodni analgezijski sistem

FAKTORI	OTVORENA VRATA (BOL↑)	ZATVORENA VRATA (BOL↓)
SENZORNI (FIZIČKI)	- trauma - neaktivnost - dugotrajna upotreba narkotika - slaba motorika - slaba dinamika aktivnosti	- fizička aktivnost - kratko uzimanje analgetika - relaksacija - meditacija - medikamentna terapija - primena fizikalnih procedura - alternativne tehnike - zdrava ishrana
KOGNITIVNI	- fokusiranje pažnje na bol - odsustvo drugih interesovanja - briga zbog bola - strah od bola - neprilagođenost - osuđenost na bolest	- spoljašnja interesovanja - vera u uspešnost lečenja i uspostavljanje kontrole nad bolešću - odvrćanje pažnje od osećaja bola - komunikacija
EMOCIONALNI	- napetost - bes - stres - anksioznost - depresija - frustracije - beznade - bespomoćnost	- fokusiranje na pozitivne emocije - prevazilaženje depresivnosti, strahova, besa, frustracija... - uverenje da bol nije nastao zbog teškog, po život opasnog oštećenja - uspešno prevazilaženje stresa - preuzimanje kontrole nad bolom i životom - podrška porodice i prijatelja

Psihološki i bihevioralni pristup lečenju bola u reumatskim bolestima može da se sastoji iz edukacije bolesnika, psihodinamskog pristupa ličnosti i terapiji bolesnika, primene relaksacionih tehnika, fizičke aktivnosti i odgovarajuće ishrane.

Edukacija bolesnika Veoma je značajno da se bolesniku pomogne da razume prirodu oboljenja i značaj kontinuiranog provođenja savetovane terapije i načina života. Tada će bolesnik postati centralna osoba u terapijskom timu i ako se uspešno i motivisano uključi u sopstveno lečenje periodu remisije će biti duži, predupređiće nastanak komplikacija i unaprediti kvalitet života. U tu svrhu se bolesnik uključuje u program samozbrinjavanja i treba ga ohrabriti da vodi dnevnik u koji beleži intenzitet i pojavu tegoba i terapiju koju je koristio (8). To može da pruži dragocene informacije, tako da stručne osobe pri kontrolnim pregledima, mogu da ga koriguju i dopunjavaju terapijski tretman.

Fondacija za arthritis (The Arthritis Fondation) je uvela šestonedeljni program obuke bolesnika. U tom periodu se bolesnik obučava kako da poboljša funkcionalni status, da smanji bol, zamor i stres (9). Takođe, postoje takvi programi dostupni *on-line*, za bolesnike koji se služe kompjuterom (10,11).

Psihodinamski pristup ličnosti i terapiji bolesnika U okviru rehabilitacijskog tretmana ključno mesto zauzima bolesnik. *Psihodinamski pristup* ličnosti bolesnika podrazumeva sagledavanje psi-

hosocijalnog, emocionalnog i motivacionog statusa, samopouzdanja, formi i stepena adaptacije na onesposobljenost, tegobe i terapijski tretman (12,13).

Multicentrične studije su pokazale da je neophodno usmeriti pažnju na psihološke efekte terapije, tj. odnos samog bolesnika prema terapijskim merama i postupcima (12,14). Bolesnici koji veruju da imaju kontrolu nad bolešću, opisuju slabiji intenzitet bola i distresa, kao i smanjen nivo onesposobljenosti.

U okviru psihofiziološke i bihevioralne terapije u tretmanu hroničnog bola mogu se primenjivati: funkcionalna restauracija ili restitucija, psihološka procena, kognitivni pristup lečenju, stručno savetovanje i edukacija, relaksacioni trening, biofeedback (*biofeedback*), autogeni trening, motivacione tehnike, psihoterapija, saveti psihologa ili psihijatra, specijalistička terapija pridruženih stanja i hipnoza (3,13,15).

Fizička aktivnost Fizička aktivnost ublažava simptome bolesti - inflamacije i bolnosti, jer dovodi do očuvanja i povećanja pokretljivost zglobova i tonusa mišića, smanjenja telesne težine (a time i opterećenja zglobova), i unapređenja opšteg zdravstvenog i psihičkog stanja bolesnika. Stručna osoba (lekar, fizioterapeut, profesionalni trener), bi trebalo da sastavi program fizičke aktivnosti i sprovede edukaciju bolesnika. Vežbe treba da započnu pod nadzorom, najbolje još u krevetu (16). Uvek je neophodno da se sprovodi zagrevanje i istezanje, da bi se očuvala i povećala dužina i fleksibilnost mišićnih vlakana i prevenirao nastanak mikrotrauma. Vežbe za jačanje mišića i vežbe izdržljivosti bi trebalo da se upražnjavaju bar svaki drugi dan (20-30 minuta), sem u slučaju jakog bola i otoka u zglobovima. Potrebno je veoma pažljivo i postepeno da se povećava broj ponavljanja i broj angažovanih mišića. Povoljna je primena aerobnih aktivnosti svaki ili svaki drugi dan (šetnja, vežbe u vodi, plivanje, vožnja bicikla) (17). Bolesnik treba da izabere oblik fizičke aktivnosti koji mu najviše odgovara i da nastoji da ona postane integralni deo njegovog života.

Relaksacija Mogu da se primenjuju različite relaksacijske tehnike: opuštanje mišića (*biofeedback*); odvratanje pažnje od osećaja bola (ponavljanje pozitivnih reči ili fraza, slušanje prijatne muzike, gledanje omiljenog filma ili TV programa, čitanje knjiga, razgovor i druženje sa prijateljima); imaginacija prijatnih i relaksirajućih iskustava (vizuelnih, zvučnih i drugih); disocijacija - razdvajanje mentalnog doživljaja bola od njegovog fizičkog delovanja (6,7,11).

Vežbe disanja Bolesnici treba da nauče da pravilno dišu, jer se tako obezbeđuje relaksacija, ali i bolja i kompletnija ventilacija pluća i sledstveno povećanje kapaciteta pluća, poboljšanje oksigenacije i detoksikacije tkiva, održavanje acido-bazne ravnoteže, smanjenje strahova i anksioznosti (emocionalna stanja utiču na način disanja ali i obrnuto) i uspostavljanje telesne i mentalne ravnoteže (3,11).

Ishrana U skoro 10% slučajeva simptomi artritisa nastaju kao alergijska reakcija na hranu. Smatra se da proinflamatorna svojstva imaju žitarice s glutenom (kukuruz, pšenica), mleko i mlečni proizvodi, omega-6 masne kiseline (rafinirano kukuruzno, repičino ili suncokretovo ulje), paradajz, paprika, alkohol, ljuti začini, i aditivi (posebno natrijum glutamat). S druge strane, neki sastojci hrane, posebno omega-3 masne kiseline mogu da drže pod nadzorom inflamaciju, bolove i druge simptome artritisa. Prirodni lekovi protiv artritisa su tamjan (bosvelijska kiselina), kurkuma, đumbir, kofein, list crne ribizle i koprive, vražja kandža, klinčić, zeleni anis, čičak, vres, kamilica, troskot, paprat, lavanda, majoran, nana, ruzmarin, jela, kadulja, maslačak, beli luk, crni luk, višnja, jagoda, jabuka i ren. Na stanje hrskavice i na procese u reumatskim bolestima povoljno mogu da deluju i neka dopunska lekovita sredstva koja sadrže glukozamin, hondroitin sulfat, hijaluronsku kiselinu, metal-sulfonil-metan (MSM), cetil-miristoleat (CM), osteol, cink, mangan (18,19).

Zaključak

Bol u reumatskim bolestima predstavlja specifično iskustvo, koje ima psiho-somatsku osnovu i zbog toga je neophodan multimodalni pristup terapijskom tretmanu. Ključ terapijskog uspeha u menadžmentu bola, kod bolesnika sa reumatskim bolestima, je u primeni psihološkog i bihevioralnog

pristupa lečenju, uz uobičajenu primenu medikamenata i fizikalnih procedura. Na taj način se umanjuje bolešću izazavan stres, pokreću prirodni analgezijski sistemi organizma i može da se savlada bol, unapredi funkcionalno stanje bolesnika, obezbedi uključenje u svakodnevne i profesionalne aktivnosti i sledstveno unapredi kvalitet života.

LITERATURA

1. Lee YC, Hassett AL. Pain in rheumatoid arthritis out from the shadow of inflammation. *Rheumatologist* 2011. Available from: <http://www.the-rheumatologist.org>.
2. Biyani A, Andersson G. Low back pain: patophysiology and management. *J Am Acad Orthop Surg* 2004;12(2):106-15.
3. Naumović N. Posebna razmatranja u odnosu na lumbalnu radikulopatiju. U: Bošković K. Lumbalna radikulopatija i kvalitet života. Medicinski fakultet Novi Sad, 2009:49-101.
4. Borsook D, Upadhyay J, Chudler EH, Bacerra L. A key role of the basal ganglia in pain and analgesia – insights gained through human functional imaging. *Molecular pain* 2010;6(21):1-17.
5. Phillips K, Clauw DJ. Central pain mechanisms in chronic pain states – maybe it is all in their head. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25(2):141-54.
6. Deardorff WW. Opening and closing the pain gates for chronic pain. In: Introduction to chronic pain management. 12. July 2009. Available from: <http://www.behavioralhealthcare.com/index.php>
7. Ottonello M. Cognitive-behavioral interventions in rheumatic diseases. *Psicologia* 2007; Vol. 29(1): A19-A23.
8. Brand CA. The role of self-management in designing care for people with osteoarthritis of the hip and knee. *Med j Aust* 2008;189(10 Suppl):25-8.
9. Iversen MD, Hammond A, Betteridge N. Self-management of rheumatic diseases: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):955-63.
10. Lorig KR, Ritter PL, Laurent DD, Plant K. The internet-based arthritis self-management program: a one-year randomized trial for patients with arthritis or fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2008;59(7):1009-17.
11. Ramsey J. I am powerful, living pain free. Online How To Ease Pain Ebook, Ontario, Canada 2012. Available from: <http://www.jacquelineramsey.com>
12. Skillgate E, Vingard E, Josephson M, Theorelli T, Alfredsson L. Life events and the risk of low back and neck/shoulder pain of the kind people are seeking care for: results from the Music-Norrtaälje case-control study. *J of epidemiology and community health* 2007;61:362-6.
13. Todorovski Z, Naumović N, Kopitović A, Gajić Z. *Neuronauke i biheviorizam. Akt neurol psihijatr i gr pod* 2008;16(1-2):52-62.
14. Flor H, Birbaumer N, Shugens MM, Lutzenberger W. Symptom-specific psychophysiological responses in chronic pain patients. *Cop irate by Society for psychophysiological research* 2008;29(4):452-60.
15. Ostelo RW, van Tulder MW, Vlaeyen JW, Linton SJ, Morley SJ, Assendelft WJ. Behavioural treatment for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
16. Cooney JK, Law RJ, Matschke V, Lemmey AB, Moore JP, Ahmad Y, Jones JG, Maddison P, Thom JM. Benefits of Exercise in Rheumatoid Arthritis: Review Article *J Aging Res* 2011; Article ID 681640, 14 pages.
17. Scarsvell J, Elkins MR. Aerobic Exercise is Beneficial for People With Rheumatoid Arthritis. *Br J Sports Med*. 2011;45(12):1008-1009.
18. Goldberg RJ, Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain* 2007;129(1-2):210-23.
19. Churchill W. *A Rough Guide to Food Intolerances*. Published by Oxfordshire Press 2007.

NEFARMAKOLOŠKA TERAPIJA BOLA KOD BOLESNIKA SA HRONIČNIM ARTRITISOM

JANKOVIĆ TANJA

Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Novi Sad

UVOD

Hronični artritis je zapaljensko oboljenje zglobova koji dovodi do strukturalnog i funkcionalnog oštećenja zgloba, izazivajući bol, ograničenje pokretljivosti, smanjenje kvaliteta života obolelog te pojave invalidnosti.

U terapiji bola kod hroničnih artritisa pored primene medikamentozne terapije upotreba fizikalnih agenasa predstavlja važan deo lečenja (1). Primenom alternativnih terapijskih postupaka pokazalo se da one imaju korisni efekat u smanjenju i kontroli bola. Pristup hirurškom lečenju ima svoje puno opravdanje kako u manifestnoj fazi tako i u lečenju sekvela bolesti.

FIZIKALNA TERAPIJA

Značaj primene fizikalnih agenasa u terapiji bola je veliki jer pruža mogućnost značajnog smanjenja bola a samim tim i upotrebu lekova. Za ordiniranje adekvatne terapije potrebna je dobra dijagnostika bolnih stanja i precizno određivanje nociceptivnih struktura (2).

Objašnjenje terapijskog delovanja primenjenih fizikalnih agenasa zasniva se na:

1. teoriji kontrole i modulacije bolnih impulsa perifernom receptoru za bol
2. spinalnom-segmentalno-presimpatičkom (enkefalini, endorfini, dinorfin) i/ili
3. supraspinalnom-centralnom blokirajućem sistemu (3).

Elektroterapija -Primena elektroterapijskih procedura u hroničnom artritisu ogleda se u njegovom analgetskom, antiinflamatornom i antiedematoznom efektu. Mehanizam njihovog delovanja ispoljava se na više načina ali najčešće po principu „gate controltheory“ (teorija kontrole ulaza) kao i oslobađanju neuropeptidnih transmitera. Jedna od elektroterapijskih procedura koja ispoljava snažno analgetsko delovanje je transkutana elektonervna stimulacija (-TENS). Dijadinamske struje korišćenjem modulacije kratkog perioda (fr.modulé courtes périodes –CP) i modulacije dugog perioda (fr.modulé en longues périodes-LP) ima dokazani analgetski efekat. Primena jednosmerne, galvanske struje omogućava i aplikaciju analgetika i vazodilatatora putem elektroforeze, čime se postiže bolja kontrola bola. U upotrebi su i drugi oblici elektroterapije :interferentna, eksponencijalna struja itd (4).

Laseroterapija -Primena lasera niske frekvencije ispoljava analgetsko, antiinflamatorno, antiedematozno i biostimulativno dejstvo . Analgetski efekat se postiže po principu „gate controltheory“, segmentne-komplementne blokade kroz aktiviranje A-delta vlakana, pri čemu dolazi do oslobađanja neuropeptidnih transmitera, stabilizacije ćelijske membrane i redukcije stvaranja medijatorainflamacije.

Ultrazvuk –Svoj analgetski efekat ispoljava tako što utiče na bolne impulse kroz aktiviranje mezencefaličnog sistema i toplotne reakcije. Pored toga smanjuje nivo algogenih produkata na receptore bola.

Magnetoterapija -Predstavlja primenu konstatnog ili impulsnog magnetnog polja niske ili visoke frekvencije. Efekat mu je antiinflamacijski, biostimulirajući, analgetski i vazodilatatorni.

Termoterapija - Primena krioterapije (do tri minita) ili do 20 min. Primenjuju se sa ciljem da utiče na lokalnu cirkulaciju dovodeći do analgetskog efekta, po principu „gate controltheory“.

Hidroterapija–Svoje dejstvo ispoljavatakođe po principu “gate controltheory“,segmentalne kompetitivneblokada razdraženjemtermoreceptora. Izaziva toplotno i hladno stres lučenje kortizola.

Kineziterapija-efekat ispoljava aktiviranjem segmentne i suprasegmentne bloкаде, povećanje psihotonusa, radosti, samostalnosti i dr.

PRIMENA ALTERNATIVNIH METODA LEČENJA

Akupunktura – Ispoljava analgetski efekat preko stimulacije akupunktturnih tačaka, ubadanjem akupunktturnim iglama, koje su obično lokalizovane blizu površinskih nerava (8). Njeno dejstvo se objašnjava preko “gate controltheory“, putem „talamične kapije“ i oslobađanjemneuropeptidnihtransmitera. Akupunktura se može davati klasično- iglama, kao elektroakupunktura i laserskim zracima (5,6).

Akupresura– predstavlja oblik terapije u kome se prstima pritiskaju određene tačke (najčešće akupunktturne) ili tačke najjačeg bola.

Šiacu masaža- izvodi se na određeni deo tela pritiskom prsta ili dlanovima na delove tela koji se tretiraju. Postoji i zen šijacu masaža koja uključuje upotrebu laktova, kolena i stopala. Efekat ovog tipa masaže je umanjeње bolova, stimulacija krvotoka, relaksacija organizma.

Manuelna masaža: izaziva kompletnusegmentalnublokadu kroz nadražaj mehanoreceptora. Aktivira metabolizam i ubrzava krvotok, a kroz limbični sistem deluje na poboljšanje emocionalnog statusa.

HIRURŠKO LEČENJE

U cilju smanjenja bola hirurško lečenje se primenjuje kada se iscrpe sve mogućnosti farmakološkog i nefarmakološkog načina lečenja. Najčešće intervencije ovog tipa obuhvataju: sinovijektomije, tenosineviktomije, resekcije zglobova, korektivne osteotomije, artrodeze, aloartroplastične operacije (7).

LITERATURA

1. Jevtić M, Milovanoić D. Fiziološke i fizioterapijske osnove bola. Med časopis.2006;40:54-8.
2. Babić –Naglić D. Physicaltherapy in rheumatology. Reumatisam 2010;16-21.
3. Johnson M, Matrinson M: Efficacy of electrical nerve stimulation for chronicmusculoskeletalpain: A meta- analysis of randomizedcontrlledtrials. Pain 2007;130:157-65.
4. Christe A, Jamtvedt G, Dahm KT, Moe RH, Haavardsholm EA, HagerKb. Effectiveness of nonpharmacologicalandnonsurgicalinterventions of patient swith rheumatoid arthritis anoverview of systematic reviews.PhysTher 2007;87:1697-715
5. Kopitović A, Simić S, Žikić M, Cvijanović M, Mihaljev-Martinov J, Banić –Horvat S, Ilin M, Jovin Z. Primena akupunktura u neurologiji. Aktualnosti iz neurologije, psihijatrije i graničnih područja 2004;12(1-2):36-43.
6. Lukić S. Osnove akupunktura . Niš-Pelikan print;2003.
7. Popović Z, Jovanović Z. Operativno lečenje. Terapija reumatičnih oboljenja;
8. Vojnoizdavački zavod. 1999;234-239.

S U M M A R Y

*Special Hospital of Rheumatic Disease, Novi Sad
Medical Faculty University of Novi Sad*

PAIN MANAGEMENT IN RHEUMATIC DISEASES

MILIJANKA LAZAREVIĆ, NADA NAUMOVIĆ, TANJA JANKOVIĆ

Pain is one of main symptoms of rheumatic diseases and in modern times is treated as a separate entity. The treatment of pain in rheumatic diseases could consist of the patient's education, psychodynamic approach to the patient's personality and therapy, relaxation techniques, physical activity and an adequate diet, along with the usual medication and physical procedures. Multimodal therapeutic treatment is supposed to reduce stress, stimulate the natural analgesic systems and to reestablish homeostasis. In such way could be increased the patient's quality of life, reduced pain, improved functional status and will be enabled inclusion of the patient in daily and professional activities.

Key words: rheumatic diseases, therapy of pain

PREPORUKE UReS-a ZA LEČENJE REUMATOIDNOG ARTRITISA

RADNA GRUPA UDRUŽENJA REUMATOLOGA SRBIJE

Na sastanku radne grupe Udruženja reumatologa Srbije (UReS), koju čine članovi Republičke komisije za dodelu biološke terapije i članovi stručnih konzilijuma referentnih centara (Institut za reumatologiju, Klinika za reumatologiju Vojnomedicinske akademije, Institut “Niška Banja”, Specijalna bolnica za lečenje reumatskih bolesti Novi Sad i Klinički centar Vojvodine), održanog u Institutu za reumatologiju 05.07.2013.godine, usvojene su prve preporuke Udruženja Reumatologa Srbije za lečenje reumatoidnog artritisa (RA).

Preporuke su zasnovane na zvaničnim ACR/EULAR preporukama iz 2010. godine (1), za koje je stručna radna grupa EULAR-a u međuvremenu predložila izvesne izmene. Predlog revidiranih preporuka obelodanio je Prof.dr Jozef Smolen na kongresu EULAR-a, održanog od 12. do 15. juna 2013. godine u Madridu, Španija. Kako je navedeno, potreba za revizijom zvaničnih preporuka EULAR-a ispoljila se nakon objavljivanja poslednjih preporuka ACR iz 2012. godine (2), u kojima se TNF-inhibitori u kombinaciji sa sintetskim lekovima koji menjaju tok bolesti (LMTB) savetuju kao prva terapijska linija za bolesnike sa ranim, visoko aktivnim RA i prisutnim faktorima loše prognoze.

Radna grupa EULAR-a, odlučila je da biološke lekove ipak zadrži kao drugu terapijsku liniju, jer se procenjuje da bi 20-50% bolesnika sa ranima RA bilo previše agresivno lečeno, ukoliko bi se biološki lekovi primenili u prvoj liniji. Pored toga, utvrđena strategija “leči zarad postizanja cilja” (“Treat to target”, engl.) se ne narušava ukoliko se biološki lek primenjuje u drugoj liniji, nakon nezadovoljavajućeg odgovora na prethodnu terapiju metotreksatom. Ipak značajna novina u preporukama je što se tocilizumab i abatacept izjednačavaju sa TNF-inhibitorima na mestu biološkog leka prve linije. U predlogu revidiranih preporuka tocilizumab se navodi kao biološki lek izbora za bolesnike kod kojih nije moguća kombinovana terapija sintetskim i biološkim lekom, odnosno kod kojih postoji potreba da se biološki lek primenjuje u monoterapiji.

Imajući u vidu značajne novine u savremenim preporukama za lečenje RA, UReS je u cilju unapređenja zdravstvene zaštite obolelih od RA u našoj zemlji, donelo sledeće stručne preporuke za lečenje ove bolesti:

1. Lečenje lekovima koji menjaju tok bolesti (LMTB) treba započeti čim se postavi dijagnoza reumatoidnog artritisa
2. Cilj lečenja treba da bude remisija ili niska aktivnost bolesti.
3. Potrebno je često pratiti bolesnike. Ukoliko nema poboljšanja nakon najviše tri meseca ili se cilj ne dostigne nakon najviše 6 meseci lečenja, terapiju treba korigovati.
4. Metotreksat bi trebao da bude deo prve terapijske linije.
5. Ukoliko je metotreksat kontraindikovao ili se javlja nepodnošljivost, razmotriti primenu sulfasalazina ili leflunomida kao dela prve terapijske linije.
6. Rana kombinovana terapija sa više sintetskih LMTB je razumna alternativa inicijalnoj primeni metotreksata.
7. Razmotriti dodavanje malih doza glikokortikoida prvoj terapijskoj liniji tokom prvih 6 meseci, uz što je moguće brže smanjenje doze.

8. Ako cilj lečenja nije dostignut, razmotriti nastavak terapije drugim sintetskim LMTB, ali ukoliko bolesnik ima faktore loše prognoze (visoka aktivnost bolesti uprkos prethodnoj terapiji, visok titar RF ili ACPA, rane erozivne promene, vanzglobne manifestacije, značajno ograničenje funkcijske sposobnosti u ranoj fazi bolesti), razmotriti dodavanje biološkog leka. Pri dodeljivanju biološke terapije prednost treba dati bolesnicima sa više faktora loše prognoze.
9. Ukoliko se ne postigne zadovoljavajući odgovor na terapiju sintetskim LMTB sa ili bez glikokortikoida, treba započeti kombinovanu terapiju biološkim i sintetskim LMTB. Biološki lek može da bude TNF-inhibitor, abatacept ili tocilizumab.
10. U slučaju nezadovoljavajućeg odgovora na biološki LMTB, lečenje treba nastaviti drugim biološkim lekom. Bolesnik koji nije postigao zadovoljavajući odgovor na prvi TNF-inhibitor, lečenje može da nastavi drugim TNF-inhibitorom, abataceptom, tocilizumabom ili rituksimabom.
11. Terapija tofacitinibom može da se razmotri kod bolesnika sa nezadovoljavajućim odgovorom na terapiju biološkim LMTB.
12. Kod bolesnika sa stabilnom remisijom u trajanju od najmanje 6 meseci, prvo smanjiti dozu glikokortikoida. Ako je remisija i dalje stabilna razmotriti smanjenje doze biološkog leka, naročito ako bolesnik istovremeno prima jedan ili više sintetskih LMTB.
13. Kod bolesnika sa stabilnom i dugotrajnom remisijom u dogovoru sa bolesnikom razmotriti smanjenje doze sintetskog LMTB.
14. Prilikom korekcije terapije pored aktivnost bolesti, uzeti u obzir strukturna oštećenja, pridružene bolesti i bezbednost bolesnika.

Literatura

1. Smolen J, Landewe R, Breedveld F i sar. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheuma Dis 2010, Doi: 10.1136/ard.2009.126532
2. Singh JA, Furst DE, Bharat A i sar. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res 2012; 64: 625-39

Udruženje obolelih od reumatskih bolesti RS (ORS), DZ Voždovac, Beograd

PODIZANJE SVESTI O ZNAČAJU REUMATSKIH BOLESTI I POTREBI ZA POBOLJŠANJEM ZDRAVSTVENE ZAŠTITE I KVALITETA ŽIVOTA OBOLELIH (ZAKLJUČCI PROMOCIJE BRISELSKE DEKLARACIJE)

MIRJANA LAPČEVIĆ

Uvod: Briselska deklaracija o reumatskim bolestima i bolestima mišićno - koštanog sistema (RMD) navodi da ove bolesti pogađaju više od četvrtine Evropljana i da su najčešći pojedinačni uzrok telesnog invaliditeta i prve među bolestima sa društvenim i ekonomskim posledicama, kao i da ti ljudi često imaju ozbiljna ograničenja u samostalnom funkcionisanju i učešću u društvenom životu. Zbog toga članovi EULARA (Udruženja bolesnika, lekara i ostalih zdravstvenih profesionalaca) traže od evropskog saveta, komisije i država članica da omoguće sprovođenje ovih preporuka kroz evropsku strategiju i nacionalne akcione planove.

Cilj: Poboljšanje zdravstvene zaštite i kvaliteta života obolelih od RMD u Republici Srbiji kroz promociju Briselske deklaracije. Prepoznati značaj uključivanja Udruženja bolesnika u kreiranje zdravstvene i socijalne politike zajedno sa lekarima i zdravstvenim institucijama. Povećanje opšte svesti javnosti i državnih organa o potrebi programa za prevenciju, ranu dijagnozu i savremeno lečenje obolelih od RMD s obzirom na njihovu masovnost i posledice.

