

ACTA RHEUMATOLOGICA BELGRADENSIA

.....

Godište 49 * Saplement 1 * 2019
UDK 616-002.77 YU ISSN 0351-7217

Udruženje reumatologa Srbije · Udruženje obolelih od reumatskih bolesti Srbije

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



ZBORNIK RADOVA

Niš, Oficirski dom, 20 - 23. septembar 2019



Институт за
реуматологију



Art has many forms.

At Roche we embrace science and art.
Both energize our imaginations and inspire
inventions - making our world better.



ACTA
RHEUMATOLOGICA
BELGRADENSIA
.....

Godište 49 * Saplement 1 * 2019
UDK 616-002.77 YU ISSN 0351-7217

ORGANIZACIONI ODBOR KONGRESA

Predsednik

Prof. dr Jelena Vojinović

Generalni sekretar

Doc. dr Bojana Stamenković

Sekretari:

Dr Jovana Cvetković

Asist. dr sci. med. dr Tatjana Živanović Radnić

Tehnički sekretar:

Gordana Ristanović

Članovi

Prof. dr Nemanja Damjanov,

Prof. dr Marina Deljanin Ilić,

Prof. dr Milan Petronijević,

Prim. dr Mirjana Lapčević,

Prof. dr Igor Mitić,

Mr. sci. dr Jovan Nedović,

Prim. dr Negovan Stojšić,

Prof. dr Mirjana Šefik Bukilica,

Doc. dr Mirjana Veselinović

NAUČNI ODBOR KONGRESA

Predsednik

Prof. dr Branislava Glišić

Članovi:

Prof. dr Branislav Bobić,

Prof. dr Nemanja Damjanov,

Prof. dr Tatjana Ilić,

Prof. dr Aleksandra Lučić Tomić,

Doc. dr Predrag Ostojić,

Prof. dr Milan Petronijević,

Doc. dr Goran Radunović,

Doc. dr Gorica Ristić,

Doc. dr Bojana Stamenković,

Doc. dr Sonja Stojanović,

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

Prof. dr Mirjana Šefik Bukilica,

Prof. dr Jelena Vojinović,

Prof. dr Nada Vujasinović Stupar

DOBRODOŠLI NA GODIŠNJI KONGRES

UDRUŽENJA REUMATOLOGA SRBIJE (UReS) I UDRUŽENJA OBOLELIH OD REUMATSKIH BOLESTI (ORS)

NIŠ 2019

Poštovani,

Zadovoljstvo nam je da Vam u ime Udruženja reumatologa Srbije i svoje lično ime poželimo dobrodošlicu na ovogodišnji kongres koji se održava u Nišu, važnom čvorištu evropske istorije i kulture. Nastavljajući dugogodišnju tradiciju, Godišnji kongres Udruženja reumatologa Srbije i Udruženja obolelih od reumatskih bolesti Srbije i ove godine će pokušati da uspešno ostvari svoju misiju širenja znanja u oblasti reumatologije u cilju unapređenja veština u ranoj dijagnozi i lečenju reumatskih bolesti.

Zahvaljući međunarodnom stručnom ugledu stečenom dugogodišnjim radom članova našeg udruženja, i ove godine će kvalitet sadržaja kongresa obogatiti učešće vodećih stručnjaka iz Evrope. Interaktivne sesije posvećene praktičnim i kliničkim problemima i rad u digitalnom okruženju značajne su novine u koncepciji ovogodišnjeg kongresa. Raznovrsnost edukativnog sadržaja koncipirana je u tri tematska simpozijuma koji su akreditovani kao posebne celine.

Nadamo se da će Vam i ovaj kongres ostati među dragim uspomenama.

“Niš vas uvek grli, odakle god da dolazite, zbog čega god da dolazite, koliko god da ostajete – uvek mu se iznova vraćate. Grad na Nišavi ne čine zgrade i fasade, već ljudi, Nišlije, jer lepota jednoga grada ogleda se u kolektivnom duhu i energiji njegovih stanovnika. Ljudi se u Nišu najsnažnije grle, najglasnije smeju i pošteno vole, kao malo gde u svetu. Ponesite papir i olovku jer niški humor se ne pamti, već zapisuje. jer je pun mudrosti i znanja koje nekada može da zatreba kroz život. Mnogo gradova ima reku ali nigde nisam videla da se ljudi tako druže i vole kao na niškom keju“

Kristina Vuletić, glumica

Dobro došli!

Predsednik Udruženja obolelih od reumatskih bolesti Srbije

Prim. dr Mirjana Lapčević

Predsednik Udruženja reumatologa Srbije

Prof. dr Jelena Vojinović

SADRŽAJ

METODE VIZUELIZACIJE - Interaktivna radionica

Radovan Milenković

MRI U DIJAGNOZI I PRAĆENJU SPONDILOARTROPATIJA.....	7
--	----------

PLUĆNA HIPERTENZIJA U REUMATSKIM BOLESTIMA - Interaktivna radionica

Gorica Ristić, Vladimir Žugić, Arsen Ristić

PLUĆNA HIPERTENZIJA U REUMATSKIM BOLESTIMA	9
---	----------

TRANZICIJA IZ DEČJEG U ODRASLO DOBA BOLESNIKA - Interaktivna radionica **17** |

Sonja Stojanović, Bojana Stamenković, Jovan Nedović, Jelena Vojinović

TRANZICIJA IZ DEČJEG U ODRASLO DOBA BOLESNIKA.....	17
---	-----------

GLIKOKORTIKOIDI U OSTEOARTRITISU-PRO ET CONTRA - Interaktivna radionica

Nemanja Damjanov

DA LI SU INTRAARTIKULARNI GLIKOKORTIKOIDI KORISNI ILI ŠTETNI U LEČENJU BOLESNIKA SA OSTEOARTRITISOM.....	21
---	-----------

SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS - Interaktivna radionica

Biljana Milić

TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI I POSTIZANJE REMISIJE	25
--	-----------

Ksenija Božić

DEFINISANJE REMISIJE BOLESTI U SISTEMSKOM ERITEMSKOM LUPUSU	27
--	-----------

PERIFERNI SPONDILOARTRITISI - Interaktivna radionica

Mirjana Zlatković Švenda, Tatjana Živanović Radnić, Slađana Živojinović

PERIFERNI SPONDILOARTRITISI-DIJAGNOSTIČKE I TERAPIJSKE DILEME	29
--	-----------

KRATKI SADRŽAJI ORIGINALNIH RADOVA

USMENA SAOPŠTENJA	37
--------------------------------	-----------

PRIKAZI SLUČAJA	53
------------------------------	-----------

POSTERI	59
----------------------	-----------

Dragan V. Mitrović, Zoran V. Andjeković

WEGENEROVA GRANULOMATOZA - Analiza 13 bolesnika	87
--	-----------

IZ PROGRAM UDRUŽENJA OBOLELIH OD REUMATSKIH BOLESTI (ORS)

Branka Šuštran, Vasa Šuštran

PROCENA RADNE SPOSOBNOSTI KOD OBOLELIH OD HRONIČNIH ARTRITISA .91

Slobodan Savić

UTICAJ TERAPIJE NA RADNU SPOSOBNOST I KVALITET ŽIVOTA.....93

Aleksandar Smiljković, Valentina Živković

NE ODLAŽI - VREME JE ZA RAD - Realizacija projekta Udruženja obolelih od reumatskih bolesti Republike Srbije.....94

Mirjana Lapčević, Živan Pavlović

EDUKACIJA ZA SAMOPOMOĆ I SAMOZAŠTITU OBOLELIH OD HRONIČNIH ARTRITISA (RADIONICA SAMOPOMOĆI).....96

Mirjana Lapčević, Nenad Nedić

DOPRINOS VEŽBANJA I PSIHOSOCIJALNE PODRŠKE USPEŠNOSTI LEČENJA HRONIČNIH ARTRITISA.....97

Mirjana Lapčević

KAKO UNAPREDITI KOMUNIKACIJU LEKAR BOLESNIK98

Jelica Mišić

UTICAJ TERAPIJE METOTREKSATOM NA KVALITET ŽIVOTA.....100

Marijana Kuslev

ZNAČAJ KLINIČKIH MERENJA U PROCENI FUNKCIONALNOG STATUSA I KVALITETA ŽIVOTA OBOLELIH OD HRONIČNIH ARTRITISA101

Mirjana Zlatković – Švenda

NOVINE U BIOLOŠKOJ TERAPIJI102

Jovan Nedović

PRAĆENJE BOLESNIKA SA HRONIČNIM ZAPALENJSKIM REUMATSKIM BOLESTIMA103

Miloš Cekić

PUT DO BIOLOŠKE TERAPIJE U NIŠKOJ BANJI.....104

Ivica Jeremić, Mirjana Lapčević, Biljana Arsin

ADMINISTRATIVNE TEŠKOĆE U PRIMENI BIOLOŠKIH LEKOVA105

METODE VIZUELIZACIJE

Interaktivna radionica

MRI U DIJAGNOZI I PRAĆENJU SPONDILOARTROPATIJA

Radovan Milenković

Institut za reumatologiju, Beograd

Magnetna rezonanca u reumatologiji zauzima vrlo bitno mesto, pre svega u ranoj dijagnostici i praćenju bolesti jer je u mogućnosti da ukaže na rane znake inflamacije, značajno pre pojave radiografskih promena na zglobovima, a za razliku od drugih dijagnostičkih metoda (RTG, CT i UZ) omogućava procenu kako mekih tkiva tako i koštane srži zahvaćene inflamatornim procesom. Takođe pruža i mogućnost sprovođenja semikvantitativne evaluacije inflamatornih lezija pomoću procene intenziteta postkontrastne opacifikacije.

Sekvence koje su najvažnije i nezaobilazne pri korišćenju magnetne rezonance u reumatologiji su T1w, koja daje odličan prikaz anatomskih struktura i STIR sekvenca koja, usled gašenja signala masti, jasno prikazuje, u vidu hiperintenziteta MR signala, znake edema koštane srži, ali i tenosinovitisa, entezitisa ili prisustva intraartikularnog izliva. Postkontrastne studije u T1wFS sekvenci su neophodne za prikaz sinovitisa koji se prikazuje intenzivnom postkontrastnom opacifikacijom. U evaluaciji snimaka za kliničara je neophodno da tačno prepozna sekvencu koju posmatra, a zone izmenjenog intenziteta signala treba paralelno posmatrati u različitim sekvencama da bi se procenila priroda patološke promene.

Kod spondiloartropatija uloga MR dijagnostike je posebno značajna u prikazu promena na aksijalnom skeletu. Magnetna rezonanca SI zglobova omogućava ranu dijagnostiku sakroilitisa, a u prikazu aktivne inflamacije može ukazati na osteitis, sinovitis, kapsulitis i entezitis. Kod hronične bolesti osim promena po tipu erozija, subhondralne skleroze i ankiloze, koje su vidljive i na klasičnim radiografijama, MR može prikazati i znake masne metaplazije. Na kičmenom stubu se MR pregledom prikazuju znaci spondilitisa, spondilodiscitisa, artritisa na fasetnim i kostovertebralnim zglobovima, entezitisa supraspinoznog i interspinoznih ligamena kao i ligamenta flava, masna degeneracija koštane srži kičmenih pršljenova, sindezmoziti i konačno ankiloza, u uznapredovalim stadijumima.

Edem koštane srži (T1w hipointenzan, STIR visok signal) je najvažniji pokazatelj aktivne inflamacije (sakroiliitis, spondilitis) ali u isto vreme i nespecifičan nalaz koji se viđa i u drugim stanjima (kontuzija, fraktura, neoplastični procesi, infekcije, postradijacione sekvele...) pa je neophodno proceniti ne samo njegovo prisustvo već i distribuciju promena kao i stanje okolnih tkiva.

Prikaz masne metaplazije, kao strukturne promene u sklopu sakroilitisa, takođe zahteva posebnu pažnju jer je koštana srž date regije svakako „masna“. Potrebno je pažljivo diferencirati periartikularne zone izraženog intenziteta signala masti (T1w i T2w hipersignal, STIR hipointenzan) koje ukazuju na metaplaziju od okolne koštane srži normalne strukture.

U praćenju toka i aktivnosti bolesti neophodno je direktno poređenje MR snimaka načinjenih u različitim vremenskim instancama i procenjivanje ne samo razlika u prostornoj raspoređenosti promena već i samog intenziteta signala svih pojedinačnih patološki izmenjenih zona da bi se utvrdilo da li je aktivnost bolesti promenjena i u kom smislu. Po pravilu, šire i intenzivnije zone

STIR hiperintenziteta će ukazivati na progresiju bolesti, dok će njihov izostanak sugerisati dobar terapijski odgovor.

Promene na aksijalnom skeletu su specifične ali se MR **dijagnostikom lako mogu prikazati** i promene na periferiji, kako na zglobovima tako i na okolnim mekim tkivima, entezama i tetivnim ovojnicama, na sličan način kao što je ranije opisano.

Uz pravilnu indikaciju, a u kombinaciji sa kliničkim i laboratorijskim podacima, dijagnostika magnetnom rezonancom može i treba da bude važan alat za svakog reumatologa u procesu dijagnostike i praćenja pacijenata obolelih od spondiloartropatija.

PLUĆNA HIPERTENZIJA U REUMATSKIM BOLESTIMA

Gorica Ristić¹, Vladimir Žugić², Arsen Ristić³

¹Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju Vojnomedicinske akademije i Medicinski fakultet Univerziteta odbrane, Beograd; ²Klinika za pulmologiju, Kliničkog centra Srbije i Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd; ³Klinika za kardiologiju Kliničkog centra Srbije i Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd

KRATAK SADRŽAJ: Plućna hipertenzija (PH) je klinički sindrom koji obuhvata različite bolesti koje uzrokuju povećan krvni pritisak u plućnoj arteriji i desnostranu srčanu slabost. Prema hemodinamskim i patofiziološkim karakteristikama PH je od strane Svetske zdravstvene organizacije (WHO - World Health Organization) klasifikovana u pet grupa. Grupa 1, nazvana plućna arterijska hipertenzija (PAH) je klinički progresivna bolest koja može da dovede do slabosti desnog srca i smrti. PAH može biti idiopatska, nasledna ili udružena sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva (SBVT), najčešće sa sistemskom sklerozom (SSc), zatim sistemskim eritemskim lupusom (SLE) i mešovotom bolešću vezivnog tkiva (MBVT). U SSc prevalenca varira između 8% i 12%, a oko 30% smrtnih ishoda u ovoj grupi bolesnika su posledica PAH. Iz velike internacionalne studije preseka – DETECT (Evidence-based Detection of Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic sclerosis) proistekao je algoritam za skrining pacijenata na prisustvo PAH koji se danas preporučuje za sve pacijente sa SSc. Specifična terapija PAH je usmerena na smanjenje pritiska u plućnoj cirkulaciji i može značajno da popravi simptome, poboljša kvalitet života i preživljavanje. Efekat lečenja je danas poboljšan i kombinacijama 2-3 PAH-specifičnih lekova. Međutim, prognoza PAH kod bolesnika sa SBVT je još uvek lošija u odnosu na bolesnike sa drugim formama PAH.

UVOD

Krvni pritisak u plućnoj cirkulaciji je normalno nizak i iznosi obično oko 1/5 sistemskog krvnog pritiska (20-25 mm Hg u sistoli i 5-10 mm Hg u dijastoli). Kada je pritisak u krvnim sudovima pluća povišen [srednji pritisak u plućnoj arteriji, mPAP (mean pulmonary arterial pressure) $\geq$ 25 mm Hg], govorimo o plućnoj hipertenziji (PH)(1). Prema zaključcima 6. Svetskog simpozijuma o plućnoj hipertenziji iz 2018. godine prag za dijagnozu PH je spušten na vrednosti preko 20 mm Hg (2) Na osnovu vrednosti mPAP, kapilarnog pritiska i stepena plućne vaskularne rezistencije, govorimo o prekapilarnoj PH, izolovanoj postkapilarnoj PH i kombinovanoj pre- i postkapilarnoj PH. Prema visini mPAP, plućna hipertenzija može da bude blaga (25-45 mm Hg), umerena (46-65 mm Hg) i teška (preko 65 mm Hg). Prema etiologiji, patološkim i patofiziološkim karakteristikama PH je od strane Svetske zdravstvene organizacije (WHO - World Health Organization) klasifikovana u pet grupa (Tabela 1). Iako su vrednosti plućnog pritiska u različitim kliničkim grupama slične, dijagnostički postupci, lečenje i prognoza su različiti. Prevalencija svih formi PH procenjuje se na 600 obolelih na milion stanovnika. U oko 80% slučajeva uslovljena je oboljenjima levog srca ili bolestima pluća (grupe 2 i 3 WHO). Prevalencija plućne arterijske hipertenzije (grupa 1 - PAH) u koju spada i PH u sistemskim bolestima vezivnog tkiva (SBVT) je do 50 obolelih na milion stanovnika (1).

U grupi 1 PH (PAH) bolest je u oko 50% slučajeva nepoznatog uzroka, a u oko 25% bolesnika je udružena sa SBVT. U okviru SBVT, prevalenca je najveća kod bolesnika sa sistemskom sklerozom (SSc) i na osnovu multicentričnih studija i meta analiza je procenjena na oko 10% (5). Sistemskom

sklerozom uslovljena PAH (SSc/PAH) čini oko 70% svih PAH povezanih sa SBVT u Americi i Evropi (6), dok PAH povezana sa drugim SBVT uključujući sistemski eritemski lupus (SLE), mešovitu bolest vezivnog tkiva (MBVT) i Sjegrenov sindrom (SSy) je češća u Aziji (7). Ova bolest ima lošu prognozu, koja zavisi od pritiska u desnoj komori i funkcionalnog statusa. Mortalitet kod nelečenih bolesnika veoma je visok (jednogodišnji 38%). Kod bolesnika sa SSc smrtni ishod zbog PAH je zabeležen kod 30% i SSC/PAH danas predstavlja vodeći uzrok mortaliteta uz plućnu fibrozu (8, 9).

Tabela 1. Klinička klasifikacija plućne hipertenzije (1-4)

1. Plućna arterijska hipertenzija - PAH - Idiopatska - Nasledna (mutacije BMPR2, ALK1, endoglin) - Indukovana lekovima ili toksinima (anoreksigeni, metamfetamin) - <i>Udružena sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva,</i> - Udružena sa infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV) - Udružena sa urođenim srčanim manama.
2. Plućna hipertenzija zbog bolesti levog srca - Sistolna disfunkcija - Dijastolna disfunkcija - Valvularna bolest
3. Plućna hipertenzija uzrokovana hroničnim oboljenjem pluća i/ili hipoksijom - Hronična opstruktivna bolest pluća - Intersticijalne bolesti pluća - Mešovita opstruktivna i restriktivna bolest pluća - Poremećaji disanja u spavanju - Poremećaji koji uzrokuju alveolarnu hipoventilaciju - Hronični boravak na velikim visinama
4. Hronična tromboembolijska plućna hipertenzija
5. Plućna hipertenzija u drugim oboljenjima - Hematološki poremećaji: mijeloproliferativne bolesti, bolest srpastih ćelija - Sistemska oboljenja: sarkoidoza, histiocitoza, vaskulitis - Metabolički poremećaji: Gošerova (Gaucher) bolest, glikogenoze

PATOFIZIOLOGIJA

U PAH patofiziološke promene uključuju inflamaciju, vazokonstrikciju, vaskularno remodelovanje i trombozu, što izaziva porast plućne vaskularne rezistencije. Dolazi do proliferacije endotelnih ćelija, ćelija glatke muskulature i fibroblasta. Na nivou adventicije je pojačana proizvodnja ekstracelularnog matriksa, uključujući kolagen, elastin i fibronektin. U svim formama PH postoji hipertofija medije i pleksiformne lezije, kao i dilatacija plućnih arterija. Pleksiformne lezije su karakteristične

za idiopatsku PAH i predstavljaju fokalnu proliferaciju endotela obloženu miofibroblastima, glatkim mišićnim ćelijama i vezivnim matriksom. Kod SSc/PAH dominira vaskularno remodelovanje kao posledica inflamacije i oštećenja endotela. Dolazi do hiperplazije endotela, hipertofije medije i zadebljanja adventicije. Sa druge strane kod SLE/PAH imamo 3 patofiziološka mehanizma: vaskularne promene nalik onim kod SSc/PAH, posledice tromboembolijske bolesti kada je udružena sa anti-fosfolipidnim sindromom ili posledica imuno-posredovane vaskulopatije usled vaskulitisa plućnih arterija (1, 9).

KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA

Najčešći simptomi u PH su zamor i dispneja u naporu. Bolesnik oseća ubrzan srčani rad, a retko može da ima i bol u grudima. Kod odmakle PH preovlađuju simptomi i znaci popuštanja desnog srca, kao što su edemi potkolenica, hepatomegalija, ascites i sinkope. Zavisno od težine bolesti, fizičkim pregledom se mogu uočiti naglašene jugularne vene, udvojen i akcentovan drugi srčani ton, šum trikuspidne regurgitacije, kao i galopski ritam (S3 ili S4). Mogu da budu prisutni i simptomi i znaci drugih oboljenja koja dovode do PH kao što su to SBVT.

Kod bolesnika sa PH se pri postavljanju dijagnoze na osnovu težine simptoma radi procena funkcionalne klase (Tabela 2). Od dijagnostičkih testova neophodan je elektrokardiogram (EKG), ultrazvučni pregled srca, rendgengrafija srca i pluća, i šestominutni test hodanja. Ergospirometrijski test je veoma koristan u verifikaciji dijagnoze PH, stratifikaciji rizika i proceni odgovora na terapiju u toku praćenja bolesnika. Međutim interpretacija nalaza može biti kompleksna tako da ova metoda nije dostupna u svim centrima u kojima se leči PH. Teleradiografija grudnog koša pokazuje prisustvo proširene pulmonalne arterije.

Tabela 2. Težina plućne hipertenzije prema klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije (1)

Klasa I	Bolesnici sa plućnom hipertenzijom, ali bez ograničenja u pogledu fizičke aktivnosti.
Klasa II	Blago ograničenje fizičke aktivnosti. Bez tegoba u miru. Uobičajena fizička aktivnost izaziva dispneju ili malaksalost, bol u grudima ili sinkope.
Klasa III	Značajno ograničenje fizičke aktivnosti. Bez tegoba u miru. Manje nego uobičajena fizička aktivnost izaziva dispneju ili malaksalost, bol u grudima ili sinkope.
Klasa IV	Dispneja ili malaksalost, bol u grudima ili sinkope prisutni pri najmanjem naporu, ali i u miru. Postoje znaci desnostranog srčanog popuštanja.

Ultrazvučnim pregledom se mogu odrediti veličina i funkcija leve i desne komore i srčanih zalistaka. Uvećanje desne komore, pretkomore i plućne arterije, kao i povećana brzina protoka krvi u mlazu trikuspidne regurgitacije, ukazuju na prisustvo PH. Kateterizacija desnog srca je zlatni standard za postavljanje dijagnoze. Kompjuterizovana tomografija (CT) grudnog koša (ili ventilaciono perfuzioni sken) mogu da pokažu prisustvo parenhimske bolesti pluća ili plućne embolije. Znaci teške fibroze pluća na CT pregledu visoke rezolucije mogu značiti postojanje PH u okviru veno-okluzivne bolesti koja ima posebno lošu prognozu. Dijagnostički algoritam takođe uključuje funkcijska ispitivanja pluća (spirometrija, difuzija gasova, telesna pletizmografija), gasne analize, genetske testove kod familijarnih formi i imunološke testove za sistemske bolesti vezivnog tkiva.

Od laboratorijskih analiza, neophodne su krvna slika, međunarodni normalizovani odnos (INR) kod bolesnika na oralnoj anti-koagulantnoj terapiji antagonistima vitamina K, urea, kreatinin, elektroliti, transaminaze, bilirubin, moždani natriuretični peptid (BNP) ili NT-proBNP, tireoidni stimulišući hormon (TSH), troponin, gvožđe i glikolizirani hemoglobin. Periodično određivanje BNP ili nt-pro BNP je veoma važno u stratifikaciji rizika i proceni odgovora na terapiju i radi se svakih 3-6 meseci, a dodatno u slučajevima kliničkog pogoršanja.

Kod visokog stepena sumnje na PH bolesnik se upućuje u specijalizovane centre u kojima se bolest potvrđuje ili odbacuje kateterizacijom srca uz obaveznu primenu Swan-Ganz katetera. Za vreme kateterizacije srca neophodno je određivanje vazoreaktivnosti (merenje pritiska u plućnoj arteriji i minutnog volumena pre i posle davanja test doze vazodilatatornih lekova, npr. azot-monoksida, epoprostenola ili adenozina). Test je pozitivan kada mPAP padne za više od 10 mm Hg ili apsolutna vrednost bude manja od 40 mm Hg, bez smanjenja minutnog volumena. Manje od 10% bolesnika sa PAH je vazoreaktivno. Ovi bolesnici se leče visokim dozama blokatora kalcijumskih kanala i imaju bolju prognozu od nereaktivnih (1, 10).

S obzirom da je SBVT/PAH najčešća kod bolesnika sa SSc, Evropsko udruženje kardiologa i pulmologa (ESC/ERS - European Society of Cardiology/European Respiratory Society) je dalo preporuku da sve bolesnike sa sklerodermom i one sa SBVT i skleroderma-sličnim karakteristikama treba uključiti u godišnji ehokardiografski skrining za upućivanje na kateterizaciju desnog srca, bez obzira na prisustvo kliničkih simptoma (1, 11). Iz velike multicentrične, internacionalne studije preseka – DETECT (Evidence-based Detection of Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic sclerosis) proistekao je algoritam za skrining pacijenata na prisustvo PAH koji se danas preporučuje za sve pacijente sa SSc (12). U studiji je bilo uključeno 466 pacijenata iz 62 centra iz severne Amerike, Evrope i Azije, sa povećanim rizikom za PAH (>3 godine od dijagnoze SSc sa difuzionim kapacitetom za ugljenmonoksid (DLCO) <60%) koji su bili podvrgnuti kateterizaciji desnog srca kada je nađena prevalenca PH od 19%. DETECT algoritam se sastoji iz dva koraka.

Prvi korak je ne-ehokardiografski i bazira se na analizi šest parametara (Slika 1 gore):

- a. testovi plućnih funkcija sa određivanjem odnosa forsiranog vitalnog kapaciteta i transfer faktora za ugljen monoksid (FVC/DLCO),
- b. prisustvo teleangiektazija,
- c. prisustvo anticentomernih antitela,
- d. vrednost urata u serumu,
- e. vrednost NT-Pro-BNP,
- f. prisustvo devijacije električne osovine u desno.