Metodologija: U Beogradu 22. februara 2013. godine u Hotelu IN Udruženje obolelih od reumatskih bolesti RS (ORS) zajedno sa Udruženjem reumatologa Srbije (UreS), visokim predstavnicima EULARA organizovali su dva okrugla stola posvećena radu na boljoj prevenciji, ranoj dijagnozi, savremenom lečenju i sprečavanju invaliditeta obolelih od RMD, stvaranju boljih uslova za školovanje obolele dece i poštovanju prava da se u potpunosti uključe u društvo, stimulisanju zapošljavanja obolelih i invalidnih lica. Učestvovali su predstavnici Ministarstva zdravlja, Ministarstva za rad i socijalna pitanja, Ministarstva za prosvetu i nauku, RFZO-a, Unije poslodavaca, gosti – predstavnici drugih udruženja iz zemlje i inostranstva i predstavnici medija.

Rezultati: Učesnicima i opštoj javnosti objašnjeno je da hronične reumatske bolesti, naročito zapaljenski artritis, smanjuju kvalitet života obolelih, da u Srbiji živi 1,5 miliona obolelih od RMD, od toga nekoliko desetina hiljada obolelih od hroničnih artritisa, koji ukoliko se na vreme ne dijagnostikuju i leče, dovode do destrukcije zglobova, nesposobnosti za rad i invalidnosti (posle 10 godina svaki drugi oboleli je invalid). Učesnici oba okrugla stola podržali su najvažnija načela Briselske deklaracije: 1) Država bi trebalo da prepozna socijalno–ekonomski značaj RMD kod bolesnika svih starosnih doba i da im da odgovarajući prioritet; 2) Da je hitno potrebno dati prednost osnovnim i kliničkim ispitivanjima vezanim za uzroke, pokazatelje ishoda lečenja i posledice ovih hroničnih bolesti; 3) Lečenje bi trebalo bi da bude u skladu sa preporukama utemeljenim na naučnim dokazima; 4) Obolelima bi odmah trebalo omogućiti pristup visoko kvalitetnom lečenju, što podrazumeva rano prepoznavanje bolesti od strane edukovanih lekara PZZ i upućivanje bolesnika u ambulante za “Rani artritis”, blagovremeno sprovođenje savremene dijagnostike i lečenja od strane reumatologa u referentnim centrima u Srbiji; 5) Država bi trebalo da omogući da svi ljudi sa invaliditetom uzrokovanim ovim bolestima, imaju pravo da se u potpunosti uključe u društvo; 6) Prepoznati značaj uključivanja udruženja bolesnika u kreiranje zdravstvene i socijalne politike. Zaključeno je da je potrebna veća podrška Vlade za postojeći projekat “Rana dijagnoza i lečenje hroničnih artritisa”, podrška za otvaranje ambulanti za “Rani artritis”, podrška za buduće unapređenje standarda obrazovanja u reumatologiji. Predsednica ORS-a i državni sekretar za zdravstvo potpisali su Briselsku deklaraciju.

Zaključak: Promocija Briselske deklaracije privukla je veliku medijsku pažnju. Prikazivana je na televizijskim i radio stanicama, o njoj se govorilo u štampanim i elektronskim medijima. Očekujemo da će svi učesnici nastojati da u što skorijem vremenu realizuju dogovorene aktivnosti za dobrobit bolesnika i društvenu zajednicu.

Ključne reči: Briselska deklaracija, reumatske bolesti i bolesti mišićno - koštanog sistema, edukacija lekara PZZ, ambulate za "Rani artritis", prevencija invalidnosti.

Literatura:

1. Mathias Bruggemeier, Thomas Gorblich. Reumatoidni artritis. Kada se organizam bori protiv samog sebe. Roche d.o.o., 2007, Beograd. Dostupno na: www.reumatoidniartritis.rs
2. Zdravstveno statistički godišnjak Republike Srbije 2011. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut", Beograd, 2012.
3. Miller FW, Alfredsson L, Costenbader KH, Kamen DL, Nelson LM, Norris JM, De Roos AJ. Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop. J Autoimmun. 2012 Dec;39(4):259-71.
4. Predrag O. Pristup bolesniku sa sumnjom na rani hronični artritis. Acta Rheumatologica Belgradensia 2010 ; 40 Saplment 2: 9-17.
5. Mustar D, Vesovic-Potić V, Ille M. Procena kvaliteta života u vezi sa zdravljem osoba obolelih od hroničnih artritisa. Srp Arh Celok Lek 2004;132 (11-12): 684-9.
6. Lapčević M, Prvanov d, Đorđević S. Procena kvaliteta života obolelih od hroničnih reumatskih oboljenja. Opšta medicina 2010;16(3-4):113-123.

**KRATKI SADRŽAJI
ORIGINALNIH RADOVA**

REUMATOIDNI ARTRITIS I DRUGI ARTRITISI USMENA SAOPŠTENJA

US 01.

PROJEKAT EULAR-a: PREVALENCIJA REUMATOIDNOG ARTRITISA U SRBIJI

Zlatković-Švenda MI¹, Stojanović RM^{1,2}, Grujičić-Šipetić S^{2,3}, Šolević Lj⁴, Petrović V⁵,
Nerić-Porubović D⁶, Ristanović V⁶, Guillemin F⁷

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

⁴Opšta bolnica, Zdravstveni centar u Kruševcu, ⁵Opšta bolnica, Zdravstveni centar u Čačku,

⁶Opšta bolnica, Zdravstveni centar u Užicu, ⁷INSERM – CIC-EC, Department of clinical

Epidemiology and Evaluation- University Hospital, and Université de Lorraine, Nancy, France

Cilj: odrediti prevalenciju reumatoidnog artritisa (RA) u Srbiji jedinstvenom metodom, u okviru EULAR-ovog projekta.

Metode: Originalni telefonski Upitnik preveden je na srpski jezik uz transkulturnu adaptaciju i uspešno validiran (1). Njegova pitanja pokrivaju klasifikacione kriterijume za RA (ACR 1987), kao i dijagnozu dobijenu od bolesnika. U prvoj, detekcionoj fazi istraživanja, Upitnik je sprovedo 30 obučanih anketara na uzorku od 6213 slučajno odabranih telefonskih brojeva u populaciji 4 srpska grada: Beograd u severnom delu i u južnom delu Čačak (Moravički okrug), Užice (Zlatiborski okrug) i Kruševac (Rasinski region). Nakon detaljne analize svih sprovedenih Upitnika, reumatolog je drugi put telefonom pozivao osobe koje su dale podatak da boluju od RA, uz naknadno proveravanje medicinske dokumentacije, kao i osobe koje su na pitanja iz Upitnika dale pozitivne odgovore. Osobama sa nejasnom dijagnozom obavljen je reumatološki pregled. Prevalencija je standardizovana u odnosu na referentnu populaciju Srbije, kao i u odnosu na populaciju Francuske, prema EULAR-ovom projektu.

Rezultati: Uspešno je anketirano 63,6% ispitanika (3950 osoba). Reumatolog je kontaktirao telefonom 571 ispitanika, a reumatološki pregled je zakazan za 66 osoba, pri čemu je dijagnoza RA potvrđena kod ukupno 23 bolesnika (21 je prethodno već bio dijagnostikovano, dok je kod 2 osobe dijagnoza postavljena u toku zakazanog pregleda). Standardizovana prevalencija za RA u Srbiji iznosi 0,35% (95% interval poverenja-IP 0,18-0,52), odnosno 0,16% (95% CI 0,01-0,32) za muški pol i 0,51% (95% CI 0,26-0,76) za ženski- odnos žena i muškaraca 3,18. Najviša prevalencija RA zabeležena je u dobnoj grupi od 65-74 godina starosti i iznosi 1,28%.

Zaključak: Prevalencija RA u Srbiji (0,34%), određena po jedinstvenoj metodologiji i dizajnu u organizaciji EULAR-a, u skladu je sa Francuskom (2), ali je niža nego u Litvaniji (3).

References:

1. Zlatkovic-Svenda MI, Stojanovic RM, Milenkovic MP, Vlajinac HD, Le Bihan E, Guillemin F. Adaptation and validation of a telephone questionnaire – Serbian version for case detection of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis (multicentric Eular study). *Clin Exp Rheumatol*. 2007; 25 (1): 75-84.
2. Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, Cantagrel A, Chary-Valckenaere I, Euller-Ziegler L, Flipo RM, Juvin R, Behier JM, Fautrel B, Masson C, Coste J. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis*. 2005 Oct; 64(10): 1427–30.
3. Adomaviciute D, Pileckyte M, Baranauskaite A, Morvan J, Dadonienė J, Guillemin F. Prevalence survey of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in Lithuania. *Scand J Rheumatol*. 2008 Mar-Apr; 37(2):113–9.

US 02.**MEĐUZAVISNOST LIPIDNOG STATUSA I PARAMETARA SISTEMSKE INFLAMACIJE BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM**

Jovan Nedović, Bojana Stamenković, Sonja Stojanović, Valentina Živković, Novica Dimić, Jasmina Jocić, Aleksandar Dimić
Medicinski fakultet Niš, Institut za lečenje i rehabilitaciju Niška Banja

Uvod: Postojanje povećanog morbiditeta i mortaliteta od preuranjenih kardiovaskularnih bolesti (KVB) kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA) je činjenica koja je postala evidentna u poslednjih deset godina. Smatra se da među obolelim od RA postoji 1,5 puta veći mortalitet od KVB u odnosu na opštu populaciju. Oko 50% od ovog ekscesa u mortalitetu nastaje zbog ishemijske bolesti srca, a nešto manje zbog cerebrovaskularne bolesti. U patogenezi KVB bolesnika sa RA, pored tradicionalnih faktora rizika od značaja su i netradicionalni kao što su sistemska inflamacije i imunska disregulacija. Postoje značajna neslaganja u pogledu lipidnog profila i njegove uloge kod bolesnika sa RA.

Cilj rada: Cilj našeg rada je bio da ispita eventualno postojanje međusobne uslovljenosti parametara lipidnog statusa sa parametrima sistemske inflamacije.

Materijal i metode: Rad je obuhvatio 90 bolesnika sa RA (prosečne starosti $53,92 \pm 12,83$ god. od čega 84,33% žena) koji su ispunili ACR kriterijume za RA iz 1987. god. Kontrolnu grupu činilo je 40 bolesnika sa osteoartrozom komparabilnih po uzrastu i polu. Grupu bolesnika sa RA činilo je 50 bolesnika lečenih Metotreksatom (MTX grupa) sa prosečnim trajanjem bolesti $9,27 \pm 4,78$ god. i 40 bolesnika sa ranim RA (RRA grupa) sa trajanjem bolesti kraćem od 1 god. koji do tada nisu lečeni lekovima koji menjaju bolest. U ispitivanje nisu uključivani bolesnici sa sa poznatom KVB, cerebrovaskularnom i bolešću perifirnih sudova, kao i bolesnici sa diabetesom i oni na hipolipemičnoj terapiji. Svim bolesnicima je određen ukupni holesterol, HDL, LDL, trigliceridi, sedimentacija eritrocita (SE) i CRP.

Rezultati: Bolesnici iz RRA i MTX grupe su imali, prema očekivanju, značajno više parametre inflamacije: SE ($64,36 \pm 28,91$ mm i $41,44 \pm 18,68$ mm) i CRP ($48,48 \pm 63,16$ mg/L i $11,44 \pm 21,77$ mg/L) što je bilo značajno više u odnosu na kontrolnu grupu (SE $12,79 \pm 6,7$ i CRP $1,81 \pm 0,35$ mg/L), $p < 0,05$. Nije bilo značajne razlike u srednim vrednostima lipidnih komponenti među RRA, MTX i kontrolne grupe. Kod bolesnika u MTX i u kontrolnoj grupi nije nađena niti pozitivna niti negativna korelacija SE i CRP sa bilo kojom lipidnom komponentom. Nasuprot ovome, kod RRA grupe nađena je negativna korelacija ukupnog holesterola sa SE ($r = -0,32$, $p < 0,05$) i sa CRP ($r = -0,43$, $p < 0,01$), LDL je negativno korelisao samo sa CRP ($r = -0,31$, $p < 0,05$), HDL je jako negativno korelirao kako sa SE ($r = -0,59$, $p < 0,01$) tako i sa CRP ($r = -0,44$, $p < 0,01$), dok trigliceridi nisu pokazali korelaciju ni sa SE niti sa CRP.

Zaključak: Bolesnici sa ranim, aktivnim, netretiranim RA imaju tendenciju da imaju redukovan nivo ukupnog holesterola, LDL i HDL holesterola. Snižen nivo HDL je najprominentniji aterogeni factor kod ovih bolesnika i značajno je uslovljen sistemskom inflamacijom.

US 03.**DEPRESIVNOST I KVALITET SOCIJALNIH VEZA OBOLELIH OD REUMATOIDNOG ARTRITISA**

*Sonja Stojanovic, Jovan Nedovic, Bojana Stamenkovic, Aleksandar Dimic,
Sasa Milenkovic, Valemtina Zivkovic
Institut za lecenje i rehabilitaciju 'Niska banja'*

Uvod: Reumatoidni artritis (RA) utiče na sve aspekte bolesnikovog života, determinišući tako novu socijalnu poziciju obolelog.

Cilj rada: Procena zastupljenosti i stepena depresivnosti kod obolelih od RA. Utvrditi povezanost depresije sa aktivnošću bolesti, funkcijskim statusom i radiološkim stadijumom bolesti. Procena kvaliteta socijalnih veza obolelih od RA

Materijal i metode: Istraživanje je sprovedeno kod 124 bolesnika sa RA (76,78% žena i 23,22% muskaraca), prosečne starosti $53,8 \pm 10,13$ godina. Prosečno trajanje bolesti bilo je $64,4 \pm 30,3$ meseca. Kontrolnu grupu činilo je 115 zdravih ispitanika homogeni sa ispitivanom grupom po starosnoj i polnoj distribuciji. Aktivnost bolesti određivana je indeksom DAS 28 SE, funkcijski status HAQ upitnikom, stepen radiološkog oštećenja određivan je na osnovu klasifikacije po Steinbrockeru. Intenzitet bola određivali su isitanici na vizuelnoj analognoj skali bola VAS (0-100mm). Step de-
presivnosti određivan je primenom Beckove skale za depresiju. Upitnikom koji je sadržao pitanja o demografskim karakteristikama i socijalnim odnosima procenjivan je kvalitet socijalnih veza obole-
lih od RA. Statistička obrada podataka rađena je u SPSS paketu verzija 15,0

Rezultati: Simptomi depresije registrovani su kod 73,33% obolelih, značajno više u odnosu na KG (21, 34%), $p < 0,01$. Blaga depresivnost registrovana je kod 33,33% obo-
lelih, umerena kod 20%, izražena kod 15, 56% i teška depresija kod 4,4% obolelih. Od ukupnog broja ispitanika 46 % je bilo na kombinovanoj terapiji (Metotrksat-MTX+biološka te-
rapija). 54% bolesnika lečeno je monoterapijom (MTX). Prosečna vrednost Beckovog indeksa bo-
lesnika na biološkoj terapiji bila je značajno manja u poređenju sa Beckovim indeksom bolesnika na mono terapiji MTX ($12,8 \pm 8,14$ v.s. $15,96 \pm 8,20$). Ispitivana je povezanost strosti bolesnika, dužine trajanja bolesti, VAS bola, radiološkog stadijuma bolesti, HAQ indeksa sa Beckovim indeksom depresivnosti. Rezutati univarijantne logističke regresije pokazuju da na stepen depresije izolovano utiču dužina trajanja bolesti i funkcijski status obolelog Multivarijantni model logističke regresi-
je izdvaja funkcijski status kao najsnažniji prediktor depresivnosti (koeficijent $b=0,764$), $p < 0,001$. Analiza kvaliteta života i socijalnih odnosa pokazuje da se socijalna podrška svodi na porodicu i bračnog partnera, da su oboleli zadovoljni organizacijom zdravstvene sluzbe u regionu. Ne smatraju se diskriminisanim u svojoj sredini. Bolesnici sa RA ne uviđaju mogućnost šire drustvene podrške, što ukazuje na njenu nedovoljnu razvijenost u Srbiji.

Zaključak: Depresija je česta pridružena manifestacija RA na čije postojanje najsnažnije utiče stepen funkcijskog hendikepa obolelih od RA. Pored medikamentne terapije lečenje RA zahteva individualni psihosocijani pristup i širu društvenu podršku.

US 04.**HETEROGENOST KLINICKE SLIKE PSORIJAZNOG ARTRITISA I TERAPIJSKI PRISTUP**

Fahrija Kočan¹, Radmila Petrović²

¹Opšta bolnica Novi Pazar, Odeljenje za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Novi Pazar 2. Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Psorijazni artritis se odlikuje varijabilnom kliničkom slikom koja obuhvata periferni artritis, daktilitis, entezitis i psorijazu. Pritom, artritis varira od blagog mono/oligoartritisa do teškog mutilantnog poliartritisa sa sakroilitisom i spondilitisom.

Cilj rada: je bio da se utvrdi relativna učestalost različitih kliničkih oblika psorijaznog artritis (PsA) i ispita da li heterogenost kliničkog ispoljavanja PsA ima određene terapijske implikacije.

Materijal i metode: Izvršena je retrospektivna analiza medicinske dokumentacije 100 bolesnika sa PsA koji su lečeni stacionarno ili ambulantno u Institutu za reumatologiju. Podaci su prikupljeni prema tipskom upitniku koji sadrži demografske podatke, podatke o početku i tipu kožnih promena, lokalizaciji artritisa u početku bolesti, tokom bolesti i na kraju perioda praćenja i podatke o primenjenoj terapiji. Razvrstavanje u kliničke oblike PsA izvršeno je na osnovu važećih kriterijuma za klasifikaciju kliničkih oblika po Mollu i Wrightu prema dominirajućim obeležjima zahvaćenosti muskuloskeletnog sistema. U statističkoj obradi primenjene su metode deskriptivne statistike, a od metoda analitičke statistike Pirsonov hi kvadrat test, Fišerov test tačne verovatnoće, i neparametarska analiza varijanse za proporcije za neparametarske podatke.

Rezultati: Prosečna starost bolesnika bila je 49.9 godina sa prosečnim trajanjem bolesti od 6,4 godine. Artritis se javio posle psorijaze u 74% bolesnika, istovremeno sa psorijazom samo u 10% slučajeva, posle psorijaze u 13% slučajeva, dok je 3% bolesnika bilo bez psorijaze. Na početku lečenja ubedljivo je najveći broj bolesnika sa asimetričnim oligoartritisom u odnosu na ostale tipove PsA (71,0% slučajeva), simetrični poliartritis imalo je 15% bolesnika, klasični oblik sa zahvatom DIP zglobova 10%, a psorijazni spondilitis 4%. Na kraju perioda praćenja 47% bolesnika je zadržalo isti klinički oblik a kod 53% je došlo do promene, najviše (62%) kod bolesnika sa asimetričnim oligoartritisom koji su razvili simetrični poliartritis (39%) ili oblik sa daktilitisom ili spondilitis. Lek izbora u lečenju PsA bio je metotreksat, kako u početku bolesti, tako i tokom praćenja, jer je 81% naših bolesnika lečeno ovim lekom, bilo kao monoterapijom ili u kombinaciji sa drugim lekovima koji menjaju tok bolesti i to bez obzira na klinički oblik bolesti. Skoro 50% bolesnika (preciznije 47%) lečenje je započinjalo metotreksatom kao monoterapijom, a na kraju perioda praćenja 64.5% bolesnika je bilo na monoterapiji ovim lekom. Ostali lekovi koji menjaju tok bolesti (LMB) bili su znatno manje zastupljeni, kako na početku bolesti, tako i na kraju praćenja. Petina ukupnog broja bolesnika, uglavnom onih sa asimetričnim oligoartritisom, lečena je samo primenom NSAIL, ili su bili bez terapije. Kortikosteroide, uglavnom u kombinaciji sa drugim lekovima, uzimalo je ukupno 19.1% bolesnika na početku lečenja, odnosno neznatno više (22,6%) na kraju praćenja.

Zaključak: Klinički oblik PsA na početku bolesti menja se kod približno 50% bolesnika, najviše u podgrupi sa asimetričnim oligoartritisom koji se transformiše u simetrični poliartritis, oblik sa inflamacijom DIP zglobova i spondilitisom. Metotreksat, najčešće kao monoterapija ili u kombinaciji sa glukokortikoidima ili sa drugim LMB je najzastupljeniji lek nezavisno od kliničkog tipa PsA. Nema povezanosti terapije i prelaska PsA u drugi klinički oblik.

US 05.

KLINIČKA SLIKA, TOK I ISHOD PSORIJAZNOG ARTRITISA; ANALIZA 60 BOLESNIKA*M.Jeremić¹, R.Petrović^{1,2}, R.Stojanović^{1,2}**¹Institut za reumatologiju Beograd, ² Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet Beograd*

Uvod Psorijazni artritis (PsA) je hronični, seronegativni artritis povezan sa psorijazom (Ps), tipično se ispoljava kao oligoartikularna bolest, a vremenom može da se razvije poliartritis.

Cilj rada je bio da se ispita učestalost različitih kliničkih oblika psorijaznog artritisa (PsA), aktivnost i ishod bolesti.

Metod rada i bolesnici: Retrospektivna i studija preseka obuhvatila je 60 bolesnika sa PsA (33 muškarca i 27 žena) prosečne starosti $55,28 \pm 27$ godina, a u početku bolesti $45,98 \pm 26$ godina lečenih u Institutu za reumatologiju od septembra 2005.g. do oktobra 2008.g. Dijagnoza PsA i razvrstavanje bolesnika su obavljani prema kriterijumima Molla i Wright-a. Pored kliničkog pregleda, obavljani su laboratorijska i radiografska ispitivanja, a za procenu aktivnosti bolesti korišćen je test aktivnosti bolesti DAS44 (Disease Activity Score) i BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index). Jačinu bola bolesnici su označavali na VAS (vizuelna analogna skala) ocenom od 1 do 100, a lekar je na istoj skali ocenjivao stanje bolesti. Izvršena je analiza medikamentne terapije koju su bolesnici koristili na početku bolesti i pri pregledu.

Rezultati Kod 30 (50%) bolesnika bolest je počela oligoartikularno (OA), kod 10 (16,66%) poliarartikulno (PA), zahvatom DIP zglobova kod 15 (25%) (DIP), a kod 5 (8,33%) spondilitisom (PsSP). Tokom višegodišnjeg trajanja bolesti (prosečno 9 godina) isti klinički oblik zadržalo je 16 (26,6%) bolesnika, dok od ostalih 10% bolesnika sa oligoartritisom prelazi u poliartritis, još 25% bolesnika ima zahvaćene DIP zglobove, 5% bolesnika ima spondilitis, 21,67% bolesnika daktilitis. 11,67% razvija mutilantni artritis. Ispoljena je visoka aktivnost bolesti u vreme ispitivanja (DAS=5,83) bez razlika u ispitivanim grupama bolesnika. Prosečan BASDAI (5,78) se razlikovao u grupi sa OA u odnosu na PA ($p=0.027$), Sp ($p=0.016$) i MA ($p=0.041$). Intenzitet bola meren VAS značajno se razlikovao samo između bolesnika sa mutilantnim artritisom i bolesnika sa spondilitisom ($67,14 \pm 8,49$ vs $50,0 \pm 4,63$, $p=0.030$). Skoro svi bolesnici su svakodnevno ili po potrebi koristili nesteroidne antiinfalatorne lekove. Glikokortikoide u vidu intraartikularne infiltracije koristilo je 33% bolesnika, sistemski je GK koristilo 20% bolesnika. Od lekova koji menjaju tok artritisa 56,6% koristilo je MTX (prosečna doza MTX bila je 12,5 mg), 16,67% Sulfasalazin, manje od 5% bolesnika je koristilo druge LMTB (Imuran, Leukeran, Arava). dok je ranije soli zlata koristilo 11,67% bolesnika. Samo 4 (6,6%) bolesnika je dobijalo biološku terapiju (etanercept).

Zaključak: U našoj grupi bolesnika dominira poliarartikulni oblik PsA, i pored lečenja visoko je aktivna bolest posle 9 godina trajanja, što ukazuje na potrebu primene biološke terapije kod većeg broja bolesnika.

POSTERI

P 01.**KARAKTERISTIKE BOLA KOD PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM**

Snežana Tomašević-Todorović¹; Ksenija Bošković¹; M. Grajić², Karmela Filipović³; Jelena Zvekić-Svorcan³; D. Filipović¹

¹Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Klinika za medicinsku rehabilitaciju, Klinički Centar Vojvodine, ³Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Novi Sad, Srbija,

²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Klinika za medicinsku rehabilitaciju, KCV

Uvod: Bol u reumatoidnom artritisu je rezultat složene interakcije niza perifernih i centralnih faktora koji dovode do neprijatnog emocionalnog i senzornog doživljaja.

Cilj rada: Procena intenziteta i neprijatnosti bola u zavisnosti od starosti, dužine trajanja i aktivnosti bolesti, funkcijskih sposobnosti, simptomatologije depresivnosti.

Materijal i metode: ispitano je 94 bolesnika (80 žena i 14 muškaraca), prosečne starosti 51.24 ± 8.33 godina. Pacijenti su lečeni u Klinici za rehabilitaciju i Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti u Novom Sadu. Za procenu bola su korišćeni vizuelna analogna skala (VAS), za intenzitet i neprijatnost bola. Procenjivani su: aktivnost bolesti -/DAS 28 skor/, funkcijska sposobnost -/HAQ/, anatomske stadijum, simptomi depresivnosti primenom BDI /Beck Depression Inventory/.

Rezultati: Prosečna jačina bola kod obolelih od RA je bila $55,19 \pm 21,75$, a prosečna neprijatnost bola po VAS $59,21 \pm 23,25$. 37(41,11%) bolesnika je imalo visok stepen jačine bola (VAS I>50), kao i 41(45,56%) bolesnika je doživljavalo veoma neprijatan bol (VAS N>50). Nisu utvrđene statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima, kao ni u stepenima intenziteta i neprijatnosti bola u odnosu na starosnu strukturu obolelih od reumatoidnog artritisa. Statistički značajne korelacije su ustanovljene između stepena neprijatnosti bola i indeksa aktivnosti bolesti, funkcijskih sposobnosti ($p<0,05$), kao i između intenziteta bola i funkcijskih sposobnosti ($p<0,05$). Uočena je srednja povezanost između intenziteta i neprijatnosti bola po vizuelnoj analognoj skali i skora depresivnosti ($p<0,1$).

Zaključak: Prisustvo veoma neprijatnog i intenzivnog bola kod velikog broja obolelih od reumatoidnog artritisa stvara potrebu kvantifikacije bola u cilju postizanja multimodalne balansirane analgezije.

P 02.**ANATOMSKA OŠTEĆENJA ZGLOBOVA ŠAKA I MINERALNA KOŠTANA GUSTINA KOD BOLESNICA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM**

N. Krstić¹, S. Šerić², D. Palić-Obradović², R. Stojanović^{2,3}

¹ Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KCS, ² Institut za reumatologiju Beograd,

³ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Uvod: Reumatoidni artritis (RA) je sistemska, autoimuna, hronična, zapaljenska bolest koja vodi do anatomske oštećenja zglobovima, sa jukstaartikularnom kao i sistemskom osteoporozom.

Cilj rada Ispitati da li postoji povezanost stepena anatomske oštećenja na zglobovima šaka i mineralne koštane gustine kod bolesnika sa RA, kao i povezanost opštih i specifičnih faktora rizika za osteoporozu sa stepenom anatomske oštećenja.

Materijal i metode: U studiju preseka ispitano je 100 bolesnika sa RA koje su lečene od novembra 2006. do kraja oktobra 2007. godine na IV i VI odeljenju Instituta za reumatologiju. Kod svih bolesnika urađena je osteodenzitometrija (DEXA iskazan kroz T-skor) i radiografski snimci šaka. Stepene anatomske oštećenja na zglobovima procenjivan je Larsenovom metodom*. Veća vrednost Larsen indeksa predstavlja lošije stanje analiziranih zglobova.

Rezultati. Prosečna starost 100 ispitivanih bolesnica je 64,26 god (34-84), uzrast na početku 43,4±5,72, a trajanje RA 10,5±2,51 god. Ukupna vrednost Larsen skora je 40,46±18,38. Ukupna vrednost Larsen indeksa je 2,05±1,02. (za levu šaku 2,23±1,03, a za desnu 2,26±1,05). Kod 32 (32%) bolesnice je utvrđena osteoporoza (T-scor na L kičmi -3,35±1,35). Od verifikovanja osteoporoze prosečno je prošlo 3,41 ±1,80 god (min 1 max 5 godina). Bolesnice sa osteoporozom su imale veće anatomske oštećenje na šakama u odnosu na bolesnice bez osteoporoze (Larsen indeks 2,57 prema 2,09, p<0,028). Prisustvo osteoporoze je statistički značajno koreliralo sa starijim uzrastom, većim stepenom funkcionalnog oštećenja zglobova, prisustvom preloma u ličnoj anamnezi, bolom u predelu kičme i njegovim dužim trajanjem, prisutnim deformitetima i osteljivošću kičmenog stuba. Osteoporoza je bila statistički značajno povezana i sa registrovanim smanjenjem visine, manjom telesnom težinom i BMD bolesnica.

Zaključak: bolesnice sa RA koje imaju teža oštećenja zglobova imaju češće sistemske osteoporoze, a u odnosu na opšte i specifične faktore za osteoporozom ponašaju sa kao i žene opšte populacije.

*Larsen A. How to apply Larsen score in evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in long term studies. J Rheumatol 1995; 22:1974-1975.

P 03.

UTICAJ METABOLIČKOG SINDROMA NA DESETOGODIŠNJI RIZIK ZA OBOLEVANJE OD KORONARNE BOLESTI KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Predrag Ostojic¹, Andijana Cvijovic¹, Daniela Bartolovic², Branislava Ivanovic³

¹ Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

² Centar za medicinsku biohemiju, Klinički Centar Srbije

³ Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Uvod: Prethodna istraživanja ukazuju na veću učestalost metaboličkog sindroma (MS) kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA) u odnosu na opštu populaciju (1).

Cilj rada: Da se ispita uticaj MS na desetogodišnji rizik za obolevanje od koronarne bolesti kod bolesnika sa RA.

Bolesnici i metode: U istraživanje je uključeno 36 bolesnika sa RA (30 žena i 6 muškaraca), prosečne starosti 54.9 ± 10.2 godine i prosečnog trajanja bolesti 7.9 ± 7.5 godina. Kod svih bolesnika ispitano je prisustvo MS, koji se definiše ispunjenošću najmanje tri od pet navedenih kriterijuma: gojaznost centralnog tipa (obim struka ≥ 102cm kod muškaraca, odnosno ≥ 88cm kod žena), povišeni trigliceridi (>1.7 mmol/l), snižen HDL-holesterol (≤ 1.03mmol/l kod muškaraca, odnosno ≤ 1.29mmol/l kod žena), hipertenzija (≥ 130/85mmHg) i hiperglikemija (≥ 6.1mmol/l). Desetogodišnji rizik obolevanja od koronarne bolesti kod bolesnika sa i bez MS procenjen je pomoću Framingamske skale. Za ispitivanje statističke značajnosti razlike korišćen je Studentov t-test za parametarske, a Mann-Whitney i Fišerov test za neparametarske podatke.

Rezultati: Kriterijume za MS ispunilo je 11/36 (30.6%) bolesnika sa RA. Gojaznost centralnog tipa nađena je kod 17/36 (47.2%) bolesnika, povišeni trigliceridi kod 9/26 (25%), snižen HDL-holesterol kod 11/36 (30.6%), povišen krvni pritisak kod 25/36 (69.4%) i hiperglikemija kod 7/36 (19.4%) bolesnika. Zapaženo je da bolesnici sa MS imaju veću aktivnost bolesti merenu DAS₂₈ indeksom (5.19 vs 4.22, p=0.03) i lošiju funkcijsku sposobnost merenu HAQ-indeksom (1.67 vs 0.99, p=0.04). Nađeno je da čak 10/11 (90.1%) bolesnika sa RA i MS ima desetogodišnjih rizik obolevanja od koronarne bolesti veći od 10%, u poređenju sa 3/25 (12%) bolesnika bez MS (p=0.0001).

Zaključak: Oko trećine bolesnika sa RA ima MS. Bolesnici sa MS imaju aktivniju bolest i lošiju funkcijsku sposobnost. Bolesnici sa RA i MS imaju višestruko veći rizik da obole od koronarne

bolesti u narednih deset godinu u odnosu na bolesnike bez MS.

Literatura: 1. Da Cuncha VR, Brenol CV, Brenol JC et al. Methabolic syndrome prevalence is increased in rheumatoid arthritis patients and is associated with disease activity. Scand J Rheumatol 2012; 41(3): 186-91

P 04.

FUNKCIJSKI STATUS BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM I OBOLJENJEM ŠTITASTE ŽLEZDE

¹L. Obradović Bursać ²N. Pilipović

¹Specijalna bolnica za rehabilitaciju „G.Trepča“, ² Institut za Reumatologiju, Beograd

Uvod: HAQ upitnik se najčešće koristi u proceni funkcijskog statusa bolesnika sa reumatoidnim artritisom.

Cilj: Da se ispita funkcijski status kod bolesnika koji imaju reumatoidni artritis (RA) i oboljenje štitne žlezde.

Metode rada: Istraživanje je obuhvatilo 50 bolesnica obolelih od reumatoidnog artritisa i oboljenja štitaste žlezde (I grupa) i kontrolnu grupu od 50 bolesnica sa reumatoidnim artritisom koji nemaju oboljenje štitne žlezde (II grupa) komparabilnih po polu, životnoj dobi i trajanju bolesti, lečenih u Institutu za reumatologiju u Beogradu, u periodu od 2006.- 2008. godine. Svi su obrađeni po jedinstvenom upitniku a funkcijsko stanje procenjivano je pomoću upitnika Health Assessment Questionnaire – HAQ, koji su bolesnice popunjavale u vreme pregleda, na osnovu koga je računat indeks nesposobnosti. Vrednosti ovog upitnika se kreću u rasponu 0-3. Veća vrednost označava lošiju funkcijsku sposobnost.

Rezultati: Prosečna vrednost funkcijske sposobnosti grupe bolesnica bez oboljenja štitaste žlezde bila je u granicama umerenog funkcijskog deficita (indeks nesposobnosti 1,25), dok su bolesnice sa RA i hipo odnosno hipertireozom imale teži funkcijski deficit (indeks nesposobnosti 1,68). Analizom varijanse dobijena je statistički visoko značajna razlika ($p < 0,001$) između ispitivanih grupa, a *post hoc* analizom ustanovljeno je da je razlika bila značajna između grupe RA i grupama sa hipo odnosno hipertireozom. Bolesnici su podeljeni u grupe u zavisnosti od indeksa nesposobnosti u tri grupe indeks nesposobnosti do 0,5= blagi, 0,6-1,5= umereni i >1,5= teži funkcijski deficit.

Grupe bolesnica	Indeks nesposobnosti- grupe			
	≤ 0,5	0,5-1,5	>1,5	ukupno
RA	5 (10%)	31 (62%)	14 (28%)	50 (100%)
RA + hipotireoza	0 (0,0%)	17 (47,2%)	19 (52,8%)	36 (100%)
RA+ hipertireoza	0 (0,0%)	6 (42,9%)	8 (57,1%)	14 (100%)

$p < 0,05$

Najveći broj bolesnica iz grupe sa RA (62%) imao je umeren funkcijski deficit, a u grupi bolesnica koje su imale uz RA i oboljenje štitaste žlezde, više od polovine je imalo teži funkcijski deficit (52,8 % u grupi sa hipotireozom, odnosno 57,1% u grupi sa hipertireozom). Razlika učestalosti je bila statistički značajna ($p < 0,05$).

Zaključak: Analizom podataka dobijena je statistički visoko značajna razlika ($p < 0,001$) HAQ indeksa između ispitivanih grupa, a razlika učestalosti stepena nesposobnosti je bila statistički značajna ($p < 0,05$). Na osnovu analize dobijenih podataka može se zaključiti da je oboljenje štitaste žlezde imalo negativni uticaj na funkcijsku sposobnost bolesnica sa RA.

Literatura:

1. Staykova ND.- Rheumatoid arthritis and thyroid abnormalities.- FoliaMed. 2007;49(3-4):5-
2. Raterman HG, van Halm VP, Voskuyl AE, Simsek S, Dijkmans BA, Nurmohamed MT.- Rheumatoid arthritis is associated with a high prevalence of hypothyroidism that amplifies its cardiovascular risk. Ann Rheum Dis. 2008 Feb;67(2):229-32.
3. Atzeni F, Doria A, Ghirardello A, Turiel M, Batticciotto A, Carrabba M,
4. Sarzi-Puttini P. Anti-thyroid antibodies and thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: prevalence and clinical value. Autoimmunity 2008 Feb;41(1):111-5.

P 05.**UČESTALOST NEŽELJENIH DOGAĐAJA TOKOM LEČENJA METOTREKSATOM KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM**

M. Zlatanović¹, S. Subin-Teodosijević², B. Erdeljan³, T. Janković³, M. Mitić⁴, V. Ristanović⁵, S. Simonović-Becarević⁶, I. Nikolić⁷, A. Jovanovski⁸, V. Petrović⁹, M. Mijailović⁸, N. Krasić⁷, M. Karadžić¹⁰, V. Skakić¹⁰, V. Bošnjaković¹⁰, S. Stojanović¹⁰, S. Božilov¹⁰, S. Milenković¹⁰, J. Nedović¹⁰, A. Mladenović¹¹

¹Institut za reumatologiju Beograd, ²Opšta Bolnica "Djordje Jovanović" Zrenjanin,

³Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad, ⁴Zdravstveni centar Vranje, ⁵Opšta bolnica Užice, ⁶Zdravstveni centar Bor, ⁷Opšta bolnica Leskovac, ⁸Opšta bolnica Šabac,

⁹Opšta bolnica Čačak, ¹⁰Institut Niška Banja, ¹¹Roche

Uvod: Pre podacima iz svetske literature između 10-37% bolesnika koji se leče od reumatoidnog artritisa ima nepodnošljivost na primenu metotreksata, od kojih 30% prekida njegovu primenu tokom vremena.

Ciljevi: Primarni cilj je bio prikupljanje podataka o učestalosti kontraindikacija za primenu MTX i nepodnošljivosti tokom lečenja u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Sekundarni ciljevi su bili prikupljanje podataka o doziranju i komplijantnosti tokom lečenja.

Metode: Retrospektivna analiza primene metotreksata u Srbiji na osnovu upitnika o nepodnošljivosti MTX koji je sproveden na ukupnom uzorku od 406 bolesnika.

Istraživanje je sprovedeno u periodu od novembra 2012. do februara 2013. u deset centara u Srbiji, nakon odobrenja od strane Etičkih odbora ustanova u kojima je sproveden.

Rezultati: Prosečna starost bolesnika lečenih metotreksatom iznosila je 59, 3 godine, pri čemu je više od 2/3 obolelih bilo u 6. i 7. deceniji života. Prosečna dužina trajanja reumatoidnog artritisa od postavljanja dijagnoze iznosila je 7,1 godinu, a prosečna dužina primene MTX 5, 31 godinu. Za vreme lečenja MTX, period bez terapije je prosečno trajao oko 4 meseca. Približno 13 % obolelih od RA ne prima MTX po odluci lekara ili zbog prisutnih kontraindikacija. Prosečna doza sa kojom su bolesnici započinjali terapiju iznosila je 10mg nedeljno, a prosečna doza koju su trenutno primali se kretala između 12.5-15 mg nedeljno. Približno trećina (28%) bolesnika koja se leči metotreksatom je ispoljila neželjeni događaj tokom terapije, od kojih je 9% bilo prinuđeno na trajni prekid, a 29% na trajno smanjenje doze. Najčešći neželjeni događaji su se ispoljavali u vidu gastrointestinalnih, poremećaja enzima jetre i hematoloških poremećaja.

Zaključak: Prema prikupljenim podacima, 12,7 % obolelih od RA ne prima MTX po odluci lekara ili zbog prisutnih kontraindikacija. Postoji mala razlika između doze kojom se započinje terapija i srednje trenutne doze koju bolesnici primaju. Trećina obolelih ispoljilo je neželjene efekte tokom lečenja metotreksatom, od čega skoro polovina bolesnika ima zbog toga privremeni prekid terapije, 9% ima trajni prekid terapije, a 29% bolesnika koji imaju neželjeni događaj je prinuđeno na smanjenje doze.

P 06.

UPOREDNA EFIKASNOST ALFAKALCIDOLA I PREDNIZONA TOKOM 3 MESECA LEČENJA 35 BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Katarina Simić - Pašalić¹, Tatjana Živanović - Radnić¹, Nemanja Damjanov² i Jelena Vojinović³

¹ Institut za reumatologiju, Beograd, ² Medicinski Fakultet, Beograd, ³ Medicinski Fakultet, Niš

Uvod: Otkriće vitamin D receptora (VDR) u ćelijama imunog sistema i činjenice da neke od tih ćelija proizvode D hormon, su ukazali na njegova imunoregulatorna svojstva. Alfakalcidol, analog vitamina D, primenjen u dozi od 2mcg dnevno je pokazao efekat na kliničko poboljšanje kod obolelih od Reumatoidnog artritisa (RA), koje je snažno korelisalo sa paralelno ispitivanim in vitro imunomodulatornim dejstvima¹.

Cilj: Ispitati uporedno delovanje alfakalcidola i prednizona na aktivnost bolesti, funkcijsku sposobnost i kvalitet života, kod obolelih od aktivnog RA.

Bolesnici i metode: U istraživanje je uključeno 35 RA bolesnika iz Instituta za reumatologiju u Beogradu, na standardnoj terapiji bazičnom terapijom metotreksatom (MTX), duže od 3 meseca. Nakon potpisivanja pisane saglasnosti za uključanje u istraživanje, prikupljeni su demografski podaci, sprovedene kliničke i laboratorijske procedure potrebne za procenu aktivnosti bolesti (DAS 28 zbirom). Bolesnici su samostalno odgovorili na upitnik funkcijske sposobnosti (HAQ DI) i na standardnu zdravstvenu anketu za ispitivanje kvaliteta života (SF36). Nasumičnim odabirom su raspoređeni u grupe za tromesečno lečenje sa 1µg, 2µg, 3µg alfakalcidola dnevno ili prednizonom 20 mg dnevno tokom prvog meseca, a 10 mg tokom naredna dva meseca, pored nastavka prethodne bazične terapije. Mesečno su praćeni klinički (broj bolnih i otečenih zglobova, merenje arterijskog pritiska, EKG) i laboratorijski nalazi, ispoljavanje neželjenih događaja (NE). Na kraju tromesečnog perioda praćenja, ponovljeni su testovi procene aktivnosti bolesti, funkcijske sposobnosti i kvaliteta života. Statistička analiza je izvršena primenom SPSS 16 paketa.

Rezultati: Prosečna starost bolesnika od kojih su 8 muškarci, bila je $57,6 \pm 10,44$ godina, a trajanje bolesti $5,75 \pm 3,778$ godina, prosečna doza MTX je $15,35 \pm 3,118$ mg, a DAS 28 zbir $5,67 \pm 1,121$, HAQ DI $0,667 \pm 0,6213$, na početku perioda praćenja. Grupe su bile komparabilne u pogledu demografskih i kliničkih karakteristika. Nakon tromesečnog lečenja alfakalcidolom ili prednizonom, došlo je do statistički značajnog smanjenja DAS 28 zbira u obe terapijske grupe, u grupi koja je lečena alfakalcidolom $N=30$ ($5,59$ vs $4,64$, $p=0,02$), a prednizonom, $N=5$ ($6,71$ vs $4,99$, $p=0,01$). Postignuto je statistički značajno poboljšanje funkcijskog statusa, u obe terapijske grupe HAQ DI na alfakalcidolu ($0,663$ vs $0,22$, $p=0,00$), a kod grupe lečenih prednizonom ($0,67$ vs $0,463$, $p=0,02$). Nije bilo značajno različite promene HAQ DI između različitih doznih podgrupa alfakalcidola. U pogledu kvaliteta života došlo je do statistički značajnog poboljšanja komponenata opšte zdravlje – OZ ($p=0,05$), telesni bol – B ($p=0,02$), vitalnost – V ($p=0,00$) i društveno funkcionisanje – SU ($p=0,04$), kod obe ispitivane grupe. Poređenjem promena u okviru terapijskih grupa nađeno je da je grupa alfakalcidol 1µg ($N=10$) statistički značajno poboljšala komponentu OZ ($p<0,05$), a grupa 2µg ($N=11$) DAS 28 zbir, OZ i V ($p<0,05$), grupa 3mcg ($N=9$) DAS 28, OZ, emocionalnu ulogu (EU), B i SU ($p<0,05$), a grupa prednizon ($N=5$) DAS 28 zbir, OZ, V, B i SU ($p<0,05$). Međusobnim poređenjem parametara aktivnosti bolesti i kvaliteta života, jedino između grupe bolesnika lečenih sa 3µg alfakalcidola i prednizonom, nije nađena statistički značajna razlika u pogledu promene istih. Nije došlo do pojave značajnih NE niti u jednoj od terapijskih grupa, tokom perioda praćenja.

Zaključak: Tromesečno lečenje aktivnog RA alfakalcidolom ili prednizonom je dovelo do značajnog smanjenja aktivnosti bolesti, poboljšanja funkcijskog statusa i nekih od komponenti kvaliteta života. Nije nađena značajna razlika u efikasnosti primene 3mcg alfakalcidola i prednizona.

Literatura:
1. Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N, Popovic M, Dujic A, Mitrovic D et al. Disease modifying and immunoregulatory effects of high oral dose 1(OH)D3 in rheumatoid arthritis patients. Clin Exp Rheumatol 1999; 17(4): 59-62.

P 07.
UČESTALOST PROMENE BIOLOŠKOG LEKA KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM LEČENIH U INSTITUTU ZA REUMATOLOGIJU
Sladjana Živojinović¹; Nemanja Damjanov¹; Milan Gajić²
¹ Institut za reumatologiju, Beograd; ² Institut za statistiku, Medicinski fakultet u Beogradu

Uvod: Tokom proteklih 5 godina, za lečenje najtežih bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA), dostupne su različite terapijske opcije biološkim bolest modifikujućim lekovima (BBML). Kod određenog broja bolesnika, neophodna je promena ili prekid primene biološkog leka, posle kraćeg ili dužeg vremenskog perioda. Ovo se može pripisati različitim faktorima uključujući izostajanje efekta biološkog leka, različitim neželjenim događajima ili drugim prioritetom pacijenta kao što je planiranje porodice.

Cilj: Cilj studije je bio da ispita stopu i najučestalije razloge za prekid primene ili promenu biološkog leka u dve grupe bolesnika.

Metode: Istraživanje je obuhvatilo 200 bolesnika koji su lečeni biološkim bolest modifikujućim lekovima, u Institutu za reumatologiju, u periodu 2008.-2013.g. Svi bolesnici su bili stariji od 18 godina, imali su postavljenu dijagnozu RA (ACR 1987.) i dobijali su biološki lek 6 meseci i duže. Podeljeni su u dve grupe: prvu grupu (130) su činili bolesnici lečeni TNF inhibitorima (etanercept i adalimumab), a drugu grupu (70) su činili bolesnici koji su lečeni biološkim lekom sa drugačijim mehanizmom dejstva (rituximab). Procena efikasnosti terapije (DAS28, HAQ) je radjena na šestomesečnim vizitama. Statistička obrada u programu SPSS, verzija 16.0.

Rezultati: Osnovne odlike bolesnika na početku ispitivanja prikazane su u tabeli 1.

Tabela 1.

	Svi bolesnici, n=200	Etanercept, n=110	Adalimumab, n=20	Rituximab n=70
Straost (mean ±SD) god.	46.3±10.7	42.27±10.8	44.6±10.1	52.05±11.3
Trajanje bol.(mean ±SD) god.	9.0±8.1	8.9±6.1	8.8±5.9	9.3±6.2
Ženski pol (%)	90	85	89	95
DAS28(SE)	5.7±1.1	6.1±0.99	6.0±0.88	5.3±1.3
HAQ	1.4 (0.8-1.8)	1.4 (0.8-1.8)	1.1 (0.7-1.6)	1.3(0.9-1.9)
RF (%)	75	74	68	81
BML				
MTX (%)	86	76	75	88
GK (%)	42	42	40	34
Komorbiditeti				
KVB (%)	6.0	6.3	5.0	5.7
HOBP (%)	3.1	3.4	0	1.4
DM (%)	2.5	2.7	0	2.8
Ekstra-artikularne man.	4.0	3.6	5	4.2

Prosečno vreme za koje su svi bolesnici primali biološki lek do prekida/promene iznosio je 30,7 meseci. 86.1% bolesnika je nastavilo da prima biološki lek i posle 6 meseci, a 72.2% i posle godinu

dana. U grupi bolesnika lečenih TNF inhibitorima prosečno vreme primene prvog biološkog leka iznosilo je 30.1 meseci, a u grupi bolesnika lečenih rituximabom 26.2 meseci ($p < 0.01$). Stopa bolesnika koja ostaje na biološkom leku nakon 6 meseci, godinu i 2 godine u grupi TNF inhibitora vs rituximab grupi je: 88.5%, 74.3% i 62.2% vs 94%, 68.2% i 57.2%. Od ukupno 64 bolesnika kojima je prekinuta primena biološkog leka u prve dve godine od početka primene, najučestaliji razlog je bio izostajanje efekta 23%, u 9% slučajeva razlog je bio ozbiljan neželjeni događaj, dok je iz drugih razloga prekinuto lečenje kod 1.5% bolesnika.

Zaključak: Kod približno 1/3 bolesnika, neophodan je prekid/promena biološkog leka u prve dve godine lečenja. Najčešći razlog za prekid primene biološkog leka u obe grupe bolesnika bio je neefikasnost. Učestalost neželjenih događaja je bila slična u obe grupe bolesnika.

P 08.

UDRUŽENA POJAVA UROĐENE HIPERHOMOCISTEINEMIJE I ANTIFOSFOLIPIDNIH ANTITELA KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM I URIČNIM ARTRITISOM -prikaz slučaja

A.Kadić, G. Radunović, D. Palić-Obradović

Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Istovremena pojava artritisa različite etiologije u istog bolesnika nije neuobičajena pojava u reumatološkoj praksi. Od nedavno postoje dokazi i o udruženoj pojavi više hiperkoagulabilnih stanja u bolesnika sa tromboembolijskim događajima. U nekoliko studija bolesnika bez SLE sa hiperhomocisteinemijom prisustvo AF antitela (naročito LA) je utvrđeno u 26,2-30,8% (1,2), ali je postojanje, kao i mehanizam asocijacije i dalje nepoznat.

Cilj rada: Prikaz bolesnika sa udruženom pojavom reumatoidnog i uričnog artritisa, urođene hiperhomocisteinemije i antifosfolipidnih antitela

Materijal i metode: Podaci su prikupljeni kliničkim, laboratorijskim, radiografskim i ehosografskim ispitivanjem bolesnika.

Rezultat: Kod bolesnika starog 56 godine, sa od ranije poznatom hipertenzijom, dislipidemijom i recidivantnim tromboflebitisima, 2010 godine na RI dijagnostikovao urični artritis na osnovu tipične lokalizacije i karakteristike artritisa, pozitivnog zapaljenskog sindroma (SE 74), hiperurikemije (524 mmol/L) i karakterističnih radiografskih na MTP1 stopala. U terapiju uveden alopurinol 100 mg, doza sukcesivno povećavana do 300 mg u naredne 2 godine. U martu 2011 zbog naglo nastalog ispada u vidnom polju na levom oku, hospitalizovan na Klinici za neurologiju KCS gde je dijagnostikovana okluzija a. centralis retine, a NMR pregledom endokranijuma nadjeni su lakurni multifarkti mozga. Tom prilikom je otkrivena i hiperhomocisteinemija, genetskim ispitivanjem nadjena homozigotna mutacija MTHFR 677TT, te je uvedena antiagregaciona terapija aspirinom i varfirinom koju je uzimao nekoliko meseci, kasnije aspirin je zamenjen klopogrelom zbog potencijalnog hiperurikemijskog dejstva aspirina. Na kontrolnom pregledu na RI u martu 2013 pacijent navodi pojavu simptoma sugestivnih za Raynaud fenomen, a klinički je prisutan simetričan poliartritis ruku, stopala, kolena, skočnih zglobova i pored zadovoljavajućih vrednosti urikemija - 260-280 mol/l unazad nekoliko meseci. Radiografski i ultrasonografski nisu nadjene tipične erozivne promene za RA, ali je u laboratorijskim analizama utvrđeno prisustvo RF(42) i ACPA (294,5) te je postavljena dijagnoza reumatoidnog artritisa. Tom prilikom nadjeno je prisustvo snažnog LA, apTT 53,9, uz negativna ACLA I anti B2GPI IgM I IgG klase, ANA negativna, IK 0,300. Obzirom na genetski defekt u metabolizmu folne kiseline u terapiju je uveden Leflunomide (Arava 20 mg), uz Pronison 10 mg, nastavljena je terapija Alopurinolom 300 mg, i ponovo uveden aspirin 100 mg i varfarin, kao i suplementacija folnom kiselinom. Na kontrolnom pregledu nakon 2 meseca beleži se kliničko poboljšanje artritisa i nije bilo novih vaskularnih događaja.