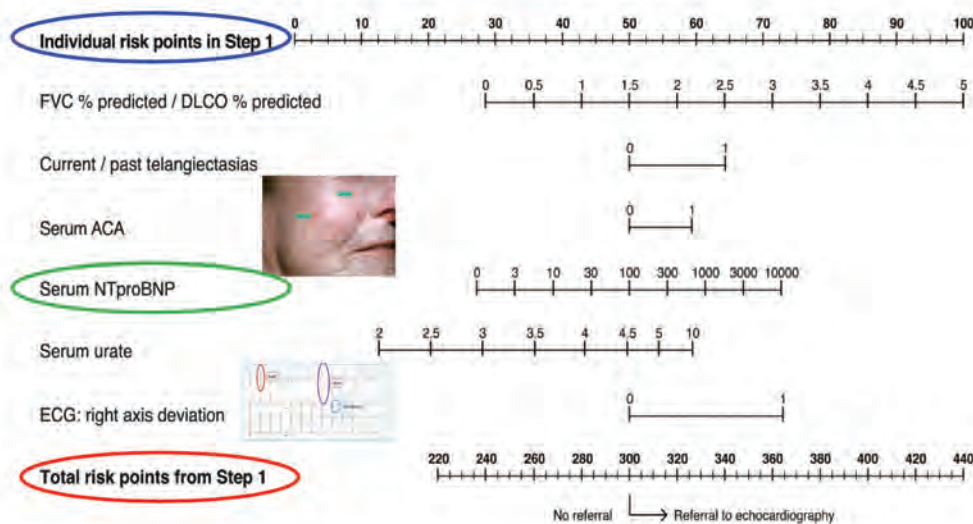
Drugi, ehokardiografski korak, čini određivanje dva parametra (Slika 1 dole):

- a) merenje brzine trukuspidalne regurgitacije (kontinuiranim Dopplerom)
- b) određivanje površine desne pretkomore.

Klasično, SSc/PAH se smatra kasnom manifestacijom SSc i češće se sreće u bolesnika sa ograničenom formom bolesti. Faktori rizika za razvoj SSc/PAH su starija životna dob, stepen zahvaćenosti kože, teška periferna vaskularna bolest, prisustvo fibroze pluća, gastro-ezofagealnog refluksa i disfagije.

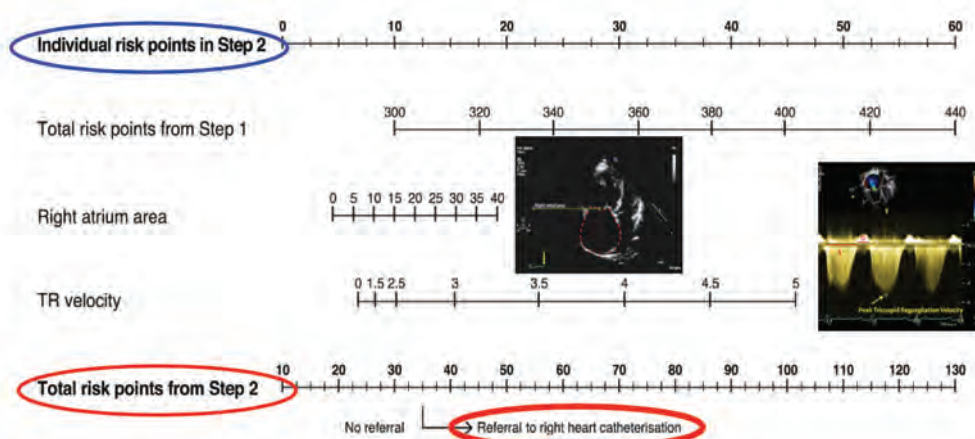
Nomogram za računanje verovatnoće postojanja plućne hipertenzije na osnovu algoritma DETECT studije

Korak 1 DETECT algoritma



UKOLIKO JE UKUPNI ZBIR POENA U 1. KORAKU ALGORITMA >300 BOLESNIK SE UPUĆUJE NA EHOKARDIOGRAFIJU.

Korak 2 DETECT algoritma



UKOLIKO JE UKUPNI ZBIR POENA U 2. KORAKU ALGORITMA >35 BOLESNIK SE UPUĆUJE NA KATETERIZACIJU SRCA!

Slika 1. DETECT algoritam za skrining plućne hipertenzije u bolesnika sa sistemskom sklerozom. Predefinisana senzitivnost je 97%, specifičnost 35% (12).

LEČENJE

Lečenje plućne arterijske hipertenzije (grupa 1 WHO) obuhvata suportivnu i specifičnu terapiju (Tabela 3), koja treba da se sprovodi u specijalizovanim centrima. Opšte mere podrazumevaju izbegavanje fizičkog napora, redovne vakcinacije, psihološku podršku, kao i izbegavanje trudnoće i opšte anestezije. Suportivna terapija uključuje upotrebu diuretika, primenu kiseonika, oralnu antikoagulantnu terapiju i korekciju anemije. Ne treba primenjivati inhibitore konvertujućeg enzima (ACEI), beta blokatore i ivabradin. Oralna antikoagulantna terapija je preporučena u svim populacijama bolesnika sa PAH sem kod bolesnika sa SSc kod kojih povećava mortalitet (13). Oksigenoterapija je potrebna ukoliko je saturacija arterijske krvi kiseonikom manja od 91% u miru ili pada u naporu.

Specifična terapija podrazumeva primenu jednog ili više lekova koji ciljano deluju na povišeni pritisak u plućnoj cirkulaciji (1, 14, 15). Kod bolesnika sa visokim rizikom (klasa IV) kao inicijalna terapija se preporučuje kombinacija intravenskih prostaciklinskih analoga (epoprosterenol). Kod najtežih bolesnika indikovana je transplantacija pluća. Atrijalna septostomija balonom može privremeno da stabilizuje bolesnika do transplantacije pluća.

Terapija plućne hipertenzije (grupe 2, 3, 4 i 5 WHO) usmerena je na lečenje osnovnog oboljenja. To podrazumeva optimalnu terapiju srčane slabosti, terapiju kiseonikom kod bolesnika sa respiratornom insuficijencijom, odgovarajuće lečenje hronične opstruktivne bolesti pluća i lečenje poremećaja disanja u snu ili hipoventilacionog sindroma gojaznih osoba (1, 14). Izuzetak su bolesnici sa bronhijalnom astmom ili hroničnim opstruktivnim bronhitisom koji imaju disproporcionalno težu prekapilarnu hipertenziju nego što se očekuje u ovoj bolesti (srednji pritisak u plućnoj arteriji iznad 35 mmHg) koji se takodje leče PAH-specifičnom terapijom (1).

PROGNOZA

Plućna hipertenzija ima lošu prognozu koja zavisi od etiologije, pritiska u desnoj komori i funkcionalne klase. Mortalitet kod nelečenih bolesnika je veoma visok (jednogodišnji 38%). Prognoza bolesnika sa SBVT je lošija od idiopatske PAH. Uz odgovarajuću terapiju jednogodišnji mortalitet iznosi 15%. Prema najnovijim podacima, petogodišnje preživljavnje kod PAH bolesnika posle transplantacije iznosi 50-75%, a desetogodišnje 45-66%, uz očuvan kvalitet života.

Tabela 3. Specifična terapija za lečenje plućne arterijske hipertenzije.

Grupe lekova	Indikacije
Blokatori kalcijumskih kanala	Samo za bolesnike sa pozitivnim testom vazoreaktivnosti koji se održava i kod kateterizacije ponovljene posle 3-6 meseci; daju se veoma visoke doze (nifedipin 120 do 240 mg/dan ili diltiazem 540 do 900 mg/dan u 3-4 dnevne doze)
Prostanoidi (epoprostenol, treprostinil, iloprost)	Bolesnici klase III, a epoprostenol i za bolesnike klase IV
Antagonisti receptora za endotelin-1 (bosentan, ambrisentan, macitentan)	Mono- ili kombinovana terapija za klase II I III
Inhibitori fosfodiesteraze-5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil)	Mono- ili kombinovana terapija za klase II I III
Stimulatori guanilat-ciklaze (sGC) (riociguat)	Mono- ili kombinovana terapija za klase II I III. Ne može se kombinovati sa inhibitorima fosfodiesteraze!
Agonisti IP receptora za prostaciklin (seleksipag, ralinepag)	Mono- ili kombinovana terapija za klase II I III

LITERATURA:

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2016;37(1):67-119.

2. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019 Jan 24;53(1). pii: 1801913.

3. Humbert M, Galiè N, McLaughlin VV, Rubin LJ, Simonneau G. An insider view on the World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Lancet Respir Med*. 2019 Jun;7(6):484-485.
4. Condon DF, Nickel NP, Anderson R, Mirza S, de Jesus Perez VA. The 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension: what's old is new. *F1000Res*. 2019 Jun 19;8. pii: F1000 Faculty Rev-888.
5. Avouac J, Airo P, Meune C, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol*. 2010;37:2290-2298.
6. McGoon MD, Miller DP. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *Eur Respir Rev*. 2012;21:8-18.
7. Shirai Y, Yasuoka H, Okano Y, Takeuchi T, Satoh T, Kuwana M. Clinical characteristics and survival of Japanese patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: a single-centre cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1846-1854.
8. Launay D, Montani D, Hassoun PM, et al. Clinical phenotypes and survival of pre-capillary pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *PLoS One*. 2018 May 15;13(5):e0197112.
9. Weatherald J, Boucly A, Launay D, et al. Haemodynamics and serial risk assessment in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2018 Oct 18;52(4). pii: 1800678.
10. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1023-30.
11. Aithala R, Alex AG, Danda D. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases: an update. *Int J Rheum Dis*. 2017 Jan;20(1):5-24.
12. Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, et al, DETECT study group: Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: The DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014;73(7):1340-9.
13. Khan MS, Usman MS, Siddiqi TJ, et al. Is Anticoagulation Beneficial in Pulmonary Arterial Hypertension? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018 Sep;11(9):e004757.
14. Taichman DB, Ornelas J, Chung L, et al. Pharmacologic Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2014;146(2):449-475.
15. Kato M, Atsumi T. Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases: A review focusing on distinctive clinical aspects. *Eur J Clin Invest*. 2018;48:e12876.

S U M M A R Y

PULMONARY HYPERTENSION (PH) IN RHEUMATIC DISEASE

Gorica Ristić¹, Vladimir Žugić², Arsen Ristić³

¹ Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju Vojnomedicinske akademije i Medicinski fakultet Univerziteta odbrane, Beograd; ² Klinika za pulmologiju, Kliničkog centra Srbije i Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; ³ Klinika za kardiologiju Kliničkog centra Srbije i Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Pulmonary hypertension (PH) is a clinical syndrome comprising multitude of various diseases causing increased blood pressure in pulmonary arteries and right-sided heart failure. PH is subdivided into five groups per the World Health Organization (WHO) classification, based largely on hemodynamic and pathophysiologic criteria. WHO Group 1 PH, termed pulmonary arterial hypertension (PAH), is a clinically progressive disease that can eventually lead to right heart failure and death. PAH can be idiopathic, heritable, or associated with connective tissue diseases, most commonly

systemic sclerosis (SSc), followed by mixed connective tissue disease (MCTD) and systemic lupus erythematosus (SLE). In SSc prevalence ranging between 8% and 12%, and around 30% of scleroderma-related deaths are due to PAH. The Evidence-based Detection of Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic sclerosis (DETECT) algorithm is recommended as a screening tool in SSc-PAH. Current PAH-specific therapies target 3 pathways (prostacyclin, endothelin-1 and nitric oxide) and significantly improve not only symptoms, quality of life and hemodynamics, but most importantly improve survival. The treatment effect is further improved with up-front combination strategies of 2-3 PAH-specific medications. However, prognosis of PAH in patients with systemic connective tissue diseases remains worse than for the other forms of PAH.

TRANZICIJA IZ DEČJEG U ODRASLO DOBA BOLESNIKA

Sonja Stojanović, Bojana Stamenković, Jovan Nedović, Jelena Vojinović

*Institut za lečenje i rehabilitaciju "Niška Banja", Klinika za dečje interne bolesti KC Niš
Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu*

UVOD

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) je heterogena grupa hroničnih inflamatornih artritisa sa početkom pre 16. godine života. Pedijatrijska zdravstvena služba ima kompleksan zadatak zbrinjavanja i lečenja ove najčešće hronične inflamatorne artropatije u dece. U saradnji sa roditeljima (starateljima), pedijatar planira i sprovodi dijagnostiku i lečenje JIA uzimajući u obzir specifičnosti razvojnog perioda obolelog.

Jedinstven, važan i vunerabilan period odrastanja svih, a naročito mladih obolelih od hroničnih bolesti, je period od rane adolescencije do mladosti (rana adolescencija: od 10-13. godine, srednja: od 14-16. godine, kasna: od 17-19. godine, mladost: od 20-24. godine). Karakterišu ga konsolidacija identiteta ličnosti, težnja za sticanjem potpune nezavisnosti od roditelja u donošenju odluka, uspostavljanje personalnih komunikacionih veština, podizanje nivoa odgovornosti, profesionalna orijentacija, planiranje porodice... Za ovako odgovorne aktivnosti mladoj osobi, a posebno obolelima od JIA, neophodna je kontinuirana, stručna medicinska i psihosocijalna podrška, sa ciljem da se osposobe da budu odgovorni za svoju budućnost i zdravlje.

Prema literaturnim podacima 37-60 % dece sa JIA ima aktivnu bolest i dalji razvoj funkcijske nesposobnosti i posle 18-te godine tj. u odraslom dobu (1). Većina njih zahteva dugotrajnu imunosupresivnu terapiju koja se nastavlja u ustanovama za odrasle. Pored toga osnovno oboljenje ili njegovo lečenje, može dovesti do oštećenja kardio-vaskularnog, lokomotornog sistema, plodnosti, zbog čega posebno treba obratiti pažnju na očuvanje njihovog opšteg a posebno reproduktivnog zdravlja.

TRANZICIJA – OPŠTI PRINCIPI I PREPORUKE

Da bi se obezbedilo optimalno funkcionisanje mladih sa JIA i u zreloj - odraslom dobu, neophodno im je obezbediti kontinuiranu razvojno prilagođenu negu i lečenje. Proces tranzicije nam to omogućava i predstavlja plansko prebacivanje adolescenata i mladih sa hroničnim bolestima iz ustanova pedijatrijske zdravstvene zaštite u zdravstvene ustanove za odrasle.

Iako je Američka Akademija za Pedijatriju (AAP) još 2002. god usvojila je preporuke za uspešnu tranziciju, literaturni podaci ukazuju da oko polovina bolesnika sa JIA nema uspešan prelazak u zdravstveni sistem za odrasle (2). U ovim preporukama traži se da svi lekari koji pružaju zdravstvene usluge i leče adolescente i mlade koji boluju od hroničnih bolesti moraju da u potpunosti razumeju razloge i značaj uspešnog sprovođenja procesa zdravstvene tranzicije ovih pacijenata, da imaju znanje i veštine da sprovode i pospešuju proces tranzicije i da poznaju organizaciju i indikacije za sprovođenje procesa tranzicije. AAP je planirala da ove preporuke u potpunosti budu sprovedene do 2010. god ali nažalost to nije slučaj. U svakodnevnoj praksi postoje značajni nedostaci u realizaciji tranzicionog lečenja. Pre svih, svakako je nedovoljna spremnost reumatologa koji leči odrasle da prihvati mladog obolelog sa JIA (nedovoljno razumevanje, neuvažavanje potreba mladog bolesnika...), potom organizaciona ograničenja (nedostupnost reumatologa, problem sa prenosom medicinske dokumentacije...), nespremnost mladog bolesnika za transfer (nepoznavanje anamnestičkih podataka, nepoznavanje medikamenata koje koriste, nespremnost za donošenje konačnih odluka, nesnalaženje sa zdravstvenim osiguranjem...).

Pored toga još uvek nema dovoljno podataka o uticaju uspesnog tranzicionog programa na konačni ishod bolesti i ekonomsku isplativost tranzicione politike (3).

Tranzicionu politiku treba prilagoditi nacionalnim zdravstvenim sistemima, dakle nema jedinstvenog modela prelaska bolesnika sa JIA u sistem za odrasle. Mogući modeli tranzicije su: direktan prelaz mladog bolesnika u zdravstvenu ustanovu za odrasle ili njegovo postepeno uključivanje kroz brojne aktivnosti tranzicionog tima. Važeće preporuke EULAR-a i PReS-a iz 2017.godine (4) predlažu formiranje multidisciplinarnih timova, sastavljenih od edukovanih zdravstvenih radnika (pedijatra, reumatologa za odrasle, lekara primarne zdravstvene zaštite i drugih specijalnosti medicinskih sestara, fizioterapeuta) i drugih profesija (psiholozi, okupacioni terapeuti, socijalni radnici) koji će pružiti visokokvalitetnu koordinisanu negu mladim sa JIA u vreme tranzicije, kroz partnerski odnos sa bolesnikom i članovima njegove porodice. Poželjno je postojanje koordinatora ovog tima, koji će biti spona pedijatrijske i zdravstvene službe za odrasle. Ovakav multidisciplinarni pristup podrazumeva svakodnevnu procenu aktivnosti bolesti i uvažavanje individualnih potreba obolelog.

Pre, u toku i posle procesa tranzicije neophodan je direktan kontakt između ključnih učesnika prelaznog perioda lečenja (pedijatra, reumatologa za odrasle, obolelog i njegove porodice), bilo na zajedničkim vizitama ili u formi pismenog obraćanja. Poželjno je da svaku fazu tranzicionog procesa prati odgovarajuća dokumentacija, pri čemu kopije pisanih dokumenata treba da budu dostupne i mladoj osobi sa JIA i njenoj porodici.

Tranzicioni proces treba započeti što je pre moguće (od 11-14.godine), kako bi se omogućio razvoj veština neophodnih za samozbrinjavanje, edukaciju i profesionalno napredovanje. Ran početak tranzicije mnogo je uspešniji od početka tranzicije u 17-toj godini. Pa ipak, 43% pedijatrijskih reumatologa inicira tranziciju od 15–17 godine života, više od 50% pedijatrijskih reumatologa nastavlja da viđa ove bolesnike i posle 18-te godine života, preko 80% leči ove bolesnike i posle 19-te godine, 37% planira transfer od 19–20 godine (5). Planiranje vremena prelaska u ustanovu za odrasle podrazumeva uz starost i procenu aktivnosti bolesti – preporuka je započeti tranziciju u vreme kada je bolest stabilna, dobro kontrolisana. Međutim, činjenica je da pacijenti sa dobro kontrolisanom bolešću u vreme punoletstva najčešće potpuno prestaju dalje kontakte i lečenje zbog čega imaju lošiji ishod bolesti (6). Zbog toga je neophodna adekvatna edukacija obolelih o mogućim pogoršanjima bolesti u odraslom dobu, kao i procena spremnosti mladog obolelog za prelazak u zdravstvene sisteme za odrasle (analizom upitnika koje popunjava bolesnik sa JIA: Self Care Assesment, Transition Readiness Assesment Questionare...) (7).

Aktuelne EULAR/PReS preporuke iz 2017.god. treba da definišu minimalne standarde ispod kojih bi nega mladih sa JIA bila neprihvatljiva (tabela 1).

Tabela 1. EULAR/PReS preporuke za zdravstvenu tranziciju adolescenata i mladih obolelih od reumatskih bolesti

EULAR/PReS preporuke za zdravstvenu tranziciju adolescenata i mladih obolelih od reumatskih bolesti	
1	Adolescentima sa reumatskim bolestima treba obezbediti visoko kvalitetno tranziciono lečenje, prilagođeno individualnim potrebama mladog bolesnika a kroz partnerski odnos zdravstvenih radnika, obolelog i članova njegove porodice.
2	Program tranzicije treba započeti što ranije (u ranoj adolescenciji 11-14.god.) ili neposredno nakon postavljanja dijagnoze.
3	Neophodna je direktna komunikacija između ključnih učesnika tranzicije (mladog bolesnika, roditelja/staratelja, člana pedijatrijskog tima i tima za lečenje odraslih). Pre i posle procesa tranzicije neophodna je direktna komunikacija pedijatra i reumatologa koji leči odrasle.

4	Program tranzicije treba planirati i sprovoditi individualno zajedno sa obolelim i njegovom porodicom i o postupcima tranzicije treba voditi urednu dokumentaciju.
5	Sva reumatološka udruženja i službe moraju da imaju pisana uputstva o postupanju u okviru programa zdravstvene tranzicije
6	Neophodno je propisati ko su članovi multi-disciplinarnog tima koji učestvuju u procesu zdravstvene tranzicije i koja je njihova tačna uloga i zadaci. Za svaki tim neophodno je imenovati koordinatora.
7	Program tranzicije mora biti razumljiv za mlade ljude i fokusiran na sve aspekte njihovih potreba (školoavanje, zapošljavanje, seksualno sazrevanje, trudnoća i sl.)
8	Neophodno je da postoji medicinski dokument o započetom i sprovedenom procesu zdravstvene tranzicije
9	Članovi multidisciplinarnog tima moraju biti sertifikovani da raspolažu znanjem i veštinama u oblasti pedijatrijske i adultne reumatologije
10	Neophodno je da zdravstveni sistem svake države obezbedi sredstva i omogući organizaciju zdravstvenog programa tranzicije
11	Potrebno je formirati elektronski registar obolelih i platformu preko koje će se pacijenti redovno edukovati i obaveštavati
12	Potrebno je unaprediti i usavršavati metode za praćenje ishoda bolesti dece, adolescenata i mladih osoba od reumatskih bolesti

PROBLEMI PRAĆENJA I TERAPIJSKE DILEME

Postavlja se pitanje da li je JIA poseban klinički entitet potpuno nezavistan od reumatoidnog (RA), psorijaznog artritisa (PsA), ankilozirajućeg spondilitisa (AS) u odraslih ili su RA, AS i PsA bolesti odraslih sa ranim početkom i da li je opravdano menjati dijagnozu bolesti kada bolesnici sa JIA napune 18.godina? JIA obuhvata niz različitih fenotipova. Prema ILAR klasifikaciji ova heterogena grupa deli se na poliartrikularni (RF pozitivan i RF negativan) JIA, oligoartrikularni, prošireni oligoartrikularni, psorijazni JIA, sa entezitisom udružen JIA, sistemski oblik JIA. Treba napomenuti da sam JIA menja podtip kroz vreme. Prema rezultatima iz literature kod 35% bolesnika zabeležena je promena podtipa nakon 5 godina praćenja, od toga 29% monoartrikularnih i oligoartrikularnih JIA promenilo je tok u poliartrikularni (8). Nakon prelaska u sistem lečenja za odrasle postoji trend promene dijagnoze JIA u dijagnozu koja odgovara adultnoj patologiji. Poliartrikularni JIA se najčešće poistovećuje sa RA, psorijazni JIA sa psorijaznim artritisom odraslih, sa entezitisom udruženi JIA sa AS i nediferentovanim spondiloartropatijama, sistemski sa Stilovom bolešću odraslih. Ipak, značajan broj bolesnika, posebno onih sa oligoartrikularnim JIA ne ispunjava klasifikacione kriterijume za neku od definisanih inflamatornih artropatija odraslih.

Analiza nekoliko velikih registara obolelih od hroničnih zapaljenskih artritisa u Evropi pokazala je da se u visokom procentu JIA ne zadržava kao dijagnoza i u odraslom dobu već da reumatolozi pokušavaju da reklasifikuju ove bolesnike isključivo u skladu sa kriterijumima za RA, AS ili PsA odraslih. Analizom British Society for Rheumatology Biologics Register Rheumatoid Arthritis (BSRBR-RA) utvrđeno je da od 495 obolelih koji su imali pojavu prvih tegoba pre 16-te godine taj podatak je mogao da se dobije iz zvanične medicinske dokumentacije samo kod 225 bolesnika. U ovoj grupi pacijenata samo je 22% zadržalo dijagnozu JIA dok je ostalim bolesnicima dijagnoza bila promenjena: u RA u 57% slučajeva, AS u 10% i PsA u 7% slučajeva. Interesantno je da je analiza terapijskog delovanja bioloških lekova pokazala značajno manju terapijsku efikasnost kada je izbor biološkog leka vršen u skladu s adultnom dijagnozom bolesti a ne podtipom JIA. Nakon prelaska i

promene dijagnoze više od plovine bolesnika sa JIA (51%) prekinulo je primarno ordiniranu biološku terapiju, nije bilo bolesnika sa registrovanom remisijom, dok je verovatnoća opstanka na prvom biološkom leku bila 78% u prvoj i 42% u petoj godini praćenja, sa srednjim vremenom opstanka na leku 3,3 godine. Prekid terapije biološkim lekom zbog neefikasnosti zabeležen je u 39% bolesnika, a zbog neželjenih efekata u 33% (9).

Odrasli pacijenti sa poliartikularnim JIA u odnosu na one sa RA su različita populacija, što pokazuje nedostatak usaglasenosti poliartikularnog JIA saACR/EULAR 2010 klasifikacionim kriterijumima (samo 46,7% poliartikularnih JIA ispunjava ove klasifikacione kriterijume). Upotrebu lekova kod odraslih sa poliartikularnim JIA karakteriše povećana upotreba TNF inhibitora (posebno Etanercepta) iduži opstanak na leku. Sugerisano je da RF i ACPA negativnost ne treba da budu razlog prekida terapije TNF inhibitorima u trenutku kad mladi sa JIA prelaze u zdravstvene sisteme za odrasle (10). Što se tiče komparacije AS u dečjem i odraslom dobu došlo se do zaključka da mladi sa AS 2 do 3 puta češće dožive prednji uveitis i da dominantno imaju periferni artritis.

Prema tome JIA je poseban klinički entitet, često, potpuno nezavistan od RA, PsA i AS u odraslih. Zato nije opravdano menjati dijagnozu bolesti kada JIA bolesnici napune 18 godina već uz JIA samo dodati dijagnozu adultne forme bolesti (RA, AS, PsA) a zbog razlikovanja prirodnog toka bolesti, primene specifičnih mera ishoda bolesti i ostvarivanja prava na lečenje biološkim lekovima.

Poseban problem predstavljaju različiti upitnici i indeksi procene aktivnosti JIA (The Juvenile Arthritis Disease Activity Score: JADAS 71,1027,10) u odnosu na opšte prihvaćene indekse procene aktivnosti bolesti u odraslih (DAS 28SE, CDAI, cDAPSA...).

Uspešna tranzicija zajednička je odgovornost pedijatrijske i reumatološke službe za odrasle, ali i čitave medicinske i šire društvene zajednice. Mladim ljudima, posebno onima koji boluju od hroničnih bolesti, dugujemo maksimalnu podršku kako bi ostvarili svoje ambicije i planove.

LITERATURA

1. Bertilsson L, Andersson-Gäre B, Fasth A, et al. Disease course, outcome, and predictors of outcome in a population-based juvenile chronic arthritis cohort followed for 17 years. *J Rheumatol.* 2013;40:715–724.
2. Hazel E, Zhang X, Duffy CM, et al. High rates of unsuccessful transfer to adult care among young adults with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2010;8:2.
3. Hilderson D, Westhovens R, Wouters C, et al. Rationale, design and baseline data of a mixed methods study examining the clinical impact of a brief transition programme for young people with juvenile idiopathic arthritis: the DON'T RETARD project. *Rheumatology* 2016; 55:133-142;
4. Foster HE, Minden K, Clemente D, et al. *Ann Rheum Dis* 2017;76:639–646.
5. Hazel E, Zhang X, Duffy CM, et al. High rates of unsuccessful transfer to adult care among young adults with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2010;8:2.
6. Hersh A, von Scheven E, Yelin E. Adult outcomes of childhood-onset rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:290–5.
7. Clemente D, León L, Foster H, et al. Systematic review and critical appraisal of transitional care programmes in rheumatology. *Semin Arthritis Rheum* Published Online First: 9 Jun 2016. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.06.003
8. Bertilsson L, Andersson-Gäre B, Fasth A. Disease course, outcome, and predictors of outcome in a population-based juvenile chronic arthritis cohort followed for 17 years *J Rheumatol.* 2013 May;40(5):715-24.
9. Nordal E, Zak M, Aalato K et al. Ongoing Disease Activity and Changing Categories in a Long-Term Nordic Cohort Study of Juvenile Idiopathic Arthritis; *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 63, No. 9, 2011, pp 2809–2818.
10. Feger MD, Longson N, Dodanwala H et al. Comparison of Adults With Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis to Adults With Rheumatoid Arthritis; *J Clin Rheumatol* 2019;25: 163–170.

DA LI SU INTRA ARTIKULARNI GLIKOKORTIKOIDI KORISNI ILI ŠTETNI U LEČENJU BOLESNIKA SA OSTEOARTRITISOM

Nemanja Damjanov

Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za reumatologiju, Beograd, Srbija

KRATAK SADRŽAJ: Osteoartritis (OA) je najčešća hronična bolest zglobova. Sa povećanjem broja starijih ljudi, OA postaje jedan od najvažnijih zdravstvenih problema. OA je udružen sa slabljenjem sposobnosti za kretanje i rad i u najužem je krugu bolesti koje su povezane sa prosečno 25 godina života izgubljene sposobnosti (1).

Hronični sinovitis je deo patogeneze OA, u kome pro-inflamatorni citokini doprinose razgradnji hrskavice i zapaljenju sinovije (2). Intra-artikularni glikokortikoidi se koriste u lečenju OA sa idejom da smanje zapaljenje i oštećenje hrskavice (3). Međutim, poznato je da glikokortikoidi deluju anti-anabolički na zdravu hrskavicu (4). Koristeći radiografiju za procenu oštećenja hrskavice, jedno dvogodišnje kliničko ispitivanje je pokazalo da nije bilo neželjenih pojava tokom upotrebe glikokortikoida (5). Neka druga ispitivanja su ukazala da je intra-artikularno davanje glikokortikoida bilo udruženo sa lošijim ispodom OA (6). Na osnovu ovih istraživanja se postavilo pitanje da li glikokortikoidi doprinose oštećenju hrskavice i kosti u OA. Dvogodišnje, randomizovano, placebo kontrolisano dvostruko slepo ispitivanje intraartikularne primene triamcinolona u odnosu na fiziološki rastvor NaCl u simptomatskom OA kolena, sa godišnjim merenjem zapremine hrskavice magnetnom rezonancijom kod 140 bolesnika, pokazalo je da je primena trimacinolona bila povezan sa značajno većim smanjenjem zapremine hrskavice u odnosu na primenu fiziološkog rastvora (7). Uz to, nije bilo značajne razlike u stepenu bola u kolenu između dve ispitivane grupe bolesnika. Autori su zaključili da njihovi nalazi ukazuju da je neopravdana primena intra-artikularnih glikokortikoida u lečenju bolesnika sa simptomatskim OA kolena.

Uz glikokortikoide, nekoliko drugih načina intra-artikularnog lečenja se koristi u OA. Hialuronska kiselina se intra-artikularno koristi u lečenju OA godinama, ali meta-analiza iz 2012 je zaključila da nije dokazan klinički značajno dejstvo ovog leka na bol ili funkciju (8). Lečenje ćelijama (autologe implantacije hondrocita) je skupo i dodatna ispitivanja su potrebna da bi se procenila uspešnost ovakvog lečenja. Autologi kondicionirani serum (ACS) je primer drugačijeg intra-artikularnog lečenja OA. ACS se dobija kada se inkubira 40ml venske krvi tokom 6 sati u specijalnim šricevima koji sadrže staklene kuglice. Kada je krv u dodiru sa ovim kuglicama, leukociti proizvode povećane količine anti-inflamatornih citokina kao što je IL-1Ra (9). Nakon inkubacije, izdvoji se serum i ubrizga se u oboleli zglob, najčešće u seriji od 3-6 intraartikularnih injekcija (9). Postoje dva randomizovana, kontrolisana ispitivanja primene ACSa u lečenju OA kolena. U oba ispitivanja su bolesnici ocenili da je postojala značajno poboljšanje njihovog stanja vezano za simptome i znake OA (10, 11).

Potrebno je da testiramo nove načine lečenja da bi smo zadovoljili potrebe bolesnika sa OA.

LITERATURA:

1. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2163–96.

2. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(1):16-21.
3. Jüni P, Hari R, Rutjes AWS, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD005328.
4. Hartmann K, Koenen M, Schauer S, et al. Molecular actions of glucocorticoids in cartilage and bone during health, disease, and steroid therapy. *Physiol Rev*. 2016;96(2):409-447.
5. Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, et al. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(2):370-377.
6. Haddad IK. Temporomandibular joint osteoarthrosis: histopathological study of the effects of intra-articular injection of triamcinolone acetone. *Saudi Med J*. 2000;21(7):675-679.
7. Timothy E. McAlindon, DM, MPH; Michael P. LaValley, PhD; William F. Harvey, MD; Lori Lyn Price, MAS; Jeffrey B. Driban, PhD; Ming Zhang, PhD; Robert J. Ward, MD Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial, *JAMA* May 16, 2017 Volume 317, Number 19, 1967 – 1975.
8. Rutjes AW, Juni P, da Costa BR, Trelle S, Nuesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157: 180–91.
9. Wehling P, Moser C, Frisbie D, McIlwraith CW, Kawcak CE, Krauspe R, et al. Autologous conditioned serum in the treatment of orthopedic diseases. *BioDrugs*. 2007;21(5):323–32. pmid:17896838 doi: 10.2165/00063030-200721050-00004
10. Baltzer A, Moser C, Jansen S, Krauspe R. Autologous conditioned serum (Orthokine) is an effective treatment for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(2):152–60. doi: 10.1016/j.joca.2008.06.014. pmid:18674932
11. Yang KA, Raijmakers N, Van Arkel E, Caron J, Rijk P, Willems W, et al. Autologous interleukin-1 receptor antagonist improves function and symptoms in osteoarthritis when compared to placebo in a prospective randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(4):498–505. pmid:17825587 doi: 10.1016/j.joca.2007.07.008

S U M M A R Y

DO INTRAARTICULAR STEROIDS HELP OR HARM IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS

Nemanja Damjanov

University of Belgrade School of Medicine, Institute of Rheumatology, Belgrade, Serbia

Abstract: Osteoarthritis (OA) is the most common chronic joint disorder. As the population ages, Osteoarthritis (OA) is considered to be one of the major health problems in the near future, most rapidly rising condition associated with disability and among the top 25 of years lived with disability (YLD) causes (1).

Chronic synovitis is part of the pathogenesis of OA, with active pro-inflammatory cytokines contributing to the cartilage degradation and synovial inflammation (2). The intra-articular glucocorticoids have

been used for the treatment of OA with the idea of reducing the level of inflammation and rate of cartilage loss (3). However, it is known that glucocorticoids have anti-anabolic effects on healthy cartilage (4). Using radiography to evaluate OA progression, one two-year clinical study showed no adverse effects associated with intra-articular use of glucocorticoids (5). Some other trials however, suggested that use of intra-articular glucocorticoids was associated with adverse joint outcomes in patients with OA (6). These data have raised questions about glucocorticoids as contributors to the damage of cartilage and bone in OA. Two-year, randomized, placebo-controlled, double-blind trial of intra-articular triamcinolone vs saline for symptomatic knee OA, with annual knee magnetic resonance imaging for quantitative evaluation of cartilage volume in 140 patients, showed that intra-articular triamcinolone resulted in significantly greater cartilage volume loss than did saline (7). Moreover, there was no significant knee pain difference between two treatment groups. Authors concluded that these findings do not support intra-articular glucocorticoids treatment for patients with symptomatic knee osteoarthritis.

Apart from intra-articular glucocorticoids, several other intra-articular treatment modalities have been widely used in OA. Hyaluronic acid has been administered via intra-articular injections for years, but 2012 meta-analysis concluded that no clinically relevant benefit was proven in terms of pain or function (8). Cell-based therapies (autologous chondrocyte implantation) are expensive and further studies are needed to test the potential of this treatment. Autologous conditioned serum (ACS) as an example is an alternative intra-articular therapy for the treatment of OA. ACS is derived from autologous blood by incubating 40ml of venous blood for six hours in a specially designed syringe containing glass beads. Exposure of blood to the beads induces peripheral blood leukocytes to produce increased amounts of anti-inflammatory cytokines such as IL-1Ra (9). The post-incubation serum is recovered and delivered to affected joints, usually in a series of 3–6 intra-articular injections (9). There have been two randomized, controlled trials (RCTs) of ACS in patients with OA of the knee and in both studies patients reported improvements in the clinical signs and symptoms of OA (10, 11).

New treatment options are needed to be further tested to meet the growing needs in management of OA.

LITERATURE:

1. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2163–96.
2. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(1):16-21.
3. Jüni P, Hari R, Rutjes AWS, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD005328.
4. Hartmann K, Koenen M, Schauer S, et al. Molecular actions of glucocorticoids in cartilage and bone during health, disease, and steroid therapy. *Physiol Rev*. 2016;96(2):409-447.
5. Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, et al. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(2):370-377.
6. Haddad IK. Temporomandibular joint osteoarthrosis: histopathological study of the effects of intra-articular injection of triamcinolone acetate. *Saudi Med J*. 2000;21(7):675-679.

7. Timothy E. McAlindon, DM, MPH; Michael P. LaValley, PhD; William F. Harvey, MD; Lori Lyn Price, MAS; Jeffrey B. Driban, PhD; Ming Zhang, PhD; Robert J. Ward, MD Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial, JAMA May 16, 2017 Volume 317, Number 19, 1967 – 1975.
8. Rutjes AW, Juni P, da Costa BR, Trelle S, Nuesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157: 180–91.
9. Wehling P, Moser C, Frisbie D, McIlwraith CW, Kawcak CE, Krauspe R, et al. Autologous conditioned serum in the treatment of orthopedic diseases. *BioDrugs*. 2007;21(5):323–32. pmid:17896838 doi: 10.2165/00063030-200721050-00004
10. Baltzer A, Moser C, Jansen S, Krauspe R. Autologous conditioned serum (Orthokine) is an effective treatment for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(2):152–60. doi: 10.1016/j.joca.2008.06.014. pmid:18674932
11. Yang KA, Raijmakers N, Van Arkel E, Caron J, Rijk P, Willems W, et al. Autologous interleukin-1 receptor antagonist improves function and symptoms in osteoarthritis when compared to placebo in a prospective randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(4):498–505. pmid:17825587 doi: 10.1016/j.joca.2007.07.008

SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS

Moderator: Doc. dr Vera Milić

TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI I POSTIZANJE REMISIJE

Doc. dr Biljana Milić

*Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju, KC Vojvodine,
Medicinski fakultet Novi Sad*

Sistemska eritemski lupus (SLE) je oboljenje nepredvidivog toka i prognoze. Zbog toga je lečenje ove bolesti izazov za svakog kliničara, a terapija je usmerena ka postizanju remisije ili niske aktivnosti bolesti kao i prevenciji relapsa. Evropsko udruženje reumatologa (EULAR) je 2008. godine prvi put objavilo opšte preporuke za lečenje SLE-a, nakon čega su usledile specifične preporuke za praćenje i lečenje neuropsihijatrijske i renalne manifestacije ove bolesti, kao SLE-a u trudnoći. U martu 2019. godine objavljena je nova verzija ovih preporuka zasnovana na nedavnim kliničkim studijama o postojećim terapijskim modalitetima i odobravanju novih (bioloških) lekova za ovu bolest. U novim preporukama se jasno definišu ciljevi lečenja, pojam kompletne remisije i relapsa bolesti. Takođe, naglašava se potreba za obaveznom procenom svakog SLE bolesnika u pravcu komorbiditeta (antifosfolipidni sindrom, rizik od infekcija i kardiovaskularnih bolesti) i sprovođenja adekvatnih preventivnih mera.

Opšti princip EULAR-ovih preporuka u lečenju organ i/ili život pretećeg SLE-a podrazumeva inicijalnu terapiju visokim dozama imunosupresivnih lekova u cilju postizanja kontrole aktivnosti bolesti, nakon čega sledi duži period manje intenzivne terapije koja ima za cilj održavanje povoljnog terapijskog odgovora i prevenciju relapsa. U slučaju pojave relapsa preporučuje se intenziviranje postojeće terapije (glikokortikoida i imunomodulatornih lekova), odnosno zamena ili dodavanje novih lekova.

LEKOVI KOJI SE PREPORUČUJU ZA LEČENJE SLE-A

Hydroxychloroquine (HCQ) je lek izbora za svakog bolesnika sa SLE-om, ukoliko naravno ne postoje kontraindikacije za njegovu primenu. Kako bi se smanjila mogućnost toksičnog efekta leka na retinu (retinopatija) dnevna doza ne bi trebala da bude veća od 5 mg/kgTM. Oftalmološku kontrolu bi trebalo sprovoditi na početku lečenja, nakon 5 godina terapije, a potom svake godine.

Glikokortikoidi (GC) su veoma efikasni i neophodni u aktivnoj bolesti, ali je cilj da se na duže staze doza ovih lekova smanji ($\leq 7,5$ mg prednizon ekvivalenta) ili čak i potpuno ukine. Ovo je moguće na dva načina: 1) primena pulsne doze intravenskog methylprednizolon-a (MP) sa prelaskom na niže startne doze i brzo smanjivanje oralnog GC i 2) rano uključivanje imunosupresivnog leka kao bi se time omogućilo smanjivanje i eventualno isključivanje GC. Visoke doze parenteralnog MP (obično 250-1000mg/dan tokom 3 dana) se daju u akutnim, stanjima zahvatanja organa (renalni, neuropsihijatrijski lupus), a nakon isključenja mogućnosti postojanja infekcije.

Imunosupresivne lekove (IS) treba uključiti u terapiju kod onih bolesnika koji ne reaguju na HCQ (sam ili u kombinaciji sa GC) ili kod onih kod kojih nije moguće smanjiti dozu GC preporučenu za hroničnu primenu. Izbor IS zavisi od kliničke manifestacije bolesti, starosti bolesnika, generativnog perioda, bezbednosnog profila i cene. Metotreksat (MTX) i azatioprin (AZA) su lekovi izbora. Miko-fenolat-mofetil (MMF) je takođe potentan IS, ali je njegova primena donekle ograničena zbog visokog

teratogenog potencijala i više cene u odnosu na predhodna dva IS. Ciklofosfamid (CYC) je rezervisan za ozbiljne, organske manifestacije bolesti (naročito bubrežnu, neuropsihijatrijsku, kardiopulmonalnu), ili kao poslednja alternativa za refrakterne slučajeve SLE-a bez zahvatanja bitnih organa. Posebno voditi računa o primeni leka kod osoba u fertilnom periodu zbog gonadotoksičnog efekta.

Biološki lekovi koji se preporučuju za primenu u SLE-u su belimumab i rituximab (monoklonska At koja su usmerena ka B-ćelijama). Belimumab treba razmotriti kod bolesnika sa ne-renalnom manifestacijom bolesti koji ne reaguju na inicijalnu terapiju (HCQ, GC sa ili bez IS) ili onih kod kojih se ne može smanjiti doza GC (maksimum 7,5 mg/kgTM). Zbog negativnih rezultata randomizovanih kontrolisanih studija rituximab (RTX) se trenutno preporučuje samo kod bolesnika sa ozbiljnim renalnim ili ekstrarenalnim manifestacijama bolesti koji su refrakterni na IS lekove i/ili belimumab, ili kod bolesnika kod kojih postoji kontraindikacija za primenu ovih lekova. Generalno, RTX se uvodi u terapiju SLE-a tek nakon neuspeha više od jednog IS leka.

SPECIFIČNE MANIFESTACIJE BOLESTI

Kožna manifestacija bolesti zahteva primenu topikalne terapije kao prvu liniju- GC i/ili kalcineurinski inhibitori (CNIs) uz antimalarik, a sistemski GC se dodaje kasnije u dozi koja zavisi od stepena zahvaćenosti kože. U slučaju neadekvatnog odgovora, dodaje se MTX. Takođe u obzir dolaze i retinoidi, dapson i MMF.

Neuropsihijatrijski lupus je oblik bolesti koji je veliki dijagnostički izazov, a sama terapija zavisi od patofiziološkog mehanizma koji ga je izazvao. Ukoliko se radi o inflamaciji onda se uključuju GC i/ili IS, dok je antikoagulantna/antitrombocitna terapija rezervisana za slučajeve kada su prisutna antifosfolipidna antitela i postoji sumnja da se radi o tromboznom/ishemijskom incidentu. U kliničkoj praksi se obično daje kombinacija ovih lekova.

Hematološke manifestacije koje najčešće zahtevaju intenziviranje terapije su trombocitopenija i autoimuna hemolizna anemija (AIHA). Kod izražene trombocitopenije (trombociti < 30.000/m³) potrebno je uključiti srednje-visoke doze peroralnog GC uz IS (AZA, MMF, ciklosporin) sa postepenim smanjivanjem doze GC. Takođe se preporučuje dati inicijalnu pulsnu dozu MP tokom 1-3 dana. Davanje intravenskih imunoglobulina (IVIG) se može razmotriti u akutnoj fazi, neadekvatnom odgovoru na visoke doze GC ili opasnosti od GC-vezanih infekcija. U refrakternim slučajevima ili čestim relapsima se mogu uključiti i RTX ili CYC. Trombopoetinske agoniste i splenektomiju treba ostaviti kao poslednji izbor. AIHA se leči po sličnim principima kao i trombocitopenija.

Lečenje lupus nefritisa podrazumeva dve faze lečenja: 1) indukciona faza koja podrazumeva primenu pulsa MP uz IS (CYC ili MMF) i 2) faza održavanja u kojoj se primenjuju AZA ili MMF. Kod refrakternih slučajeva treba razmotriti primenu RTX. CNIs su za sada druga linija lekova kako za indukcionu fazu tako i za fazu održavanja i primenjuju se u neproliferativnim oblicima LN ili proliferativnim oblicima sa refrakternim nefrotskim sindromom kada se mogu koristiti u kombinaciji sa MMF-om.

LITERATURA

1. Fanouriakis A et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus Ann Rheum Dis. 2019 Mar 29.
2. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League against rheumatism and European renal Association-European dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. Ann Rheum Dis 2012;71:1771–82.

DEFINISANJE REMISIJE BOLESTI U SISTEMSKOM ERITEMSKOM LUPUSU

Asist. dr Ksenija Božić

*Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju Vojnomedicinske akademije i
Medicinski fakultet Univerziteta odbrane, Beograd*

Sistemska eritemski lupus (SEL) je multisistemska, autoimunska oboljenja koje se odlučuje različitim kliničkim manifestacijama, tokom i ishodom bolesti. Savremene preporuke lečenja bolesnika sa SEL, a prema načelu „*treat-to-target*“ (T2T), imaju za cilj postizanje remisije bolesti, a ukoliko ona nije moguća, onda najnižeg nivoa aktivnosti bolesti.

Da bi se kvantitativno odredila aktivnost bolesti, potrebno je da postoji instrument kojim se ona može proceniti. Do danas ne postoji univerzalno prihvaćen metod za procenu globalne i organ-specifične aktivnosti bolesti. Iako postoji više od 60 indeksa za procenu aktivnosti u SEL, najšire su prihvaćeni: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI), *European Consensus Lupus Activity Measure* (ECLAM), *British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG), *Systemic Lupus Activity Measure* (SLAM) i *Lupus Activity index* (LAI). Pokazano je da ovi indeksi aktivnosti dobro korelišu sa globalnom procenom lekara (*Physicians Global Assessment* - PGA). Pored toga, na osnovu indeksa bolesti su predložene definicije pogoršanja kao i odgovora na terapiju. Međutim, do skoro nije bilo univerzalnog konsenzusa definicije remisije bolesti u SEL.

Internacionalna grupa eksperata je 2016. godine predložila tri glavna načela koji definišu remisiju bolesti u SEL:

1. Remisija SEL je dugotrajno stanje koje se odlučuje odsustvom simptoma, znakova i laboratorijskih promena u rutinskim nalazima krvi. Može se primetiti da nije određeno vremensko trajanje remisije bolesti, kao ni neophodna odsustvo imunoseroloških pokazatelja aktivnosti SEL (koncentracija komponenti komplementa i dsDNA autoantitela) za dijagnozu remisije.

2. Za definisanje remisije je neophodna primena adekvatnih indeksa aktivnosti bolesti. Za ispunjavanje remisije je potrebno da budu: klinički SLEDAI=0, BILAG 2004 D ili E ili klinički ECLAM = 0. Pored toga, potrebno je odrediti opštu procenu lekara koja u rangiranju 0-3 treba da bude <0,5.

3. Preporučuje se razlikovanje pojmova „remisija bez terapije“ i „remisija uz terapiju“. Remisija bez terapije zahteva da bolesnik osim antimalarika kao terapije održavanja nije na drugim lekovima. Remisija na terapiji dopušta da je bolesnik na terapiji održavanja antimalaricima, stabilnom dozom imunosupresiva, bioloških imunomodulatornih lekova i malim doza glukokortikoida ($\leq$ pronison tbl 5 mg/dan).

Postizanje remisije bolesti je idealni cilj lečenja bolesnika sa SEL. Postizanje niske aktivnosti bolesti se može smatrati dobrim alternativnim ishodom. Indeks niske aktivnosti bolesti u SEL (*Lupus Low Disease Activity State*- LLDAS) je stanje, ukoliko je kontinuirano, povezano sa malom verovatnoćom neželjenih ishoda, s obzirom na aktivnost bolesti i bezbednost primenjene terapije. Bolesnici u niskoj aktivnosti bolesti mora da ispunjavaju sledeće kriterijume:

1. SLEDAI-2K ≤ 4 , uz odsustvo aktivnosti glavnih organskih sistema, hemolitičke anamije ili aktivnosti gastrointestinalnog trakta
2. Odsustvo pogoršanja bolesti u odnosu na predhodno merenje
3. SELENA-SLEDAI PGA ≤ 1
4. Aktuelna doza pronisona $\leq 7,5$ mg
5. Dobro podnošenje terapije održavanja imunosupresivima ili biološkim lekovima.

Više istraživanja je pokazalo da bolesnici koji su postigli remisiju bolesti su imali značajno manje oštećenje organa, morbiditet i mortalitet. S toga se predlaže primena savremenih preporuka za utvrđivanje remisije bolesti u SEL u kliničkoj praksi.

LITERATURA

1. Franklyn K, Lau CS, Navarra S, Louthrenoo W, Lateef A, Hamijoyo L et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann rheum Dis* 2016;75:1615-1621. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207726
2. Van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G, Aranow C, Aringer M, Arnaud L et al. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis* 2016;0-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209519

Postizanje remisije bolesti je idealni cilj lečenja bolesnika sa SEL. Postizanje niske aktivnosti bolesti se može smatrati dobrim alternativnim ishodom. Više istraživanja je pokazalo da bolesnici koji su postigli remisiju bolesti su imali značajno manje oštećenje organa, morbiditet i mortalitet.

PERIFERNI SPONDILOARTRITISI-DIJAGNOSTIČKE I TERAPIJSKE DILEME

Mirjana Zlatković Švenda, Tatjana Živanović Radnić, Slađana Živojinović

Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

KRATAK SADRŽAJ: Spondiloartritisi (SpA) obuhvataju ankilozirajući spondilitis (Mb. Bechterew)- AS, Psorijazni artritis- PsA, Reaktivni artritis- ReA, Enteropatijski artritis udružen sa inflamatornim bolestima creva (Kronova bolest, ulcerozni kolitis)-EA, Nediferentovani spondiloartritis- NeSpA. Kriterijumi Evropske studijske grupe za spondiloartropatije-ESSG iz 1991. godine koji obrađuju spondiloartritise kao jedinstven entitet, imaju nisku senzitivnost kada je u pitanju obuhvat bolesnika sa pojedinačnim bolestima. Kriterijumi ASAS grupe (Assessment of SpondyloArthritis international Society) iz 2009. godine prvi put uvode podelu na aksijalni i periferni SpA, gde se periferni SpA definiše kod bolesnika sa manifestnim artritisom, entezitisom ili daktilitisom, uz A) bar 1 sporednu SpA karakteristiku (uveitis, psorijaza, inflamatorna bolest creva (ulcerozni kolitis/ Kronova bolest), prethodna infekcija, HLA-B27 ili potvrđen sakroilitis na snimcima); B) bar 2 sporedne SpA karakteristike (artritis, entezitis, daktilitis, inflamatorni bol u leđima ikad ranije, porodična anamneza za SpA). Pored značajnog doprinosa u otkrivanju ranog SpA, ASAS kriterijumi unose određenu zabunu među lekarima koji se bave pretežno kliničkim radom, dovodeći ih u dilemu da li bolesnika sa verifikovanim spondilitisom (bilo sa aktivnim promenama ili u remisiji) i perifernim artritisom svrstati u aksijalni ili u periferni SpA. Prema preporukama ASAS grupe, ovog bolesnika treba klasifikovati kao Aksijalni spondiloartritis ako je inflamatorni bol u leđima (IBP) aktuelno prisutan pri pregledu, odnosno kao Periferni spondiloartritis ako IBP nije prisutan pri pregledu (mada može biti prisutan u prošlosti), pa čak i ako ima radiografski verifikovani sakroiliitis/spondilitis. Za sve tipove SpA prva linija lečenja su NSAIL i fizikalna terapija. U slučaju neuspeha, kod bolesnika sa aksijalnim spondiloartritisom preporučuje se primena bioloških lekova, dok se kod bolesnika sa perifernim SpA prethodno koriste bolest modifikujući lekovi (BML), a u slučaju neuspeha i biološki lekovi. Biološki lekovi koji se koriste za lečenje pojedinih tipova perifernog SpA su: TNF alfa inhibitori- Etanercept, Adalimumab, Infliksimab, Golimumab, Certolizumab pegol za AS i PsA, Adalimumab i Infliksimab za EA, dok je Golimumab samo za ulcerozni kolitis, a Certolizumab pegol samo za Kronovu bolest; inhibitori IL12/23- Ustekinumab za PsA, inhibitori IL17 - Secukinumab za AS i PsA, inhibitor phosphodiesterase4-PDE4-Apremilast za PsA, dok je inhibitor janus kinaza-Tofacitinib u svetu odobren za PsA i EA-ulcerozni kolitis.

Ključne reči: spondiloartritisi, periferni spondiloartritis, pSpA, psorijazni artritis, reaktivni artritis, enteropatijski artritis, nediferentovani spondiloartritis, Kronova bolest, ulcerozni kolitis, IL-12/23 inhibitor, IL-17 inhibitor, inhibitor janus kinaze

Spondiloartritisi (SpA) predstavljaju grupu oboljenja koju čine ankilozirajući spondilitis (Mb. Bechterew) - AS, Psorijazni artritis - PsA, Reaktivni artritis - ReA, Enteropatijski artritis udružen sa inflamatornim bolestima creva (Kronova bolest, ulcerozni kolitis)-EA, Nediferentovani spondiloartritis- NeSpA.

Pojedine bolesti iz grupe spondiloartritisa pod različitim imenima pominju se više desetina godina unazad.

Klasifikacioni kriterijumi za grupu bolesti pod zajedničkim nazivom spondiloartritisi dati su krajem prošlog veka, tačnije 1990. godine, sa uvođenjem francuskih AMOR kriterijuma. Već iduće godine je Evropska studijska grupa za spondiloartropatije (European spondyloarthropathy study

group-ESSG) objavila svoje klasifikacione kriterijume- ESSG koji zahtevaju obavezno ispunjenje bar jednog od dva glavna kriterijuma: inflamatorni bol u kičmi ili sinovitis (asimetričan ili pretežno lokalizovan na donjim ekstremitetima: (kolena, skočni zglobovi, sitni zglobovi stopala), uz bar jedan od sedam sporednih kriterijuma (Tabela 1).