Zaključak: Prisustvo jednog urođenog hiperkoagulabilnog poremećaja ne isključuje mogućnost prisustva i drugih poremećaja koagulacija naročito u bolesnika sa autoimunskim bolestima.

Literatura:

1. Chen WH, Lin HS, Kao YF, Lan MY, Liu JS. Hyperhomocysteinemia relates to the subtype of antiphospholipid antibodies in non-SLE patients. Clin Appl Thromb Hemost. 2007 Oct;13(4):398-403.
2. Fijnheer R, Roest M, Haas FJ, De Groot PG, Derksen RH. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, antiphospholipid antibodies, and thromboembolic events in systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study. J Rheumatol. 1998;25:1737-1742.

P 09.

POKAZATELJI AKTIVNOSTI BOLESTI I NJIHOVA POVEZANOST SA FUNKCIJSKOM SPOSOBNOSTU PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

M. Grujić, G. Radunović, V. Milić, M. Zlatanović, Srđan Prodanović

Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Za procenu aktivnosti reumatoidnog artritisa (RA) danas su dostupni brojni kompozitni indeksi, najčešće korišćeni je DAS28 indeks, ali su se u svakodnevnoj kliničkoj praksi znatno praktičnijim pokazali pojednostavljeni indeks aktivnosti bolesti (SDAI) i klinički indeks aktivnosti bolesti (CDAI), koji odlično koreliraju sa DAS28 indeksom.

Cilj rada: je bio da se ispita korelacija SDAI, CDAI i DAS28 indeksa sa funkcijskom sposobnošću pacijenata obolelih od RA.

Bolesnici i metode: Studija preseka je obuhvatila 63 pacijenta, 48 žena (76.2%) i 15 muškaraca (23.8%) sa dijagnostikovanim RA (prema ACR kriterijumima iz 1987.), lečenih na Institutu za reumatologiju. Svaki od bolesnika je obrađen klinički (broj bolnih i otečenih zglobova) i laboratorijski (SE, CRP), izračunate su vrednosti DAS28, SDAI i CDAI. Funkcijska sposobnost bolesnika je procenjivana pomoću HAQ i SF-36 upitnika. Za statističku obradu korišćen je Pirsonov test korelacije.

Rezultati: Prosečna starost pacijenata je bila 54.6 ± 12.6 godina, trajanje bolesti je iznosilo 28.8 ± 29 meseci, a prosečna dužina lečenja 15.5 ± 20.9 meseci. Srednja vrednost DAS28 indeksa iznosila 4.54 ± 1.61 , SDAI indeksa 36.69 ± 33.89 , a CDAI 18.02 ± 14.91 . Prosečna vrednost HAQ upitnika iznosila je 0.71 ± 0.85 , a srednja vrednost SF36 skora bila je 80.39 ± 17.12 (za fizičku komponentu procene-PCS prosečna vrednost je bila 38.3 ± 9.1 , a za mentalnu komponentu-MPS iznosila je 42.1 ± 12.2). Utvrđeno je da postoji visoko statistički značajna povezanost između CDAI i SDAI indeksa i HAQ upitnika ($r=0.6471$ i $r=0.4541$, oba $p<0.0001$), kao i između ova dva pokazatelja aktivnosti bolesti i SF-36 upitnika ($r=-0.4889$ i $r=-0.4486$, oba $p<0.0001$), mada je ova povezanost negativnog karaktera, tj. sa porastom vrednosti CDAI i SDAI indeksa opada skor SF-36 upitnika. Pored toga, utvrđeno je da skor fizičke komponente SF-36 upitnika visoko statistički značajno korelira sa ispitivanim indeksima ali sa negativnim predznakom ($r=-0.6621$ i $r=-0.4809$, oba $p<0.0001$), dok samo SDAI indeks značajno korelira sa skorom mentalne komponente SF-36 ($r=-0.2713$, $p<0.05$). DAS28 indeks statistički značajno korelira sa skorom HAQ upitnika ($r=0.6381$, $p<0.0001$), negativno korelira sa SF-36 upitnikom ($r=-0.5413$, $p<0.0001$) i skorom njegove fizičke komponente ($r=-0.7120$, $p<0.0001$), dok nema statistički značajne povezanosti sa mentalnom komponentom ovog upitnika ($r=-0.2280$, $p>0.05$).

Zaključak: Naši podaci pokazuju da SDAI i CDAI kompozitni indeksi veoma dobro koreliraju sa testovima funkcijske sposobnosti. Zbog jednostavnosti njihovog izračunavanja su posebno pogodni u kliničkoj praksi, te se upotreba ovih pokazatelja aktivnosti bolesti preporučuje za svakodnevni klinički rad.

P 10.**ISPITIVANJE KVALITETA SPAVANJA KOD PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM KOJI KORISTE ETANERCEPT***Ivan Jeremić¹, Snežana Baltić¹**¹Institut za reumatologiju, Beograd*

Cilj ispitivanja se sastoji u proceni razlika u kvalitetu spavanja kod obolelih od reumatoidnog artritisa (RA) ukoliko koriste ili ne koriste etanercept u redovnoj terapiji.

Metod: Ispitivanjem je obuhvaćeno 36 obolelih od RA koji su koristili etanercept i 43 onih koji nikada nisu bili lečeni biološkom terapijom. Prikupljeni su demografski podaci; klinički parametri (trajanje RA, DAS28, VAS skala bola, trajanje lečenja etanerceptom), kao i podaci iz upitnika o kvalitetu spavanja (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) i upitnika o depresivnosti (Beck). Analizirana je razlika parametara između dve grupe, kao i povezanost sa skorom PSQI.

Rezultati: Pacijenti sa RA koji se ne leče etanerceptom imaju lošiji kvalitet spavanja (PSQI 4.88 vs 7.3; $p = 0.05$). Najubedljivije razlike između dve grupe se uočavaju po pitanju habitualne efikasnosti spavanja ($p < 0.001$) i trajanja sna ($p = 0.002$), koji su se pokazali boljim kod onih na terapiji etanerceptom. Takođe, nivo bola i depresivnosti je značajno bio niži u ovoj grupi bolesnika. Nisu otkrivene značajne povezanosti VAS skale bola, DAS28, Beckove skale i vremena provedenog na terapiji etanerceptom sa PSQI skorom u obe grupe.

Zaključak: U našoj grupi obolelih od RA, oni koji koriste etanercept imaju bolji kvalitet spavanja i manje su depresivni.

SISTEMSKE BOLESTI VEZIVNOG TKIVA
USMENA SAOPŠTENJA

US 06.

ANTI-dsDNA, ANTI-NUKLEOZOMSKA I ANTI-C1Q ANTITELA KAO MARKERI AKTIVNOSTI BOLESTI KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM

Valentina Živković¹, Aleksandra Stanković¹, Tatjana Cvetković², Jovan Nedović¹, Branka Mitić², Bojana Stamenković¹, Saša Milenković¹

¹Institut za lečenje i rehabilitaciju 'Niška Banja'-Niš; ²Klinika za nefrologiju, KC Niš

Uvod: Sistemski eritemski lupus(SLE) je hronična inflamatorna autoimunska bolest koja se odlikuje multisistemskim kliničkim ispoljavanjem i serološkim nalazom mnogobrojnih autoantitela. Pokazano je da konvencionalni parametri nisu dovoljno specifični za otkrivanje aktivnosti bolesti i lupusnog nefritisa(LN), zbog čega se intenzivno istražuju potencijalni novi biološki markeri. Uprkos većem broju saopštenja o ispitivanju anti-nukleozomskih i anti-C1q antitela i danas postoje kontroverze o njihovom značaju kao pokazateljima aktivnosti bolesti kod pacijenata sa SLE i njihovoj primeni u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Cilj rada: Cilj rada je bio da se ispita pozitivnost anti-dsDNA, antinukleozomskih i anti-C1q antitela kod bolesnika sa SLE i da se utvrdi njihova senzitivnost, specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna vrednost, kao i da se ispita njihova korelacija sa kliničkom aktivnošću SLE i aktivnošću LN.

Materijal i metode: Istraživanje je obuhvatilo 85 bolesnika sa SLE prosečne starosti 45,3±9,7god, prosečnog trajanja bolesti 10,4±8god, hospitalizovanih u Institutu 'Niška Banja' tokom 2011.god i 30 zdravih osoba koje su činile kontrolnu grupu. Aktivnost bolesti je procenjena korišćenjem indeksa Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index(SLEDAI). Kod svih ispitanika meren je ELISA metodom nivo anti-dsDNA, anti-nukleozomskih i anti-C1q antitela korišćenjem Alegria Test Strip-ova Orgentec(Germany).

Rezultati: Od 32 pacijenta sa LN, 9(28,1%) je imalo aktivni LN, a 23(71,9%) neaktivni LN. Prosečna vrednost indeksa SLEDAI je iznosila 11,4±7,5. 53(62,3%) bolesnika su imala SLEDAI 0-10(bez aktivnosti, niska i srednja aktivnost), a 32(37,7%) bolesnika SLEDAI ≥ 11(visoka i veoma visoka aktivnost). Specifičnost za anti-dsDNA, anti-nukleozomska i anti-C1q antitela je iznosila 100%, 96,7% i 100%, senzitivnost 87,1%, 82,3% i 35,7%, pozitivna prediktivna vrednost 100%, 98,6% i 100% i negativna prediktivna vrednost 74,1%, 65,9% i 35,5% respektivno. Bolesnici sa aktivnim LN su imali veće prisustvo anti-C1q antitela i veću istovremenu pozitivnost anti-dsDNA, antinukleozomskih i anti-C1q antitela u odnosu na grupu sa neaktivnim LN(77,8 % vs.21,7%; p<0,01). Srednji nivo anti-dsDNA antitela je bio značajno viši u grupi sa aktivnim LN u odnosu na neaktivni LN (144,0±75,2 U/ml vs. 61,6±57,6 U/ml; p<0,05), kao i srednji nivo anti-nukleozomskih antitela (176,6±44,4 U/ml vs. 39,2±34,1%; p<0,001) i srednji nivo anti-C1q antitela (34,8±39,9 U/ml vs. 7,9±7,1 U/ml; p<0,05). SLE bolesnici sa SLEDAI ≥ 11 su imali veću pozitivnost anti-nukleozomskih(93,7% vs. 66,0%; p<0,01) i anti-C1q antitela(46,9% vs. 15,3%; p<0,05), kao i viši srednji nivo anti-nukleozomskih antitela(107,8±83,5 U/ml vs. 57,8±63,1 U/ml; p<0,05) u odnosu na grupu bolesnika sa SLEDAI 0-10. Postoji pozitivna korelacija između SLEDAI i nivoa anti-dsDNA(r=0,290; p<0,01), anti-nukleozomskih(r=0,443; p<0,001) i anti-C1q antitela(r=0,382; p<0,001). Takođe su naši rezultati pokazali pozitivnu korelaciju između ispitivanih antitela međusobno, kao i negativnu korelaciju sa C3 komponentom komplementa. Anti-C1q antitela su jedina pokazala korelaciju sa proteinurijom(r=0,445; p<0,001).

Zaključak: Anti-nukleozomska i anti-C1q antitela pokazuju udruženosť sa aktivnošću SLE i LN, sugerišući da određivanje ovih antitela može biti korisno za predviđanje razvoja LN i procenu aktivnosti bolesti.

US 07.**DIJAGNOSTIČKA TAČNOST MORFOMETRIJSKE ANALIZE BIOPSIJE PLJUVAČNOG TKIVA KOD SUSPEKTOG SJOGRENOVOG SINDROMA***V. Milić^{1,4}, R. Petrović^{1,4}, G. Radunović^{1,4}, Boričić I^{2,4}, Jeremić P³, N. Damjanov^{1,4}**¹Institut za reumatologiju ²Institut za patološku anatomiju, ³Institut za ORL i maksilofacijalnu hirurgiju, ⁴Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu*

Cilj rada je ispitivanje dijagnostičke tačnosti morfometrijske analize biopsije malih pljuvačnih žlezda donje usne kod bolesnika sa suspektim Sjogrenovim sindromom (SS).

Bolesnici i metode: Ispitivanje je obuhvatilo 160 bolesnika sa suspektim SS. Bolesnici koji su ispunili Američko-Evropske klasifikacione kriterijume za SS iz 2002. god. su činili SS grupu, dok su preostali ispitanici sačinjavali kontrolnu sicca grupu. Biopsija malih pljuvačnih žlezda je rađena svim bolesnicima (metoda Daniels). Rezultati patohistološke analize su rangirani po Mason-Chisholm skali (Gradus 0 - normalan nalaz; Gradus I – pojedinačni limfocitni infiltrati; Gradus II - umerena limfocitna infiltracija; Gradus III i IV – prisustvo ≥ 1 limf. fokusa [≥ 50 limfocita] na 4 mm² tkiva). Morfometrijsko ispitivanje je rađeno na mikrofotografijama dobijenim kamerom Olympus DP 70 i analizirano programom Cell F. Analiza je obuhvatila merenje površine preseka pljuvačnih žlezda, brojanje limfocitnih fokusa i određivanje površine limfocitnih fokusa sa izračunavanjem procenta površine koje na preseku zauzima limfocitni infiltrat. U obradi dobijenih podataka je korišćen SPSS 11.5 (Student T test, χ^2 test, ANOVA, Mann-Whitney test, ROC analiza).

Rezultati: Kod 120 bolesnika je dijagnostikovano SS (113ž/7m, prosečne starosti 55,7 god., prosečne dužine trajanja simptoma 4,93 god.), dok su preostalih 40 ispitanika (37ž/3m, prosečne starosti 52,3 god., prosečne dužine trajanja simptoma 3,15 god.) činili sicca grupu. Razlika u dužini trajanja simptoma suvoće između grupa je statistički visoko značajna (Student t-test, $p=0,00$). Pozitivan nalaz biopsije (Gradus III, IV) imalo je 72 (60%) bolesnika sa SS i nijedan bolesnik kontrolne sicca grupe (χ^2 test, $p=0,00$). Međutim, limfocitna infiltracija tkiva različitog stepena pljuvačnih žlezda je utvrđena kod 34% bolesnika sa SS (Gradus II 22% i Gradus I 12%) i 40% bolesnika kontrolne grupe (Gradus II 15% i Gradus I 25%). Normalan nalaz biopsije (Gradus 0) je imalo 6% bolesnika sa SS i 60% bolesnika sicca grupe. Rezultati morfometrijske analize tkiva (ANOVA) po stepenima Mason-Chisholm skale unutar grupa su prikazani u Tabeli 1. Sa izuzetkom površine tkiva dobijenog biopsijom, razlika među morfometrijskim parametrima zapaljenjima između grupa je statistički visoko značajna (Mann-Whitney, $p=0,00$).

Tabela 1.*Morfometrijska analiza uzoraka biopsije pljuvačnog tkiva u ispitanim grupama*

	SS grupa (N=120 bol.)	Sicca grupa (N=40 bol)	Nivo značajnosti p
Površina tkiva ($X \pm SD$)			
Gradus 0	9.88 $\pm$ 6.55	9.40 $\pm$ 9.39	
Gradus I	11.70 $\pm$ 10.65	9.37 $\pm$ 3.50	
Gradus II	9.56 $\pm$ 4.31	15.68 $\pm$ 2.80	
Gradus III, IV	9.59 $\pm$ 6.55	10.20 $\pm$ 7.73	
Površina zapaljenja ($X \pm SD$)			
Gradus 0	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	P=0.00
Gradus I	0.09 $\pm$ 0.32	0.01 $\pm$ 0.00	P=0.00
Gradus II	0.16 $\pm$ 0.13	0.08 $\pm$ 0.03	P=0.00
Gradus III, IV	0.95 $\pm$ 1.47	-	P=0.00
Procenat zapaljenja ($X \pm SD$)			
Gradus 0	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	P=0.00
Gradus I	0.32 $\pm$ 1.09	0.04 $\pm$ 0.01	P=0.00
Gradus II	1.56 $\pm$ 1.57	0.82 $\pm$ 0.33	P=0.00
Gradus III,IV	9.70 $\pm$ 11.78	-	P=0.00

* Mann-Whitney test, $p < 0.01$

U SS grupi sa pozitivnim nalazom biopsije (Gradus III, IV), prosečna vrednost fokus skora je iznosila $3,20 \pm 2,78$ (raspon 1,03-20,3) i prosečna vrednost broja fokusa $6,22 \pm 5,59$ (raspon 1-28). ROC analizom parametara morfometrijske analize utvrđena je najveća dijagnostička tačnost procenata zapaljenja (AUC $0,89 \pm 0,02$, 95%CI 0,82-0,93), identična dijagnostička tačnost površine zapaljenja i fokus skora (AUC $0,88 \pm 0,02$, 95%CI 0,83-0,93; AUC $0,88 \pm 0,02$, 95%CI 0,81-0,92) i najniža tačnost broja fokusa za dijagnozu SS (AUC $0,87 \pm 0,02$, 95%CI 0,82-0,93). Razlike u nivoima tačnosti pojedinačnih parametara morfometrijske analize nisu bile statistički značajne ($p > 0,05$). Granična, optimalna vrednost procenta zapaljenja iznosi 21% (Sp 85%, Sn 84%), površine zapaljenja 0,02 (Sp 85%, Sn 83%), fokus skora 0,29 (Sp 85%, Sn 83%) i broja fokusa > 1 (Sp 92%, Sn 68%).

Zaključak: Našim ispitivanjem je utvrđena visoka dijagnostička tačnost morfometrijske analize pljuvačnog tkiva kod bolesnika sa SS. S obzirom da morfometrijski parametri zapaljenja određuju patohistološko gradiranje po Mason-Chisholm skali, rezultati ovog ispitivanja potvrđuju njenu validnost u dijagnostici SS.

POSTERI

P 11.**NOVA BAZA PODATAKA ZA PRAĆENJE BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM***Snežana Stojković¹, Milenko Vrbavac², Roksanda Stojanović^{3,4}**(1)Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad, (2)Opšta bolnica Loznica, (3)Institut za reumatologiju Beograd, (4)Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd*

Uvod: Sve medicinske aktivnosti uključuju prikupljanje, analizu i korišćenje podataka. Danas je informacija osnov moderne zdravstvene zaštite i preduslov za bavljenje zdravljem/bolešću svakog pojedinca, te tako i obolelih od sistemskog eritemskog lupusa (SEL).

Cilj rada: Izrada baze podataka sa pratećom aplikacijom za obolele od SEL.

Materijal i metode: Program Access iz programskog paketa MS Office korišćen je za kreiranje baze podataka.

Rezultati: Baza podataka se sastoji od 6 celina: I PACIJENT, II ACR kriterijumi, III INDEX AKTIVNOSTI BOLESTI – BILAG 2004, IV upitnici za procenu KVALITETA ŽIVOTA – SF-36 i SLEQoL, V LABORATORIJSKI NALAZI i VI primenjena TERAPIJA, a u prilogu je Međunarodna klasifikacija bolesti - MKB 10. I celina PACIJENT je sačinjena iz tri dela: a.unos podataka o bolesniku (sociodemografski podaci), b. upis dijagnoze sa šiframa bolesti po MKB 10, c.pregled upisanih podataka o bolesniku. II celina ACR kriterijumi: popunjava se verifikovani kriterijum i godina njegove verifikacije, postoji i proširena verzija ARA (Američko udruženje reumatologa) kriterijuma iz 1982 i ACR (Američki koledž za reumatologiju)kriterijuma iz 1997.god. III celina AKTIVNOST BOLESTI (BILAG 2004 INDEX) ima 9 obeležja i Total Bilag Skor (TBS): konstitucionalna, mukokutana, neuropsihijatrijska, muskuloskeletna, kardiorespiratorna, gastrointestinalna, renalna, oftalmološka, hematološka i TBS. Svako obeležje je posebno obrađeno sa uputstvom i objašnjenjem načina skorovanja, na kraju se manuelno upisuje TBS. IV celina UPITNICI ZA KVALITET ŽIVOTA (SF-36, SLEQoL): a. SF-36 forma sadrži 36 pitanja sa ponuđenim odgovorima, koji se boduju; poslednja stranica forme sadrži link za online SF-36 kalkulator,b. SLEQoL forma sa 40 pitanja.V celina LABORATORIJSKI NALAZI: posebno obrađuje podatke o KKS, biohemijskim i imunološkim analizama. VI celina TERAPIJA: podrazumeva unos podataka o lečenju sa nazivom leka, dozom, mernim jedinicama i načinom ordiniranja leka, uz mogućnost promene terapijskog pristupa. Baza je modularna i može se nadograditi, pravljen je po uzoru na British Lupus Integrated Prospective System (BLIPS).

Zaključak: Stvorena baza podataka daje mogućnost sticanja saznanja o različitim aspektima bolesti, čijim korišćenjem se može planirati sveobuhvatno lečenje bolesnika sa SEL.

P 12.**ODGOVOR NA TERAPIJU MIKOFENOLAT MOFETILOM KOD PACIJENTICE SA TEŠKIM OBLIKOM SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA - prikaz slučaja***Ljubinka Božić-Majstorović, Darko Jović, Marina Vukčević, Siniša Milovanović**Klinički centar Banja Luka*

Uvod: Sistemski eritemski lupus (SEL) je autoimuno oboljenje, u kojoj su tkiva i ćelije oštećeni patogenim autoantitijelima i imunskim kompleksima. Devedeset procenata oboljelih su žene, a starosna dob u kojoj najčešće oboljevaju je između 20. i 40. godine života. SEL se ispoljava subjektivnim i kliničkim znakovima najčešće na koži, zglobovima i unutrašnjim organima. Dobro poznavanje pacijenta i spoznaja o aktivnosti njegove bolesti, te toku bolesti odlučni su faktori pri izboru terapije: salicilatima, nesteroidnim antireumaticima, antimalaricima, kortikosteroidima, imunosupresivnim agensima i monoklonskim antitijelima.

Cilj rada: Rano otkrivanje sistemskog eritemskog lupusa i lupus nefritisa omogućava pravovremenu primjenu odgovarajuće terapije i sprječava razvoj završnog stadijuma hronične slabosti bubrega.

Materijal i metode: Primjenjeno je kliničko i laboratorijsko ispitivanje.

Rezultati: U ovom radu prikazujemo slučaj 42-ogodišnje pacijentice koja je u martu 2009 godine upućena na odjeljenje reumatologije zbog lošeg opšteg stanja, slabosti i bolova u zglobovima i mišićima. U anamnezi se dobije podatak da se od avgusta 2007 godine liječila pod dijagnozom seronegativnog reumatoidnog artritisa, u terapiju bile uključene niske doze kortikosteroida (Pronizon tbl 10 mg) i hidroksihlorokvin. Duži vremenski period pacijentica nije bila na kontrolnom pregledu kod reumatologa. U objektivnom nalazu se nađe leptirasti eritem na koži lica, izrazito blijeda koža i vidljive sluznice, tjestasti edemi potkoljenica i dorzuma stopala i sinovitis talokruralnih zglobova. U laboratorijski nalazima dominira teška anemija sa vrijednostima eritrocita $0.41 \times 10^{12}/l$ i hemoglobina 4.8 g/dl, povišene vrijednosti proteina u urinu 4.8 gr/24h, snižen klirens kreatinin 49 ml/min, u urinu pozitivne bjelančevine (+++), snižene vrijednosti komponente komplementa, pozitivan titar ANA, anti-dsDNA pozitivan >200 IU/ml, anti-ssDNA pozitivan >200 IU/ml. Tokom hospitalizacije pacijentica je liječena sa metilprednizolonom u dozi od 1 mg/kgTT, antibioticima, transfuzijama deplazmatisanih eritrocita. Sedmog dana hospitalizacije u terapiju se uključi mikofenolat mofetil u dnevnoj dozi od 2000 mg. Zbog niskih vrijednosti crvene krvne loze na početku liječenja nije se odlučilo za uvođenje pulsne terapije ciklofosamidom. Dvadesetog dana liječenja dolazi do dodatnog pogoršanja bolesti (ponovni pad u crvenoj krvnoj lozi), tada smo se odlučili za ordiniranje pulsne terapije metilprednizolonom u dnevnoj dozi od 1000 mg parenteralno u trajanju tri dana, nakon čega se postigla stabilnost u crvenoj krvnoj lozi. Nakon liječenja u bolnici i dalje su ostale visoke vrijednosti proteina u urinu 3.4 g/24h i snižene vrijednosti klirens kreatinina 31 ml/min. Pacijentica je otpuštena sa preporukama o terapiji sa kortikosteroidima, mikofenolat mofetilom, hidroksihlorokvinom, osteoporotičnom zaštitom i antiagregacionom terapijom. U septembru 2009. godine dolazi do normalizacije nalaza proteina u urinu 0.15 gr/24h i klirens kreatinina 66 ml/min. Pacijentica dolazi na redovne kontrole, i na zadnjoj kontroli u aprilu 2013 godine vrijednosti proteina u urinu i klirens kreatinina kao i ostali laboratorijski parametri su bili u granicama referentnih vrijednosti.

Zaključak: Zbog nemogućnosti da se uradi biopsija bubrega, kliničko-laboratorijska procjena je vrlo značajna u individualnom terapijskom pristupu ovakvim pacijentima za postizanje dugotrajne remisije bolesti. U radu je opisana pacijentica koja je na pravovremeno primjenjenu agresivnu terapiju pulsним dozama metilprednizolona i visokim dozama mikofenolat mofetila postigla potpunu laboratorijsku i kliničku remisiju bolesti, koja se održava pet godina.

P 13.

SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS I PERZISTENTNI TIMUS-prikaz bolesnika-

Silvija Stević-Carević, Branislava Glišić

Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd

Uvod: Sistemski eritemski lupus (SLE) je autoimuno oboljenje koje se karakteriše stvaranjem autoantitela i imunskih kompleksa sa imunološki posredovanim oštećenjem tkiva, polimorfnom sistemskom kliničkom manifestacijom i nepredvidivim tokom bolesti. Timus je organ koji ima važnu ulogu u sazrevanju T limfocita i u razvoju imunološke tolerancije. Nakon puberteta dolazi do njegove involucije i zamene masnim tkivom. Ukoliko tkivo timusa ostane očuvano i u odmaklom životnom dobu govorimo o thymus persistensu. Prema dostupnoj literaturi 5% bolesnika sa timomom ima neki od autoimunih poremećaja.