Tabela 1. Kriterijumi Evropske studijske grupe (European Spondyloarthritis Study Group-ESSG) za dijagnozu spondiloartropatija (SpA) iz 1991. godine

Glavni
1) Inflamatorni bol u kičmi ili 2) Sinovitis (asimetričan ili lokalizovan pretežno na donjim ekstremitetima)
Sporedni
1) Pozitivna porodična anamneza za SpA 2) Psorijaza 3) Inflamatorne bolesti creva (Kronova bolest ili ulcerozni kolitis) 4) Uretritis, cervicitis ili akutna dijareja do mesec dana pre artritisa 5) Naizmenični bol u sedalnom predelu 6) Enteropatija 7) Sakroiliitis na radiografijama
SpA je definisan ukoliko je ispunjen jedan glavni i jedan sporedni kriterijum

Ubrzo je zapaženo da ESSG kriterijumi u nekim slučajevima nisu pogodni za pravilnu klasifikaciju pojedinačnih bolesti iz grupe SpA, jer imaju: 1. nisku senzitivnost kada je u pitanju psorijazni artritis, obzirom da bolesnici sa PsA često ne ispunjavaju nijedan od glavnih kriterijuma (nemaju ni inflamatorni bol u kičmi, niti asimetrični i pretežno na zglobovima DE lokalizovani artritis - umesto toga često imaju simetrični i pretežno na gornjim ekstremitetima lokalizovan artritis) [1,2]; 2. nisku senzitivnost kada su u pitanju bolesnici sa ankilozirajućim spondilitisom bez aktuelno aktivne bolesti (ne ispunjavaju ni kriterijume za inflamatorni bol u kičmi, niti za periferni artritis) [3]; 3. praktičnu neprimenjivost kada su u pitanju bolesnici sa SpA i entenzitisom kao jedinom kliničkom manifestacijom bolesti.

Najdalje je u klasifikaciji spondiloartritisa otišla ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) grupa 2009. godine, podelivši ih na aksijalni i periferni SpA. ASAS kriterijumi imaju visoku senzitivnost i specifičnost i koriste se i danas u kliničkoj praksi.

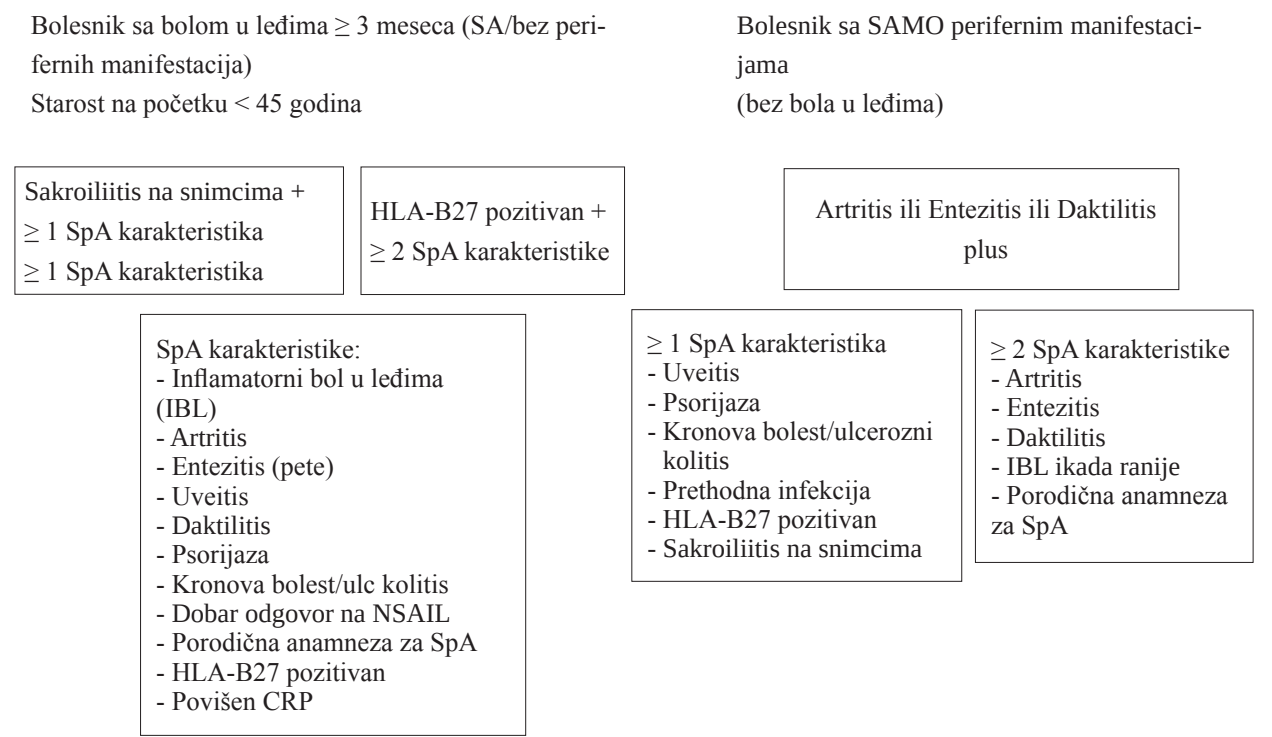
DIJAGNOSTIČKE DILEME

ASAS klasifikacioni kriterijumi za spondiloartritise iz 2009. godine prikazani su na Slici 1. Prema ASAS kriterijumima, periferni SpA se može definisati kod bolesnika sa manifestnim artritisom, entezitisom ili daktilitisom, uz A) bar jednu sporednu SpA karakteristiku (uveitis, psorijaza, inflamatorna bolest creva (ulcerozni kolitis/Kronova bolest), prethodna infekcija, HLA-B27 ili potvrđen sakroilitis na snimcima); B) bar dve sporedne SpA karakteristike (artritis, entezitis, daktilitis, inflamatorni bol u leđima ikad ranije, porodična anamneza za SpA) (Slika 1) [4].

ASAS klasifikacioni sistem nije zaživeo kod bolesnika sa psorijaznim artritisom, gde se i dalje pretežno koriste CASPAR (Classification of Psoriatic Arthritis Study Group) kriterijumi, mada je

njihova senzitivnost i specifičnost slična kao i kod ASAS kriterijuma [4].

Pored značajnog doprinosa klasifikaciji spondiloartritisa, pri čemu su naročito korisni za otkrivanje ranog SpA [4], ASAS kriterijumi su uneli određenu zabunu među lekarima koji se pretežno bave kliničkim radom, dovodeći ih u dilemu: gde svrstati bolesnika sa verifikovanim spondilitisom (bilo sa aktivnim promenama ili u remisiji) i perifernim artritisom: u aksijalni ili u periferni SpA. Neki se vode samo osnovnom dijagnozom, pa sve bolesnike sa ankilozirajućim spondilitisom svrstavaju u aksijalni, dok one sa psorijaznim artritisom, reaktivnim artritisom i spondiloartritisom praćenim inflamatornim bolestima creva svrstavaju u periferni SpA, bez obzira na aktuelne kliničke manifestacije. Međutim, ovo pitanje zahteva mnogo dublje razmatranje, jer ima ne samo akademski već i praktični značaj, na kome se temelji i buduće lečenje bolesnika.



Slika 1. Definicija aksijalnog spondiloartritisa (levo) i perifernog spondiloartritisa (desno) prema ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) klasifikacionim kriterijumima iz 2009. godine. NSAIL, nesteroidni antiinflamatorni lekovi; CRP, C-reaktivni protein, IBL-inflamatorni bol u leđima

Prema preporukama ASAS grupe, ukoliko kod bolesnika sa perifernim spondiloartritisom postoji i zahvaćenost aksijalnog skeleta, dilema oko njegove kategorizacije zavisiće od toga da li bolesnik ima aktivan spondilitis, odnosno da li je inflamatorni bol u leđima aktuelno prisutan pri pregledu.

Prema najnovijim važećim preporukama ASAS grupe ovaj bolesnik biće klasifikovan u:

- Aksijalni spondiloartritis - ako je inflamatorni bol u leđima (IBP) prisutan pri pregledu, ODNOSNO
- Periferni spondiloartritis - ako inflamatorni bol u leđima nije prisutan pri pregledu ili ako je bio prisutan u prošlosti, ali ne i pri pregledu, pri čemu on može imati i radiografski dokazan sakroiliitis, ali koji nije klinički aktivan (Slika 1).

DA LI JE PODELA NA AKSIJALNI I PERIFERNI SPONDILOARTRITIS DEFINITIVNA ?

Prema najnovijim istraživanjima, polovina bolesni. Štaviše, ovi bolesnici imaju veću aktivnost bolesti od onih sa „čistom“ aksijalnom bolešću. Ove činjenice navode na zaključak da je kod bolesnika sa aksijalnim spondiloartritisom neophodno proceniti i aktivnost perifernog spondiloaritisa, što će nam omogućiti merenje ukupne aktivnosti bolesti, odnosno pravilniju ocenu efekata lečenja [5].ka sa „aksijalnom“ bolešću zapravo ima kombinaciju aksijalnih i perifernih simptoma

TERAPIJSKE DILEME

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) i fizikalna terapija ostaju prva linija terapije svih oblika SpA i u eri bioloških lekova. Poznato je da kontinuirana dnevna primena NSAIL smanjuje rast sindesmofita mereno preko mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score) u odnosu na povremenu primenu NSAIL [6], što je potvrdila i GESPIC studija (the prospective German SpA inception cohort) [7]. Protektivan efekat NSAIL na strukturne promene najverovatnije nije posledica antiinflamatornog dejstva već inhibitornog delovanja na proliferaciju, aktivnost i funkcije osteoblasta posredovane prostaglandinima [8].

U slučaju neuspeha NSAIL, kod bolesnika sa aksijalnim spondiloartritisom odmah se preporučuje primena bioloških lekova, dok se kod bolesnika sa perifernim SpA prethodno koriste bolest modifikujući (BML) lekovi, a u slučaju neuspeha i biološki lekovi.

ASAS klasifikacioni kriterijumi za periferni SpA su korisni jer omogućavaju identifikaciju bolesnika sa spondiloartritisima koji se do sada nisu mogli smatrati podobnim za lečenje biološkim lekovima, jer ne ispunjavaju pojedinačne kriterijume za ankilozirajući spondilitis, psorijazni artritis ili reaktivni artritis [4].

Analizom dosadašnjih kliničkih studija kod pacijenata sa AS i udruženim perifernim manifestacijama (artritis i/ili entezitis) dokazano je da kombinacija sintetskih lekova i TNF α inhibitora može biti efikasna u terapiji ovog subtipa SpA, te za sada predstavljaju terapiju izbora [8].

Kod pacijenata sa poliarтикуларним perifernim artritisom, niske doze kortikosteroida su efikasna terapija, kao i intra-artikularne injekcije kortikosteroida kod pacijenata sa mono/oligo artikularnim oblicima pSpA. Za monoentezopatiju udruženu sa pSpA, naročito kod zahvaćenosti Ahilove tetive, lokalna injekcija kortikosteroida i nefarmakološka terapija predstavljaju prvu liniju terapije. U slučaju polientezopatije kao dominantne periferne manifestacije, a prethodnog neuspeha terapije prve linije, primena TNF α inhibitora je pokazala dobru efikasnost [9]. Primena sintetskih bolest modifikujućih lekova, kao i TNF α inhibitora, treba da bude sličnog modaliteta (u pogledu doze i praćenja), kao i u reumatoidnom artritisu.

TNF alfa inhibitori koji se koriste za lečenje pojedinih tipova perifernog SpA su: Etanercept, Adalimumab, Infliksimab, Golimumab, Certolizumab pegol za AS i PsA, Adalimumab i Infliksimab za EA, dok je Golimumab samo za ulcerozni kolitis, a Certolizumab pegol samo za Kronovu bolest.

Preporuka za lečenje reaktivnih artitisa sa dokazanom udruženom infekcijom Chlamydiom Trachomatis još uvek je isključivo antibiotska terapija (Azitromicin 1 g oralno u jednoj dozi, a zatim Doksiciklin 200 mg dnevno u dve doze tokom nedelju dana), dok je kod hroničnih oblika ReA pozitivan efekat dobijen 6-mesečnom terapijom kombinacije doksiciklin i rifampicin ili azitromicin i rifamicin [10].

LEČENJE SPONDILOARTRITISA NE-ANTI-TNFA BIOLOŠKIM LEKOVIMA, EFIKASNIM U REUMATOIDNOM ARTRITISU

Obzirom na izuzetnu sličnost u efikasnosti TNF α inhibitora kod bolesnika sa RA i SpA, proiste- kao je veliki broj malih studija koje su procenjivale efikasnost rituximaba (B-ćelijska deplecija) i abatacepta (T-ćelijska kostimulacija) kod SpA. Ove kliničke studije nisu dokazale terapijsku efika- snost, čak ni kod TNF α -naivnih pacijenata [11]. Dve randomizovane-placebo kontrolisane studje su ispitivale efikasnost anti IL-6R lekova- Tocilizumab i Sarilumab. Uprkos činjenici da je primenom ovih lekova došlo do značajnog smanjenja nivoa CRP, ipak nije pokazana efikasnost u pogledu dostizanja ASAS20 i ASAS50 odgovora (Assessment of SpondyloArthritis international Society response) [12].

NOVE TERAPIJSKE OPCIJE ZA PERIFERNI SPA

Kod bolesnika sa PsA, kao i kod bolesnika sa Kronovom bolešću, efikasnost je dokazao Uste- kinumab (Stelara) (usmeren prema p40 lancu zajedničkom za IL23 i IL12), dok je Secukinumab (Cosentyx) pokazao efikasnost kod obolelih od AS i PsA (usmeren prema IL17) [13,14] i ovi se lekovi odnedavno i kod nas koriste u lečenju obolelih. Apremilast (Otezla) (phosphodiesterase4- PDE4 inhibitor) je za sada odobren od strane FDA (Food and Drug Administration) za lečenje PsA (naročito poliarтикуlarne forme koje nisu odgovorile na prethodnu primenu TNF α inhibitora). Što se tiče inhibitora janus kinaza, Tofacitinib (Xeljanz) je u svetu odobren za lečenje PsA i ulceroznog kolitisa, dok su Baricitinib (Olumiant) i Nilotinib (Tasigna) (inhibitor tirozin kinaze) u fazi ispitiva- nja u lečenju pSpA [15].

LITERATURA

1. Zlatkovic-Svenda M, Kerimovic-Morina Dj, Stojanovic R. Psoriatic arthritis criteria evaluation: CASPAR and Modified CASPAR. Clin Exp Rheumatol. 2011; 29 (5): 899-900. PubMed PMID: 22032691
2. Zlatkovic-Svenda M, Kerimovic-Morina Dj, Stojanovic R. Psoratic arthritis classification criteria: Moll and Wright, ESSG and CASPAR - a comparative study. Acta Reumatol Port. 2013;38(3):172-178. PubMed PMID: 24149013
3. Zlatkovic-Svenda M, Stojanovic R, Sipetic-Grujicic S, Radak-Perovic M, Damjanov N, Guille- min F. Prevalence of spondyloarthritis in Serbia: a EULAR endorsed study. Ann Rheum Dis. 2015; 74(10):1940-1942. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207359.
4. Gladman DD. Editorial: What is peripheral spondyloarthritis? Arthritis Rheumatol. 2015 Apr;67(4):865-8. doi: 10.1002/art.39014. PubMed PMID: 25545846.
5. de Winter JJ, Paramarta JE, de Jong HM, et al. Peripheral disease contributes significantly to the level of disease activity in axial spondyloarthritis RMD Open 2019;5:e000802. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000802
6. Wanders A et al Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. Arthritis Rheum 2005; 52:1756-1765.
7. Poddybnyy D et al. Effect of non-steroidal antiinflammatory drugs on radiographic progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception C ohort. Ann Rheum Dis 2012; 71 (10): 1616-22.
8. Blacwell KA, LG Raisz et al. Prostaglandins in bone: bad cop, good cop Trends Endocrinol Metab 2010; 294-301
9. Maxime Dougados, M.D. Current Therapy for Seronegative Arthritides (Spondyloarthritis). Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases 2011;69(3):250-2.

10. Carter JD et al. Combination antibiotics as a treatment for chronic Chlamydia-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1298-1307.
11. Song IH et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naive patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blocker have failed: a twenty-four week clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1290-7.
12. Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L, et al. Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):95e100.
13. Cauli A, Mathieu A. Th17 and interleukin 23 in the pathogenesis of psoriatic arthritis and spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2012;89(Suppl.):15e8.
14. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis (TOPAS). *Clinical trials.gov* [online].
15. Baeten D et al. The anti IL-17A monoclonal antibody secukinumab (AIN457) showed good safety and efficacy in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (3); 127.

S U M M A R Y

PERIPHERAL SPONDYLOARTHRITIS - DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC DILEMMAS

Mirjana Zlatković Švenda, Tatjana Živanović Radnić, Slađana Živojinović

Institute of Rheumatology, Belgrade, Medical Faculty University of Belgrade

Spondyloarthritis (SpA) embrace ankylosing spondilitis (Mb. Bechterew)-AS, psoriatic arthritis-PsA, reactive arthritis-ReA, enteropathic arthritis with inflammatory bowel disease arthritis (Mb Crohn or Ulcerative colitis)-EA and undifferentiated spondyloarthritis-UnSpA.

ESSG (European spondyloarthropathy study group) 1991 classification criteria cover spondyloarthritis as a single entity, but have low sensitivity when it comes to coverage patients with individual diseases.

ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) 2009 criteria for the first time introduce division into Axial and Peripheral SpA, where the Peripheral SpA defines patients with overt arthritis, enthesitis or dactylitis accompanied with A) at least one of the following: uveitis, psoriasis, Crohn's disease/ulcerative colitis, preceding infection, HLA-B27 positivity or sacroiliitis evidence on imaging, or B) at least two: arthritis, enthesitis or dactylitis (if the patient was not included on that basis), inflammatory back pain (ever) or a family history of SpA.

Despite significant contribution in detecting early SpA, ASAS criteria have introduced some confusion among doctors whose work is mainly based on clinics, putting them in a dilemma whether a patient with verified spondylitis (either with active disease or in remission) and peripheral arthritis is to be classified into axial or peripheral SpA. According to the ASAS group recommendation, this patient should be classified as an axial spondyloarthritis if the inflammatory pain (IBP) is actually present at the examination, or as a peripheral spondyloarthritis if the IBP is not present currently (although it may be present in the past), and even if there is radiographically verified Sacroiliitis/Spondylitis.

The first-line treatment for all SpA types are NSAIDs and physical therapy. If they fail, patients

with axial spondyloarthritis are directly treated with biologics, but patients with peripheral SpA are treated with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDS) first and in a case of failure, with biologics.

Biological agents that are used for certain peripheral SpA types treatment are: TNF alpha Inhibitors- Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab pegol for AS and PsA, Infliximab and Adalimumab for EA, while Golimumab is for ulcerative colitis only and Certolizumab pegol for Crohn's disease only; Inhibitor of IL-12 / 23- Ustekinumab for PsA, inhibitor of IL17 - Secukinumab for AS and PsA, an inhibitor of PDE4-phosphodiesterase4 Apremilast for PsA, while the inhibitor of Janus kinase-Tofacitinib is approved worldwide for the PsA and EA- ulcerative colitis.

Key words: *spondyloarthritis, peripheral spondyloarthritis, pSpA, psoriatic arthritis, reactive arthritis, enteropathic arthritis, undifferentiated spondyloarthritis, Crohn disease, ulcerative colitis, IL-12/23 inhibitor, IL-17 inhibitor, janus kinase inhibitor*

**USMENA
SAOPŠTENJA (US)**

US 01.

KORELACIJA NALAZA ULTRAZVUČNOG PREGLEDA PLUĆA I SNIŽENOG DIFUZIJSKOG KAPACITETA ZA UGLJEN-MONOKSID KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM

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

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

Uvod: Intersticijska bolest pluća (IBP) je jedna od najtežih komplikacija pluća kod pacijenata sa sistemskom sklerozom (SSc) posebno kod onih sa difuznim oblikom ove bolesti. Merenje difuzijskog kapaciteta za ugljen-monoksid (DLCO) je važna dijagnostička metoda za procenu IBP. U poslednje vreme se sve više koristi ultrazvučni pregled pluća da bi se procenilo postojanje intersticijskih promena (B linija) u plućima.

Cilj: Utvrditi da li postoji statistički značajna razlika u pozitivnim ultrazvučnim nalazima na plućima između grupe ispitanika sa difuznim oblikom SSc i grupe sa ograničenim oblikom SSc, kao i da li postoji statistički značajna razlika u prisustvu sniženog DLCO između ove dve grupe ispitanika. Potom utvrditi da li postoji korelacija između prisustva B linija na ultrazvučnom pregledu pluća i nalaza sniženog DLCO kod pacijenata sa difuznom i limitiranom SSc.

Metode: Studija je obuhvatila 55 bolesnika oba pola sa SSc (28 sa difuznim i 27 sa ograničenim oblikom SSc), starosti između 43 i 79 godina. Kod svih pacijenata su uzimani podaci o vrednostima DLCO, a za sniženu vrednost je uzeta ona ispod 75%. Svim pacijentima je urađen ultrazvučni pregled pluća i određivan je broj B linija u svim segmentima pluća. Pozitivnim ultrazvučnim nalazom je smatran nalaz 3 ili više B linija u najmanje dva susedna polja ultrazvučnog skeniranja ili nalaz više od 5 B linija u bilo kom pojedinačnom polju ultrazvučnog skeniranja.

Rezultati: Postojala je statistički značajna razlika u pozitivnim ultrazvučnim nalazima na plućima između grupe ispitanika sa difuznim oblikom SSc i grupe sa ograničenim oblikom SSc (85,7% u odnosu na 44,4%, $p < 0,001$). Utvrđena je i statistički značajna razlika u prisustvu sniženog DLCO između grupe ispitanika sa difuznim oblikom SSc i grupe sa ograničenim oblikom SSc (85,7% u odnosu na 55,6%, $p < 0,05$). Takođe, pokazalo se da postoji visoko statistički značajna korelacija između prisustva B linija na ultrazvučnom pregledu pluća i nalaza sniženog DLCO kod pacijenata sa difuznom i limitiranom SSc ($\text{tau}=0,700$, $p < 0,001$).

Zaključak: Sprovedeno ispitivanje je potvrdilo da postoji visoko statistički značajna korelacija između prisustva B linija na ultrazvučnom pregledu pluća i nalaza sniženog DLCO kod pacijenata sa difuznom i limitiranom SSc.

Uvođenje ultrazvuka u rutinski protokol za praćenje pacijenata sa SSc dijagnozom (ili sumnje na postojanje ove bolesti) omogućilo bi jednostavnu, jeftinu, brzu i preciznu orijentaciju ka razvoju intersticijskih promena u plućima.

Reference:

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

US 02.

EFEKAT HIPERBARIČNE OKSIGENOTERAPIJE NA KVALITET ŽIVOTA I STANJE MIKROCIRKULACIJE KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM-PILOT ISTRAŽIVANJE

Slavica Pavlov-Dolijanović¹, Vesna Koletić², Vladimir Žugić³,

Nada Vujasinović Stupar¹, Nemanja Damjanov¹

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

²Specijalna bolnica za hiperbaričnu medicinu, Beograd; ³Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za pulmologiju, Klinički centar Srbije, Beograd

Uvod: Standardni protokoli lečenja sistemske skleroze (SSc) nažalost nisu uvek uspešni, te je iz tog razloga ispitivanje nefarmakoloških, adjuvantnih metoda, kao što je hiperbarična oksigenoterapija (HBOT) u lečenju bolesti opravdano.

Cilj rada je bio da se ispita efekat HBOT na kvalitet života i stanje mikrocirkulacije kod bolesnika sa SSc.

Bolesnici i metod: U pilot istraživanje je uključeno 18 bolesnika sa SSc, prosečne starosti 57 godina (rang 29-68 godina), prosečnog trajanja bolesti 4,5 godine (rang 2-10 godina). Uslov za uključivanje je bilo postojanje digitalnih ulceracija i/ili gangrene prstiju šaka/stopala. Sve ispitanice su imale po 20 tretmana HBOT. Sve ispitanice su pre i posle HBOT popunile upitnike: systemic sclerosis questionnaire (SySQ) i Health Assessment Questionnaire (HAQ). Takođe je svima pre i posle HBOT urađena kapilaroskopija, spirometrija sa difuzijom, sedimentacija eritrocita (SE) i osnovne laboratorijske analize.

Rezultati: Prosečne vrednosti SySQ i HAQ upitnika pre ulaska u hiperbaričnu komoru (HK) bile su 15.5 i 0.60 redom, odnosno 9.0 i 0.35 redom, nakon izlaska iz HK, $p < 0.001$. Srednja vrednost SE pre ulaska u HK bila je 21, a nakon izlaska 12, $p < 0.001$. Prosečne vrednosti forsiranog vitalnog kapaciteta i difuzijskog kapaciteta za ugljen-monoksid pre ulaska u HK bile su $96.61 \pm 13.44\%$, tj. $73.61 \pm 6.63\%$ redom, odnosno $115.94 \pm 16.69\%$, tj. $87.33 \pm 9.30\%$ redom, nakon izlaska iz HK, $p < 0.001$. Prosečan broj kapilara računat na 32 kapilaroskopska polja (8 prstiju) bio je 325 pre ulaska u HK, odnosno 338 posle izlaska iz HK, $p = 0.235$. Prosečan broj proširenih kapilara, megakapilara i razgranatih kapilara pre ulaska u HK bio je 21, 14, 14 redom odnosno 27, 14, 13 redom, nakon izlaska iz HK, $p = 0.182$, $p = 0.235$, $p = 0.178$, redom. Sve bolesnice su imale digitalne ulceracije, a kod 5 bolesnika su zabeležene i ulceracije na medijalnom maleolusu, dok su 3 bolesnice imale i digitalne gangrene. Prosečna veličina ulceracija pre ulaska u HK bila je oko 12×11 mm, odnosno oko 4×4 mm nakon izlaska iz HK, $p < 0.001$. Ni kod jedne bolesnice nije urađena amputacija prstiju šaka.

Zaključak: HBOT značajno popravlja kvalitet života kao i stanje mikrocirkulacije kod bolesnika sa SSc. Potrebna su dalja istraživanja sa dobro dizajniranim studijama na velikom broju bolesnika sa SSc, kako bi se utvrdio tačan efekat HBOT na ovu bolest.

US 03.

DIGITALNE ULCERACIJE U SISTEMSKOJ SKLEROZI POVEZANE SU SA DUŽIM TRAJANJEM RAYNAUD FENOMENA, AKTIVNOM BOLEŠĆU I TEŽOM FUNKCIJSKOM NESPOSOBNOŠĆU*Jasmina Jocić¹, Bojana Stamenković^{1,2}, Jovan Nedović¹, Sonja Stojanović^{1,2}, Jovana Cvetković¹**¹Institut za lečenje i rehabilitaciju Niška Banja; ²Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu*

Uvod: Digitalne ulceracije predstavljaju tešku komplikaciju dugotrajne ishemije i fibroze i značajan su uzrok smanjene funkcijske sposobnosti i invaliditeta bolesnika sa sistemskom sklerozom (SSc).

Cilj rada: Ispitati povezanost digitalnih ulceracija i ožiljaka na šakama kod bolesnika sa sistemskom sklerozom sa dužinom trajanja Raynaud fenomena, aktivnošću bolesti i funkcijskom sposobnošću.

Materijal i metode: U istraživanje je uključeno 50 bolesnika koji su ispunjavali ACR/EULAR 2013 klasifikacione kriterijume za sistemsku sklerozu, 45 žena (90%) i 5 muškaraca (10%), prosečne starosti 55.4 ± 12.8 godina i prosečne dužine trajanja bolesti 8.9 ± 5.97 godina. Od ukupnog broja bolesnika, ograničenu SSc (oSSc) imalo je 30 (60%), dok je 20 (40%) ispitanika imalo difuzni oblik bolesti (dSSc). Bolesnici su podeljeni u dve grupe, na one sa i one bez digitalnih ulceracija i digitalnih udubljenja (ožiljaka) na jagodicama prstiju šaka. Kod svih bolesnika kliničkim pregledom je analizirano prisustvo bola, otoka i fleksionih kontraktura prstiju šaka. Praćeni su sledeći parametri: trajanje Raynaud fenomena, stepen zadebljanja kože pomoću modifikovanog Rodnan-ovog kožnog skora – mRSS (*engl. Modified Rodnan skin score*), vizuelna analogna skala (VAS) bola. Aktivnost bolesti je procenjena Valentinijevim indeksom. Za utvrđivanje funkcijske sposobnosti bolesnika korišćen je Health Assessment Questionnaire (HAQ) upitnik. U obradi podataka je korišćen softverski paket SPSS v20.0. Podaci su poređeni korišćenjem Student t-testa dok je poređenje učestalosti kategorijskih obeležja vršeno Fišerovim testom egzaktno nulte hipoteze (Fisher exact test) ili χ^2 testom.

Rezultati: Aktivne digitalne ulceracije i/ili ožiljne promene na jagodicama prstiju šaka utvrđene su kod 19/50 (38%) bolesnika sa sistemskom sklerozom. Prosečno trajanje Raynaud-ovog fenomena bilo je statistički značajno duže kod onih sa u odnosu na one bez digitalnih ulceracija i/ili ožiljaka (12.58 ± 8.07 godina vs. 7.94 ± 6.18 godina; $p=0.026$). Aktivnost bolesti bila je statistički značajno veća kod pacijenata sa digitalnim ulceracijama i/ili ožiljcima (prosečan skor po Valentiniju 5.13 ± 1.68) u odnosu na one bez digitalnih ulceracija 3.50 ± 1.93 ; $p=0.004$). Utvrđeno je da su bolesnici sa SSc i digitalnim ulceracijama imali statistički značajno više vrednosti HAQ indeksa, odnosno težu funkcijsku nesposobnost u odnosu na one bez digitalnih ulceracija i/ili ožiljaka (1.7 vs. 1.1 ; $p=0.020$) kao i da je teže funkcijsko oštećenje ($HAQ > 1.5$) statistički značajno češće zastupljeno u grupi bolesnika sa ulceracijama u odnosu na one bez ulceracija ($p=0.041$). Prisustvo fleksionih kontraktura zglobova kod SSc bolesnika sa ulceracijama u odnosu na one bez ulceracija, na granici statističke značajnosti (52.63% vs. 25.81% ; $p=0.055$).

Zaključak: Naše istraživanje je ukazalo na značajnu povezanost digitalnih ulceracija i/ili ožiljaka sa dužinom trajanja Raynaud fenomena, aktivnošću bolesti i težim funkcijskim oštećenjem šake u bolesnika sa sistemskom sklerozom.

US 04.

POVEZANOST VASKULARNIH MARKERA SA KLINIČKIM KARAKTERISTIKAMA U SISTEMSKOJ SKLEROZI – STUDIJA PRESEKA

Jelena Čolić¹, Aleksandra Antović², Quan Tang², Maja Zlatanović¹, Slavica Pavlov-Dolijanović¹, Ivica Jeremić¹, Aleksandra Kadić¹, Jelena Vojinović^{3,4}, Mirjana Šefik Bukilica^{1,5}, Nemanja Damjanov^{1,5}
¹Institut za reumatologiju, Beograd, ²Karolinska Univerzitetska bolnica, Solna, Stockholm, ³Klinički centar Niš, ⁴Medicinski fakultet Univerzitet Niš, ⁵Medicinski Fakultet, Univerzitet Beograd

Uvod: Vaskulopatija je glavni patofiziološki događaj u Sistemske sklerozi (SSc). Podaci iz literature ukazuju da su jedni od najpouzdanijih pokazatelja aktivacije i oštećenja endotela: ICAM1, VCAM1, E selektin (Es) i P selektin (Ps).

Ciljevi: Primarni cilj je ispitati da li postoji razlika u koncentraciji vaskularnih markera ICAM1, VCAM1, Es i Ps kod obolelih od SSc i zdravih ispitanika (ZI). Sekundarni cilj je ispitati da li postoji povezanost ovih markera sa nekom od karakteristika bolesti.

Materijal i metode: Studija preseka. Uključujući kriterijumi: osobe oba pola ≥ 18 godina starosti; koji ispunjavaju ACR/EULAR kriterijuma iz 2013g. za SSc, potpisan informisani pristanak. Isključujući kriterijumi: Druge autoimune bolesti, sindromi preklapanja više sistemskih bolesti vezivnog tkiva, metaboličke bolesti zglobova, diabetes mellitus, trudnoća, akutne infekcije, vaskularne bolesti, maligne bolesti, hematološke i psihijatrijske bolesti. Serumna koncentracija vaskularnih biomarkera merena je komercijalnim ELISA kitom (Quantikine; R&D Systems). Statistika je radjena u programu R. Korišćeni su Studentov T test odnosno Mann-Whitney U test. Analiza povezanosti ICAM1 sa Anti-TopoI/ScI70 pozitivnosti urađena je multivarijantnom regresionom analizom, dok je korelacija sa sedimentacijom eritrocita ispitana Spirmanovim koeficijentom korelacije.

Rezultati: Uključeno je 53 pacijenta sa SSc (34 limitirana oblika SSc (lSSc) i 19 difuzna oblika (dSSc)) i 31 ZI uparena po godinama života i polu. Koncentracija svih ispitivanih markera je bila viša kod pacijenata u poređenju sa ZI (ICAM1 $p < 0.001$, VCAM1 $p < 0.001$, Es $p < 0.05$, Ps $p > 0.05$). Viša vrednost ICAM1 i VCAM1 je pronađena kod različitih oblika bolesti u odnosu na ZI (lSSc $p < 0.05$, dSSc $p < 0.001$). ICAM1 je bio viši kod obolelih od dSSc u odnosu na lSSc ($p < 0.05$). ICAM1 je nezavisno povezan sa prisustvom Anti-TopoI/ScI70 antitela (OR 1.2, 95% CI 1.02–1.35, $p < 0.001$) i pozitivno koreliše sa sedimentacijom eritrocita ($r 0.3$, $p < 0.05$). Više vrednosti ICAM1 su zabeležene kod ispitanika sa sniženim difuzijskim kapacitetom pluća za karbon monoksid (DLCO $< 70\%$, $p < 0.05$), mRSS > 14 ($p < 0.05$) i aktivnim oblikom bolesti ($p < 0.05$). Ispitanici sa kalcinozama imaju snižen nivo Es ($p < 0.05$) a povišen Ps ($p < 0.05$). Es je niži i u grupi sa acroosteolizom ($p < 0.05$).

Zaključak: Naši rezultati ukazuju na ulogu vaskularnih markera u patogenezi SSc. Pored dobro poznatih anti-TopoI/ScI70 antitela, ICAM-1 bi mogao biti novi pokazatelj difuznog oblika bolesti.

US 05.
MULTICENTRIČNA STUDIJA PRESEKA O AKTIVNOSTI BOLESTI I TERAPIJSKIM
OBRASCIMA KOD PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM U REGIONU
BALKANA

Nemanja Damjanov^{1,2}, Rasho Rashkov³, Jadranka Morovic-Vergles⁴, Tatjana Ilic⁵, Frane Grubisic⁶,
Ivan Radojevic⁷

¹Institut za reumatologiju, Beograd, Srbija, ²Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu, Srbija, ³UMHAT St. Ivan Rilski, Sofija, Bugarska, ⁴Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu, Klinička bol-
nica Dubrava, Zagreb, Hrvatska, ⁵Klinički centar Vojvodina, Novi Sad, Srbija, ⁶Kliničko bolnički
centar “Sestre milosrdnice”, Zagreb, Hrvatska, ⁷Merck Sharp & Dohme d.o.o. Beograd, Srbija

Uvod: Reumatoidni artritis (RA) je hronično inflamatorno oboljenje koje može izazvati oštećenje kostiju i onesposobljenost. Rana dijagnoza i započinjanje efikasne terapije su od ključnog značaja za RA. Postoje ograničene informacije o epidemiologiji i obrascima lečenja kod pacijenata sa RA u regionu Balkana.

Ciljevi: Procena aktivnosti bolesti, kvaliteta života u vezi sa zdravljem (QoL), smanjenja radne produktivnosti i aktivnosti kod pacijenata sa RA u regionu Balkana i evaluacija terapijskih obrazaca i korištenja biološke terapije.

Materijal i metode. Istraživanje je sprovedeno kao multicentrična, studija preseka koja je obuhvatila 398 uzastopnih pacijenata (redosledom kojim su dolazili u lekarsku ordinaciju) sa RA iz Bugarske, Hrvatske i Srbije. Podaci su prikupljeni tokom perioda od tri meseca. Demografske karakteristike, trajanje bolesti, vreme do uvođenja cDMARD ili bDMARD od postavljanja dijagnoze RA, celokupna terapija za RA i podaci o promeni terapije dostupni u medicinskoj evidenciji tokom poslednjih 5 godina prikupljeni su iz medicinskih kartona pacijenata. Procena skora aktivnosti bolesti (DAS28), kvaliteta života u vezi sa zdravljem (SF-12) i smanjenja radne produktivnosti i aktivnosti (WPAI) izvršeni su na dan posete reumatologu. Lekari su popunili upitnik „Stavovi prema kontroli RA i biološkoj terapiji“.

Rezultati: Od ukupnog broja uključenih bolesnika 134 (34%) je bilo iz Bugarske, 130 (32%) je bilo iz Hrvatske i 134 (34%) iz Srbije, 25% iz regionalnih bolnica iz sve tri zemlje. Prosečna starost svih pacijenata je bila 56,6 ± 11,7 godina, 85% su bile žene i 74% je imalo viši socijalno-obrazovni nivo*. Ukupno 122 pacijenta je lečeno biološkom terapijom (bDMARD) (skoro 50% u Bugarskoj, ispod 25% u Hrvatskoj i Srbiji); 30% u terciarnim i 35% u sekundarnim centrima. Pacijenti kojima nije bila dostupna, u odnosu na one kojima je bila dostupna bDMARD-u, imali su prosečno trajanje bolesti 8,5 naspram 12,0 godina i prosečno trajanje lečenja od 6,6 naspram 11,4 godina.

Tabela 1. Vreme do uvođenja DMARD od postavljanje dijagnoze
i aktivnost bolesti (DAS28) kod pacijenata sa RA

	Hrvatska	Bugarska	Srbija
Vreme do uvođenja bDMARD (godine, SD)	8.2 (7.4)	9.6 (7.7)	7.3 (6.0)
Vreme do uvođenja cDMARD (godine, SD)	3.4 (6.5)	2.7 (6.2)	2.8 (5.3)
DAS 28 (srednja vrednost, SD)	3.4 (1.5)	4.3 (1.4)	4.2 (1.6)
Remisija (N, %)	41 (31.5)	13 (11.1)	20 (14.9)
Niska aktivnost bolesti (N, %)	23 (17.7)	13 (11.1)	19 (14.2)
Umerena aktivnost bolesti (N, %)	45 (34.6)	56 (47.9)	59 (44.0)
Visoka aktivnost bolesti (N, %)	21 (16.2)	35 (29.9)	36 (26.9)

Ukupno 100 pacijenata je imalo terapijske intervencije uključujući dodavanje bioloških lekova (34%), povećanje doze konvencionalnih sintetičkih DMARD (21%) i dodavanje ciljanih sintetičkih DMARD (17,3%). Skor DAS28 je bio u korelaciji sa ukupnim statusom bolesti pacijenta ($p < 0,0001$), označenim kao "dobar" (33%). Većina pacijenata je odgovorila sa „dobro“ (36%) ili „zadovoljavajuće“ (38%) na pitanja o opštem zdravlju u SF-12 upitniku. Prosečan WPAI-RA skor produktivnosti je bio $4,8 \pm 2,6$, zaposleni pacijenti (33%) su propustili $6,5 \pm 13,7$ sati nedeljno zbog RA. Većina lekara se složila da biološki lekovi značajno poboljšavaju lečenje RA kod svojih pacijenata.

Zaključak: Ova studija daje trenutni status pacijenata sa RA u regionu Balkana. Upotreba bioloških i ciljanih sintetičkih DMARD je povezana sa značajnim poboljšanjem ukupnog statusa pacijenata.

* *Visoka škola, nivo univerziteta, obrazovna ili profesionalna aktivnost u oblasti zdravstva*

US 06.

UDRUŽENOST *rs17004921* ADORA₂A GENSKOG POLIMORFIZMA I EFIKASNOSTI METHOTREXATA KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Vera Milić¹, Milka Grk², Biljana Jekić², Tatjana Damjanović², Nela Maksimović², Ivana Novaković².

¹Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,

²Institut za humanu genetiku, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Adenozin A₂ receptori (ADORA₂A) učestvuju u adenozinskom inflamatornom putu. Ovi receptori se u povećanoj ekspresiji nalaze na površini leukocita i sinoviocita kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA). Metotreksat (MTX), zlatni standard za lečenje RA, ispoljava svoj antiinflamatorni efekat preko oslobađanja adenozina u ekstracelularni prostor. Stoga, ADORA gen-ski polimorfizam može imati uticaja na ishod terapije Metotrexatom.

Cilj: Ispitati ulogu genetskog polimorfizma *rs17004921* ADORA₂A na ishod lečenja Metotrexatom obolelih od RA.

Materijal i metode: Ukupno 127 bolesnika sa RA [srednja starost 56 ± 10.7 god, srednja dužina trajanja bolesti 22.90 ± 19.22 (6-120) meseci] koji su lečeni monoterapijom MTX-om (srednja doza 12.2 ± 3.20 mg/nedeljno) tokom 6 meseci su uključeni u prospektivnu studiju. Dodatnu kortikosteroidnu terapiju je imalo 66 (52%) bol., sa prosečnom srednjom dozom 9.55 ± 1.44 mg. Tipizacija u okviru ADORA₂A gena je izvršena pomoću KASP (Kompetitive Allele Specific PCR) eseja. Efikasnost MTX je procenjena na osnovu promene DAS 28 nakon 6 meseci terapije, prema EULAR kriterijumima za odgovor. Bolesnici sa dobrim i umerenim odgovorom su klasifikovani kao responderi, dok su bolesnici sa lošim odgovorom definisani kao non-responderi. Tokom studije su prikupljeni podaci o pojavi neželjenih događaja. U obradi dobijenih podataka je korišćen SPSS program, verzija 16.

Rezultati: Srednja vrednost DAS 28 pre započinjanja terapije MTX je iznosila 7.43 ± 0.89 , nakon 6 meseci 4.49 ± 1.50 . Prema EULAR kriterijumima, 112 (90.2%) bol. sa RA su klasifikovani kao responderi (91 bol. [81.25% je imalo umeren i 21 bol. (18.75%) dobar klinički odgovor]). Analiza genotipova u celoj ispitanoj grupi, pokazala je da je 97 (78.9%) bol. imalo CC, 20 (16.3%) bol. CT i 6 (4.9%) bol. TT genotip. Distribucija *rs17004921* ADORA₂A u responderima (CC 77.3 %, CT 17.3% i TT 5.5%) nije bila statistički značajno različita u odnosu na non-respondere (CC 92.3%, CT 7.7%, TT 0%), $p = 0.0428$, pre započinjanja lečenja. Nakon 6 meseci terapije, 26 nosioca T alela (CT+TT) su imali statistički visoko značajnu redukciju DAS 28 (7.04 vs. 3.80) u poređenju sa 97 bolesnika koji su bili nosioci CC alela (7.60 vs. 4.75 , $p = 0.009$). Neželjeni događaji su bili prisutni kod 32 (25.3%) bol. Većina bolesnika je imala hepatotoksičnost 14 (44%) bol. i mučninu 9 (28%)

bol. Nije postojala statistički značajna udruženost između *rs17004921* ADORA₂A genotipa i pojave neželjenih događaja ($p>0.05$).

Zaključak: Rezultati našeg ispitivanja pokazuju da prisustvo T alela u ADORA₂A *rs 17004921* genskom polimorfizmu favorizuje efikasnost terapije metotreksatom kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom, bez češće pojave neželjenih događaja.

US 07.

PRIMENA BIOLOŠKIH LEKOVA U JUVENILNOM IDIOPATSKOM ARTRITISU-ISKUSTVA IZ JEDNOG CENTRA

Gordana Sušić, Dušica Novaković, Nada Đurović, Marija Atanasković
Institut za reumatologiju Beograd

Uvod: Juvenilni idiopatski artritis (JIA) je najčešće zapaljensko reumatsko oboljenje dečjeg uzrasta. Osnovno obeležje bolesti predstavlja artritis. Zakasnelo ili neadekvatno lečenje dovodi do ireverzibilnih oštećenja na koštanozglobnom sistemu.

Cilj rada: da se prikaže efikasnost i bezbednost tokom 13 godina primene bioloških lekova kod dece sa JIA.

Metod i pacijenti: Izvršena je retrospektivna analiza bolesnika sa JIA koji su lečeni biološkim lekovima od 2006-2018. Godine u Institutu za reumatologiju u Beogradu. Korišćeni su podaci iz istorija bolesti i ambulatnih izveštaja. Podaci su evaluirani metodama deskriptivne statistike u programu SPSS20.

Rezultati: Ukupan broj bolesnika koji su lečeni u protekom periodu je 180 (M/Ž 121/59), uzrasta u vreme poslednjeg pregleda 3,5-34 god. Distribucija prema obliku bolesti je bila: sistemski oblik 17 (9,4%) bol., poliartrikulni RF neg. 46 (25,6%), poliartrikulni RF poz. 22 (12,2%), oligoartrikulni 4 (2,2%), ekstenrirani oligo 45 (25%), entezitis povezan sa artritismom 40 (22%), psorijazni oblik 6 (3,3%). Najveći broj bolesnika u nekom periodu bio je lečen etanerceptom 148 (82,2%) bol., 61(33,9%) adalimumabom, 26 (14,4%) tocilizumabom, 4 bol. infliksimabom, 2 bol. golimumabom i po 1 bol. riruksimabom i anakinrom. Kod 47 (26,1%) bol. jedan biološki lek je morao da bude zamenjen drugim zbog neefikasnosti ili pojave neželjenih efekata. Do relapsa bolesti došlo je kod 61 (33,9%) bol. po prekidu terapije nakon što je bila postignuta remisija. U vreme poslednjeg pregleda kod 111 (61,7%) bol. postignuta je remisija na lekovima, 28 (15,6%) bol. je u remisiji bez lekova, 27 (15%) bol. ima aktivnu bolest, za 13 (7,2%) nije poznat ishod bolesti. Kod 1 bolesnice došlo je do smrtnog ishoda (tetralogija Fallot, sistemski JIA). Relaps je bio najčešći kod bolesnika sa ekstenriranim oligo JIA 31,1% bol. sa ekstenriranim oJIA i 26,2% bol. sa RF negativnim pJIA. Ozbiljni neželjeni efekti koji su se javili tokom 13-godina lečenja biološkim lekovima: cerebrovaskularni inzult, toksični hepatitis, aktivna TBC, exitus, perianalni apsces, šarlah, pneumocistis carini pneumonija (po 1 bolesnik). Tokom lečenja biološkim lekovima 10 (5,6%) bol. je dobilo uveitis *de novo* (svi lečeni etanerceptom). Došlo je do pojave novih autoimunskih bolesti: psorijaza, inflamatorna bolest creva, *lupus like* sindrom kod po 1 bolesnik.

Zaključak: Biološki lekovi su pokazali visoku efikasnost u supresiji inflamacije kod dece sa juvenilnim idiopatskim artritismom i postizanju remisije. Relaps bolesti se najčešće javljao kod deca sa ekstenriranim oligoartrikulnim oblikom JIA. Neophodno je brižljivo, dugoročno praćenje bolesnika zbog moguće pojave drugih autoimunskih bolesti i ozbiljnih neželjenih događaja tokom lečenja biološkim lekovima.

US 08.

ANALIZA EFIKASNOSTI TNF INHIBITORA KOD BOLESNIKA SA PSORIJAZNIM ARTRITISOM U SVAKODNEVNOJ KLINIČKOJ PRAKSI

Sladana Živojinović¹, Mirjana Šefik Bukilica^{1,2}, Nemanja Damjanov^{1,2}

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

Uvod: Primena TNFinhibitora, zauzima značajno mesto u lečenju obolelih od aktivnog psorijaznog artritisa. Primenuju se u lečenju najtežih oblika bolesti koji su rezistentni na klasične bolest modifikujuće lekove, iako su se pokazali veoma efikasni i u ranom artritisu.

Cilj: Evaluacija efektivnosti TNF inhibitora kod pacijenata sa PsA u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Metode: Studija preseka, obuhvatila je 50 bolesnika sa PsA lečenih u Institutu za reumatologiju, u periodu od januara 2016. do aprila 2019. godine. Uključujući kriterijumi: stariji od 18 godina koji ispunjavaju kriterijume CASPAR za postavljanje dijagnoze psorijaznog artritisa, potpisan informisani pristanak, primena lekova iz grupe TNF inhibitora u kombinaciji sa konvencionalnim lekom koji menja tok bolesti (csDMARDs). Procena aktivnosti bolesti je vršena na osnovu DAS44 indeksa, cDAPSA, BASDAI, a procena funkcijske sposobnosti na osnovu HAQ indeksa, pre početka tretmana TNF inhibitorom, nakon 6, 12, 18 i 24 meseca od uvođenja TNF inhibitora. Rađena je opšta deskriptivna statistika, procena normalnosti ispitivana je Skewnes i Kurtosis i box plot-om; Testirana je razlika varijabli u tačkama preseka T test-om za zavisne uzorke odnosno Wilcoxonovim testom ekvivalentnih parova. Razlike u indeksima aktivnosti i funkcijske sposobnosti u tačkama preseka ANOV-om ponovljenih merenja odnosno Friedmanovim testom. Analiza je rađena u programu SPSS 17.

Rezultati: U uzorku od 50 pacijenata dominira muški pol ($n=28$, 56%). Prosečna starost bolesnika je $47,49 \pm 12,7$ godina (22-66 godina). Dužina trajanja PsA do uvođenja TNF inhibitora prosečno je iznosila $5,4 \pm 5,1$ godina (1-19 godina). Ukupno 22 bolesnika je primalo Etanercept, 21 Adalimumab, 5 Golimumab i 2 bolesnika je dobijalo Infliksimab. Kod 6 bolesnika je tokom praćenja zamenjen prvi TNF inhibitor drugim usled izostajanja efekta ($n=6$, 12%). Kod 2 bolesnika (4%) je zabeležen primarni izostanak efekta, a kod 4 (8%) sekundarni. TNF inhibitor je uveden u terapiju nakon neuspeha jednog csDMARDsk od 40% ($n=20$), nakon neuspeha dva csDMARDsk od 38% ($n=19$) dok je kao treća linija uveden kod 22% ($n=11$) ispitanika. Medijana vremena od prvog csDMARDs do uvođenja TNF inhibitora iznosila je 2,2 godine (0.5-10). Kombinovana terapija TNF inhibitora sa nekim csDMARDs je bila prisutna kod 96% ($n=48$). Kombinaciju sa Metotrexatom imalo je 48% ($n=24$) pacijenata, čija je prosečna doza iznosila $16,6 \pm 3,4$ mg nedeljno. Kortikosteroide pre početka primene TNF inhibitora primalo je 16% pacijenata a na kraju perioda praćenja 2%. Prosečna vrednost DAS44 indeksa na uključivanju iznosila je ($2,9 \pm 0,8$), nakon 6 meseci ($1,6 \pm 0,6$), nakon 12 meseci ($1,6 \pm 0,7$), nakon 18 meseci ($1,4 \pm 0,6$) i nakon 2 godine praćenja vrednost DAS44 se smanjila na $1,3 \pm 0,4$. Trend opadanja aktivnosti bolesti merene DAS44 indeksom kroz vreme je bio visokostatistički značajan ($p < 0,001$). Vrednost cDAPSA na uključivanju je prosečno iznosila ($28,1 \pm 6,7$), nakon 6 meseci ($8,1 \pm 5,1$), nakon 12 meseci ($5,9 \pm 3,3$), nakon 18 meseci ($5,2 \pm 2,7$) i nakon 2 godine praćenja vrednost cDAPSA se smanjila na $4,5 \pm 2,0$. Trend opadanja aktivnosti bolesti merene DAS44 indeksom kroz vreme je bio visoko statistički značajan ($p < 0,001$). Vrednosti praćenja BASDAI indeksa kroz vreme su se kretale na sledeći način: pre TNF inhibitora $5,4 \pm 1,5$; nakon 6 meseci $2,4 \pm 1,4$; nakon 12 meseci $2,1 \pm 1,3$; nakon 18 meseci $1,9 \pm 0,9$ i nakon 2 godine praćenja prosečna vrednost BASDAI indeksa iznosila je $1,8 \pm 0,9$. Postojala je statistička značajnost između početnih vrednosti i svih vrednosti u tačkama praćenja. Daktilitis je na početku praćenja imalo 11 bolesnika,

nakon 6 meseci 7 bolesnika, nakon 12 i 18 meseci po 4 bolesnika i nakon 2 godine daktilitis je imao jedan bolesnik. Indeks funkcijske sposobnosti HAQ je imao sledeće vrednosti: početno $1,0 \pm 0,6$, nakon 6 meseci praćenja $0,5 \pm 0,5$, nakon 12 meseci $0,4 \pm 0,5$, nakon 18 meseci $0,2 \pm 0,3$ i nakon 2 godine praćenja $0,2 \pm 0,3$.

Zaključak: TNF inhibitori primenjivani u svakodnevnoj kliničkoj praksi kod pacijenata sa umerenim do visoko aktivnim PsA postigli su klinički značajno poboljšanje u kontroli bolesti, tokom 2 godine praćenja.

US 09.

EFIKASNOST LEČENJA BOLESNIKA SA PERIFERNIM SPONDILOARTRITISOM BIOLOŠKIM LEKOVIMA U SRBIJI

Jovana Cvetković¹, Tatjana Živanović Radnić², Marija Atanasković², Zoran Veličković², Biljana Erdeljan³ – Ispred Udruženja reumatologa Srbije (UReS)

¹Institut „Niška Banja“; ²Institut za reumatologiju Beograd; ³Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad

Uvod: Lečenje obolelih od perifernog spondiloartritisa (pSpA), sprovodi se u skladu sa međunarodnim ASAS/EULAR preporukama iz 2016.godine.

Cilj: Cilj ovog istraživanja bio je da se utvrdi kakvo je naše iskustvo i rezultati u lečenju pSpA analizom podataka iz baze UReS, prikupljenih iz referentnih centara u Srbiji za lečenje reumatskih bolesti.

Materijal i metode: Retrospektivni uvid u bazu podataka pacijenata lečenih biološkom terapijom referentnim centrima u Srbiji (Institut za reumatologiju u Beogradu, Institut „Niška Banja“ i Specijalna bolnica Novi Sad) u periodu od 2009-2018.godine. Aktivnost bolesti je praćena uz pomoć indexa BASDAI, BASFI i ASDAScrp.