Cilj rada: Cilj rada je da prikazemo slučaj bolesnika sa SLE kod kog je dijagnostikovao thymus persistens.

Materijal i metode: Prikazan je slučaj bolesnice sa sistemskim eritemskim lupusom kod koje je dijagnostikovao perzistentni timus

Rezultati: Radi se o bolesnici u dobi od 27 godina kod koje je dijagnoza SLE postavljena u 12. godini života. Lečena je kontinuiranim dozama kortikosteroida i antimalarikom. Nakon deset godina dolazi do prvog a zatim još dva recidiva bolesti. Poslednji recidiv je bio 2011.g. Tada je na radiografiji pluća uočena ovalna senka u desnom plućnom krilu i proširena senka medijastinuma. Biopsijom je utvrđeno da je promena u desnom plućnom krilu žarište pneumonitisa a promena u medijastinumu perzistentni timus. Učinjena je timektomija. Lečenje SLE je zbog pneumonitisa nastavljeno kortikosteroidima, antimalarikom i pulsanim dozama Endoxana.

Zaključak: Poremećaj funkcije timusa, kao centralnog organa limfatičnog sistema, treba razmatrati kao jedan od mogućih uzroka u nastanku SLE. Koliko timektomija utiče na tok autoimune bolesti je teško proceniti, ali pacijente svakako treba pažljivo pratiti.

P 14.

TRANSVERZALNI MIJELITIS KOD BOLESNICE SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM

Jelena Čeranić, Bojana Knežević, Dušan Stefanović, Milan Petronijević
Klinika za reumatologiju VMA, Beograd

Uvod: Transversalni mijelitis je retka neurološka manifestacija SLE koja se prezentuje naglim ispoljavanjem slabosti donjih ekstremiteta i/ili poremećajem senzibiliteta na njima uz poremećaj kontrole sfinktera. Mada može biti početna manifestacija bolesti, transversalni mijelitis se obično ispoljava u relapsu već postojeće bolesti. U osnovi transversalnog mijelitisa je arteritis sa posledičnom ishemijskom nekrozom kičmene moždine.

Cilj rada: Prikaz bolesnice sa transversalnim mijelitisom u sistemskom eritemskom lupusu.

Materijal i metode: Kod VS, u dobi od 54 godine, bolest je počela 2004.g. urtikarijalnim promenama na koži lica, dekoltea, ruku, nogu, trupa te je u Klinici za kožne bolesti lečena Dapsonom u dozi 25 mg dnevno godinama sa dobrim efektom hipokomplementemijskog urtikarijalnog vaskulitisa. Početkom 2011.g. prvi put se ispoljavaju artralgijske u malim zglobovima Šaka i velikim zglobovima. aprila 2011.g. nastaje gubitak vida na levom oku. Ispitivana i lečena u Institutu za neurologiju KCS pod dijagnozom neuritisa optičkog živca pulsanim dozama metil-prednizolona i sa pet plazmafereza sa dobrim efektom uz zaostatak skotoma u centralnom delu vidnog polja. Po otpustu uzimala Pronizon u dozi 5 mg dnevno. U decembru 2011.g. se beleži leukopenija uz povišena anti-Ro antitela i pogoršanje kožnih promena u smislu generalizovanih eritematoznih plakova osim na koži lica, Šaka i tabana. Zaključeno je da se radi o sistemskom eritemskom lupusu. Primila tri pulsne doze Metilprednizolona po 500 mg i lečenje nastavljeno Plaquenilom 2x200 mg i Niripansom 32 mg dnevno sa opadajućim dozama do 20 mg dnevno. Tada se prvi put u izveštajima pominje slabost mišića i malaksalost. Kako su tegobe bolesnici objašnjene kao steroidna miopatija, bolesnica je prekinula terapiju i kortikosteroidima i antimalaricima. U daljem toku bolesnica ima izražene parestezije i slabost desnih ekstremiteta, a kasnije ne može da pokreće desnu nogu uz izraženu slabost desne ruke. U istom periodu povremeno subfebrilna. U laboratorijskim analizama: ubrzana sedimentacija, leukopenija, ANA 1+ nukleolusni tip, anti ds-DNA povišena, ENA screening +, anti RO 210. Na MR kičmenog stuba T2 hiperintenzna lezija na dugačkom segmentu u visini korpusa C3 do C6 u dužini od oko 55 mm bez znakova postkontrastnog pojačanja intenziteta signala, kao i lezija na dugačkom segmentu od nivoa donje pokrovne ploče korpusa Th3 do Th6 takodje T2 hiperintenzna bez znakova postkontrastnog pojačanja intenziteta signala. Lečena Methylprednisolonom u dozi 2 mg/kg, potom 1 mg/kg uz gastroprotekciju a zatim pulsanim dozama Endoxana.

Rezultati: Tokom šest meseci lečenja kod bolesnice dolazi do potpunog oporavka neurološkog deficita. Kontrolni MR vratne i torakalne kičme pokazuje regresiju promena.

Zaključak: Transverzalni mijlitis u sistemskom eritemskom lupusu je teška i retka manifestacija bolesti koja se uspešno leči intenzivnom imunosupresivnom terapijom.

P 15.

RHUPUS, PRIKAZ BOLESNIKA

Bojana Knežević, Jelena Čeranić, Milan Petronijević, Dušan Stefanović

Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd

Uvod: “Rhupus” je retko stanje koje sadrži karakteristike reumatoidnog artritisa (RA) i sistemskog eritemskog lupusa (SLE). U epidemiološkoj studiji iz 1988. god. na 7000 pacijenata pokazano je da je prevalencija RA 15%, prevalencija SLE 8,9%, dok je prevalencija Rhupus-a bila 1,2%. Dijagnoza ‘Rhupus-a’ se zasniva na dijagnostičkim kriterijumima: radiografski erozivni poliartritis, pozitivna anti CCP at, kožne i bubrežne promene u okviru SLE, pozitivna anti dsDNA ili anti SmAt. Od rane dijagnoze zavisi i terapija kod ovih pacijenta koja se razlikuje od terapije SLE i RA.

Cilj rada: Cilj rada je da se prikaže slučaj bolesnika kod koga je nakon 25 godina trajanja reumatoidnog artritisa dijagnostikovao sistemski eritemski lupus sa zahvatanjem bubrega.

Materijal i metode: Prikazan je tok bolesti kod bolesnika kod koga je nakon 25 godina trajanja reumatoidnog artritisa dijagnostikovao sistemski eritemski lupus sa zahvatanjem bubrega.

Rezultati: Kod bolesnika muškog pola je 1975. godine u 19 god. života postavljena dijagnoza juvenilnog reumatoidnog artritisa. Lečen solima zlata, terapija je nakon godinu dana prekinuta zbog uočene eritrociturije. Bez terapije je bio do 1999.godine kada je hospitalizovan u našoj Klinici zbog recidiva artitisa. U lab. analizama: pozitivni bihumoralni markeri zapaljenja, RF poz., ANA neg. Započeto je lečenje Sulfasalazinom uz depo preparat KS, na terapiji je bio godinu dana nakon čega je samoinicijativno prekinuo. Od 2006 do 2010 god. se neredovno kontrolisao, povremeno je dobijao depo preparate KS, a 2006. godine je kratkotrajno uzimao Resochin. Druga hospitalizacija u našoj Klinici bila je avgusta 2011.g. kada je na osnovu simetričnog poliartritisa, fotosenzitivnosti, povišenih bihumoralnih markera zapaljenja, pozitivnih anti CCP antitela, pozitivnih ANA i anti dsDNA at, erozivnih radiografskih promena na šakama i stopalima, patološkog sedimenta u urinu, patološke proteinurije 0,620-1,0 g/24h zaključeno da bolesnik ispunjava kriterijume za reumatoidni artritis i sistemski eritemski lupus sa zahvatanjem bubrega. Tada je učinjena biopsija bubrega: PH nalaz-lupus nephritis, klasa I. Započeto lečenje kortikosteroidima i antimalarikom, predloženu terapiju pulsnim dozama Cyclophosphamida pacijent je odbio. Tokom druge hospitalizacije februara 2013.g. zbog održavanja patološkog sedimenta u urinu i proteinurije 1,2-2,4 g/24h započeto je lečenje pulsnim mesečnim dozama Cyclophosphamida uz kortikosteroide i antimalarik. Do sada je primio pet mesečnih pulsnih doza Cyclophosphamida-1000 mg. Na primenjenu terapiju subjektivno se dobro oseća, u poslednjim laboratorijskim nalazima iz juna 2013.g. SE 8, proteinurija u 24h urinu 0,600-0,800 g/24h.

Zaključak: I dalje postoji dilema da li je “Rhupus” odvojen entitet ili pravi sindrom preklapanja između RA i SLE. Postavlja se pitanje da li postoji nedostatak u klasifikacionim kriterijumima za RA i SLE što dovodi do konfuzije u definisanju ovog overlap sindroma, a samim tim i do konfuzije u terapijskom pristupu. Uprkos stalnom napretku u poznavanju sistemskih bolesti vezivnog tkiva, sindromi preklapanja i dalje predstavljaju dijagnostički i terapijski izazov za lekare.

P 16.**RENALNA TUBULSKA ACIDOZA KOD BOLESNIKA SA PRIMARNIM SJÖGRENOVIM SINDROMOM***Jelena Čeranić, Bojana Knežević, Milan Petronijević, Dušan Stefanović.**Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd*

Uvod: Renalna tubulska acidoza (RTA) je klinički sindrom hiperhloremijske metaboličke acidoze koja je posledica tubulskih poremećaja pri očuvanoj glomerulskoj funkciji. Kod jedne polovine bolesnika sa primarnim Sjögrenovim sindromom (pSS) prisutne su ekstrasglandulne manifestacije, među kojima su i one uzrokovane zahvatanjem bubrega. Najčešći tip lezije bubrega je tubulointersticijski nefritis, čija je najvažnija klinička manifestacija distalna renalna tubulska acidoza. Prevalencija zahvata bubrega u pSS je između 2 i 67%. Poremećaj u distalnoj acidifikaciji se javlja u 25% pacijenata sa pSS. Najčešće je asimptomatska, ali se može klinički ispoljiti hipokalijemijom, paralizama mišića, urolitijazom.

Cilj rada: Analiza 11 bolesnika sa renalnom tubulskom acidozom i pSS, kao i identifikacija kliničkih i imunoloških obeležja.

Materijal i metode: Analizirano je 11 pacijenata sa pSS, svih 11 je ženskog pola, prosečne starosti 45 godina. Prosek trajanja pSS je bio 5 godina, dok je prosečno trajanje renalne tubulske acidoze bilo 4 godine. Analizirani su biohumoralni parametri (CO₂ u serumu, hloridi, kalijum kalcijum, urea, kreatinin, alkalna fosfataza u serumu), imunološki parametri (IgG, CIK-C1q, RF-IgM, anti Ro/La At), kao i parametri urina (pH, specifična težina urina, klirens kreatinina, tubulska reapsorpcija fosfata, kalciurija, proteinurija i sediment urina).

Rezultati: Kod 20-40% pacijenata bile su prisutne sledeće kliničke odlike: artritis, polineuropatija, nefrogeni insipidni dijabetes, osteomalacija, paraliza i nefrokalcinoza. U laboratorijskim analizama dominirala je hipokalemija, hiperhloremijska metabolička acidoza. Alkalan urin sa smanjenom specifičnom težinom, snižen klirens kreatinina, sniženu tubulsku reapsorpciju fosfata uz patološki sediment urina i normo ili hipokalciuriju je imalo 95-100% pacijenata. U imunološkim parametrima kod 64% pacijenata bile su povišene vrednosti IgG, 80% pacijenata je imalo pozitivan RF, a kod 100% pacijenata bila su pozitivna anti Ro/La At.

Zaključak: Renalna tubulska acidoza je česta ekstrasglandularna manifestacija Sjogrenovog sindroma. Odredjeni klinički, biohumoralni, imunološki parametri kao i parametri urina mogu da ukažu na mogući razvoj renalne tubulske acidoze kod pacijenta sa pSS.

P 17.**PRIKAZ BOLESNIKA SA STILLOVOM BOLEŠĆU U ODRASLIH I POČETNOM AMILOIDOZOM BUBREGA LEČENOG ACTEMROM***V. Milić^{1,2}, R. Petrović^{1,2}**¹Institut za reumatologiju, ²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu*

Bolesnik V.Š., rođen 29.10.1983. god. iz okoline Požarevca, automehaničar po zanimanju, razboleo se 2001. godine u 19. godini života. Bolest počela akutno, intermitentnom febrilnošću, do 42 C, gušoboljom, artralgijama, mijalgijama, makulopapuloznom ospom dlanova i podlaktica. U laboratorijskim analizama registrovan pozitivan zapaljenski sindrom (SE 50, CRP +++), leukocitoza 21.0 (92% neutrofila), povišen SGPT 52, uz normalne ostale biohemijske analize i negativne serološke analize (RF, ANA, AMA, anti-LKM1, CIC, C3 i C4). UZ pregledom utvrđena hepatosplenomegalija umerenog stepena. Nakon isključenja infektivnog i hematološkog oboljenja u diferencijalnoj dijagnozi, postavljena dg Stillove bolesti u odraslih i započeta terapija Indometacinom sa dobrim efektom. Recidivi bolesti su zabeleženi 2001. god. i tokom 2006. god., bolesnik lečen

glikokortikoidima (Pronison 30mg/dn sa redukcijom doze), Metotrexatom 10 mg/ned, i simptomatskom terapijom. Novi relaps bolesti zabeležen 2009. god. kada se uz sistemske manifestacije, beleži proteinurija 0,55g/24h. Savetovano praćenje od strane nefrologa. U redovnu th (Metotrexat, Pronison, antireumatik) uključen Colhicin 2x0,5 mg/dn. Od februara 2010.god. do juna 2011. god. se beleži visok indeks zglobne aktivnosti bolesti DAS 28=6,80..6,22, lab. trocifrena SE 115..110 uz poremećaj bubrežne funkcije (s. kreatinin 134..158, klirens kreatinina 0,75ml/sc). Zbog novonastalih edema, labilne hipertenzije, patološkog sedimenta urina (proteini +++, Er 10-15) i proteinurije nefrotskog ranga 4,18g/24h urađena biopsija bubrega, juna 2010.god. Patohistoški nalaz pokazao taloženje amiloida u tragovima u pojedinim krvnim sudovima, fokalno u intersticijumu i duž pojedinih kanalića. U mezangijumu je zabeležena blaga proliferacija, dok je tubulointersticijum očuvan. Pod dijagnozom početne amiloidoze bolesnik lečen Pronisonom 30 mg/dn (6 meseci, potom 20mg/dn), Kolhicinom 3x0,5mg/dn, uz uvođenje antihipertenzivne terapije, Enalapril 5 mg/dn. U periodu jun-septembar 2011. god. sprovedena terapija bolusima Endoxana od 500mg na II nedelju (primio VI pulseva), potom Leukeranom 6mg..8mg/dn uz Pronison 20mg/dn i simptomatskom terapijom sa lošim terapijskim odgovorom i oslabljenom bubrežnom funkcijom (DAS 28 6,15, SE 115, kreatinin 117, kl. kreatinina 0,75ml/sc, proteinurija 0,544g/24h). Februara 2012. god. započeta biološka terapija lekom Actemra (iz donacije) sa brzim terapijskim odgovorom mesec dana po započinjanju terapije. U Tabeli 1. je prikazan efekat Actemre na aktivnost bolesti i bubrežnu funkciju. U toku aprila 2012.god. prekid donacije Actemrom prati brza aktivacija bolesti. Ponovo započeta th juna 2012. god. preko Republičkog fonda dovodi do stabilne kliničke i laboratorijske remisije koja se održava uz normotenziju i očuvanu bubrežnu funkciju. Trenutna terapija: Actemra 30ml/mesečno (poslednja maja 2013g), Diklofen duo 1caps po potrebi.

Tabela 1. Efekat Actemre na kliničku i laboratorijsku aktivnost bolesti i bubrežnu funkciju

	Početak th Actemrom			Prekid th Actemrom	Početak th Actemrom			Th Actemrom (godinu dana)	
	↓			↓	↓			↓	
	Febr. 2012	Mart 2012	April 2012	Maj 2012	Jun 2012	Jul 2012	Avg. 2012	Febr 2013	Maj 2013
DAS 28	6,15	4,32	3,71	4.01	6,22	4,16	1,92	1,51	1,01
SE	110	84	14	14	115	21	8	4	2
CRP	115,2	95,67	7,49	12,10	35,9	15,9	1,39	0	0
Kreatinin μmol/l	109	110...134	92	/	134..158	69	102	96	86
Klirens kreatina (ml /sec)	/	0,94	0,98	/	0,75	1,84	/	1,98	1,40
Proteinurija g/24h	/	0,199	0,27	/	0,41	/	/	0,0009	0,000

DAS 28 (Disease Activity Scor) – indeks zglobne aktivnosti bolesti

Zaključak: Biološki lek Actemra je efikasan i bezbedan u lečenju Stilove bolesti u odraslih rezistentne na primenjenu standardnu terapiju. Dobar efekat na bubrežnu leziju uzrokovanu početnom amiloidozom ukazuje na amiloidozu kao novu indikaciju za lečenje Actemrom, o čemu već postoje sporadični prikazi bolesnika u savremenoj literaturi.

P 18.

PLUĆNA FIBROZA UDRUŽENA SA ANCA POZITIVNIM VASKULITISOM

- prikaz slučaja

B. Dejanović¹, I. Andrijević², D. Rašić¹, Lj. Smiljić¹, G. Nikolić¹, Z. Petković¹, D. Stefanović³, B. Knežević³

KBC Priština-Gračanica; IPB Vojvodine Sremska Kamenica; VMA Klinika za reumatologiju i imunologiju Beograd

Mesto i adresa prvog autora: Beograd, Pere Velimirovića 52/4

Uvod: Veza između plućne fibroze (PF) i vaskulitisa sa pozitivnim anti neutrofilnim citoplazmatskim antitelima (ANCA) nije dovoljno jasna. Dijagnoza PF često prethodi razvoju vaskulitisa. Ne postoje značajne razlike u parametrima plućne funkcije, bronhoalveolarnom lavatu (BAL) ili nalazu visokorezolutne kompjuterizovane tomografije (HRCT) između PF i ANCA pozitivnog vaskulitisa.

Cilj rada: prezentacija kliničke povezanosti PF i ANCA pozitivnog vaskulitisa.

Materijal i metode: Analiza kliničkih manifestacija, laboratorijskih i imunoloških parametara, radiološkog ispitivanja.

Rezultati: Bolesnica SG, stara 62 g. hospitalizovana u Institutu za plućne bolesti Vojvodine zbog tegoba koje su nastupile mesec dana pre prijema u vidu febrilnosti, jeze, drhtavice, bržeg zamaranja, otežanog disanja i suvog kašlja. Na radiogramu grudnog koša uočavaju se obostrane trakasto mrljaste delom konfluentne promene difuzno raspoređene u svim plućnim poljima više u bazalnim partijama, oba freniko kostalna sinusa slabije transparentije. Pulmonalna gasna razmena u mirovanju je očuvana. Spirometrijski se registruje srednje težak restriktivni poremećaj ventilacije. Kapacitet difuzije lako snižen, DLCO 60,7%. Markeri inflamacije povišeni uz mikrocitnu hipohromnu anemiju. U biohemijskom statusu nalazi u granicama referentnih vrednosti. Nalaz urina uredan, Iz sputuma nije izkultivisana patološka flora. Sputumi su direktnom baciloskopijom ARB negativni CT i HRCT: obostrano difuzno, izraženije dorzobazalno, vide se sitne retikularne lezije pretežno intralobularnog intersticijuma pluća. Navedeno uzrokuje distorziju arhitektonike pluća što je praćeno sitnim traktionim bronhiektazijama ali i mozaičkom atenuacijom parenhima, što govori u prilog konstriktivnih lezija sitnih vazdušnih puteva. Ehokardiografski se registruje laka plućna hipertenzija. Bronhoskopski nalaz obostrano je uredan. PH pregledom dobijenih materijala nije razjašnjena etiologija bolesti. BAL iz srednjeg reznja: makrofaga 25,6%, limfocita 2,3%, granulocita 21%, cilindričnih ćelija 51,1%, prisutni eritrociti. Urađena je biopsija desnog pluća po Klasenu. PH pregledom materijala dobijenog otvorenom biopsijom pluća nalaz odgovara fibrozi pluća, a promene na krvnim sudovima ukazuju na plućnu hipertenziju. U terapiji uveden Pronizon. Šest meseci nakon otpusta kod bolesnice se javljaju bolovi u lumbalnoj kičmi sa propagacijom niz levu nogu, bolovi u sitnim zglobovima šaka, lividna prebojenost dorzuma stopala, osećaj vreline, trnjenje potkolenica i stopala kao i crvenilo lica. Zbog sumnje na vaskulitis, iz matične ustanove upućena na Kliniku za reumatologiju i imunologiju VMA Beograd gde se ispitivanjem parametara humoralnog imunskog odgovora potvrđuje sumnja i nalaze povišene vrednosti antitela specifičnih prema mijeloperoksidazi (pANCA) (80 IU/ml). Kapilaroskopski nalaz: spastični poremećaj cirkulacije izraženog stepena na nivou kapilara. Nisu viđeni kapilari kakvi se viđaju u nekom od oblika SBVT. Na osnovu anamneze, kliničke slike i učinjenih ispitivanja zaključeno je da se radi o ANCA pozitivnom vaskulitisu udruženom sa PF a da se lečenje nastavi kortikosteroidima uz mesečne pul-

sne doze Endoksana.

Zaključak: PF nije karakteristična manifestacija ANCA vaskulitisa. Zbog potencijalno loše prognoze kod ovih pacijenata, nameće se potreba da se kod svakog pacijenata sa PF traga za anti - neutrofilnim citoplazmatskim antitelima i pre pojave kliničkih manifestacija.

P 19.

LIMFOM U PRIMARNOM SJÖGRENOM SINDROMU - prikaz bolesnika

Silvija Stević-Carević, Boris Džudović, Branislava Glišić

Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd

Uvod: Bolesnici sa primarnim Sjogrenovim sindromom imaju veći rizik od malignoma, naročito limfoma. Uzroci su hronična antigenska stimulacija, inhibicija apoptoze, lokalna aktivnost citokina i onkogeni događaji. Malignitet se prosečno javlja posle 7.5 godina od ispoljavanja sicca sindroma

Cilj rada: Cilj rada je da se prikaže slučaj bolesnice kod koje je nakon 10 godina trajanja primarnog Sjogrenovog sindroma dijagnostikovao limfom.

Materijal i metode: Prikazan je slučaj bolesnice kod koje je nakon 10 godina trajanja primarnog Sjogrenovog sindroma dijagnostikovao limfom.

Rezultati: Kod bolesnice je 2003.g. u 33. godini života dijagnostikovao primarni Sjogrenov sindrom. I pored terapije kortikosteroidima, antimalarikom i jedno vreme azatioprinom održavalo se uvećanje parotidnih žlezda. Godine 2012.g. dolazi do izraženijeg uvećanja zbog čega je doza kortikosteroida povećana. Klinički efekat je izostao, a javljaju se i glavobolje i dvoslike zbog čega je neurološki ispitana. Zaključeno je da se radi o vaskulitisu zbog čega je započeta terapija pulsnim dozama kortikosteroida. Prva hospitalizacija u našoj Klinici je bila januara 2013.g. Lečenje je nastavljeno primenom pulsniha doza ciklofosfamida. U tada urađenim laboratorijskim analizama je bio pozitivan zapaljenski sindrom, snižen C4 i izrazito visok reumatoidni faktor. Terapija nije uticala na kliničku sliku, a nakon tri meseca u laboratorijskim analizama se registruje porast IgM do 8,45 g/l uz M pik u beta frakciji elektroforeze proteina. Tada je učinjena biopsija leve parotidne žlezde i dijagnostikovao je non-Hodgkin limfom velikih B ćelija (centroblastni i atipični citološki tip). U kosnoj srži je utvrđena 40% infiltracija ćelijama fenotipa blasta. Dalje lečenje je nastavljeno hemioterapijom po protokolu R- CHOP.

Zaključak: Kod bolesnika sa dugotrajnim Sjogrenovim sindromom na mogući razvoj limfoma ukazuje perzistentno uvećanje parotidnih žlezda, hipokomplementemija i monoklonska gamopatija.

**DEČIJE REUMATSKE BOLESTI
USMENA SAOPŠTENJA**

US 08.**UTICAJ FokI POLIMORFIZMA GENA ZA VITAMIN D RECEPTOR (VDR) NA ISHOD BOLESTI U JUVENILNOM IDIOPATSKOM ARTRITISU (JIA)***Jelena Vojinović (1), Dragana Lazarević (1), Gordana Sušić (2), Jelena Bašić - Milošević (3)**(1) Dečija interna klinika KC Niš, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu; (2) Institut za reumatologiju Beograd; (3) Institut za biohemiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu*

Uvod: Uticaj polimorfizma FokI gena za vitamin D receptor (VDR) na pojavu i ishod JIA do sada nije istraživan mada postoje podaci o njegovom značajnom uticaju u RA, SLE i drugim reumatskim bolestima.

Cilj rada: Cilj rada bio je ispitati prisustvo i uticaj FokI polimorfizma VDR gena na ishod bolesti u dece sa JIA lečene anti-TNF terapijom.

Materijal i metode: Prisustvo FokI polimorfizma VDR gena utvrđivano je PCR-RFLP metodom, nakon standardne izolacije DNK, kod 80 JIA bolesnika lečenih anti TNF terapijom u Srbiji. Procena ishoda bolesti vršena je u toku 6 godina praćenja a procena stanja bolesti primenom ACR PEDI kriterijuma.

Rezultati: Zastupljenost podtipova JIA u grupi ispitanika bila je: 6.78% sa sistemskim, 54.24% sa poliartikularnim RF- i proširenim oligoartikularnim tipom, 18.64% poliartikularnim RF+, 16.95% sa tipom entezopatija i artropatija (ERA) i 3.38% sa psorijaznim JIA. Tokom ukupnog perioda praćenja 47,8% bolesnika posle prosečno 33 meseca (12-60) terapije postiglo je remisiju i moglo da prekine lečenje. Postignuta remisija trajala je 13,72 (2-48) meseci. U trenutku preseka 52,2% bolesnika još uvek je dobijalo neki biološki lek u ukupnom trajanju od 42 (12-79) meseci pri čemu 37,5% njih nije moglo da prekine terapiju ni u jednom trenutku dok je 62,5% uspelo da postigne remisiju u prosečnom trajanju od 12,71 (2-48) meseci. Distribucija FokI polimorfizma VDR gena nije se značajno razlikovala među podtipovima JIA i u celoj grupi ispitanika bila je 51.6% za FF, 38.7% za Ff and 9.7% za ff haplotipove. Utvrđena je statistički značajna udruženost prisustva f polimorfizma (u homo ili heterozigotnom obliku) sa lošijim ishodom bolesti i nemogućnošću da se postigne remisija.