Rezultati: Od 40 bolesnika, bilo je 25 muškaraca. Prosečna starost u vreme dijagnoze bila je 30.59 ± 12.5 godina. Nije bilo razlike između onih koji su kasnije promenili TNF α inh i onih koji su ostali na 1. leku (25.27 ± 11.17 vs 32.17 ± 12.62 godina, $p=0.107$). Prosečna dužina lečenja pre uvođenja biološke terapije bila je 9.28 ± 7.8 (med 3.5 godina, max. 27 godina, min. 0 godina). Kod onih koji su promenili lek bolest je značajno duže trajala pre uvođenja TNF α inh (14.63 ± 9.19 vs 7.18 ± 6.18 , $p=0.02$). Prosečna starost pri uvođenju TNF alfa inh bila je 36.86 ± 12.56 godina. Nije bilo statistički značajne razlike između onih što su ostali na 1. leku onih koji su promenili lek (37.7 ± 12.7 vs 34.64 ± 12.61 godina, $p=0.49$). Ukupna dužina lečenja biološkim lekovima je bila 36.95 ± 28.21 meseci (med 24, max 100, min 1 mesec). Bilo je statistički više bolesnika sa sakroileitisom u grupi koja je ostala na 1. leku ($p < 0.05$). Trajanje terapije etanerceptom kao 1.lekom bilo je 33.23 ± 30.7 meseci, kao 2. lekom 23 ± 16.97 , kao 3. lekom 20.5 ± 2.12 . Terapija adalimumabom kao 1. lekom je trajala 21 ± 14.94 meseci, a kao 2. lekom 35.75 ± 17.48 . Terapija golimumabom kao 1. lekom je trajala 28.17 ± 19.5 , kao 2. lekom 28 meseci, kao 3. lekom 8 meseci. Terapija infliksimabom kao 1. lekom je trajala 39 ± 21 mesec, a kao 2. lekom 12.8 ± 7 .

Tabela 1. Vrednosti indeksa aktivnosti pre primene anti TNF α inhibitora i aktuelno

	Pre 1.leka (n 40)	Pre 2.leka (n 11)	Pre 3.leka (n 3)	Aktuelno
BASDAI	Av 5.89 $\pm$ 1.52 Med 5.9 Max 8.5 Min 2	Av 5.04 $\pm$ 1.59 Med 4.2 Max 7.8 Min 3	Av 4.97 $\pm$ 0.35 Med 5 Max 5.3 Min 4.6	Av 2.1 $\pm$ 1.48 Med 2 Max 7.5 < 0,001 Min 0
BASFI	Av 5.64 $\pm$ 1.87 Med 5.8 Max 8.8 Min 1	Av 4.72 $\pm$ 1.54 Med 4.1 Max 7.6 Min 2	Av 4.47 $\pm$ 2.51 Med 4 Max 5.4 Min 4	Av 1.56 $\pm$ 1.44 Med 1.25 Max 7 < 0.001 Min 0
ASDAS crp	Av 4.06 $\pm$ 0.89 Med 4 Max 5.89 Min 1.3	Av 3.46 $\pm$ 0.68 Med 3 Max 4.3 Min 1.8	Av 3.98 $\pm$ 0.30 Med 3.7 Max 4.3 Min 3.7	Av 1.61 $\pm$ 0.99 Med 1.44 Max 5 < 0.001 Min 0.06

Prema ASDAScrp skor nakon 1. leka 14 bolesnika je bilo u remisiji, 14 je imalo umerenu aktivnost bolesti (UAB), 4 visoku aktivnost (VAB) i 8 veoma visoku aktivnost (VVAB). Njih 11 (iz grupe VAB i VVAB) su dobili 2. lek. Nakon 2. leka njih 4 je ušlo u remisiju, 2 je bilo u UAB, 2 imalo VAB i 3 VVAB i ta tri bolesnika su dobila 3.lek.

Od troje bolesnika koji su dobili 3.lek dvoje imaju i dalje VAB i primaju Etanercept po 19 i 22 meseca. Jedan ima UAB i prima Golimumab 8 meseci.

Zaključak: Iako je preživljavanje na drugom i trećem anti TNF α leku kraće u odnosu na prvi, promenom anti TNF α leka kod bolesnika sa pSpA, koji ne reaguju adekvatno na prvi lek, povećava se mogućnost dostizanja terapijskog cilja.

US 10.
DEPRESIVNI SIMPTOMI KOD BOLESNIKA SA AKSIJALNIM SPONDILOARTRITISOM I BOLESNIKA SA PSORIJAZNIM ARTRITISOM-PILOT STUDIJA

Sanja Milutinović¹, Kristina Veljković, Maja Zlatanović¹, Goran Radunović^{1,2} i Nemanja Damjanov^{1,2}
¹Institut za reumatologiju, ²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Depresija je jedna od najčešćih komorbiditeta kod bolesnika sa spondiloartritisima. Međutim, postoji nedostatak dobro dokumentovanih epidemioloških podataka i studija o prisustvu depresije kod ove relativno retke bolesti. Depresija nije dijagnoza koja je predmet skrininga u svakodnevnoj reumatološkoj praksi, kao što su to kardiovaskularne, endokrinološke ili gastroenterstinalne bolesti. Većina dijagnoza depresije kod reumatoloških bolesnika se postavlja bez prethodne konsultacije sa reumatologom. Sve veća primena biološke terapija u reumatologiji otvara mnoga pitanja. Uticaj biološke terapije na depresiju i uloga TNF- α kao mogućeg neuromodulatora nije još dovoljno istražena.

Cilj: a) Odrediti prevalencu depresije kod bolesnika sa aksijalnim spondiloartritisom (axSpA) i bolesnika sa psorijaznim artritisom (PsA) pomoću upitnika Beck Depression Inventory (BDI) i Depression Anxiety and Stress Scale-21 (DASS-21), b) Ispitati uticaj biološke i nebiološke terapije na BDI i DASS-21 vrednosti tokom vremena c) odrediti korelaciju BDI i DASS-21 sa kliničkim, laboratorijskim i nalazima aktivnosti bolesti, d) Odrediti izvodljivost primene upitnika za depresiju u kliničkoj praksi.

Metodologija: 43 bolesnika sa axSpA i 27 bolesnika sa PsA koji prethodno nisu imali dijagnozu depresije su konsekutivno uključivani. Na biološkoj terapiji bilo je 34 bolesnika, a na nebiološkoj terapiji je bilo 36 bolesnika. Demografske karakteristike, intenzitet bola, bolesnikova procena bolesti, broj otečenih i osetljivih zglobova, laboratorija, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), clinical Disease Activity in Psoriatic Arthritis (cDAPSA), BDI i DASS-21 prikupljeni su na početku, posle 1., 3. i 6. meseca.

Rezultati: Bolesnici sa PsA imali su viši BDI i DASS-21 nego bolesnici sa axSpA posle 3. meseca i posle 6. meseca (BDI: $p=0.005$, DASS-21: $p=0.003$). Bolesnici sa axSpA na biološkoj terapiji imali su u odnosu na bolesnike na nebiološkoj terapiji značajno niže vrednosti i stepen težine depresije određen BDI na početku ($p<0.001$), posle 1. meseca ($p<0.003$), posle 3. i 6. meseca ($p<0.001$). Bolesnicu sa axSpA na biološkoj terapiji imali su značajno niži DASS-21 posle 1. meseca ($p<0.027$), 3. meseca ($p<0.009$) i 6. meseca ($p<0.016$). Kod bolesnika sa PsA koji su bili na biološkoj terapiji BDI bio je statistički značajno niži u odnosu na bolesnike na nebiološkoj terapiji posle 3. meseca ($p=0.004$) i 6. meseca ($p=0.003$). U grupi bolesnika na biološkoj terapiji, BDI statistički značajno opada posle 3 meseca kod bolesnika sa axSpA ($p=0.004$), dok kod bolesnika sa PsA značajno opada posle 1. meseca ($p=0.006$). Kod bolesnika sa PsA koji su bili na biološkoj terapiji nije bilo značajne promene DASS-21. Kod bolesnika na nebiološkoj terapiji nije bilo značajne promene BDI i DASS-21 tokom vremena. Kod bolesnika sa axSpA, postoji umerena korelacija između BDI i aksijalnog bola, BASFI, BASDAI, ASDAS. Stopa kompletnih odgovora je bila 90% tokom vremena ispitivanja. Vreme za popunjavanje oba upitnika je 5-10 minuta.

Zaključci: Biološka terapija značajno utiče na smanjenje depresije kod bolesnika sa axSpA i bolesnika sa PsA tokom vremena. BDI umereno koreliše sa bolom, funkcionalnom sposobnošću i stepenom aktivnosti bolesti kod bolesnika sa axSpA. BDI i DASS-21 su brzi, jasni i laki za upotrebu u svakodnevnoj reumatološkoj praksi

US 11.

EFIKASNOST LEČENJA ANKILOZIRAJUĆEG SPONDILITISA BIOLOŠKIM LEKOVIMA U SRBIJI

Tatjana Živanović Radnić¹, Jovana Cvetković², Marija Atanasković¹, Zoran Veličković¹, Biljana Erdeljan³, Biljana Milić⁴, Mirjana Veselinović⁵ - ispred Udruženja reumatologa Srbije (URES)

¹Institut za reumatologiju Beograd; ²Institut „Niška Banja“; ³Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad; ⁴Klinički centar Vojvodina; ⁵Klinički centar Kragujevac

Uvod: Pacijenti oboleli od ankilozirajućeg spondilitisa (AS) leče se u skladu sa ASAS/EULAR preporukama iz 2016. godine.

Cilj ovog istraživanja bio je da se utvrdi naše iskustvo i rezultati u lečenju AS, analizom podataka iz baze URES, prikupljenih iz referentnih centara za lečenje reumatskih bolesti u Srbiji.

Materijal i metode: Retrospektivni uvid u bazu podataka pacijenata lečenih biološkom terapijom u referentnim centrima (Institut za reumatologiju u Beogradu, Institut „Niška Banja“, Specijalna bolnica Novi Sad, KC Vojvodine i KC Kragujevac) u periodu od 2009-2018. godine. Aktivnost bolesti je praćena indexima BASDAI, BASFI i ASDAScrp.

Rezultati: Od 250 bolesnika, 185 su bili muškog pola. Prosečna starost u vreme dijagnoze bila je 33.02 ± 11.17 godina. Prosečna dužina lečenja pre uvođenja biološke terapije bila je 6.55 ± 7.82 godina. Statistički je značajno kraće trajala bolest pre uvođenja biološke terapije kod onih koji su

kasnije ostali na prvom leku (5.91 ± 7.53 vs 8.48 ± 8.48 godina $p=0.046$, $p<0.05$). Prosečna starost pri uvođenju TNF alfa inhibitora bila je 39.61 ± 11.33 godina. Bolesnici koji su ostali na prvom leku su bili značajno mlađi pri započinjanju lečenja TNF inhibitorima, u odnosu na bolesnike koji su promenili prvi lek (38.75 ± 11.29 vs 42.46 ± 11.11 godina $p=0.029$, $p<0.05$).

Oni kod kojih je promenjen prvi lek su statistički duže lečeni biloškim lekovima (36.9 ± 30.03 vs 56.33 ± 32.4 meseci meseci $p=0.0001$).

Bilo je više bolesnika sa daktilitisom i HLAB27+ u grupi koja je ostala na prvom leku ($p<0.05$), a više njih sa inflamatornom bolesti creva u grupi onih kod kojih je došlo do promene leka ($p<0.05$).

Tabela 2. Vrednost indeksa aktivnosti bolesti pre i tokom lečenja anti TNF α lekovima.

	Pre 1.leka	Pre 2.leka	Pre 3.leka	aktuelno
BASDAI	Av 6.22 ± 1.41 Med 6.1 Max 10 Min 3.3	Av 5.48 ± 1.68 Med 5.2 Max 8.6 Min 2.4	Av 5.65 ± 0.9 Med 5.5 Max 8 Min 4.2	Av 2.17 ± 1.57 Med 1.9 $p<0.001$ Max 9 Min 0
BASFI	Av 5.94 ± 1.56 Med 5.97 Max 9.8 Min 3	Av 5.6 ± 1.68 Med 5.3 Max 9 Min 1.6	Av 4.84 ± 1.83 Med 5 Max 8.4 Min 1.7	Av 2.15 ± 1.98 Med 1.6 Max 8.6 $p<0.001$ Min 0
ASDAS crp	Av 6.08 ± 0.98 Med 4 Max 7.2 Min 2	Av 3.87 ± 0.75 Med 3.9 Max 5.2 Min 2.14	Av 3.18 ± 0.63 Med 3.65 Max 5.2 Min 2.5	Av 1.67 ± 0.93 Med 1.5 Max 4.7 $p<0.001$ Min 0

Trajanje terapije etanerceptom kao prvim lekom bilo je 49.11 ± 36.37 meseci, kao drugim lekom 24.26 ± 27.08 , kao trećim lekom 43 ± 45.2 . Terapija adalimumabom kao prvim lekom je trajala 28.34 ± 21.28 , kao drugim lekom 21.65 ± 14.57 , kao trećim 3.5 meseci. Terapija golimumabom kao prvim lekom je trajala 25.85 ± 14.58 , kao drugim lekom 20.33 ± 19.13 , kao trećim lekom 24 meseca. Terapija infliksimabom kao prvim lekom je trajala 28.36 ± 23.52 , kao drugim lekom 20.3 ± 20.09 , kao trećim 16.5 meseci.

Prema ASDAScrp indexu, pre prvog leka veoma visoku aktivnost bolesti (VVAB) imalo je 185 bolesnika, visoku aktivnost (VAB) 63, umerenu aktivnost (UAB) 2.

U trenutku preseka njih 8 je imalo VVAB, VAB 48, UAB 106, a u remisiji je bilo 88 bolesnika.

U grupi VVAB je 8 bolesnika koji su započeli lečenje aktuelnim lekom pre manje od 6 meseci. U VAB je ukupno 48 bolesnika od kojih je 17 koji su započeli lečenje aktuelnim lekom pre manje od 6 meseci, jedan je u trenutku preseka imao infekciju urotrakta i visok CRP, a preostalih 30 su bolesnici kod kojih nije zabeleženo veće sniženje ASDAS indexa (16 na prvom leku, 12 na drugom leku i 2 pacijenta na trećem leku).

Zaključak: Kod bolesnika koji nemaju dobar odgovor na prvi anti TNF α lek, dobra opcija nastavka njihovog lečenja jeste prevođenje na drugi i treći lek istog mehanizma delovanja (anti TNF α lek).

Ključne reči: ankilozirajući spondilitis, TNF α inhibitori, efikasnost

US 12.

UTICAJ TELESNOG SASTAVA, MIŠIĆNE SNAGE I FIZIČKOG FUNKCIONISANJA NA RIZIK OD NASTANKA OSTEOPOROTIČNIH FRAKTURA KOD ŽENA U POSTMENOPAUI

Danijela Bazić Sretenović¹, Aleksandra Tomić Lučić^{1,2}, Mirjana Veselinović^{1,2}, Vesna Grbović^{3,4}, Aleksandra Jurišić Škevin^{3,4}

¹Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka Kragujevac, Katedra za internu medicinu; ²Klinika za internu medicinu, Klinički centar Kragujevac

³Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka Kragujevac, Katedra za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju; ⁴Služba za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički centar Kragujevac

Uvod: Osteoporoza je sistemski i skeletni poremećaj čija je osnovna odlika smanjenje koštane mase i oštećenje mikroarhitekture koštanog tkiva. Predstavlja značajan zdravstveni i socio-ekonomski problem savremenog, razvijenog društva. Sarkopenija je gubitak mase skeletnih mišića i mišićne snage koji dolazi sa godinama. Obično se javlja posle 40-e godine života kada se u proseku gubi oko 0.5% mišićne mase godišnje. Osobe sa sarkopenijom imaju veću incidencu pojave i razvoja osteoporoze. Prisustvo osteoporoze skopčano je sa povećanim rizikom od nastanka koštanih fraktura što značajno smanjuje kvalitet života.

Cilj rada: Cilj je bio da utvrdi uticaj telesnog sastava, mišićne snage i fizičkih performansi na rizik od nastanka osteoporotinih fraktura kod žena u postmenopauzi.

Materijal i metode: Studija je dizajnirana kao klinička, neintervencijska, opservaciona, studija preseka i obuhvatila je 66 žena starijih od 65 godina koje su odabrane metodom slučajnog uzorka. Komponente telesnog sastava- masa masnog tkiva (FM) i masa bezmasnog tkiva (LM) kao i mineralna koštana gustina (BMD) merene su metodom dvoenergetske X zračne apsorpcijometrije (DXA). Mišićna snaga je merena pomoću dinamometra stiskom šake (Handgrip test - HGT), a fizička performansa određena je merenjem brzinom hodanja na distanci od 4m (gait speed - GS). Za procenu verovatnoće nastanka osteoporotičnih fraktura korišćen je FRAX algoritam (FRAX 1 i FRAX 2). FRAX 1 predstavlja desetogodišnji rizik od nastanka velikih osteoporotičnih fraktura (klinički prelomi kičme, kuka, podlaktice ili ramena), dok je FRAX 2 desetogodišnji rizik od preloma kuka.

Rezultati: Postoji značajan stepen negativne korelacije između LM i FRAX 1 (β -0.307, $p < 0.05$), kao i FRAX 2 (β -0.347, $p < 0.01$). Za razliku od toga FM ima značajni stepen negativne korelacije samo sa FRAX 2 (β -0.394, $p < 0.001$). Korelacija između mišićne snage merene HGT, kao i fizičkog funkcionisanja merenog GS sa jedne strane i frakturnog rizika je pokazala da postoji značajna negativna korelacija između HGT i FRAX 1 (β -0.245, $p < 0.05$) kao i FRAX 2 (β -0.264, $p < 0.05$). Takođe postoji značajna negativna korelacija između GS i FRAX 1 (β -0.295, $p < 0.05$) kao i FRAX 2 (β -0.251, $p < 0.05$).

Zaključak: Povećanje nivoa mišićne mase i snage kao i fizičkih sposobnosti su značajne za prevenciju velikih osteoporotičnih fraktura i fraktura kuka kod žena u postmenopauzi.

US 13.

EFIKASNOST I BEZBEDNOST RAZLIČITIH DOZA ALOPURINOLA U LEČENJU BOLESNIKA SA GIHTOM

Mirjana Zlatkovic-Švenda, Marija Radak-Perović

Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Prema preporukama EULAR-a iz 2016. godine, Alopurinol je lek izbora za lečenje bolesnika sa gihtom koji imaju normalnu bubrežnu funkciju i treba ga uvesti u dozi od 100 mg dnevno i postepeno povećavati do 600-900 mg dnevno (na 2-4 nedelje za 100 mg) radi dostizanja terapijskog cilja-koncentracije urata u serumu (sUr) <360 mmol/L. U svakodnevnoj kliničkoj praksi ove preporuke se uglavnom ne sprovode, zbog mogućih neželjenih efekata.

Cilj: Ispitati efikasnost i bezbednost različitih doza Alopurinola u lečenju hiperurikemije kod bolesnika sa gihtom

Materijal i metode: Bolesnici sa gihtom uključivani su u prospektivnu studiju redom, po dolasku na Institut za reumatologiju u Beogradu i klasifikovani kao novo dijagnostikovani ili hronični. Alopurinol je titriran mesečno do dostizanja terapijskog cilja - nivoa mokraćne kiseline u serumu, ili do pojave teških neželjenih efekata (hipersenzitivna reakcija na lek, porast transaminaza i azotnih materija, pad broja leukocita i trombocita). Bolesnici su praćeni tokom 6 meseci.

Rezultati: U ispitivanje je uključen 61 bolesnik (92,1% muškaraca) starosti 59,2 (9,6) godina. Srednja (SD) vrednost sUr je bila 454,8 (99,3), 362,7 (60,9) i 388,2 (74,4) $\mu\text{mol/L}$ u 1,2 i 3 mesecu lečenja. Nakon 3 meseca lečenja, ciljani nivo sUr je dostiglo 45 (73,8%) bolesnika lečenih Alopurinolom do 300 mg dnevno. Za ostale bolesnike, doza Alopurinola je povećavana do 400-600 mg dnevno i još 12 (19,6%) bolesnika je dostiglo ciljani nivo sUr (srednja vrednost 353,6 (36,2) $\mu\text{mol/L}$), dok samo 6,6% bolesnika nije dostiglo terapijski cilj. Indukovani napadi gihta su verifikovani kod 11/61 (18%) bolesnika, gastrointestinalni simptomi kod 6/61 (9,8%), 5/61 bolesnika (8,2%) je imalo hepatotoksičnost sa minimalnim abnormalnostima jetrine funkcije i 7/61 (11%) bolesnika je imalo Alopurinolom uzrokovan lak osip kože. Svi neželjeni efekti su bili laki i nisu uticali na promenu doziranja leka.

Zaključak: Povećanje doznog režima Alopurinola je bilo efikasno u lečenju hiperurikemije i terapijski cilj je dostignut kod 93,4% bolesnika. Sve neželjene reakcije su bile lake i nisu uticale na promenu doziranja leka tokom 6 meseci praćenja.

**PRIKAZI SLUČAJEVA
(US 14-US 17)**

US 14.

STILOVA BOLEST ODRASLIH/SINDROM MUCKLE – WELLS

Zoran Veličković, Aleksandar Radivčev, Goran Radunović

Institut za reumatologiju, Beograd

Uvod: Stilovu bolest odraslih karakteriše intenzivno sistemsko zapaljenje i smatra se delom kliničkog spektra JIA. Dijagnoza je prvenstveno klinička i potrebno je da bolesnik ispuni odgovarajuće kriterijume uz negativne imunoserološke analize i isključenje bolesti koje ovom stanju nalikuju. Muckle–Wells sindrom pripada grupi naslednih monogenских autozapaljenskih bolesti, a najčešći uzrok je mutacija NLRP3 gena koji kodira za protein kriopirin što dovodi do povećanog stvaranja i oslobađanja IL-1 i sistemskog zapaljenja. Ovaj sindrom sa Stilovom bolešću odraslih deli određene etiopatogenetske, kliničko-dijagnostičke i terapijske sličnosti, te se stoga u novije vreme smatraju različitim formama iste bolesti.

Prikaz slučaja: Kod 56-ogodišnjeg bolesnika muškog pola je 2003. g. u njegovoj 35 – oj godini životana osnovu periodičnih skokova TT praćenih urtikarijalnom ospom, poliartritis, limfadenopatije, hepatosplenomegalije, izražene leukocitoze sa granulocitozom i trombocitozom, oštećenja jetre (skok transaminaza), u više navrata negativnih imunoseroloških analiza, te isključenjem drugih SBVT, hematoloških i zaraznih bolesti postavljena dijagnoza Stilove bolesti odraslih. Bolesnik je ispunio set dijagnostičkih/klasifikacionih kriterijuma među kojima i najčešće korišćene Yamaguchi-jeve. Zbog izuzetno hroničnog refraktornog toka bolesti gde je bolesnik lečen niskim i srednjim dozama GK-a, hidroksihlorokvinom i metotreksatom, uz ostalu simptomatsku terapiju, u terapiju je sredinom 2014. g. uključentocilizumab u dozi od 8 mg/kg jednom mesečno. Nakon 3 doze biološkog leka dolazi do pogoršanja osnovne bolesti te je lek trajno obustavljen. U isto vreme dolazi do senzoro-neuralnog oštećenja sluha koje je 2017. g. potvrđeno ORL pregledom i diskretne proteinurije (do 300 mg) koja je sredinom 2019. g. biopsijom abdominalne masti pripisana sekundarnoj amiloidozi. Tokom 2015. g. je posumnjano da se radi o Muckle – Wells sindromu (eng. *UDA syndrome: urticaria-defness-amyloidosis*) koji pripada podgrupi kriopirinopatija. U Eurofever registru su opisane najčešće mutacije NLRP3 gena te je shodno tome poslat uzorak na genetsku analizu. Kod bolesnika nije nađena nijedna do sada opisana mutacija, ali prisustvo mutacije i nije obavezno jer je dijagnoza klinička i bolesnik je ispunio novo-predložene dijagnostičke kriterijume. Predloženo je da se u terapiju uvede kolhicin ili neki od inhibitora IL-1 koji su lek izbora.

Zaključak: Stilova bolest odraslih se karakteriše heterogenom kliničkom slikom te je stoga kod atipične prezentacije bolesti ili njenog hroničnog toka potrebno uraditi evaluaciju bolesti i u diferencijalnoj dijagnozi uvek imati na umu autozapaljenske bolesti.

Ključne reči: *Stilova bolest odraslih, Sindrom Muckle Wells, IL-1, autozapaljenske bolesti.*

US 15.

LOKALIZOVANA I TEŠKA FORMA GRANULOMATOZE SA POLIANGIITISOM - PRIKAZ BOLESNIKA

Ksenija Božić, Milan Petronijević

Klinika za reumatologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd.

Uvod: Granulomatoza sa poliangiitisom (GPA) je sistemski vaskulitis koji se odlukuje nekrotizirajućom granulomskom inflamacijom i slabo imunskim vaskulitisom malih i srednjih krvih sudova. Oftalmološke manifestacije GPA su različite, a bolest može zahvatiti bilo koju strukturu oka i orbite. Procenjuje se da 50-60% bolesnika ima oftalmološke manifestacije u toku bolesti, a kod 8-10% bolesnika one mogu biti prva manifestacija GPA.

Cilj rada je prikaz toka bolesti limitirane i teške forme GPA sa zahvatanjem kavernoznog sinusa.

Prikaz bolesnika: Tegobe su se manifestovale glavoboljom, diplopijama i parezom desnog nerva abducensa. Morfološkim pregledima utvrđena je tumorozna promena supra i paraselarno sa ekstenzijom u desni kavernozni sinus. Pod radnom dijagnozom meningioma, urađeno je neurohirurško uklanjanje tumorozne promene gama nožem. Nakon godinu dana tegobe su progredirale, kao i morfološki nalaz. Učinjena je biopsija retrobulbarne promene čiji je patohistološki nalaz odgovarao nekrotizirajućem inflamatornom granulomu. Pod sumnjom na GPA je primljena u našu kliniku. Fizikalnim pregledom je viđena snižena rima okuli, potpuna oftalmoplegija bulbusa (pareza III i VI nerva), hiperestezija prve grane V nerva uz protruziju bulbusa desnog oka, uz značano smanjenu oštrinu vida na desnom oku. Analize krvi su pokazale povišene reaktante akutne faze zapaljenja, a antineutrofilno-citoplazmatska antitela su bila negativna. Morfološkim pregledima je utvrđena progresija tumorozne promene koja ispunjava i ceo retrobulbarni prostor. Primljena je terapija pulsni dozom aglukokortikoida (GK), potom pulsevima Ciklofosfamida u mesečnim intervalima, uz preventivno sulfametoksazol-trimetoprinom. U dosadašnjem toku praćenja 4 meseca, došlo je do kliničkog poboljšanja : gubitka glavobolje i poboljšanja oštrine vida na desnom oku.

Zaključak: Orbitalne manifestacije mogu biti prva manifestacija GPA, te je neophodna kliničko-patohistološka korelacija radi pravovremene dijagnoze, jer uprkos savremenim morfoloških metodama nije moguće doći do tačne dijagnoze bolesti. Rana primena imunosupresivne terapije poboljšava ishod toka bolesti kod ovih bolesnika.