Zaključak: Rezultati našeg istraživanja ukazuju na moguću povezanost prisustva f alela kao polimorfizma FokI gena za VDR sa lošijim ishodom bolesti i dužom neophodnošću primene biološke terapije kod JIA bolesnika.

US 09.**VREDNOST INTERLEUKINA-17 U SERUMU KOD BOLESNIKA SA JUVENILNIM IDIOPATSKIM ARTRITISOM***Gordana Vijatov-Đurić¹, Igor Mitić², Aleksandra Doronjski¹, Jelena Tomić¹**¹Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad**²Klinički centar Vojvodine, Novi Sad,**Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad, Hajduk Veljkova 10*

Uvod: Interleukin-17 (IL-17) ima značajnu ulogu u imunopatogenezi većeg broja hroničnih inflamatornih i autoimunskih oboljenja. Postavlja se pitanje njegovog značaja i u imunopatogenezi juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA).

Cilj rada: Analiza vrednosti IL-17 u serumu kod bolesnika sa JIA u odnosu na aktivnost bolesti i u odnosu na oblik JIA.

Materijal i metode: Prospektivno-retrospektivnom studijom obuhvaćeno je 30 bolesnika sa JIA u aktivnoj fazi bolesti i 30 bolesnika sa JIA u neaktivnoj fazi bolesti koji se leče u Institutu za

zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine. Kod svih je određena vrednost IL-17 u serumu. U statističkoj obradi primenjen je test tačne verovatnoće i Mann-Whitney test.

Rezultati: Kod bolesnika u aktivnoj fazi JIA statistički je bila značajno veća zastupljenost detektabilnih vrednosti IL-17 u odnosu na grupu bolesnika u neaktivnoj fazi JIA ($p=0,027$; $p<0,05$). Dobijene vrednosti IL-17 bile su statistički visoko značajno veće kod bolesnika sa JIA u aktivnoj fazi bolesti ($Z=2,711$; $p=0,006$; $p<0,01$). U grupi bolesnika koji su bili u aktivnoj fazi bolesti, detektabilne vrednosti IL-17 registrovane su kod 65% bolesnika sa oligoartritisom ($n=17$), kod 71% bolesnika sa RF negativnim poliartritisom ($n=7$), kod oba bolesnika sa sistemskim artritisom, kod jednog bolesnika sa artritisom udruženim sa entezitisom ($n=2$), dok kod dva bolesnika sa RF pozitivnim poliartritisom i kod jednog bolesnika sa psorijaznim artritisom IL-17 nije detektovan. Najvišu vrednost IL-17 imao je bolesnik sa oligoartritisom (175 pg/ml). Razlika u učestalosti detektabilnih vrednosti IL-17 između bolesnika sa oligoartritisom i poliartritisom u aktivnoj fazi JIA ($p=0,434$), kao dva najzastupljenija oblika, kao i između oligoartritisa i ostalih oblika JIA, osim poliartritisa ($p=0,302$), nije bila statistički značajna ($p>0,05$). Ni razlika dobijenih vrednosti IL-17 u grupi bolesnika sa oligoartritisom i vrednosti IL-17 u grupi bolesnika sa poliartritisom u aktivnoj fazi JIA, nije bila statistički značajna ($Z=0,421$; $p=0,673$; $p>0,05$). Kod bolesnika u neaktivnoj fazi JIA, detektabilne vrednosti IL-17 registrovane su kod dva bolesnika sa oligoartritisom, dva sa RF negativnim poliartritisom, kod jednog sa sistemskim artritisom i kod jednog bolesnika sa artritisom udruženim sa entezitisom. Kod četiri od ovih šest bolesnika, vrednost IL-17 je bila na granici detektabilnosti.

Zaključak: Kod bolesnika u aktivnoj fazi JIA, zastupljenost detektabilnih nivoa IL-17 je češća, a dobijene vrednosti su bile signifikantno veće, u odnosu na bolesnike u neaktivnoj fazi bolesti, ali nije utvrđena signifikantna razlika između pojedinih oblika JIA.

US 10.

EFEKAT JEDNOGODIŠNJE PRIMENE ETANERCEPTA NA MINERALNU GUSTINU KOSTI KOD BOLESNIKA SA JUVENILNIM IDIOPATSKIM ARTRITISOM

Gordana Sušić¹, Goran Radunović^{1,2}, Nemanja Damjanov^{1,2}, Dušica Novaković¹, Nada Đurović¹, Roksanda Stojanović^{1,2}

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

Uvod: Juvenilni idiopatski artritis (JIA) je bolest hroničnog toka, po svojoj prirodi zapaljenjska, dovodi do brojnih komplikacija koje mogu imati dalekosežne posledice. Poremećaj metaboliza kosti u JIA se razvija postepeno i progredijentno i rezultat je sadejstva mnogobrojnih činilaca.

Cilj: Da se ispita mineralna gustina kosti kod bolesnika sa JIA nakon 12 meseci lečenja etanerceptom (ETN).

Bolesnici i metod: U prospektivnoj studiji učestvovalo je 63 bolesnika sa poliartikulnim tokom (46Ž, 17M), uzrasta 15 god. (mediana) koji su lečeni ETN 0,4mg/kgtt/2x nedeljno sc. tokom 12 mes. Dvostrukoenergetskom x-zračnom apsorpciometrijom na nivou L2-L4 je određivana mineralna gustina kosti (bone mineral density BMD), BMC (bone mineral content). Za statističku analizu korišćen je Z skor i BMD_{vol} . Efikasnost je procenjivana primenom kriterijuma ACR pedi 50 (procena lekara, procena roditelja/bolesnika na vizualnoj analognoj skali (mm), broj zglobova sa aktivnim artritisom, broj zglobova sa ograničenim obimom pokreta, funkcijsko stanje primenom upitnika za procenu funkcijskog stanja- CHAQ, brzina sedimentacije eritrocita- SE) obavljeni su na početku i nakon godinu dana lečenja.

Rezultati: Ustanovljeno je statistički značajno poboljšanje svih šest pokazatelja aktivnosti bolesti nakon 12 mes.: procena lekara 80%, procena roditelja/bolesnik 56%, broj zglobova sa ograničenim obimom pokreta 68%, broj zglobova sa aktivnim artritisom 80%, funkcijska sposobnost 60%, SE 37% ($p<0,001$). Na poslednjoj viziti 54 (85,7%) bol. je postiglo ACP pedi 50- responderi, dok kod

9 bolesnika (14,3) nije postignut zadovoljavajući terapijski efekat-neresponderi. Ustanovljeno je statistički značajno poboljšanje svih osteodenzitometrijskih pokazatelja nakon godinu dana terapije ETN ($p < 0,001$: BMC 11,7%, BMD 6,1%, BMD_{vol} 3,4% . Z skor se popravio od -1,03 SD na -0,81SD. Upoređujući godišnju razliku BMD između respondera i nerespondera nađena je statistički značajna razlika (6,78% , odnosno 2,23% , $p < 0,02$), kao i BMD_{vol} (4,31% odnosno -0,87%, $p < 0,013$).

Zaključak: Naši rezultati potvrđuju značajan, pozitivan terapijski efekat etanercepta na aktivnost JIA kao i na mineralnu gustinu kosti nakon godinu dana lečenja, kao anti TNF blokera koji ima protektivnu ulogu na strukturno oštećenje kosti.

POSTERI

P 20.**PRIKAZ BOLESNIKA DEČJEG UZRASTA SA BOLOM U LEĐIMA***Marijana Stanković**Opšta bolnica Vrbas- Služba za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Vrbas, Srbija*

Uvod: Veliki diferencijalno dijagnostički problem u dečjem uzrastu može predstavljati bol u leđima, a javlja se kao samostalni entitet ili može biti deo kliničke slike različitih bolesti i patoloških stanja.

Cilj rada: da se prikaže dijagnostički postupak i tok lečenja bola u leđima bolesnika dečjeg uzrasta

Metod: prikaz bolesnika dečjeg uzrasta koji je imao bol u leđima

Rezultati: Pacijent starosne dobi od 12 godina, upućen (januar 2012) nakon isključene urološke etiologije zbog lokalizovanog bola u lumbalnoj regiji, levo koji se pojačava pri aktivnosti (sportista), a u trajanju tri meseca (laboratorija, urin b.o. UZ nalaz osim razlike u veličini bubrega: desni 98 mm, levi 11,3mm-uređan)

Hod uredne šeme, na petama i prstima izvodi. Spazam paravertebralne muskulature lumbalnog dela kičme, levo uz terminalnu redukciju pokreta u svim pravcima. U oba koksofemoralna zgloba terminalna redukcija rotacija. Bez motornog deficita, očuvanog senzibiliteta, PR i Ach simetrični. Lasequeov znak negativan. Skraćenje mm zadnje lože buta obostrano. Konsultacija ortopeda i neurologa: "Dg: Scoliosis th / l dextroconvexa. Kifotično držanje tela; fizikalni tretman" Nakon istog, a produbljenim nalazom trnjenja spoljašnje strane potkolenice i stopala levo uz grčeve, kožnim promena celog tela po tipu ihtioze upućen u IZZZDIO Vojvodine Novi Sad. 2006 - 2009. kontrolisan u više navrata u nefrološkoj ambulanti (bolovi u abdomenu i levoj lumbalnoj regiji) Razlika u veličini bubrega nalagala je scintigrafiju i mikcionu cistouretrografiju: (difuzno neravnomerna funkcionalna sposobnost parenhima levo, naglašenog karličnog sistema u celosti). U 2009. Ortoped: "M. Sever bill. Osteochondrosis tarsi puerilis" MRI LS: "Serijske male lezije prednje apofize terminalnih ploča pršljenova l. segmenta kičme u vidu manjih uzura sa prodorom IV diska. Conus medularis - u visini L1 pršljena. Diskretna Schmorllova hernija centralno na gornjoj terminalnoj ploči L4 konusa, bez diskalnih hernijacija, kompresivnih manifestacija, fraktura, infiltracija ili dislokacija pršljenskih tela, kao ni manifestnih lezija sakroilijskih zglobova: Iregularnost prednjih apofiza terminalnih ploča lumbalnih segmenata kičme- susp ankilozirajući spondilitis". HLA B 27 negativan. Anti CCP, PPD3, Prick kožni test, W. Rose, latex RF, reakcija aglutinacije na brucelu, lupus antikoagulans: negativni; imunoglobulini, aCLA, beta 2 GPI, laboratorija i ostali nalazi u referentnim vrednostima; mijelogram uredan; bris grla: Staphylococcus aureus, ASTO < od 200 jed. Neurolog: "Tonus lako povišen sa hiperrefleksija mtp na DE, Romberg- lako nestabilan u levu stranu. Emng: "hronična neurogena lezija blažeg (za S1) do umerenog stepena (za miotom L5) i imponuje kao radikularna" - NSAIL uz gastroprotekciju H2 blokatorom, fizikalni tretman. To kom godine u više navrata bolnički lečen i ispitivan (Dorsalgia. Radiculopathia lumbosacralis. Encompresis non organica). (XII - Postavljena dijagnoza Juvenilnog ankilozirajućeg spondilitisa, uvedena terapija BML (Sulfasalazin), kontrola laboratorije po režimu praćenja terapije. Hospitalizacijom (04.2013) aktuelizuje bol u l. kolenu. Kifotično držanje tela izraženije, Lasequeov znak na 40 stepeni +, pbo donjeg TH i lumbalnog dela, levog SI zgloba, te predela tuberositas tibije levo. GMS leve noge diskretno niža, MTR na DE simetrični, življi. UZ kukova: - uredan nalaz. MRI: "Recentna transverzalna fraktura levog pedikla pršljena L5; hronične serijske lezije inferior nog i superiornog apofiznog prstena pršljenskih tela LS segmenta. SI zglobovi u granicama normale" Ortoped - konzervativno lečenje. Dijagnostička dilema perzistirajućeg bola u lumbalnoj kičmi nalažu novu hospitalizaciju (Beograd - Banjica).

Zaključak: Bol u torako-lumbalnom delu kičmenog stuba u dečjem uzrastu pravovremeno dijagnostikovati i leći ti. U timski rad uključiti sve potrebne profile specijalista. Komplikacije evaluirati kao simptome bolesti koja se prvi put dijagnostikuje poštujući medicinske postulate i raspoloživu dijagnostiku.

Ključne reči: bol u leđima, dečji uzrast

**DEGENERATIVNE BOLESTI ZGLOBOVA I KIČMENOGR STUBA
POSTERI**

P 21.**REZULTAT LEČENJA BOLESNIKA SA GOJAZNOŠĆU I NESPECIFIČNIM LUMBALNIM SINDROMOM***M. Terek, M. Zlatković-Švenda, N. Đurović, G. Radunović**Institut za reumatologiju, Beograd,*

Cilj našeg ispitivanja je bio da utvrdi da li gojaznost ima uticaj na rezultat lečenja bolesnika sa subakutnim lumbalnim sindromom.

Metode: U prospektivno ispitivanje je uključeno 100 ambulantnih bolesnika (40 muškaraca i 60 žena) starosti od $48,1 \pm 10,9$ godina sa subakutnim lumbalnim sindromom, lečenih u Institutu za Reumatologiju 2010/12 godine. Uhranjenost je određena po klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije i izražena indeksom telesne mase (ITM). Prema vrednosti ITM ispitanici su podeljeni u tri grupe: bolesnici sa normalnom težinom(grupa A), povišenom težinom(grupa B) i gojazni (grupa C). Svi bolesnici su lečeni medikamentoznom (paracetamol 1500mg/dnevno) i fizikalnom terapijom (TENS i kinezi terapija) tokom 2 nedelje. Praćeni su sledeći parametri: intenzitet bola, pokretljivost kičmenog stuba i funkcionalni status bolesnika. Intenzitet bola meren je vizuelnom analognom skalom (VAS u mm), pokretljivost kičmenog stuba merenjem rastojanja prsti-pod(PP u cm), a funkcionalni status je određen Kvebeškom skalom za procenu onesposobljenja. Merenja su obavljena pre(I) i nakon dvonedeljne terapije(II). Podaci su analizirani i testirani u statističkom programu SPSS 16.0 (metode deskriptivne statistike-aritmetička sredina, standardna devijacija; analitičke metode: Kruskal Wallis, Wilcoxon i Mann-Whitney test).

Rezultati: U ispitivanoj grupi bolesnika nije bilo pothranjenih, normalno uhranjenih (IMT $22,7 \pm 1,8$) je bilo 36, sa povišenom težinom 43 (ITM $27,5 \pm 1,3$) i gojaznih (ITM $34,5 \pm 3,5$) 21 bolesnik. Prosečna vrednost intenziteta bola je pre lečenja u grupi normalno uhranjenih (grupa A) bila $71,7 \pm 11,9$, nakon lečenja $25,6 \pm 22,5$, $75,3 \pm 11,8$ pre i $29,5 \pm 19,9$ posle terapije u grupi sa povišenom telesnom težinom(grupa B), dok je u grupi gojaznih (grupa C) bolesnika pre lečenja bila $71,9 \pm 11,8$ i nakon lečenja $41,9 \pm 23,4$. Srednja vrednost rastojanja P-P je $44,2 \pm 16,0$ pre i $19,4 \pm 14,9$ posle terapije u grupi A, $42,9 \pm 14,9$ pre i $22,3 \pm 13,8$ posle terapije u grupi B i $46,7 \pm 17,7$ pre i $28,7 \pm 16,4$ nakon terapije u grupi C. Prosečna vrednost Kvebeške skale pre lečenja je u grupi A $64,0 \pm 15,0$, a nakon lečenja $27,3 \pm 21,8$, u grupi B je $62,3 \pm 15,5$ pre i $29,6 \pm 15,9$ po završenom lečenju i u grupi C $60,0 \pm 8,9$ pre i $38,7 \pm 12,9$ posle terapije. U svim ispitivanim grupama postoji statistički značajno smanjenje intenziteta bola, povećanje pokretljivosti kičmenog stuba i poboljšanje funkcionalnog statusa bolesnika nakon dvonedeljnog lečenja ($p < 0,001$). Poredeći rezultate lečenja između grupa, nije nađena statistička značajna razlika između grupa A i B u intenzitetu bola ($p = 0,262$), pokretljivosti kičmenog stuba ($p = 0,289$) i funkcionalnom statusu ($p = 0,247$), ali postoji statistički značajna razlika između grupa A i C u intenzitetu bola ($p = 0,012$), pokretljivosti kičmenog stuba ($p = 0,036$) i funkcionalnom statusu ($p = 0,019$).

Zaključak: U ispitivanoj grupi bolesnika sa subakutnim lumbalnim sindromom postoji razlika u rezultatima dvonedeljnog lečenja između bolesnika sa normalnom telesnom težinom i gojaznih. Uspeh lečenja je manji u grupi bolesnika sa gojaznošću nego u grupi normalno uhranjenih.

P 22.**GLUKOZAMIN-SULFAT U DOZI OD 1500mg DNEVNO ZNAČAJNO REDUKUJE SIMPTOME U POSTTRAUMATSKOJ ARTROZI RUČNOG ZGLOBA NAKON OSTEOPOROTIČNE FRAKTURE PODLAKTICE***Iriški Verica**Dom zdravlja 'Dr Milorad-Mika Pavlović' Indija*

Uvod: Glukozamin-sulfat (GS) se danas rutinski koristi u lečenju primarne artroze velikih zglobova, sa odličnim terapijskim efektom i dobrom podnošljivošću.

Cilj rada: Ispitivanje efikasnosti primene GS u sekundarnoj, postraumatskoj artrozi zgloba ručja, u stanjima nakon preloma podlaktice kod žena sa verifikovanom osteoporozom ili osteopenijom.

Materijal i metode: Radom je obuhvaćeno 98 žena kod kojih je verifikovano sniženje mineralne koštane gustine i sa prelomom podlaktice, koji je po mehanizmu nastanka bili osteoporotični. Po završenom ortopedskom lečenju, kod svih je sprovedena medicinska rehabilitacija. Kod 61 žene sprovedena je i terapija GS-om u dozi od 1500mg dnevno mesec dana i potom 1500mg dnevno na II dan još pet meseci. Kontrolnu grupu je sačinjavalo 37 žena koje su odbile da uzimaju GS. Analizirana je funkcija ipsilateralnog ručnog zgloba merenjem obima fizioloških pokreta i redukcija i učestalost bolova u istom, korišćenjem VAS skale kod svih žena. Upoređivani su rezultati između grupe na GS i grupe bez GS na početku rehabilitacije, nakon 6 meseci i nakon godinu dana.

Rezultati: Na početku lečenja je obim pokreta u ručnom zglobu bio redukovan za 40 stepeni ekstenzije i 55 stepeni fleksije u ispitivanoj grupi, odnosno za 60 stepeni ekstenzije i 55 stepeni fleksije u kontrolnoj grupi, dok je pokret supinacije podlaktice bio minimalan u obe grupe. Na početku lečenja je intenzitet bola po VAS skali bio na oceni 7 u obe grupe. Nakon šest meseci je povećan obim pokreta u ručnom zglobu do pune amplitude u obe grupe, dok je intenzitet bola po VAS skali bio na oceni 3 u ispitivanoj grupi, odnosno na oceni 5 u kontrolnoj grupi. Nakon godinu dana je funkcionalni status bio nepromenjen u ispitivanoj grupi a, pogoršan u kontrolnoj sa ograničenjem ekstenzije ručnog zgloba za 10 stepeni, fleksije 20 stepeni, supinacije za 90 stepeni. U istom periodu je intenzitet bola u ručnom zglobu u ispitivanoj grupi bio nepromenjen-3, dok je u kontrolnoj povećan-6.

Zaključak: GS se u ovoj studiji, pokazao kao bezbedan i efikasan lek u lečenju posttraumatske artroze ručnog zgloba.

P 23.**INTRAARTIKULARNA PRIMENA HIJALURONSKE KISELINE KOD OSTEOARTRITISA KOLENA***Skakić Vlado, Skakić Aleksandar, Mađar Andraš**Institut za lečenje i rehabilitaciju Niška Banja, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet*

Uvod: Viskosuplementacija preparatima hijaluronske kiseline je široko rasprostranjena terapijska metoda koja izaziva kontradikcije kada je reč o verovanju u njene efekte(1).

Cilj rada: Cilj rada je da prikazemo naša iskustva u cilju utvrđivanja efikasnosti I mogućih nuspojava intra-artikularne primene hijaluronske kiseline (HK) kod pacijenata sa osteoartritisom kolena (OAK).

Materijal i metode: Tokom 2013. god. kod 20 pacijenata sa OAK intraartikularno smo primenjivali preparat hijaluronske kiseline istog proizvođača. Na osnovu radiografskog nalaza, za ispitivanje smo selektovali pacijente koji su pripadali II i III stadijumu Kellgren-Lawrence klasifikacije. Pacijentima je aplikovan preparat hijaluronske kiseline jednom nedeljno, tri nedelje uzastopno. Kod pacijenata je određivana jačina bola vizualnom analognom skalom (VAS 0-10) i prisutvo sinovitisa (izliv i/ili sinovijalna hipertrofija) korišćenjem mišićno-skeletnog ultrazvuka (MSUZ)

Pacijenti su ispitivani pre primene HK i nakon perioda od 6 meseci. Statistička analiza dobijenih rezultata rađena je Student-ovim t testom.

Rezultati: Prosečna starost naših pacijenata bila je 62 godine (49-78), 15 (75%) osoba bilo je ženskog pola. Nakon 6 meseci došlo je do statistički značajnog smanjenja bola na VAS skali sa 6.1 na 4.8 ($p=0.006$) i smanjenja sinovitisa sa 56% na 45%, što nije bilo statistički značajno ($p=0.54$). Pacijenti su podeljeni na dve grupe prema starosti 11(56%) preko 65 god. i 9 (44%) ispod 65 god. Jačina bola na VAS skali u starijoj grupi pre tretmana bila je 6.2 u odnosu na mlađu u kojoj je jačina bola iznosila 5.9, što nije bilo statistički značajno. Nakon 6 meseci jačina bola u starijoj i mlađoj grupi iznosila je 4,9 odnosno 4,2. Nismo imali neželjene efekte.

Zaključak: Naša iskustva pokazuju da viskosuplementacija preparatom HK ima uticaj na smanjenje bola u pacijenata sa OAK. To omogućava pacijentima da u dužem periodu smanje dozu nesteroidnih antireumatika ili je potpuno obustave. Posebno je to značajno u grupi starijih pacijenata sa gastrointestinalnim i kardiovaskularnim komorbiditetima.

Literatura:

1. Rutjes AW, Jüni P, da Costa BR, Trelle S, Nüesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012 Aug 7;157(3):180-91.

P 24.

PLANTARNA FIBROMATOZA (LEDERHOSEOVA BOLEST) – prikaz bolesnika

Šerić S, Šefik Bukilica, Janjić S, Gavrilov N.

Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Plantarna fibromatoza je benigni tumor, patohistološki sazdan od fibroblasta i zrelog kolagena. Predstavlja ekvivalent Dupuyternovoj palmarnoj kontrakturi i Peyroniejevoj bolesti (induratio penis plastica), sa kojima može biti udružena. Bolest se najčešće javlja u srednjem i starijem životnom dobu, deset puta češće kod muškaraca.

Prikaz bolesnika: Bolesnik, star 49 godina, prvi put se javlja na pregled u Institut za reumatologiju zbog pojeve čvorova na tabanima koji mu smetaju pri hodu. Obostrano, na plantarnoj strani stopala, palpiraju se tvrdi, bezbolni tumefakti koji su se pojavili unazad godinu dana i koji se progresivno uvećavaju. Na radiografijama stopala (Sl.1,2,3), na koštano zglobovnom sistemu, se ne vide patološke promene. Na MR pregledu sa plantarne strane, u mediodistalnom delu oba stopala, subkutano, vide se tumorske promene, lobulirane i jasno ograničene prema okolnim tkivima. Promena je nešto veća u desnom stopalu, 47x20x38mm, a u levom 43x18x36mm. Tumori infiltrišu i raslojavaju plantarnu fasciju. Promene su relativno homogenog intenziteta signala u T1w i T2w sekvencama i izointenzne sa mišićnim tkivom, dok u STIR sekvencama pokazuju nehomogeno pojačanje intenziteta signala.

Zaključak: Pregled magnetnom rezonancijom je metod izbora u dijagnostici ove bolesti. Mada je po prirodi dobroćudan, tumor raste lokalno infiltrativno i može da dovede do koštano-zglobne destrukcije. Fasciektomija i ekscizija tumora su jedina moguća radikalna terapija bolesti.

P 25.**BERTOLOTIJEV SINDROM UDRUŽEN SA SPONDILOLIZOM***B.Dejanović, D.Rasić, Lj.Smilić, G.Nikolić, Z.Petković**KBC Priština-Gračanica*

Uvod: Lumbosakralni tranzicioni pršljen (LSTP) je kongenitalna anomalija kičme definisana bilo kao sakralizacija najnižeg lumbalnog pršljena ili lumbalizacija najvišeg sakralnog pršljena. LSTP su uobičajene u opštoj populaciji i nalaze se sa učestalošću od 4% -30% . Ova anomalija se najčešće otkriva slučajno na radiografiji lumbalne kičme. Castellvi i saradnici su 1984, na osnovu radiološke slike klasifikovali četiri tipa LSTP. Bertolotti je 1917. opisao vezu između lumbalnog bola i prisustva LSTP, danas poznat kao Bertolotijev sindrom. Najčešći uzrok bola kod mlađih osoba i sportista koji se mogu videti na rendgenskom snimku je stres fraktura luka pršljena poznata kao spindiloliza. Kada dođe do klizanja tela pršljena obično napred to stanje je poznato kao spondilolisteza.