Literatura:

1. Fadil H, Gonzalez-Toledo E, Kelley RE, Henley J. Wegener's granulomatosis with extension to the cavernous sinus. J La State Med Soc. 2007 Jul-Aug;159(4):212-4.
2. Isa H, Lightman S, Pusey CP, Taylor S. Ocular Manifestations of Wegener's Granulomatosis. Expert Rev Ophthalmol. 2011;6(5):541-555.
3. Sfiniadaki E, Tsiara I, Theodossiadis P, Chatziralli I. Ocular Manifestations of Granulomatosis with Polyangiitis: A Review of the Literature. Ophthalmol Ther. 2019 Jun;8(2):227-234. doi: 10.1007/s40123-019-0176-8.

US 16.

ARTRITIS U SISTEMSKOJ SKLEROZI ILI SINDROM PREKLAPANJA SISTEMSKJE SKLEROZE I REUMATOIDNOG ARTRITISA - DILEMA U KLINIČKOJ PRAKSI

Miljana Šarac¹, Bojana Stamenković^{1,2}, Sonja Stojanović^{1,2}, Jovan Nedović¹, Ivana Aleksić¹, P. Nešović,

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

Sistemska skleroza (skleroderma, SSc) je hronična autoimunska bolest u čijoj patogenezi dominira fibrozu kože i unutrašnjih organa, oštećenje mikrovaskulature i aktivacija imunskog sistema. Skleroderma je sistemska multiorganska bolest, gde podjednak značaj ima oštećenje vitalnih organa, ali i zahvatanje zglobova, koštanog i mišićnog sistema

Zglobni simptomi su prisutni u 12-66% pacijenata u vreme dijagnostikovanja bolesti, i u 24-97% bolesnika tokom bolesti. Najznačajnija klinička zglobna manifestacija je artritis, koji može biti prediktor zglobnih i koštanih komplikacija, bilo u sklopu osnovne bolesti-skleroderme ili sindroma preklapanja (overlap sindrom) SSc i reumatoidnog artritisa (RA). Posledice su smanjenje funkcijske sposobnosti i kvaliteta života bolesnika sa SSc. Nove kohortne studije sa obolelima sa sindromom preklapanja SSc i RA sugerišu da ovaj sindrom može biti poseban genetski, imunološki i klinički entitet. U cilju ranog postavljanja dijagnoze artritisa u SSc ili sindroma preklapanja SSc i RA magnetna rezonancija i muskuloskeletna ultrazvučna dijagnostika su ključne metode, za evaluaciju prisustva koštanog edema, koji je prvi znak inflamacije, erozija i sinovitisa, kao i procene stepena inflamacije.

Naša bolesnica koju prikazujemo sa inicijalima M.T., starosti je 64 godine, iz Niša. Novembra 2015. godine je lečena na Klinici za reumatologiju Instituta "Niška Banja" sa dijagnozom sistemske skleroze – CREST varijante, koja je postavljena 1996. godine. Tokom hospitalizacije klinički je verifikovan poliartritis šaka, stopala, sinovitis kolenskih zglobova (koji je bio i prvi znak zapaljenske reumatske bolesti još 1982 godine, kada je par godina lečena na Klinici za reumatologiju i kliničku imunologiju na VMA u Beogradu sa dijagnozom hroničnog sinovitisa desnog kolena), biohumoralno izražen zapaljenski sindrom uz pozitivnu serologiju u pravcu RA (+RF u visokom titru); ultrazvučnim pregledom (UZ) verifikovan je sinovijalni izliv u sitnim zglobovima šaka; magnetnom rezonancom (MR) verifikovan je edem kostne srži oslunatum, uz sinovitis na sitnim zglobovima šaka. Postavljena je dijagnoza sindroma preklapanja SSc i RA i započeta terapija Methotrexatom u dozi od 15 mg nedeljno uz periodičnu primenu nižih do srednjih doza GK, sa povoljnim efektom. Tokom 4 godine (do 2019.) bez značajne radiološke progresije, stabilna, bez modifikacije terapijskog tretmana

Zaključak: Prikazana je bolesnica sa dugogodišnjim trajanjem sistemske skleroze- CREST varijante i pridruženim reumatoidnim artritismom, koji je definisan na osnovu kliničke prezentacije, laboratorijske, UZ i dijagnostike magnetnom rezonancijom. Obzirom na vaskularne i fibrozne promene na šakama u sklopu SSc, koje otežavaju kliničku verifikaciju sinovitisa, u otkrivanju inflamatornih promena i definisanju preklapanja SSc i RA poseban značaj imaju ultrasonografija i magnetna rezonanca.

US 17.

SJÖGREN OV SINDROM I KRIOGLOBULINEMIJSKI VASKULITIS - PRIKAZ BOLESNIKA

Silvija Stević-Carević¹, Branislava Glišić¹, Marijana Petrović², Milan Petronijević¹

¹Klinika za reumatologiju, ²Klinika za nefrologiju, ^{1,2}Vojnomedicinska akademija, Beograd

Uvod: Primarni Sjögrenov sindrom (pSS) je hronična zapaljenska autoimuna bolest koju karakteriše hronična limfocitna infiltracija egzokrinih žlezda. Prevalenca zahvatanja bubrega se kreće od 2 do 67%. Najčešća bubrežna manifestacija je tubulointersticijalni nefritis. Glomerulonefritis je redak i obično povezan sa prisustvom krioglobulina. Krioglobulinemija se registruje kod trećine bolesnika sa pSS. Membranoproliferativni GN je najčešći patološki nalaz kod pacijenata sa GN povezanim sa pSS.

Cilj rada: Prikaz bolesnika sa Sjögrenovim sindromom i krioglobulinemijskim glomerulonefritsom.

Prikaz slučaja: Kod pacijenta Đ. LJ. 62.g., dijagnoza pSS je postavljena 2004.godine kada je u terapiju uveden antimalarik uz male doze glukokortikoida (GK). Kasnije se ispoljavaju kožne promene u vidu petehijalne ospe na koži DE i poliartritis, koje bi spontano prolazile. Oktobra 2017. godine je prvi put hospitalizovan u našoj klinici. Pri prijemu je imao slivenu purpuru na donjim ekstremitetima i prednjem trbušnom zidu. Biohumoralno je registrovan pozitivan zapaljenski sindrom SE 92 mm/h, CRP 38mg/L, limfopenija ($0,88 \times 10^9/L$), anemija (Hgb 116 g/l) hipokomplementemija (C3-0,78 i C4-0,03 g/L), a u imunoserološkim analizama pozitivna ANA, RF (953 IU/ml, anti Ro At, anti La At i krioglobulini 4+. U sedimentu urina su vidjeni eritrociti. Proteinurija je bila u normalnim granicama uz očuvanu bubrežnu funkciju. Zaključeno je da se radi o Sjögrenovom sindromu i krioglobulinemijskom vaskulitisu. Prolazno je povećana doza GK i započeta terapija Azatioprinom koja je zbog višestrukog porasta transaminaza nakon 6 meseci prekinuta. Od juna 2018.g. se bolest komplikuje nefrotskim sindromom i početnom bubrežnom slabosti (Er $2,65 \times 10^{12}/L$, Hgb 78 g/l, urea 12-20 mmol/L, kreatinin do 115-151 $\mu\text{mol}/L$, proteinurija 4,912 - 7,325 g/24h), pneumonitisom i poliserozitisom. Nakon konzilijarnog razmatranja zaključeno je da se radi o teškoj formi Sjögrenovog sindroma komplikovanog krioglobulinemijskim GN i pneumonitisom. Ph analizom biopsije bubrega utvrđen je membranoproliferativnom GN. Sve vreme je primao GK u dozi od 1mg/kgTT, primenjene su i pulsne doze IVIG a zatim započeto lečenje “pulsnim” dozama GK tokom tri dana uz visoke doze Ciklofosfamida u mesečnim intervalima. Nakon tri meseca bolest je uvedena u remisiju (Er $4,13 \times 10^{12}/L$, Hgb 122 g/L, kreatinin 100 $\mu\text{mol}/L$, urea 8,7mmol/L, proteinurija 0,62 g/24h). Kontrolna radiografija srca i pluća je bila bez patoloških promena, a ehokardiografijom nije registrovan perikardni izliv. Na poslednjoj kontroli, posle 6 mesečnih doza Endoksana, pacijent nema kožne promene, u nalazima se održava normalna bubrežna funkcija a proteinurija je 0,134 g/24h.

Zaključak: Serološka obeležja kao što su hipokomplementemija, monoklonska gamapatija, povećani titar RF i krioglobulinemija kod bolesnika sa pSS ukazuju na visok rizik od razvoja teške forme bolesti. Krioglobulinemijski GN se manifestuje nefrotskim sindromom, bubrežnom insuficijencijom i mikroskopskom hematurijom. Na razvoj GN treba misliti i u slučajevima izolovane perzistentne hematurije. Visokim dozama glukokortikoida i “pulsnim” dozama Ciklofosfamida može se postići remisija ovih teških formi bolesti.

POSTERI (P)

P 01.

HEMATOLOŠKI PARAMETRI KAO MARKERI AKTIVNOSTI BOLESTI KOD PACIJENATA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM

Valentina Živković^{1,2}, Bojana Stamenković^{1,2}, Sonja Stojanović^{1,2}, Biljana Radovanović Dinić^{2,3}, Miodrag Stojanović^{2,4}

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

³Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju KC Niš, ⁴Institut za javno zdravlje Niš

Uvod: Sistemski eritemski lupus (SLE) se karakteriše prekomernim stvaranjem autoantitela, pro-inflamatornih citokina, taloženjem imunskih kompleksa, kao i promenama na više ćelijskih linija hematopoetskog sistema sa posledičnom hroničnom inflamacijom. Kao standardni markeri sistemske inflamacije u autoimunskim bolestima se uobičajeno koriste brzina sedimentacije (SE) i C-reaktivni protein (CRP), ali poslednjih godina ima oprečnih rezultata i o potencijalnom značaju korišćenja hematoloških parametara, pre svega neutro-limfocitnog (Ne/Ly) odnosa i trombocitno-limfocitnog (Tr/Ly) odnosa.

Cilj rada: Ispitati korelaciju Ne/Ly i Tr/Ly odnosa sa aktivnošću bolesti kod bolesnika sa SLE.

Materijal i metode: Ispitivanjem je obuhvaćeno 160 pacijenata sa SLE (145 žena i 15 muškaraca), hospitalizovanih u Klinici za reumatologiju Instituta “Niška Banja”, prosečne starosti 46,34±10,82 godina i prosečnog trajanja bolesti 9,76±8,27 godina, kod kojih je dijagnoza postavljena na osnovu revidiranih ACR kriterijuma iz 1997. god. Svim bolesnicima je pored kliničkog pregleda i urađenih dopunskih analiza, procenjen stepen aktivnosti bolesti korišćenjem indeksa aktivnosti *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI), uz određivanje Ne/Ly i Tr/Ly odnosa.

Rezultati: Naši rezultati su pokazali da kod pacijenata sa SLE postoji pozitivna korelacija Ne/Ly odnosa sa SE ($r=0,212$; $p=0,010$), anti-dsDNA antitelima ($r=0,185$; $p=0,025$) i Tr/Ly odnosom ($r=0,601$; $p<0,001$), kao i negativna korelacija sa C3 komponentom komplekta ($r=-0,264$; $p=0,003$). Takođe postoji pozitivna korelacija Tr/Ly odnosa sa SE ($r=0,329$; $p<0,001$), CRP-om ($r=0,249$; $p=0,003$), anti-dsDNA antitelima ($r=0,280$; $p=0,001$), antinukleozomskim antitelima ($r=0,263$; $p=0,026$), i vrednostima monocitnog hemoatraktant proteina 1 (MCP1) u urinu ($r=0,263$; $p=0,043$), kao i negativna sa C3 komponentom komplekta ($r=-0,276$; $p=0,002$). Univarijantnom analizom pokazano je da su sa indeksom aktivnosti SLEDAI statistički značajno povezani ne samo vrednosti SE, CRP-a, anti-dsDNA, anti-nukleozomskih, anti-C1q antitela, MCP1 u serumu i urinu ($p<0,001$), već i Ne/Ly ($p<0,001$) i Tr/Ly odnos ($p<0,001$). Metodom standardne višestruke regresione analize ispitivan je uticaj pomenutih parametara na SLEDAI. Ispitivani model objašnjava 21,7% varijanse indeksa aktivnosti (korigovano $r^2=0,217$, $F=2,525$, $p=0,017$). Kao statistički značajni faktori rizika izdvojili su se sedimentacija (Beta=0,394, $p=0,020$) i MCP1 u serumu (Beta=0,325, $p=0,043$).

Zaključak: Ne/Ly i Tr/Ly odnos kao hematološki parametri dostupni u svakodnevnom kliničkom radu, mogu biti od značaja za procenu aktivnosti bolesti kod pacijenata sa sistemskim eritemskim lupusom.

P 02.

EFFIKASNOST I BEZBEDNOST SUBKUTANOG TOCILIZUMABA U LEČENJU BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM-ISKUSTVO JEDNOG CENTRA

Ilić Tatjana, Milić Biljana, Popović Milica

Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju, KC Vojvodine Novi Sad

Medicinski fakultet Novi Sad

Uvod: Intravenski tocilizumab (TCZ-IV), IL-6 receptor antagonist, pokazao je efikasnost uz prihvatljiv profil bezbednosti primene u tretmanu bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA). Subkutana formulacija tocilizumaba (TCZ-SC) dostupna je u Srbiji od 2018. godine

Cilj rada: Evaluirati efikasnost i bezbednost TCZ-SC kod bolesnika koji su predhodno uspešno lečeni TCZ-IV

Materijal i metode: Analizom je obuhvaćeno 18 bolesnika koji su postigli terapijski cilj primenom TCZ-IV i u daljem toku lečenja prevedeni na TCZ-SC. Tokom 24 nedelje praćenja procenjivan je stepen aktivnosti bolesti korišćenjem kompozitnih indeksa (DAS28, CDAI) i analizirani su indikatori inflamatornog odgovora (SE, CRP).

Rezultati: Svih 18 bolesnika su ženskog pola, prosečne starosti $47,1 \pm 15,6$ godina. Prosečna dužina trajanja RA je $12,5 \pm 5,5$ godina. Kao prva terapijska linija najčešće je korišćen metotreksat (kod 9 bolesnika, 50 %). 11 bolesnika (61%) je dobilo i drugu terapijsku liniju (najčešće kombinacija metotreksata i sulfasalazina 73%). Prosečno vreme od početka lečenja do uvođenja tocilizumaba u terapiju je $8,4 \pm 5,4$ godine. 13 bolesnika (73%) dobilo je tocilizumab kao prvi biološki lek, a 5 bolesnika je pre tocilizumaba primalo neki drugi biološki lek. 16,6 % bolesnika lečeno je tocilizumabom kao monoterapijom, dok je njih 83,4% primalo tocilizumab u kombinaciji sa metotreksatom. Srednja vrednost doze metotreksata iznosila je 12,5 mg nedeljno. Prosečna vrednost DAS28 pre prve doze tocilizumaba bila je $5,89 \pm 0,9$. Nakon 4 nedelje od uvođenja tocilizumaba u terapiju prosečan DAS28 iznosi $3,16 \pm 0,5$, a nakon 24 nedelje $2,43 \pm 0,3$. Prosečna vrednost CRP na početku lečenja iznosila je 47,7 a nakon 24 nedelje 1,18. Počevši od aprila 2018. godine svih 18 bolesnika je prevedeno sa TCZ-IV na TCZ-SC. Prosečno vreme od početka lečenja tocilizumabom do prevođenja na subkutanu formulaciju leka iznosilo je $50 \pm 11,6$ meseci. 13 bolesnika (73%) ne uzima glukokortikoida, dok preostalih pet uzima prosečno 2,5 mg glukokortikoida dnevno. Prosečna vrednost DAS28 u momentu prevođenja na TCZ-SC je $2,46 \pm 0,49$ a nakon 24 nedelje iznosi $2,36 \pm 0,42$. Nema statistički značajne razlike između četiri merenja DAS28 (na početku primene subkutane formulacije, nakon 8,16 i 24 nedelje, $F=1,240$ $p=0,305$). Vrednosti CDAI u momentu prelaska na TCZ-SC prosečno iznosi $4,28 \pm 2,2$ a 24 nedelje kasnije $4,1 \pm 2$. Nema statistički značajne razlike između četiri merenja CDAI ($F=1,240$, $p=0,305$). Prosečan CRP na uključenju TCZ-SC je $1,48 \pm 1,47$ a 6 meseci kasnije $1,37 \pm 1,27$. Tokom 24 nedelje praćenja nije zabeležen nijedan ozbiljan neželjeni događaj vezan za primenu subkutane formulacije leka tocilizumab.

Zaključak: Primenom TCZ-IV postignut je terapijski cilj kod svih 18 bolesnika. Prelaskom na subkutanu formulaciju leka održava se postignuti efekat terapije bez promene u vrednostima kompozitnih indeksa ocene aktivnosti bolesti bez promene u vrednostima indikatora inflamacije. Nije zabeležen nijedan ozbiljan neželjeni događaj vezan za primenu subkutane formulacije tocilizumaba. Subkutana formulacija tocilizumaba predstavlja još jednu efikasnu terapijsku opciju namenjenu lečenju bolesnika sa dijagnozom reumatoidnog artritisa.

P 03.

T-REGULATORNI LIMFOCITI U PERIFERNOJ KRVI BOLESNIKA SA AKTIVNIM REUMATOIDNIM ARTRITISOM, PRE I NAKON TERAPIJE ALFAKALCIDOLOM

Tatjana Živanović Radnić¹, Katarina Simić-Pašalić^{1,2}, Mirjana Šefik Bukilica^{1,2}, Ivanka Marković³, Nemanja Damjanov^{1,2} And Jelena Vojinović⁴

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

³Institut za kliničku i medicinsku biohemiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Srbija

⁴Clinical Centre, Faculty of Medicine, University of Nis, Serbia

Uvod: Identifikacija regulatornih T ćelija (Treg) promenila je dihotomiju Th1/ Th2 odgovora u patogenezi autoimunskih stanja. Pokazano je da Th1 ćelije imaju štetnu ulogu u imunopatogenezi nekih autoimunskih bolesti, dok Th2 ćelije ispoljavaju protektivno dejstvo. Treg suprimiraju različite autoreaktivne odgovore i održavaju autotoleranciju u imunskom sistemu. Receptor vitamina D je široko eksprimiran u imunskim ćelijama, uključujući monocite, makrofage, dendritičke ćelije, NK ćelije, T i B limfocite, i igra važnu ulogu u regulaciji imunskog sistema, kao i u imunološki posredovanim bolestima. Alfakalcidol, sintetski analog hormona D, koji se koristi u prevenciji i lečenju osteoporoze, prema dosadašnjim rezultatima ima terapijski potencijal u autoimunskim bolestima.

Ciljevi: Proceniti zastupljenost regulatornih T ćelija kod bolesnika sa aktivnim reumatoidnim artritisom, pre i posle dvanaestonedeljne primene 2 mcg alfakalcidola dnevno, kao i kod zdravih osoba.

Metode: U ispitivanje je uključeno 16 bolesnika sa RA, oba pola, sa aktivnom bolešću (DAS 28 (SE) >3.2, uprkos terapiji lekovima koji menjaju tok bolesti (LMTB) tokom najmanje mesec dana i 20 zdravih dobrovoljaca (iste distribucije pola i godina starosti) - kontrolna grupa zdravih. Bolesnici sa RA su pored svoje redovne LMTB terapije, dobijali svakodnevno alfakalcidol (2mcg/dan), u trajanju od 12 nedelja. Uzorci periferne krvi su uzimani zdravim kontrolama i bolesnicima pre i posle 12 nedelja terapije alfakalcidolom, a fenotipska karakterizacija limfocita iz periferne krvi pacijenata vršena je tehnikom direktne i indirektno imunofluorescencije korišćenjem protočnog citofluorimetra BD FACS Aria III™. U obradi podataka korišćene su metode deskriptivne i analitičke statistike.

Rezultati: Analizom Treg limfocita u perifernoj krvi pacijenata sa aktivnim RA primećen je manji procenat aktiviranih Treg ćelija (HLA-DR+ u odnosu na ukupne T-reg limfocite) u odnosu na kontrolnu grupu zdravih što je blizu granice statističke značajnosti (4.76% vs 6.5%, p=0.07). Nasuprot tome, procenat ukupnih Treg ćelija (Treg u odnosu na ukupne CD4+) je bio nešto viši kod bolesnika u odnosu na grupu zdravih kontrola (7.6% vs. 5.85%, p=0.129). Nakon dvanaestonedelnog tretmana alfakalcidolom kod bolesnika sa RA došlo je do povećanja procenta aktiviranih Treg ćelija (HLA-DR+ u odnosu na ukupne T-reg limfocite) u odnosu na vrednosti detektovane na početku studije, i to do nivoa koji je zabeležen u grupi zdravih kontrola (6.13% vs 4.76%, p=0.219).

Zaključak: Smatra se da funkcionalna blokada Treg ćelija igra najvažniju ulogu u imunopatogenezi RA, najverovatnije zbog inhibicije njihove funkcije proinflamatornim citokinima, zbog povećanja broja aktiviranih T ćelija efektor, ili možda zbog činjenice da neke potpuno diferencirane T reg ćelije mogu biti vrlo nestabilne. Naši rezultati govore u prilog potencijalnog imunomodulatornog efekta alfakalcidola u autoimunskim Th1 / Th17-posredovanim bolestima.

P 04.

ULOGA KORTIKOSTEROIDA U LEČENJU NOVOOTKRIVENOG REUMATOIDNOG ARTRITISA

Branko Barać¹, Vera Milić^{1,2}, Ana Zeković¹, Nemanja Damjanov^{1,2}

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

Cilj: Poređenje terapijskog efekta inicijalno viših doza kortikosteroida (0.3-0.5 mg /kg TT) u odnosu na standardnu nisko doznu dnevnu terapiju (7.5 mg) kod bolesnika sa novotkrivenim reumatoidnim artritisom.

Metode: Praćene su dve grupe od po 50 bolesnika sa novotkrivenim reumatoidnim artritisom, u periodu od 24 meseca. Grupe su bile homogene u smilu pola, starosti kao i BMI-a. I grupu činilo je 50 bolesnika koji su inicijalno lečeni dozama od 0.3-0.5 mg pronizona (prosečna početna doza 25mg) u cilju premoštavanja do ispunjenja punog efekta bazične terapije MTX-om (u prosečnoj dozi od 15 mg). II grupu je sačinjavalo 50 ispitanika koji su lečeni po standardnim EULAR preporukama sa inicijalnom dozom od prosečno 7,5 mg pronizona uz MTX u prosečnoj dozi do 15 mg. U obe grupe doze pronizona su postepeno spuštane u periodu 3-6 meseci. Kod svih ispitanika u periodu od 24 mesca (na 6, 12 i 24 meseca) mereni su sledeći parametri: DAS 28, HAQ, VAS, CDAI. Pored toga poređen je i broj kortikosteroid nezavisnih bolesnika nakon 6, 12 i 24 meseca u obe grupe, kao i procenat bolesnika u remisiji (DAS 28<2.6), kao i procenat bolesnika sa dobrim EULAR odgovorom DAS28(CRP <3.2 ili promena DAS28 za>1.2). Pored toga praćen je i broj novotkrivenih komorbiditeta tokom navedene terapije i to u smislu novotkrivene hipertenzije, osteoporoze i DM tipa II.

Rezultati: Visokostatistički značajno niže vrednosti DAS 28 skora ($p<0.01$) nađene su u I grupi bolesnika, lečenih inicijalno. višim dozama KS posle 6 i 12 meseci kao i statističko značajno niže vrednosti u odnosu na II grupu nakon 24 meseca ($p<0.5$). Statističko značajno niže vrednosti HAQ-a viđene su takođe u I grupi u odnosu na II grupu bolesnika posle 6, visokostatistički značajne nakon 12 i statistički značajno niže posle 24 meseca praćenja ($p<0.5$). Za VAS bola takođe su dobijene visokostatistički značajno niže vrednosti kod bolesnika u I u odnosu na II grupu nakon 6 i 12 meseci ($p<0.01$) i statistički značajno niže vrednosti nakon 24 meseca. Za vrednosti CDAI-a su takođe viđene statističko značajno niže vrednosti u I grupi bolesnika u poređenju sa II grupom nakon 6 i 12 meseci. Statistički značajno veći procenat bolesnika je bio u remisiji i imao bolji EULAR odgovor na ordiniranu terapiju u I grupi ispitanika i nakon 6, 12 i 24 meseca od započinjanja terapije $p<0.05$). Ono što bi posebno istakli je da je statistički značajno manji broj bolesnika bio kortikosteroid zavisnan nakon 6, 12 i 24 meseca u I grupi koja je inicijalno lečena višim dozama KS u odnosu na drugu grupu. Ono što posebno izdvaja I grupu lečenu inicijalno višim dozama jeste i visoko statistički značajno manji broj komorbiditeta, 24 meseca, nakon započinjanja i to novotkrivene hipertenzije, DM tipa II kao i osteoporoze.

Zaključak: Inicijalno uvođenje viših doza kortikosteroida (0,3-0,5 mg po kg TT) u odnosu na EULAR preporučene dnevne doze do 7.5 mg kod bolesnika sa novotkrivenim reumatoidnim artritisom, može omogućiti statistički značajno bolji klinički odgovor u svim gore navedenim parametrima DAS 28, VAS, CDAI, HAQ, veći stepen kortikosteroid nezavisnih bolesnika kao i manji broj neželjenih komorbiditeta u smislu novotkrivene hipertenzije, osteoporoze i dijabetes melitusa tipa II, 24 meseca nakon započinjanja bazične terapije.

P 05.

EFEKAT SUPLEMENTACIJE OMEGA-3 I OMEGA -6 MASNIM KISELINAMA KOD PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Olivera Radmanovic¹, Mirjana Veselinovic^{1,2}, Alekksandra Tomic-Lučić^{1,2}, Danijela Bazić^{1,2}, Anja Azanjac¹, Gorica Bučić¹

¹Klinički centar Kragujevac, ²Fakultet medicinskih nauka Kragujevac

Uvod: Reumatoidni artritis (RA) je hronično oboljenje gde inflamacija dovodi do bola, otoka i deformacija najčešće zglobova šaka i stopala. Istraživanja su dokazala da suplementacija omega-3 i omega-6 masnim kiselinama može kod pacijenta sa reumatoidnim artritisom da utiče na aktivnost bolesti kao i na smanjenje oksidativnog stresa.

Cilj rada: ispitati efekat suplementacije omega-3 i omega-6 masnim kiselinama na aktivnost bolesti kod reumatoidnog artritisa.

Materijal i metode: 60 pacijentkinja sa RA je bilo uključeno u studiju u KC Kragujevac. Prva grupa od 20 pacijenta je u toku 3 meseca svakodnevno uzimala posle obroka 5 gel kapsula Omega-3Kardio® koji u sastavu jedne gel kapsule sadrži 1000mg koncentrovanog ribljeg ulja sa 300mg dokozaheksaenske kiseline (DHA), 200mg eikozapentaenske kiseline (EPA), 100mg ostalih omega-3 masnih kiselina u toku 3 meseca uz svoju redovnu reumatološku terapiju. Drugih dvadeset pacijenata su uzimali svakodnevno nakon obroka 2 gel kapsula Omega 3-Kardio® koja u sastavu jedne gel kapsule sadrži 1000mg koncentrovanog ribljeg ulja sa 300mg dokozaheksaenske kiseline (DHA), 200mg eikozapentaenske kiseline (EPA), 100 mg ostalih omega-3 masnih kiselina i 2 gel kapsule ulja noćurka® koje u sastavu jedne kapsule sadrže 1300 mg ulja noćurka sa linoleilnom kiselinom 949 mg i gama lineleilnom kiselinom (gamma linolenic acid - GLA) 117 mg, u toku 3 meseca uz svoju redovnu reumatološku terapiju. Treću grupu je činilo dvadeset pacijenata koji nisu uzimali nikakvu dodatnu terapiju sem svoje redovne reumatološke. Klinička i laboratorijska evaluacija ispitanika je urađena na početku i na kraju studije.