Cilj rada: Klinički prikaz mlađe osobe sa recidivirajućim bolom u lumbalnoj kičmi. Materijal i metode: Prikaz pacijenta primenom kliničkih, laboratorijskih i radioloških metoda

Rezultati: Bolesnik star 34 g. po profesiji higijeničar, dolazi zbog recidivirajućeg bola u krstima. Tegobe su se prvi put javile u 24 godini. Bolovi se obično javljaju posle manjeg ili većeg fizičkog napora. U više navrata pored medikamentne terapije (NAIL), koristio je i fizikalni tretmane od čega mu je bolje. U objektivnom nalazu SPVM lumbalne kičme, očuvana je pokretljivost, Lasague-Lazarević je negativan. Ahilov i patelarni refleksi su očuvani. Hod na prstima i petama moguć. U biohemijskom statusu uključujući i reaktante akutne faze, nazal u granicama referentnih vrednosti. Nalaz urina uredan. Na radiogramu lumbosakralne kičme: prisutna lumbalizacija S1, IIb po Castellvi klasifikaciji, fraktura pars interartikularis petog lumbalnog pršljena (Spondylolysis) i diskretno pomeranje istog put napred (spondylolisthesis anterior L5), prisutne Schmorlove hernije u segmentu L4-L5 i L5-L6.

Zaključak: Veza između LSTP i bola u krstima, koju je prvi opisao Bertolotti i po kome je ovaj sindrom dobio naziv, je i dalje kontroverzna. Iako je dugo osporavana, u literaturi postoje prilično ubedljivi dokazi. U našem radu prikazana je osoba koja ima kombinovan poremećaj: prisustvo LSTP, spondilolizu sa početnom spondilolistezom. Ovo stanje predstavlja predispoziciju za razvoj ranih degenerativnih promena na kičmenom stubu.

**METABOLIČKA OBOLJENJA ZGLOBOVA I KIČMENOG STUBA
USMENA SAOPŠTENJA**

US 11.**SEKUNDARNA PREVENCIJA OSTEOPOROTIČNIH PRELOMA NAKON PRELOMA KUKA U GERIJATRIJSKOJ POPULACIJI - DA LI SMO USPEŠNI?***E. Dubljanin-Raspopović (1,2), N. Krstić (1), S. Tomanović (1), M. Bumbaširević (2,3)*¹Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KCS; ²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu;³Klinika za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju, KCS

Uvod: Prelomi kuka predstavljaju najozbiljniju komplikaciju osteoporoze u gerijatrijskoj populaciji. Prema podacima iz literature sekundarna prevencija osteoporotičnih preloma nakon preloma kuka nije dovoljno uspešna.

Cilj rada: Cilj ovog rada bio je da se 1) proceni farmakološko lečenje osteoporoze nakon preloma kuka 2) proceni incidencija sekundarnih preloma nakon inicijalnog preloma kuka

Materijal i metode: Analizirana su 344 pacijenta starija od 65 god. koji su zadobili prvi prelom kuka i operativno ga lečili na KOHT, KCS tokom perioda od 12 mes. Podaci su dobijeni telefonskim putem.

Rezultati: Nakon prosečno 42.99+/-4.82 meseci, 43.6% (150/344) pacijenata je bilo živo, 116 (33.7%) je umrlo, dok je 78 (22.7%) pacijenata bilo izgubljeno tokom perioda praćenja. 18 (12%) je zadobilo sekundarni prelom: 8 (2.3%) pacijenata je zadobilo prelom distalnog radiusa, dok je 12 (8.0%) zadobilo prelom drugog kuka. Svega 3.3% (5/150) pacijenata lečeno je bisfosfonatima i Ca plus vit D, 2.3% (8/150) je uzimalo samo Ca plus vit D, dok 94.4% (137/150) nije dobijalo nikakvu terapiju za osteoporozu. 6.6% (10/150) je uzimalo neki vid terapije za osteoporozu nakon preloma kuka, ali je prekinulo sa unosom terapije do trenutka istpitivanja.

Zaključak: Prevencija sekundarnih preloma nakon inicijalnog preloma kuka bila je nedovoljna u ispitivanoj grupi pacijenata. Neophodno je prepoznati značaj problema i uložiti više napora u sekundarnu prevenciju preloma u populaciji pacijenata sa prelomom kuka.

US 12.**TERAPIJSKI EFEKAT PREPARATA ACLASTA (ZOLENDRONSKA KISELINA) U OBOLELIH OD M.PAGET***Silivija Stević-Carević, Dušan Jandrić, Dušan Stefanović, Branka Glišić, Milan Petronijević, Jelena Čeranić, Bojana Knežević, Ksenija Gardašević**Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju, Vojnomedicinska akademija. Beograd.*

Uvod: Pagetova bolest kostiju karakteriše se intenzivnim (dramatičnim) povećanjem koštanog remodelovanja zahvaćenih kostiju, kako resorpcije tako i formiranja nove kosti, sa poremećenom mikroarhitekturom. Ovo dovodi do deformiteta lobanje i dugih kostiju, artritisa, gluvoće i patoloških fraktura i eventualnog nastanka sarkoma. Poslednjih godina bisfosfonati su najčešće primenjivani lekovi u lečenju ove bolesti, dovode do smanjenja bolova u kostima, normalizacije biohemijskih markera koštanog remodelovanja što rezultira zamenom izmenjene kosti sa normalnom lamelarnom strukturom kosti. U kliničkoj primeni, zolendronska kiselina je najpotentniji bisfosfonat i u kliničkim studijama je pokazano da postiže znatno viši stepen (nivo) terapijskog odgovora (efekta) kod pacijenata sa M.Paget u odnosu na ostale lekove ove grupe, a terapijski efekat se održavao i do dve godine sa poboljšanim kvalitetom života. Zolendronska kiselina pripada trećoj generaciji bisfosfonata. Deluje na celularnom nivou specifično inhibirajući enzim farnesil difosfat sintetazu značajnog za funkciju osteoklasta. Rezultati do sada sprovedenih kliničkih studija pokazuju da se jednokratna infuzija preparata Aclasta (5mg/100ml 0,9% natrijum hlorida) dobro podnosi i da je efikasnija od drugih bisfosfonata u lečenju M.Paget i da dovodi brže do normalizacije koštanog remodelovanja.

Cilj rada: Da se u obolelih od M.Paget proceni terapijski efekat preparata Aclasta (zolendronska kiselina) na osnovu kliničke slike i praćenjem biohemijskih markera koštanog remodelovanja.

Materijal i metode: Analizirano je 11 pacijenata kod kojih je u proteklih pet godina u Klinici za reumatologiju VMA postavljena dijagnoza M.Paget a koji su lečeni preparatom Aclasta (5mg/100ml. Dijagnoza je postavljena na osnovu kliničke slike, radiografije i scintigrafije skeleta i biohemijskih markera koštanog remodelovanja uključujući i porast aktivnosti alkalne fosfataze u serumu. Analizirano je 7 žena i 4 muškarca u dobi od 55-80 godina. Dvoje je imalo monoostotski oblik a devetoro polioostotski oblik. Preparat Aclasta u šest pacijenata primenjen je u jednokratnoj infuziji nakon postavljene dijagnoze a u pet pacijenata u razmaku od 1-5 godina pošto su prethodno lečeni drugim bisfosfonatima koji su imali nepotpuni terapijski efekat. Praćene su vrednosti alkalne fosfataze u serumu pre i posle terapije Zolendronskom kiselinom, kao i vrednosti osteokalcina i β -CTX nakon terapije. Statistička metoda korišćena u analizi podataka je bila γ 2 test.

Rezultati: Svi pacijenti, pre početka lečenja, imali su porast aktivnosti alkalne fosfataze 3-4 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti, maksimalno 1019 (referentna vrednost 70-290). Nakon šest meseci od infuzije Aclasta vrednosti alkalne fosfataze, osteokalcina i β -CTX normalizovale su se u 7 pacijenata. Kod 4 pacijenta postignuta je parcijalna remisija sa održavanjem subjektivnih tegoba i umerenog porasta aktivnosti navedenih biohemijskih markera koštanog remodelovanja. Ovi pacijenti su nakon godinu dana od primene prve doze primili drugu infuziju Aclaste koja ih je uvela u stabilnu kliničku remisiju bez bola u kostima i sa normalizacijom biohemijskih markera.

Zaključak: Imajući u vidu literaturne podatke i naše kliničko iskustvo, može se reći da je primena preparata Aclasta 5mg/100ml u jednokratnoj infuziji kod pacijenata sa M.Paget efikasna i bezbedna i da se postiže dugoročan povoljan terapijski i farmakoekonomski efekat, te da je preparat Aclasta lek izbora u lečenju M.Paget.

POSTERI

P 26.**UČESTALOST I LOKALIZACIJA OSTEOPOROTSKIH PRELOMA KOD OBOLELIH OD REUMATOIDNOG ARTRITISA ILI DEGENERATIVNOG REUMATIZMA***S. Novković¹, G. Marinković², M. Basarić¹, S. Prodanović¹, V. Stoiljković¹**¹Institut za reumatologiju, ²Dom zdravlja Zvezdara, Beograd, Srbija*

Cilj: Cilj rada bio je da se ispita učestalost i lokalizacija preloma kod bolesnica sa osteoporozom, koje pored toga imaju reumatoidni artritis ili degenerativno reumatsko oboljenje.

Metode: Ispitano je 200 bolesnica, kod kojih je prvi put postavljena dijagnoza osteoporoze, na osnovu osteodenzitometrijskog pregleda. Ispitanice su podeljene u dve grupe-I grupa (100 bolesnica) bolovale su od reumatoidnog artritisa, a II grupu činilo je 100 bolesnica sa dijagnozom degenerativnog reumatizma. Sve žene bile su u postmenopauzalnom periodu, a do trenutka ispitivanja nisu koristile lekove za osteoporozu. Bolesnice prve grupe bile su na DMARD lekovima (metotreksat $\geq 7,5$ mg, duže od 6 mes) i GK terapiji (prednizolon ≥ 5 mg, duže od 3 mes.). Analiziran je broj osteoporotskih preloma po grupama, kao i njihovu lokalizaciju (pršljen, klavikula, rebro, rame, humerus, podlakat, ručni zglobovi, karlica, kuk i femur). Statistička obrada rađena je u SPSS sistemu, odgovarajućim statističkim metodama.

Rezultati: Grupe su bile komparabilne po starosti (I:62,0 $\pm$ 8,8god., II:63,9 $\pm$ 7,8god., $p=0,104$) dužini trajanja bolesti (I:8,3 $\pm$ 3,2god., II:7,7 $\pm$ 2,6god., $p=0,453$), BMI-body mass indexu (I:24,2 $\pm$ 4,1, II:25,2 $\pm$ 4,3, $p=0,108$), godinama kada je nastupila menopauza (I:46,3 $\pm$ 6,2god., II:47,8 $\pm$ 5,7 god., $p=0,085$) i dužini trajanja menopauze (I:15,8 $\pm$ 9,0god., II:16,2 $\pm$ 7,9god., $p=0,771$). Takođe postojala je komparabilnost grupa i prema drugim faktorima rizika za osteoporozu definisnim FRAX-om: osteoporotski prelom kuka kod roditelja (I:13%, II:15%, $p=0,684$), pušenje cigareta (I:26%, II:35%, $p=0,167$), upotreba alkohola (I:0%,II:0%, $p=1,000$) i druge poznate bolesti i stanja koje su značajno povezane sa osteoporozom (I:24%, II:24%, $p=1,000$). Prosečna vrednost T skora (SD) na L kičmi (I:-2,84, II:-3,04, $p=0,066$) i kuku (I:-2,84, II:-2,60, $p=0,319$) nije se statistički značajno razlikovala između grupa, a nije bilo ni statistički značajne međugrupne razlike u prosečnim vrednostima BMD (gr/cm²), koja je na L kičmi iznosila I:0,82, II:0,81, $p=0,463$, a na kuku I:0,65, II:0,69, $p=0,150$. U I grupi dokazan prelom imalo je 36% bolesnica, u II grupi 34%, što nije predstavljalo statistički značajnu razliku ($p=0,767$). Nije bilo razlike između grupa ni prema ukupnom broju preloma (I:85 preloma, II:74 preloma, $p=0,876$). Analizom lokalizacija osteoporotskih preloma, utvrđena je statistički visoko značajna razlika u broju preloma kičmenih pršljenova i broju preloma ručnog zgloba između grupa bolesnica (I:51, II:24, $p<0,01$), (I:10, II:26, $p<0,01$). Nije postojala statistički značajna međugrupna razlika u prelomima drugih lokalizacija.

Zaključak: Utvrđena je značajno češća pojava preloma kičmenih pršljenova kod bolesnica sa reumatoidnim artritisom, dok se kod bolesnica sa degenerativnim reumatizmom češće javljao prelom ručnog zgloba. Ukupna razlika u broju bolesnica sa prelomom i učestalosti preloma u okviru analiziranih grupa nije zabeležena.

P 27.**FRAX® (Fracture Risk Assessment) – MOGUĆNOST KOJA SE RETKO PRIMENJUJE NA NIVOU PRIMARNE ZDRAVSTVENE ZAŠTITE***Milica Todorić¹, Svetlana Stojanović²**¹Dom zdravlja Rakovica, Beograd, ²Visoka zdravstvena škola stukovnih studija u Beogradu*

Uvod: Uvod. Osteoporoza je progresivno sistemsko obolenje koje se karakteriše smanjenom koštanom masom i oštećenjem mikroarhitekture koštanog tkiva što predisponira nasanak preloma. Doktor opšte medicine u primarnoj zdravstvenoj zaštiti ima ulogu u ranom otkrivanju i prevenciji faktora rizika koji dovode do obolenja i sprovodi blagovremene dijagnostičke procedure.

Cilj rada: Cilj rada je bio da se primenom FRAX® algoritma utvrdi mogućnost nastanka preloma u desetogodišnjem periodu

Materijal i metode: Ispitivanje je sprovedeno u ambulanti opšte medicine DZ Rakovica, ambulanta Labudovo brdo u periodu april - maj 2013 godine. U ispitivanje je uključeno 150 žena jednog izabranog doktora, starosti 45-75 godina koje su posle upoznavanja sa ciljem ispitivanja dobrovoljno pristale da u njemu učestvuju. Podatak da u medicinskoj dokumentaciji nema nalaza o osteoporozi ili osteopeniji bio je kriterijum za uključivanje pacijentkinja u ispitivanje. Ispitanicama je izmerena telesna masa, telesna visina, određen bodi mas indeks (BMI) i intervju metodom prikupljeni podaci za procenu rizika od nastanka preloma u desetogodišnjem period (životna dob, predhodni prelomi, prelomi kod roditelja u starijem životnom dobu, terapija kortikosteroidima, aktuelno pušenje duvana, konzumiranje $\geq$ od dve jedinice alkohola dnevno, postojanje reumatoidnog artritisa i drugih sekundarnih uzroka osteoporoze). Ispitanice su primenom FRAX® algoritma (model za Veliku Britaniju) svrstane u jednu od tri grupe – nisko, srednje i visoko rizičnu za nastanak osteoporotičnog preloma i preloma kuka.

Rezultati: Od ukupnog boja ispitanica najveći broj 75 (50%) nalazi se u kategoriji najmanjeg rizika, srednji nivo rizika ima 67 (44,67%) a osam (5,3%) je visoko rizično za nastanak patološkog preloma u desetogodišnjem period

Zaključak: Podatak da je polovina ispitanica u riziku da dobije prelom u desetogodišnjem period (srednje i visoko rizična) preporučuje primenu FRAX® algoritma u svakodnevnom radu doktora opšte medicine kao jednostavnog instrumenta za otkrivanje osoba pod rizikom za nastanak preloma i može se preporučiti instaliranje programa u elektronski zdravstveni karton pacijenata

P 28.**UČESTALOST VERTEBRALNIH OSTEOPOROTIČNIH PRELOMA U ODNOSU NA STAROSNU DOB PACIJENATA***Jelena Vasić¹, Filip Gojković, Jelena Elez, Jelena Zvekić-Svorcan, Karmela Filipović, Violeta Vojinović-Ćulafić**¹Zavod za zdravstvenu zaštitu radnika železnice Srbije, Beograd;**²Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Novi Sad*

Uvod: Osteoporoza je skeletno, metaboličko oboljenje koje se karakteriše smanjenom koštanim čvrstinom usled čega je povećan rizik za nastanak preloma. Najčešći prelom javlja se na kičmenim pršljenovima, koji ostane neprepoznat kod više od dve trećine bolesnika, a 20% ovih žena u riziku su da dobiju novu frakturu pršljena u toku prve godine posle prethodne. Svaki prelom kosti povećava rizik za novi, za vertebralni 4.4, a za prelom kuka 2.4 puta. Cilj lečenja ovakvih pacijenata je sprečavanje nastanka preloma. Faktori rizika kao prediktori za nastanak osteoporoze i osteoporotičnih preloma mogu se podeliti u potencijalno promenljive i nepromenljive u koje spada i starosna dob.

Cilj rada: Odrediti učestalost vertebralnih osteoporotičnih preloma u odnosu na starosnu dob pacijenata.

Materijal i metode: Ispitivanje je obuhvatilo 2457 pacijenata koji su upućeni u osteodenzitometrijski pregled u Zavod za zdravstvenu zaštitu radnika železnice Srbije u Beogradu toku prvih 6 meseci 2011. god. Merena je mineralna koštana gustina na lumbalnoj kičmi i na kuku koja je izražena u standardnim devijacijama (SD) tj. T score-u. Rađen je i Vertebral Fracture Assessment (VFA) za detekciju vertebralnih preloma i u analizu su ušli prelomi gradus II i III. Rezultati su interpretirani prema važećoj definiciji osteoporoze. Ukupno 1018 ispitanika je ispunjavalo kriterijume za lečenje na osnovu nalaza T-scorea i prisutnih faktora rizika, od toga 1001 (98,33%) postmenopauzalnih žena i 17 (1,77%) muškaraca starijih od 50 godina. U statističkoj analizi korišćen je "Bonlink" program za obradu podataka.

Rezultati: Nalaz mineralne koštane gustine na kičmi i kuku kod ispitanika: u oblasti osteoporoze 40%/36%, osteopenije 42%/59% i normalan nalaz 18%/5%. Broj ispitanika sa vertebralnim prelomima je 284 (27,89%), od toga njih 241 (84,86%) je imalo jedan dok je 43 (15,14%) imalo dva ili više vertebralnih preloma. Broj ispitanika sa nevertebralnim prelomima (kuk, podlaktica, humerus i ostali osteoporotični prelomi) je 334 (32,81%). Incidenca vertebralnih preloma po dobnim grupama kod 5 ispitanika mlađih od 40 godina nije nađen nijedan vertebralni prelom, 40-49 god. - 1 od 38 ispitanika (2,63%), 50-59 god. - 40 od 306 ispitanika (13,07%), 60-69 god. - 104 od 373 ispitanika (27,89%), 70-79 god. - 121 od 280 ispitanika (43,21%) i 80-89 god. - 18 od 26 ispitanika (69,23%) i. Distribucija vertebralnih preloma po pršljenskim telima: Th5-2, Th6-4, Th7-7, Th8-13, Th9-13, Th10-8, Th11-22, Th12-47, L1-52, L2-43, L3-34, L4-28 i L5-11.

Zaključak: Incidenca vertebralnih preloma raste sa godinama i veća je kod pacijenata starije životne dobi. Starosnu dob pacijenata treba posmatrati kao važan nepromenljivi faktor rizika za nastanak osteoporotičnih preloma i neophodno je uticati na druge faktore rizika koji su potencijalno promenljivi kako bi se smanjio broj budućih preloma. Vertebralne prelome treba aktivno tražiti jer se nekad kasno dijagnostikuju, a njihovo prisustvo nam je od značaja za početak lečenja odn. izbor terapije.

P 29.

„TRABECULAR BONE SCORE“ ANALIZA KOŠTANOG TKIVA U SISTEMSKOJ SKLEROZI – POVEZANOST SA KLINIČKIM MANIFESTACIJAMA

Katarina Simić Pašalić¹, Gordana Marinković², Tatjana Milić¹ i Nemanja Damjanov³

¹Institut za reumatologiju, ²Dom zdravlja Zvezdara, ³Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

Uvod: Podaci iz literature o koštanoj mineralnoj gustini kod obolelih od Sistemske skleroze (SSc) su protivrečni. U našem istraživanju (N=60) nismo našli razliku u parametrima koštane mineralne gustine (KMG), niti u telesnom sastavu između obolelih od SSc i kontrolne grupe zdravih ispitanika¹. Trabecular Bone Score (TBS) je novi metod ispitivanja mikroarhitekture kosti, dodatak merenju KMG.

Cilj: Ispitati mikroarhitekturne karakteristike kosti kod obolelih od SSc i povezanost sa parametrima KMG i kliničkim karakteristikama bolesti.

Bolesnici i metode: Studijom preseka smo obuhvatili 40 bolesnika sa SSc, lečenih u Institutu za reumatologiju u Beogradu. Parametri KMG lumbalne kičme i celog tela (BMD i T – score i BMC - ukupni sadržaj minerala) su ispitani dvoenergetskom apsorpciometrijom X zraka (DXA) na aparatu Hologic Discovery, a Trabecular Bone Score (TBS) analiza mikroarhitekture kosti je izvršena korišćenjem programa TBS Insight® - MedImaps. Demografski podaci i podaci o kliničkim karakteristikama SSc kod ispitanika su prikupljeni iz Euler Scleroderma Trials and Research Mini-

mal Essential Data Set (EUSTAR MEDS) baze podataka. Aktivnost SSc je određena primenom Valentinijevog upitnika aktivnosti SSc (SSAS). Ispitana je povezanost vrednosti TBS sa parametrima KMG, kao sa demografskim i kliničkim karakteristikama bolesnica. Statistička analiza je izvršena upotrebom SPSS16 paketa.

Rezultati: Prosečna starost ispitanica (N=40) je 57,22 (36-73,2 ± 8,69) god, dužina menopauze: 10,00 (1-23 ± 6,85) god, trajanje bolesti 9,06 (1-26 ± 6,8) god, BMI 24,42 (17,5-37,1 ± 4,3). Difuzno zahvatanje kože (DSSc) je imalo 19/40 (47,5%), a ograničeno LSSc 21/40 (52,5%), prelom kosti je imalo 4/40 (10%), glikokortikoidi (GK) su primenjivani kod 10/40 (25%), aktivno pušenje smo zabeležili kod 10/40 (25%), ATA+18/40 (45%), ACA+19/40 (47,5%). Najučestalije kliničke karakteristike su prisustvo Rejnoovog fenomena (100%), sklerodaktilije (98%), digitalnih ulceracija (81,5%), disfunkcije jednjaka (80,3%), kontraktуре zglobova (78,8%), dispnee (48,5%), dijasolne disfunkcije leve komore (36,9%), artralgiја (35%), itd. Prosečna aktivnost bolesti procenjena SSAS = 6,5. Prosečne vrednosti BMD lumbalne kičme su $1.03 \pm 0.321 \text{ gr/cm}^2$, a TBS 1.364 ± 0.034 , ukupan sadržaj minerala je $2.25 \pm 0.03 \text{ kg}$. Nema statistički značajne povezanosti među vrednostima parametara KMG lumbalne kičme (BMD) i ukupnog sadržaja minerala u telu (WMC) sa TBS ($r = 0.176$, $r = 0.225$; $p = \text{NS}$). Niže vrednosti TBS su statistički značajno povezane sa starošću bolesnica sa SSc i upotrebom GK u lečenju ($r = -0.330$, -0.385 ; $p = 0.03$), dok TBS vrednosti pozitivno korelišu sa ispoljavanjem digitalnih ulceracija, kalcinoza i većom aktivnošću SSc ($r = 0.342$, 0.341 , -0.367 ; $p < 0.05$).

Zaključci: Mikroarhitekturna procena kosti izražena TBS vrednošću, nije povezana sa parametrima KMG kod obolelih od SSc. Niže vrednosti TBS su povezane sa godinama starosti i upotrebom glikokortikoida u lečenju. Više vrednosti TBS su povezane sa prisustvom digitalnih ulceracija, kalcinoza i većom aktivnošću SSc.

Referenca:

1. K. Simic Pasalic, N. Pilipovic, N. Damjanov, N. Gavrilov, J. Petric. Bone mineral density parameters in a group of female patients with Systemic sclerosis, Osteoporos Int 2009; Vol 20 (S1):78.

**DRUGE BOLESTI – DIJAGNOSTIČKE METODE
USMENA SAOPŠTENJA**

US 13.

PROCENA ISHEMIJE PRSTIJU ŠAKA PRIMENOM ANGIOSCINTIGRAFIJE I SCINTIGRAFIJE PULA KRVİ KOD BOLESNIKA SA RAYNAUDOVIM FENOMENOM – PILOT STUDIJA

S. Pavlov-Dolijanović¹, N. Petrović², N. Vujasinović Stupar³, T. Radnić-Živanović¹, G. Radunović³, M. Zlatanović¹, R. Stojanović³, K. Simić-Pašalić¹, N. Damjanov³, V. Artiko², D. Šobić-Šaranović², P. Obradović²

¹ Institut za reumatologiju, Beograd; ² Centar za nuklearnu medicinu, Klinički centar Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; ³ Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Primenom angioscintigrafije [dinamska scintigrafija prvog prolaza radiofarmaka (RF) kroz vaskulaturu šaka] i scintigrafije pula krvi (statička scintigrafija 5 min posle ubrizgavanja RF) može se vizualizovati i semikvantitativizovati protok i sadržaj krvi u šakama i prstima, a rezultati istraživanja ukazuju da bi se ovi podaci mogli korisno upotrebiti za dijagnozu, razlikovanje primarnog od sekundarnog Raynaudovog fenomena (RP) i praćenje toka bolesti.

Cilj pilot studije je bio da se ispituju razlike u mikrocirkulaciji šaka kod zdravih osoba, osoba sa primarnim RP i bolesnika sa sekundarnim RP u okviru sistemske skleroze (SSc) pomoću angioscintigrafije i scintigrafije pula krvi.

Bolesnici i metod: Istraživanjem je obuhvaćeno 10 zdravih ispitanika (prosečne starosti 57 godina), 14 bolesnika sa primarnim RP (prosečne starosti 53 godine) i 18 bolesnika sa SSc (prosečne starosti 48 godina). Svima je urađena angioscintigrafija i scintigrafija pula krvi šaka i prstiju pomoću gama kamere, posle *in vivo* obeležavanja autologih eritrocita ^{99m}Tc-pertehtetatom. Izračunavanjem količnika radioaktivnosti registrovane u regionima prstiju i šaka tokom prvog prolaza RF dobio je indeks protoka krvi, a indeks pula krvi je na analogan način određen sa scintigramama pula krvi.

Rezultati: Aritmetička sredina indeksa protoka krvi u kontrolnoj grupi je $1,16 \pm 0,37$, u bolesnika sa PRP $0,92 \pm 0,38$, a u onih sa SSc $0,84 \pm 0,46$. Vrednosti indeksa pula krvi su: u kontrolnoj grupi $0,87 \pm 0,13$, u bolesnika sa PRP $0,83 \pm 0,10$, a sa SSc $0,72 \pm 0,13$. Analiza varijanse je pokazala da postoji statistički značajna razlika i protoka ($p=0,018$) i pulu krvi ($p=0,04$) između bolesnika sa SSc i kontrolne grupe. Između bolesnika sa SSc i osoba sa primarnim RP postoji statistički značajna razlika indeksa pulu krvi ($p=0,002$), ali ne i protoka ($p=0,667$). Nema značajne razlike ni u protoku ($p=0,074$) ni u pulu krvi ($p=0,625$) između kontrolne grupe i grupe bolesnika sa PRP.

Zaključak: Neinvazivno i semikvantitativno scintigrafsko ispitivanje omogućava razlikovanje osoba sa normalnom od onih sa oštećenom perifernom mikrocirkulacijom ruku. Radi procene značaja ove metode u reumatskim bolestima, neophodna su dalja prospektivna ispitivanja na većem broju bolesnika sa RP u različitim sistemskim bolestima vezivnog tkiva.

US 14.**POREĐENJE ULTRAZVUČNE I KLINIČKE AKTIVNOSTI REUMATOIDNOG ARTRITISA KOD BOLESNIKA NAKON DVOGODIŠNJE PRIMENE ANTI -TNF TERAPIJE***S.Prodanović¹, G.Radunović^{1,2}, S.Zivojinović¹, S.Šerić¹, N.Damjanov^{1,2}**¹Institut za reumatologiju Beograd, ²Medicinski fakultet u Beogradu*

Cilj: Izvršiti poredjenje ultrazvučne i kliničke aktivnosti reumatoidnog artritisa (RA) kod bolesnika nakon dvogodišnje primene anti TNF (Etanercept) terapije pregledom zglobova koji se kalkulišu u DAS 28 scoru.

Metod: Analizirano je 30 bolesnika sa RA, 22 (73%) žene, prosečne starosti $52,7 \pm 9.4$ god, prosečnog trajanja RA $132. \pm 94.0$ mes. lečenih dvogodišnjom anti TNF (Etanercept) terapijom. Ultrazvučni pregled zglobova (UZ) uključenih u DAS 28 scor, urađen je linearnom sondom 8-18 MHz aparata Esaote My Lab 70. Ukupno je pregledano 840 zglobova. Analiziran je nalaz zglobnog izliva i prisustvo Power Doppler signala (PD) kvalitativno, (prisutno ili nije). Istovremeni nalaz zglobnog izliva i pozitivnog Power Doppler signala smatran je kao ultrasonografska aktivnost u analiziranom zglobu. Klinička procena aktivnosti RA izvršena je DAS 28 a strukturno oštećenje zgloba procenjeno je Sharp/van der Heijde metodom. Funkcijska sposobnost bolesnika ocenjena je HAQ indexom. Pacijenti sa RA remisijom (vrednost DAS-28<2.6) i niskom aktivnošću (vrednost DAS-28 $3.2 \geq 2.6$) bolesti su dalje analizirani. Podaci su obradjeni u SPSS sistemu.

Rezultati: prosečna vrednost DAS 28 scora bila je 3.4 ± 1.4 , HAQ 0.5 ± 0.5 a Sharp/van der Heijde scora $101.1 \pm 63.4.5$. Pacijenti su imali prosečno 5.5 zglobova sa nalazom zglobnog izliva i prosečno 1.2 zgloba sa pozitivnim PD signalom pri UZ pregledu nasuprot prosečno 1.4 otečena i 2.7 bolno osetljiva zgloba pri kliničkom pregledu. Samo jedan pacijent nije imao znake zglobnog izliva dok 13 (43%) nije imalo nalaz PD signala pri UZ pregledu nasuprot 15 (50%) bolesnika bez otoka i 12 (40%) bolesnika bez nalaza bolnih zglobova pri kliničkom pregledu. Znake ultrasonografske aktivnosti RA imalo je 19 (63.3%) bolesnika. DAS 28 RA remisija nadjena je kod 6 bolesnika. Kod 33.3 % ovih bolesnika registrovani su znaci ultrasonografske aktivnosti RA kao i kod 62.5% bolesnika sa vrednošću DAS>2.6. Utvrđena razlika nije bila statistički signifikantna ($p=0.360$). Trinaest bolesnika je imalo znake niske aktivnosti RA. Nalaz ultrasonografske aktivnosti RA imalo je 62% ispitivanih bolesnika sa niskom aktivnošću RA prema vrednostima DAS 28 skora i 53% ispitivanih bolesnika sa veoma aktivnim RA. Utvrđena razlika nije bila statistički značajna ($p=0.721$).

Zaključak: I pored znaka remisije reumatoidnog artritisa ili niske aktivnosti bolesti, procenjene prema DAS 28 scoru, bolesnici su imali izvestan stepen inflamacije perifernih zglobova potvrđen ultrazvučnim pregledom nakon dvogodišnjeg lečenja anti TNF terapijom.

US 15.

POREĐENJE STEPENA INFLAMACIJE NA ŠAKAMA U BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM I REUMATOIDNIM ARTRITISOM, PRIMENOM MAGNETNE REZONANCIJE

B. Stamenkovic¹, A. Stankovic¹, J. Nedovic¹, S. Stojanovic¹, A. Dimic¹, S. Milenkovic¹, V. Živković¹, N. Damjanov²

¹Klinika za reumatologiju, Institut Niška Banja, ¹Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

²Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Uvod: Rezultati kvalitativne procene inflamacije na šakama u sistemskoj sklerozi objavljeni su do danas u svega par radova. Ipak, do danas nisu objavljeni radovi niti urađene studije koje rasvetljavaju problem kvantitativne procene i diferentovanja artritisa u sistemskoj sklerozi (SSc) i reumatoidnom artritisu (RA) primenom magnetne rezonancije (MR).

Cilj rada: Poređenje stepena inflamatornih promena na šakama pomocu MR niske snage: edema kostne srži, koštanih erozija i sinovitisa u bolesnika sa RA i SSc

Materijal i metode: Istraživanje je obuhvatilo 35 RA (EULAR/ACR 2010 kriterijumi) i 82 SSc bolesnika sa klinički prisutnom palpatornom osetljivošću šaka. 0,2T kontrastna MR je urađena na ručju i MCP zglobovima dominantne, bolne šake kod svih ispitanika. Inflamatorne promene (sinovitis, edem kostne srži, koštane erozije) su analizirane i skorovane od strane 2 nezavisna radiologa preme OMERACT RAMRIS metodi. Ukupni skor je poređen između bolesnika sa SSc i RA.

Rezultati: Kod 35 RA (prosečna starost 54,3g) and 82 SSc bolesnika (prosečna starost 54,5g) urađena je kontrastna MR na dominantnoj, bolnoj šaci. Reumatoidni faktor (RF) and anti-citrulinska antitela (ACPA) nađena su u 74,3% i 89% RA bolesnika, kao i u 14,6% i 13,4% bolesnika sa SSc. Veća učestalost sinovitisa sa statistički značajno većim MR skorom nađena je u RA bolesnika u poređenju sa SSc bolesnicima (ručje: $4,37 \pm 1,31$ vs $2,69 \pm 2,29$, $p < 0,001$; MCP zglobovi: $5,26 \pm 2,09$ vs $3,15 \pm 2,95$, $p < 0,001$). MR skor erozija na ručju i MCP zglobovima bio je statistički značajno veći u RA u poredjenju sa SSc bolesnicima (ručje: $20,57 \pm 10,23$ vs $6,58 \pm 10,89$, $p < 0,001$; MCP zglobovi: $10,51 \pm 7,90$ vs $3,99 \pm 9,82$, $p < 0,001$). MR skor edema je, takođe, bio statistički značajno veći u RA u predjenju sa skorom kod SSc bolesnika na ručju ($18,60 \pm 5,01$ vs $6,84 \pm 7,43$, $p < 0,001$) i na MCP zglobovima ($9,09 \pm 4,27$ vs $4,04 \pm 4,76$, $p < 0,001$)

Zaključak: Naši rezultati su ukazali na značajnu učestalost inflamatornih promena: sinovitisa, edema kostne srži i koštanih erozija na šakama u SSc i RA bolesnika primenom MR. Skorovi inflamacije na MR značajno su veći u RA u odnosu na skorove kod SSc bolesnika. MR je značajna metoda, koja može pomoći kliničaru da napravi razliku između RA i SSc bolesnika sa bolno osetljivom šakom.

POSTERI

P 30.

SONOGRAFSKI ZNACI ARTRITISA I TENOSINOVITISA KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM BEZ KLINIČKOG NALAZA UPALE ZGLOBOVA I TETIVA

Veroslava Pajić

Dom zdravlja, Lučani

Uvod: Sistemska skleroza je hronično sistemsko oboljenje u kome dolazi do oštećenja sitnih krvnih sudova kože i unutrašnjih organa, aktivacije imunskog sistema koji učestvuje u oštećenju krvnih sudova i tkiva i istovremeno podstiče pojačano stvaranje vlakana vanćelijskog veziva i njihovo taloženje u zidove krvnih sudova, kože i unutrašnje organe.

Cilj rada: Prikazati pacijenta obolelog od sistemske skleroze.

Materijal i metode: Rađeno je kliničko, laboratorijsko, radiološko, ehosonografsko ispitivanje i kapilaroskopija.

Rezultati: Pacijent star 60 godina prvi put se javio na pregled zbog promene boje prstiju šaka pri izlaganju hladnoći, otoka šaka, povremene pojave ranica na vrhovima prstiju, peckanja po koži lica, šaka i stopala, otežanog gutanja čvrste hrane uz osećaj zaostajanja hrane. Navedene tegobe ima unazad desetak godina, pogoršanje od pre godinu dana. Lična anamneza: U mladosti operacija slepog creva, dva puta operacija preponske kile, pre četiri godine lečen na Institutu za neurologiju zbog parkinsonizma, demencije, bolova u kičmi. Na prijemu svestan, orjentisan, afebrilan i eupnoičan. Nalaz na srcu i plućima uredan, TA:150/90mmHg. EKG u granicama normale.. Eho srca u granicama normale. Rtg pluća –b.o. Spirometrija i difuzija u granicama normale. Emng- kompresivna lezija nervusa medianusa u zglobovima ručja obostrano, elektroneurografski jače desno. Reumatološki status: Perifernih artritisa nema. Koža hiperelastična, hiperobilni zglobovi, difuzni otok dorzuma leve šake uz palpatornu osjetljivost. Delimični gubitak adneksa kože prstiju šaka, jasne sklerodaktilije nema. Pokreti u C kičmi ograničeni u svim pravcima, kifoza D kičme, skolioza L kičme, ograničeni pokreti u L kičmi, prsti-pod 30cm, ograničena laterofleksija i retrofleksija. Rtg šaka-b.o. Rtg LS i D kičme-skolioza prikazanog dela kičme, naglašena fiziološka kifiza D kičme, lordoza L kičme. Osteofiti na telima D pršljenova, hiperostocke promene na donjim D i gornim L pršljenovima. Spondilartroza L1-S5. Eho oba RC zgloba- posebno levo uočava se manji anehogeni sadržaj sa hipertrofijom sinovije i pozitivnim PD signalom levo +1. Na većini MCP zglobova uočavaju se osteofiti različitih dimenzija, a u pojedinim tetivnim ovojnica fleksionih tetiva obe šake postoji manji anehogeni sadržaj. Laboratorijske analize u granicama normale, RF negativan, ACA pozitivan, ANA negativna. Kapilaroskopija: Na 4 prstu desno i 5 prstu obostrano znaci početnog oštećenja kapilara po tipu koji se viđa u prekliničkim i kliničkim fazama razvoja sistemske skleroze ili overlap sindroma sa elementima ove bolesti. Postavljena je dijagnoza sistemske skleroze i započeta terapija sa Metotrexatom 10 mg nedeljno, Folan 5mg dnevno dan nakon Metotrexata, Pronison 10 mg ujutru, Movalis 15 mg 1x1, Paracetamol po potrebi, Controloc 20 mg ujutru, C vitamin 2x500mg, D vitamin 2x400 ij, E vitamin 400 ij i fizikalna terapija.

Zaključak: Pacijent boluje od sistemske skleroze. Dijagnoza je postavljena na osnovu potivnog Rejnovog fenomena, kapilaroskopski nalaz znakova oštećenja kapilara sklerodermnog tipa, ACA je pozitivan, na eho šaka je viđen u predelu oba rc zgloba manji anehogeni sadržaj sa hipertrofijom sinovije i pozitivnim PD signalom levo 1+ što bi išlo u prilog artritisa.

P 31.**UČESTALOST LEZIJA ROTATORNE MANŽETNE RAMENA
– ULTRASONOGRAFSKA ANALIZA**

Karmela Filipović¹, Jelena Zvekić-Svorcan¹, Ksenija Bošković², Biljana Erdeljan¹, Milijanka Lazarević¹, Snežana Tomašević-Todorović²

¹*Specijalna bolnica za reumatske bolesti, Novi Sad;*

²*Klinika za medicinsku rehabilitaciju, Novi Sad*

Uvod: Ultrasonografija (US) je odlična inicijalna dijagnostička alataka kod patoloških stanja zgloba ramena, posebno kod pregleda rotatorne manžetne. Zbog jeftinoće pregleda, dostupnosti i brzine, kao i visoke specifičnosti i senzibilnosti ima prednost u odnosu na MRI.

Cilj rada: Utvrditi zastupljenost pojedinih patoloških stanja rotatorne manžetne ramena ultrasonografskom analizom.

Materijal i metode: Ultrasonografski pregled ramena je obuhvatio 76 bolesnika. Pregled je rađen prema važećem protokolu za pregled ovog zgloba, lineranom sondom, frekvence 10 MHz. Ultrasonografski pregled je rađen u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti, radio ga je lekar koji se bavi ultrasonografijom mišićnoskeletnog sistema. Analizirana je učestalost patoloških nalaza na rotatornoj manžetni ramena. Pregled je obuhvatio tetive sledećih mišića: m. Biceps-a brachi (m. BB);m. Subscapularis-a (m . SsB);m. Supraspinatus-a (m. ssP) i m. Infraspinatus-a (m IfS).

Rezultati: Analizom je obuhvaćeno 76 bolesnika, ukupno 111 ramena. Patoški nalaz na rotatornoj manžetni je nađen kod 60 bolesnika, dok je 17 bolesnika imalo uredan ultrasonografski nalaz zgloba. Prosečna starost bolesnika je iznosila $59,7 \pm 11,06$ godina (33-76 godina). Najučestalije lezije su bile na tetivi m. SsP, ukupno 51,3% (27,91% tendinitisa, 15,3% kalcificirajućeg tendinitisa i čak 19,8% ruptura); lezije tetive m. BB su bile zastupljene kod 18%; lezije tetive m SsB su nađene kod 10,8% (tendinitis 6,35%, kalcificirajući tendinitis 0,9%, dok su ostale bile rupture) , najmanja učestalost tendinisa bila na tetivi m. Ifs, ukupno 2,7%. Normalan ultrasonografski nalaz je bio zastupljen 15,31%. Utvrđena je statistički značajna razlika u učestalosti pojedinih patoloških stanja rotatorne manžetne ($X^2=84,622$, $p<0,01$).

Zaključak: Tendinitis m supraspinatusa je najčešće patološko stanje rotatorne manžetne ramena.

**IZ PROGRAMA
UDRUŽENJA OBOLELIH
OD REUMATSKIH BOLESTI SRBIJE (ORS)**

Institut za reumatologiju, Beograd, Resavska 69.

ULOGA MEDICINSKE SESTRE U LEČENJU I OBUCI OBOLELIH OD REUMATSKIH BOLESTI LEČENIH BIOLOŠKIM LEKOVIMA

DRAGICA ŠAPIĆ, OLIVERA MLADENOV

Uvod: U Institutu za reumatologiju biološki lekovi primenjuju se od 2006.god. kod obolele dece i od 2008.god. kod obolelih odraslih osoba. Uspešnost saradnje obolelog i medicinskog radnika u toku biološkog lečenja u dobroj meri zavise od prvog kontakta u toku dijagnostike i lečenja. Pristup bolesniku obuhvata: Uzimanje podataka, kliničke preglede (specijalistički i konzilijarni pregledi) i druge **procedure** neophodne za procenu stanja i praćenje bolesnika koji se leče biološkim lekovima; davanje lekova. u **Ambulanti za biološku terapiju u Dnevnoj bolnici** (subkutana terapija, intravenozna terapija) i **Stacionaru** (Intravenozna terapija). Biološki lekovi primenjuju se PARENTER-ALNO, subkutano (Etanercept I Adalimumab) i intravenozno (Rituksimab, Tocilizumab, Infliksimab)

Cilja rada: Prikazati značaj timskog rada i ulogu medicinske sestre u lečenju i obuci obolelih.

Metod rada: Tokom višegodišnjeg rada evidentirale smo bolesnike u protokole, merili telesnu težinu, telesnu visinu, krvni pritisak, edukovali ih o njihovoj bolesti, značaju biološke terapije, mogućim neželjenim efektima i upućivale obolele na osnovne **dijagnostičke procedure, pomagale obolelom prilikom popunjavanja upitnika i pružale veoma bitnu psihološku potporu**. Trudile smo se da svakom obolelom pružimo dovoljno informacija i posvetimo dovoljno vremena. **Medicinska sestra pruža informacije obolelom** o načinu lečenja, obučava obolelog o uslovima transporta leka, čuvanju, načinu aplikacije kao i o mogućim neželjenim pojavama.

Rezultat: Postigli smo dobru saradnju sa obolelima što je doprinelo većoj uspešnosti u lečenju, brižljivom praćenju i uočavanju neželjenih reakcija, adekvatnom transportu, čuvanju i primeni biološkog leka.

Prilikom prvog susreta sa obolelim, medicinska sestra se susreće sa problemom nedovoljne informisanosti o biološkoj terapiji.

U okviru Ambulante za biološku terapiju obavljaju se konzilijarni pregledi, koji su naš prvi zajednički zadatak u cilju dobijanja željenog, biološkog leka. Bolesnici su često ne obavešteni o administrativnoj proceduri i važno je objasniti koju medicinsku dokumentaciju je potrebno da poseduju, da bi obavili konzilijarni pregled. Takođe, bolesnike treba uputiti i na dijagnostičke procedure koje je neophodno da obave, pre dolaska na konzilijum. Po završetku rada konzilijuma medicinska sestra prikupljenu dokumentaciju prosleđuje Republičkoj komisiji koja donosi konačnu odluku o daljem lečenju obolelog. Ukoliko, bolesnik ispunjava kriterijume i dobije odobrenje Republičke komisije, upućuje se na laboratorijske pretrage za Hepatitis B i C, tuberkulinsku probu I Rtg pluća. Bolesnici iz unutrašnjosti često ne mogu da urade tuberkulinske probe u sredinama iz kojih potiču. Medicinska sestra informiše bolesnika gde može da obavi ovu dijagnostičku proceduru. Veliki problem je i "čitanje" same probe. Susrećemo se sa različitim pristupima čitanja probe. Često nije precizno definisano da li je potrebno uključiti profilaksu. Ukoliko pomenuti nalazi budu uredni, bolesnik može početi lečenje biološkim lekom. Prilikom njegovog sledećeg dolaska, medicinska sestra po-

maže bolesniku da obavi sve ostale dijagnostičke procedure. Upitnik i skale procena bola često su bolesniku ne razumljivi. Medicinske sestre treba da pomogne bolesniku, pojašni pitanja, razreši nedoumice u cilju što potpunijeg i preciznijeg popunjavanja upitnika. Medicinska sestra pruža bolesniku psihološku podršku koja je neophodna, jer je bolesnik zaplašen novinama u svom lečenju. U koliko se bolesnik leči lekovima koji se aplikuju s.c. neophodno je bolesnika obučiti o samoprimeni leka. Ponekad, samoprime na je teška i komplikovana za bolesnika, pa se tada vrši i obuka nekog od članova porodice. Bolesnika obučavamo o neophodnosti poštovanja procedure hladnog lanca, odnosno transporta i čuvanja leka u frižideru. Naši bolesnici dolaze iz različitih krajeva Srbije, njihova putovanja do nas traju i po nekoliko sati. Medicinska sestra mora da izvrši kontrolu i po potrebi zameni led novim u rashladnoj torbi bolesnika.

Takođe, upozoravamo bolesnika na moguće pojave na mestu aplikovanja leka i spontanost povlačenja. Bolesnika upoznajemo i sa najčešćim neželjenim pojavama, respiratorne, virusne i infekcije mokraćnih kanala.

Na početku lečenja bolesnici su nesigurni i zato je neophodno da znaju, da mogu da nam se obrate u koliko imaju bilo kakvu nedoumicu (odlasci kod stomatologa, hirurške intervencije, teže infekcije, ubodi krpelja, herpes)

Takođe je potrebno istaći, da bolesnika treba upozoriti da planira svoje obaveze i duža putovanja u dogovoru sa nama. Jer, samo tako se može održati kontinuitet lečenja.

U koliko na prvoj kontroli, primetimo da bolesnik nije ispunio sve napomenute zadatke (doneo uput, rashladnu torbu, nije se uopšte pojavio... ili, da je vratio neiskorišćen lek) loše smo obavili obuku i neophodno je da to uradimo ponovo. Medicinska sestra mora da bude izuzetno komunikativna i nađe prave reči kojima će objasniti bolesniku šta je neophodno da učini.

Ako se bolesnik leči biološkim lekom koji se primenjuje i.v. neophodno je bolesniku objasniti postupak hospitalizacije, smestiti ga u najudobniji položaj, pružiti mu psihološku podršku, objasniti značaj i primenu premedikacije (sprečava i ublažava ne željene reakcije, mučninu, osip, groznicu, svrab, drhtavicu, povišenu telesnu temperaturu), kao i dužinu i način aplikovanja leka. Bolesniku treba ukazati na moguće neželjene efekte.

Često se susrećemo sa problemom samo korigovanja i isključenja LMTB. Bolesniku savetujemo da to nikako ne čini, ukazujući da se najbolji rezultati lečenja, upravo postižu kombinacijom LMTB i biološkim lekom.

Primećujemo, da bolesnici koji se leče duže vreme biološkim lekovima, ne redovno odlaze na kontrole kod svojim matičnih reumatologa. Ukazujemo na neophodnost kontrola pogotovo, ako se radi o bolesnicima koji su na i.v. terapiji.

Ponekad, bolesnik nema volje i želje da se leči. Sa takvim bolesnikom pokušavamo da razgovaramo i saznamo na koji način možemo da mu pomognemo.

Naši bolesnici se međusobno divno druže. Jedni u drugima pronalaze podršku i razumevanje. Dolazak u našu ambulantu po biološki lek, često je za njih i više od toga. Kada uočimo takva prijateljstva trudimo se da njihove kontrole organizujemo u istom danu.

Kada govorimo o našim najmlađim bolesnicima, neophodno je naglasiti kompleksnost rada sa decom. Susret sa bolnicom, bolom i uskraćenost uobičajenog odrastanja izuzetno su teški i za decu i za roditelje. Ne prihvatanje bolesti je čest kamen spoticanja. Psihološka podrška porodice, lekara i sestara je neophodna. Praćenje toka lečenja dece iziskuje posebnu pažnju, jer oni često nemogu realno da ocene i opišu svoje tegobe. Neophodno je izgraditi odnos pun poverenja da bi saradnja, a samim tim i lečenje bili što uspešniji. Medicinska sestra treba da uspostavi dobru komunikaciju sa detetom, ali i sa roditeljima, koji su podjednako kao i dete zatečeni, ali i uplašeni bolešću deteta, ali i novom, predloženom terapijom. Takođe, je neophodno uputiti roditelje na pravilno zapažanje stanja deteta, kako bi što realnije sagledali uspešnost lečenja i realno popunili upitnike. Redovno praćenje obolelog deteta i razgovori sa roditeljima, neophodni su.

Adolescenti iziskuju posebnu pažnju. Često su nestrpljivi i ne prihvataju svoju bolest. Burno reaguju na neželjene efekte kao što su povećane telesne težine. Pružiti im psihološku podršku i ne dozvoliti da odustanu od lečenja. Uputiti obolelo dete nutricionisti. Posebno se treba fokusirati na njihovo seksualno sazrevanje, mogućnost češćih infekcija, korišćenje preventivnih mera zaštite, planiranju porodice.

Naši bolesnici nam se često obraćaju i kada imaju administrativne probleme. Najčešće se to odnosi na nemogućnost dobijanja uputa, odnosno, overu uputa od strane nadležne komisije, kada govorimo o bolesnicima iz unutrašnjosti. Medicinska sestra tada telefonom kontaktira nadležne i trudi se da pronađe rešenje, kako bi pomogla bolesniku.

Zaključak: Zajedno sa bolesnicima i doktorima - reumatolozima uverili smo se u izuzetnu efikasnost i sigurnost bioloških lekova Timskim radom, lekar, medicinska sestra, laborant, fizioterapeut, oboleli u saradnji sa Udruženjem obolelih od reumatskih bolesti RS, povećavamo međusobno poverenje i doprinosimo uspešnosti biološke terapije.

Ključne reči: Medicinska sestra, Timski rad, Biološka terapija, Uspešnost lečenja.



 **ACTEMRA[®]**
tocilizumab

METOJECT

Metotreksat

15mg/1,5ml, 20mg/2,0ml, 25mg/2,5ml
rastvor za injekciju u napunjenom
injekcionom špricu



 **QuataliaScience**
a Haemopharm Company

www.metoject.com

Reljina 4/3, 11000 Beograd, Srbija
www.quatalia.com

“Osećam se dobro”



AFLAMIL®
ACEKLOFENAK



RICHTER GEDEON



RICHTER GEDEON



RICHTER GEDEON



RICHTER GEDEON



RICHTER GEDEON



RICHTER GEDEON

*Znanje u službi istraživanja,
inovacija i razvoja*

RICHTER GEDEON

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

616-002.77

ACTA rheumatologica Belgradensia

glavni i odgovorni urednik: Nemanja Damjanov

God. 43. br. 1. (1971) - Beograd (Resavska 69):

Institut za reumatologiju, 1971- 136 strana - 29,5 cm

Štampa: Colorgrafx, Tiraž: 500

Dizajn korica: Stevan Ćirović

Dva puta godišnje. Povremeno ima suplement

ISSN 0351-7217 = Acta rheumatologica Belgradensia

COBISS.SR-ID 4587522