Rezultati: Ukupan skor na *The Disease Activity Score 28 (DAS 28 score)*, broj otečenih i bolnih zglobova kao i rezultat na Vizuelno analognoj skali bola (VAS) bili su značajno niži posle suplementacije u grupama I i II ($p < 0.001$). U grupi I, nije bilo statistički signifikantnih promena u parametrima oksidativnog stresa. U grupi II, nivoi TBARS, NO₂ (-) i GSH su bili povećani, dok je nivo H₂O₂ snižen. Povećane vrednosti TBARS, NO₂ (-) i SOD su detektovane u grupi III.

Zaključak: Dnevna suplementacija omega-3 masnim kiselinama samostalno ili u kombinaciji sa GLA dovodi do značajnih kliničkih benefita i određenih promena u aktivnosti bolesti.

Ključne reči: reumatoidni artritis, omega-3 i omega-6 masna kiselina

P 06.

**PERZISTENCA, EFEKTIVNOST I BEZBEDNOST GOLIMUMABA KOD BOLESNIKA
SA ANKILOZIRAJUĆIM SPONDILITISOM: ISKUSTVO JEDNOG CENTRA**

Marija Atanasković¹, Predrag Ostojić^{1,2}, Slađana Živojinović¹, Ivan Radojević³, Nemanja Damjanov^{1,2}

¹Institut za reumatologiju Beograd, ²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, ³Merck Sharp & Dohme d.o.o. Beograd

Cilj rada: Proceniti perzistencu, efektivnost i bezbednost Golimumaba (GLM) kod bolesnika sa ankilozirajućim spondilitisom (AS) tokom dve godine lečenja.

Materijal i metode: U Institutu za reumatologiju u Beogradu sprovedena je retrospektivna kohortna studija u koju su uključeni bolesnici sa dijagnozom AS, koji su započeli terapiju GLM i praćeni u periodu od dve godine. Podaci o bolesnicima i bolesti su prikupljeni iz istorija bolesti: pol, starost, dužina trajanja bolesti i upotreba drugih bioloških lekova pre uvođenja GLM, razlog za prekid drugih lekova, konkomitantna terapija sintetskim lekovima koji menjaju tok bolesti, razlog za prekid terapije GLM. Praćeni su sledeći parametri na uvođenju GLM i na svakih šest meseci tokom perioda lečenja: Šoberov znak, respiratorni indeks, kompozitni indeksi aktivnosti bolesti (ASDAS, BASDAI) i indeks funkcijske sposobnosti (BASFI). Za procenu statističke značajnosti razlike u parametrima aktivnosti bolesti i funkcijske sposobnosti između vetačke tokom perioda praćenja korišćen je Studentov T-test za zavisne uzorke i Wilcoxonov test sume rangova.

Rezultati: U studiju je uključen 61 bolesnik (46 muškaraca i 16 žena) sa dijagnozom AS, prosečne starosti 42.4±11.7 godina. Medijana trajanja bolesti do uvođenja GLM je bila 2.5 (1-30) godine. Kod 54/61 (88.5%) bolesnika GLM je prvi uključen biološki lek, kod 5/61 (8.2%) drugi, a kod 2/61 (3.3%) bolesnika treći anti-TNF lek po redu. Glavni razlog promene drugih bioloških lekova u GLM bio je izostanak efikasnosti. GLM je korišćen kao monoterapija kod 44/61 bolesnika (72.1%), kod 12/61 (19.7%) bolesnika GLM je korišćen uz konkomitantnu terapiju sulfasalazinom, a kod 5/61 (8.2%) bolesnika sa metotreksatom. Postoji statistički značajno smanjenje vrednosti BASDAI skora nakon 6 meseci primene GLM, kao i od 6. do 12. meseca (5.9 vs. 2.7, p<0.001; 2.7 vs. 2.4, p=0.03). Tokom druge godine lečenja BASDAI skor se nije statistički značajno menjao. ASDAS skor je značajno smanjen nakon 6 meseci lečenja (3.7 vs. 1.9, p<0.001) i od 18. do 24. meseca (1.7 vs. 1.3, p=0.004). BASFI indeks je statistički značajno redukovao posle 6 meseci primene GLM (5.5 vs. 2.4, p<0.001) i od 18. do 24. meseca (2.8 vs. 1.6, p=0.002). Nakon šest meseci lečenja GLM 64,7% bolesnika dostiže remisiju ili nisku aktivnost bolesti, prema ASDAS skoru, nakon 12 meseci lečenja 57.9%, nakon 18 meseci 52.8%, a nakon 24 meseca 58,3%. Tokom praćenja Šoberov znak i respiratorni indeks se nisu statistički značajno menjali. Samo kod jednog bolesnika (1.6%) je tokom perioda praćenja zabeležen ozbiljan neželjeni događaj, miopatija, nakon 12 meseci lečenja, koji je rezultirao prekidom lečenja GLM. Perzistenca nakon 6 meseci lečenja GLM je bila 94.3%, nakon 12 meseci 80.4%, nakon 18 meseci 74.4% i posle dve godine 67.7%. **Zaključak:** Značajno poboljšanje svih parametara aktivnosti bolesti i funkcijske sposobnosti je zabeleženo nakon 6 meseci od započinjanja terapije golimumabom kod bolesnika sa AS i održavalo se tokom 2 godine praćenja. Perzistenca na leku golimumab je visoka (66.7% nakon 24 meseca).

P 07.

DEBLJINA INTIMOMEDIJALNOG KOMPLEKSA I KARAKTERISTIKE ATEROSKLEROTSKOG PLAKAKAROTIDNIH ARTERIJA KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Ivana Aleksić¹, Sonja Stojanović^{1,2}, Svetlana Kostić¹, Marina Deljanin Ilić^{1,2}, Bojana Stamenković^{1,2}, Jovan Nedović¹, Jovana Cvetković¹

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

Uvod: Kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA) svi stadijumi aterogenog procesa su ubrzani. Sistemska inflamacija koja leži u osnovi RA je nezavistan faktor rizika za kardiovaskularne bolesti. U bolesnika sa visokim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti, važno je rano otkrivanje aterosklerotskih promena, da bi se prevenirala i reverzibilna oštećenja. Kao senzitivni marker rane, subkliničke ateroskleroze danas se smatra porast debljine intimo-medijalnog kompleksa karotidnih arterija (cIMT).

Cilj rada: Proceniti debljinu intimo-medijalnog kompleksa, broj i vrstu plakova, procenat stenozе karotidnih arterija kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom, kao i njihovu povezanost sa aktivnošću bolesti i dužinom trajanja bolesti.

Materijal i metode: Istraživanje je obuhvatilo 92 ispitanika, 58 bolesnikasa RA i 34 ispitanika kontrolne grupe.

Svi bolesnici sa reumatoidnim artritisom su bili na stabilnoj terapiji Mehtrexatom u dozi od 12,5 do 17,5 mg nedeljno; nijedan bolesnik nije bio na terapiji kortikosteroidima. Kod svih bolesnika sa RA urađjen je klinički pregled (pregled palpatorno osetljivih i otečenih zglobova), laboratorija (SE, KS, CRP, RF, gly, Hol, LDL, HDL, Tg), telesna težina i visina (izračunat indeks telesne mase). Aktivnost bolesti prikazana je preko DAS28SEi CDAI.

Svim ispitanicima urađen je kolordopler karotidnih arterija na ultrazvučnom aparatu ESAOTE Mylab, linearnom sondom procenjena debljina karotidnog intimo-medijalnog kompleksa (cIMT), vrsta i broj plakova, procenat stenozе karotidnih arterija. Statistička obrada podataka vršena je u programskom paketu R.

Rezultati: Istraživanje je obuhvatilo 58 bolesnikasa RA (24 muškaraca i 34 žene), prosečne starosti $59,77 \pm 9,93$ godina i prosečne dužine trajanja bolesti $8,29 \pm 6,25$ godine. Kontrolnu grupu činilo je 34 zdravih ispitanika, prosečne starosti $60,94 \pm 0,93$ godina.

Prosečna debljina cIMT kod bolesnika sa RA iznosila je $0,82 \pm 0,23$ mm što je bilo statistički značajno više ($p < 0,01$) u odnosu na kontrolnu grupu gde je debljina cIMT iznosila $0,66 \pm 0,18$ mm. Karotidni, aterosklerotski plakovi nadjeni su kod 34/58 bolesnika sa RA (58,62%) i kod 4/34 (11,76%) ispitanika kontrolne grupe ($p < 0,001$). Broj plakova je kod bolesnika sa RA iznosio $1,42 \pm 0,98$, što je bilo statistički značajno više ($p < 0,001$) u odnosu na kontrolnu grupu gde je broj plakova iznosio $0,18 \pm 0,38$. Procenat stenozе karotidnih arterija ($26,40 \pm 14,26$ vs. $3,68 \pm 8,26$) je bio takodje statistički značajno veći u ispitivanoj grupi ($p < 0,001$). (Tabela 1.)

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da je debljinu cIMT $\geq 0,9$ mm imalo 19/58 (32,75%) bolesnikasa RA. U nasoj grupi ispitanika najviše su bili zastupljeni karotidni plakovi vrste 4 (fibrokalcifikovani) i to 13/34 (38,23%), a zatim vrste 5 (kalcifikovani) 11/34 (32,35%), dok je najmanje bilo plakova vrste 3 (fibrozni) i to 10/34 (29,42%). Nijedan od ispitanika nije imao plakove vrste 1 (lipidni) i vrste 2 (fibrolipidni).

Prema stepenu aktivnosti bolesti iskazanom preko DAS28SE svi bolesnici su bili podeljeni u 3 grupe. Prvu grupu (visoka aktivnost bolesti) DAS28SE $> 5,1$ imalo je 21/58 bolesnika (36,21%), drugu grupu (umerena aktivnost bolesti) DAS28 SE $\geq 3,2 - \leq 5,1$ imalo je 22/58 (37,93%), a treću grupu

(niska aktivnost bolesti i remisija) DAS28SE<3,2 imalo je 15/58 bolesnika (25,86%).

U odnosu na CDAI indeks aktivnosti bolesti, visoku aktivnost bolesti (CDAI: 22,1-76) imalo je 16/58 (27,58%) bolesnika, dok je u grupi umerene aktivnosti (CDAI: 10,1-22,0) bilo 28/58 (48,28%), a u grupi niske aktivnosti bolesti i remisije (CDAI: 0,0-10,0)14/58 (24,14%) bolesnika.

Rezultati našeg istaživanja su pokazali da debljina cIMK, prisustvo i broj plakova, procenat stenoz karotidnih arterija nisu bili statistički značajno povezani sa aktivnošću bolesti iskazanom preko DAS28SE i CDAI skora (Tabela 2.), (Tabela 3).

Debljina cIMT bila je značajno veća kod bolesnika sa pozitivnim RF faktorom (p<0,001). Korelaciona analiza je pokazala da postoji statistički značajna direktna povezanost između dužine trajanja RA i debljina cIMK, prisustva i broja plakova kao i procenta stenoz karotida (p=0,320, p=0,034).

Tabela 1. Karotidni intimo medijalni kompleks i aterosklerotski plakovi kod bolesnika sa RA

Karotidnearterije	RA bolesnici	Kontrolnagrupa	p
cIMT (mm)	0,82±0,23	0,66±0,18	<0,01
karotidniplakovi	34/58 (58,62%)	4/34 (11,76%)	<0,001
Brojplakova	1,42±0,98	0,18±0,38	<0,001
% stenoz	26,40±14,26	3,68±8,26	<0,001

Tabela 2. Karakteristike karotidnih arterija u odnosu na aktivnost bolesti iskazanom DAS28SE skorom

Karotidnearterije	DAS28 SE >5,1	DAS28 SE ≥3,2-≤5,1	DAS28 SE <3,2	p
cIMT (mm)	0,82±0,18	0,83±0,24	0,78±0,22	0,815
Karotidni plakovi	13/21(61,90%)	13/22(59,09%)	8/15(53,33%)	0.738
Broj plakova	1,50±1,25	1,44±1,11	1,25±1,41	0.715
% stenoz	27,29±19,88	26,23±21,93	24,00±22,11	0.165

Tabela 3. Karakteristike karotidnih arterija u odnosu na aktivnost bolesti iskazanom CDAI skorom

Karotidne arterije	CDAI 22,1-76,0	CDAI 10,1-22,0	CDAI 0,0-10,0	p
cIMT (mm)	0,83±0,20	0,84±0,27	0,78±0,18	0,825
Karotidni plakovi	10/16(62,50%)	16/28(57,14%)	8/14(57,14%)	0.846
Broj plakova	1,50±1,47	1,40±1,17	1,36±1,36	0.738
% stenoz	27,27±24,85	28,09±26,08	22,60±21,61	0.175

Zaključak: Naši rezultati su pokazali da su debljina cIMT, prisustvo i broj plakova, procenat stenoz karotidnih arterija statistički značajno veći kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom u odnosu na kontrolnu grupu.Nađena je značajna povezanost dužine trajanja bolesti i RF pozitivnosti sa cIMT. DebljinacIMT, prisustvo i broj plakova, procenat stenoz karotidnih arterija nije se značajno razlikovao u odnosu na aktivnost bolesti.Reumatoidni artritis predstavlja nezavisni faktor rizika za povećanje debljine intimo medijalnog kompleksa i nastanak subkliničke ateroskleroze.

P 08.**RADIOGRAFSKI PRIKAZ FULMINANTNOG RAZVOJA PROMENA NA ZGLOBOVIMA KOD REUMATOIDNOG ARTRITISA – PRIKAZ BOLESNIKA**

*Radovan Milenković, Srđan Šerić
Institut za reumatologiju, Beograd*

Uvod: Radiografska dijagnostika predstavlja bitan element u dijagnostici i praćenju toka bolesti kod reumatoidnog artritisa i klinačarima pruža bitne informacije za uvođenje i prilagođavanje terapije. Promene na malim zglobovima šaka i stopala su najkarakterističnije i stoga su to regije koje najčešće radiografski pratimo.

Prikaz bolesnika: Pacijentkinja koju prikazujemo je starosti 49 godina, upućena u našu ustanovu od strane nadležnog reumatologa zbog bolova u malim zglobovima šaka i stopala, pozitivnog nalaza RF i viskopozitivnih anti CCP antitela. U sklopu dijagnostičke obrade načinjeni su RTG snimci šaka i stopala koji su, osim početnih degenerativnih promena u DIP i PIP zglobovima šaka pokazali normalan nalaz, bez znakova artritisa. Pacijentkinji je započeta terapija Metotrexatom, uz naknadno prilagođavanje doze, a kasnije su uvedeni antimalarik i Pronizon, klinički je nalaz bio bolji a subjektivne tegobe pacijentkinje redukovane. Međutim, na kontrolnom RTG pregledu svega 14 meseci nakon inicijalnog pregleda, nalaz na šakama ukazuje na veoma izražene promene po tipu lokalne osteoporoze, suženja zglobnih prostora, cista i erozija na zglobnim okrajcima koje nedvosmisleno odgovaraju nalazu artritisa. Frapantna je razlika u nalazu na snimcima koje prikazujemo i, verujemo bitna za razumevanje toka bolesti. Na sledećoj radiografskoj kontroli, 14 meseci nakon prve kontrole, nalaz je bio bez bitnije progresije, a i klinički nije bilo pogoršanja.

Zaključak: Ovaj je slučaj prikazan radi ukazivanja na moguću diskrepancu između kliničkog i radiografskog nalaza kod reumatoidnog artritisa, a time i na bitnost uključivanja i drugih dijagnostičkih metoda u ranim fazama bolesti, konkretno MR dijagnostike. U ovom slučaju je, bez obzira na izostanak radiografskih promena, terapija uvedena odmah i nije izgubljeno vreme, ali se može zamisliti da u sličnim situacijama to može desiti što bi svakako uticalo na efikasnost lečenja pacijenata.

P 09.**DA LI POVIŠEN SERUMSKI NIVO MMP3 KORELIŠE SA RANOM DESTRUKCIJOM KOSTI NA MESTU TIPIČNOG POČETKA REUMATOIDNOG ARTRITISA (RA): 2 GODIŠNJA EHOSONOGRAFSKA STUDIJA**

*Slavica Z. Prodanović^{1,2}, Jelena Čolić¹, Mirjana Šefik-Bukilica^{1,2}, Srđan Šerić¹, Nemanja Damjanov^{1,2}
¹Institut za reumatologiju, Beograd, ²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu*

Uvod: Matrix metalproteinaza 3 (MMP3) je dobro poznati marker inflamacije i destrukcije zglobova (1).

Cilj rada: Da se ispita povezanost bazalnog serumskog nivoa MMP3 sa nalazom erozije na mestu tipičnog početka RA (stiloidni nastavak ulne, MCP2, MCP5 i MTP5 zglobovi) kod bolesnika sa predhodno nelečenim ranim RA a bez inicijalnog nalaza erozivnih radiografskih promena, primenom muskuloskeletnog ultrazvuka (UZ).

Metod: 63 pacijenta (9 muškaraca i 54 žena; prosečne starosti 53.4 g. 21-81 ± 14.1) sa dijagnozom ranog RA prema EULAR/ACR 2010 kriterijumima i trajanjem simptoma bolesti ≤12 mes. (prosečno 3.8 mes.), prospektivno je praćeno u toku 24 meseca u Institutu za reumatologiju, Beograd. Serumski nivo solubilne MMP3 analiziran je nezavisno od, UZ nalaza samo na početku ispitivanja,

prema preporučenim vrednostima za polove (normal cut-off nivo). Vrednosti iznad normalnog nivoa označene su kao pozitivne (+/-). Pacijenti nisu predhodno primail DMARDs ili terapiju glikokortikoida a na inicijalnoj radiografiji šaka i stopala nisu imali znakove destruktivnih promena (ciste ili erozija). UZ pregled obavljen je visokofrekventnom sondom aparata ESAOTE My Lab 70. Nalaz erozija na ciljnim zglobovima (lateralna i dorzalna strana) ocenjen je (prisutna/ne) prema definicijama OMERACT UZ grupe eksperata na početku ispitivanja i posle 24 meseca.

Rezultati: Pedeset pacijenta je završilo period praćenja. 46 pts. je imalo bazalne serumske nivoe MMP-3 veće od normalnih (MMP3 pozitivni, prosečno 185.1 ± 241.0 ng/ml). UZ nalaz erozija bio je prisutan kod 55/63 (87.3%) pts, najčešće u delu MTP5 zglobova (na početku kao i nakon 24 meseca: 25 pts-39.6% i 32 pts-64% respektivno). Na početku ispitivanja nije bilo značajne razlike između grupa MMP3+ i MMP3- pacijenata u UZ nalazu erozija na nekom od analiziranih zglobova (styloid nastavak: 12 MMP3+/4 MMP3- pts.; $p=0.836$; MCP2: 14 MMP3+/6 MMP3- pts., $p=0.713$; MCP5: 8 MMP3+/0 MMP3- pts, $p=0.06$; MTP5: 26 MMP3+/11 MMP3- pts, $p=0.55$). Posle 24 meseca utvrđena je značajna razlika između MMP3+ i MMP3- pacijenata za nalaz erozija u delu MTP5 zglobova pri UZ pregledu (33 MMP3+/ 6 MMP3- pts, $p=0.03$). Na ostalim analiziranim zglobnim mestima nije bilo statistički značajne razlike između grupa MMP3+ i MMP3- pacijenata, (styloid nastavak: 21 MMP3+/5 MMP3- pts, $p=0.623$; MCP2: 26 MMP3+/7 MMP3- pts, $p=0.851$, MCP5: 14 MMP3+/2 MMP3- pts, $p=0.266$).

Zaključak: U našoj grupi bolesnika bez inicijalnih destruktivnih promena na radiografiji šaka i stopala, nalaz povišenih bazalnih vrednosti MMP3 nije korelisao sa UZ nalazom erozija na mestu tipičnog početka RA u vreme uključivanja u studiju. Povišene bazalne vrednosti MMP3 značajno su bile povezane sa razvojem novih erozija u delu MTP5 (otkrivene US) tokom 24 meseca praćenja.

Literatura:

1. Houseman M, Potter C, Marshall N et al: Baseline serum MMP-3 levels in patients with Rheumatoid Arthritis are still independently predictive of radiographic progression in a longitudinal observational cohort at 8 years follow up. *Arthritis Research & Therapy* 2012; 14:R30.

P 10.

PERZISTENCA, EFEKTIVNOST I BEZBEDNOST GOLIMUMABA KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM TOKOM DVE GODINE LEČENJA

Predrag Ostojić^{1,2}, Marija Atanasković¹, Slađana Živojinović¹, Ivan Radojević³, Nemanja Damjanov^{1,2}

¹Institut za reumatologiju, Beograd, ²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, ³Merck Sharp & Dohme d.o.o. Beograd

Cilj rada: Proceniti perzistencu, efektivnost i bezbednost golimumaba (GLM) kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA) tokom dve godine lečenja.

Materijal i metode: U retrospektivnu studiju je uključeno 62 bolesnika sa RA (50 žena i 12 muškaraca), prosečne starosti 54.2 godine. Na početku lečenja GLM DAS₂₈ je bio 5.08 ± 1.20 , a medijana trajanja bolesti 7 godina. Većina bolesnika (90.3%) je bila seropozitivna. Kod 49 (79.1%) bolesnika GLM je bio prvi bDMARD, drugi kod 11 (17.7%), treći kod 1 (1.6%) i četvrti kod 1 (1.6%) bolesnika. Kod 48 (77.4%) bolesnika GLM je korišćen zajedno sa metotreksatom, kod 9 (14.5%) sa leflunomidom, kod 2 (3.3%) sa sulfasalazinom, dok je 3 (4.8%) bolesnika lečeno monoterapijom GLM. Sledeći parametri su praćeni na uvođenju i na svakih šest meseci: broj bolnih (BB) i otečenih (BO) zglobova, brzina sedimentacije eritrocita (SE), lekareva i bolesnikova procena aktivnosti bolesti

na VAS skali, kompozitni indeksi aktivnosti bolesti (DAS_{28} , CDAI), indeks funkcijske sposobnosti (HAQ) i upitnik za ispitivanje kvaliteta života (RAQoL). Statistička značajnost razlike u parametrima aktivnosti bolesti, funkcijske sposobnosti i kvaliteta života između dve tačke praćenja ispitivana je pomoću Studentovog T testa za zavisne uzorke i Wilcoxonovog testa sume rangova.

Rezultati: Prosečan BB i BO zglobova se smanjio ($p < 0.001$) od uvođenja GLM do 6. meseca (7.4 vs. 2.3 i 4.3 vs. 0.6) i nije se značajno menjao tokom daljeg perioda praćenja. Prosečna vrednost SE je opala od uvođenja do 6 meseca (33.7 vs. 19.3 mm/h, $p < 0.001$) i potom ostala stabilna. Procene aktivnosti bolesti od strane bolesnika i lekara na VAS skali (mm), su značajno smanjene ($p < 0.001$) od uvođenja do 6. meseca (57.1 vs. 28.9 i 15.7 vs. 3.1), i dalje ($p = 0.04$) od 6. do 12. meseca (28.9 vs. 22.9, i 3.1 vs. 0.97). Postoji smanjenje DAS_{28} skora od uvođenja do 6. meseca lečenja i od 6. do 12. meseca (5.1 vs. 3.3 vs. 2.9), koji se potom nije menjao značajno do kraja praćenja. Slično DAS_{28} skoru, CDAI je opao od uvođenja do 6. meseca i od 6. do 12. meseca (18.0 vs. 6.0 vs. 4.3), i kasnije se nije menjao. Nakon 6 meseci lečenja 38.5%, nakon 12 meseci 51.1%, i nakon 24 meseca 47.5% bolesnika dostiže remisiju ili nisku aktivnost bolesti, prema DAS_{28} kriterijumu. Postoji postepeno smanjenje vrednosti HAQ i RAQoL indeksa od početka terapije do 18. meseca. Kod dva bolesnika su zabeleženi ozbiljni neželjeni događaji koji su rezultirali prekidom terapije GLM: ponavljane gljivične infekcije i lokalizovani osteomijelitis mandibule. Perzistenca na GLM je bila 94.2%, 83.0%, i 70.0% posle 6, 12 i 24 meseca.

Zaključak: Postoji značajno poboljšanje svih parametara aktivnosti bolesti, funkcijske sposobnosti i kvaliteta života kod bolesnika sa RA već nakon 6 meseci lečenja GLM. Ovaj efekat se održavao tokom vremena praćenja, sa visokom perzistencom na lek nakon 2 godine.

P 11.

UTICAJ AKTIVNOSTI REUMATOIDNOG ARTRITISA I PRIMENE BIOLOŠKE TERAPIJE NA NOVONASTALE KOMORBIDITETE TOKOM PETOGODIŠNJE PROSPEKTIVNE STUDIJE

Jovana Cvetković¹, Sonja Stojanović^{1,2}, Jovan Nedović^{1,2}, Bojana Stamenković^{1,2}, Ivana Aleksić¹, Jasmina Jocić¹

¹Institut za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja“, ²Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Uvod: Komorbiditeti imaju značajnu ulogu u reumatskim bolestima jer uslovljavaju učestalije bolničko lečenje i preuranjen mortalitet. Pojava komorbiditeta može biti vezana za samo postojanje reumatoidnog artritisa (RA), u smislu postojanja hronične inflamacije ili mogu biti prisutni i pre postavljanja dijagnoze RA.

Cilj: Ispitati uticaj aktivnosti RA i primene biološke terapije na pojavu novih komorbiditeta tokom petogodišnjeg praćenja.

Materijal i metode: U prospektivno petogodišnje praćenje uključeno je 62 bolesnika kojima je u periodu od 2010. do 2013. godine, a prema ACR/EULAR 2010 kriterijumima, postavljena dijagnoza RA. Svi ispitanici su lečeni hemijskom terapijom koja utiče na tok bolesti a 13 (20.97%) je uz ovu dobijalo i biološku terapiju. U odnosu na aktivnost bolesti, merenu indeksom DAS_{28} , bolesnici su podeljeni u grupu sa dobro kontrolisanom bolešću ($DAS_{28} SE < 3.2$) i grupu sa umerenom i visokom aktivnošću RA (bez postignutog terapijskog cilja). Komorbiditeti su prikazani u okviru indeksa komorbiditeta (IK) kojim se predviđa učestalija hospitalizacija, otežano funkcionisanje u svakodnevnim aktivnostima i mortalitet ovih bolesnika, a to su: Rheumatic Diseases Comorbidity Index na početku RA (RDCI0) i nakon 5 godina lečenja (RDCI5), Charlson Comorbidity Index (CCI0 i

CCI5), Functional Comorbidity Index (FCI0 i FCI5) i Elixaser Comorbidity Index (ECI0 i ECI5) koji su izračunavani preko dostupnih kalkulatora. Komorbiditeti u okviru indexa su: kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti (infarkt srca,aritmije, valvularna bolest, hipertenzija, šlog, demencija, periferna vaskularna bolest), endokrine bolesti (dijabetes melitus, hipotireoza), plućne bolesti (fibroza i hronična opstruktivna bolest), anemija, depresija, osteoporoza, diskartroza i hemiplegija.

Za statističku obradu korišćeni su: Studentt test, One way ANOVA test i Pearsonov koeficijent korelacije.

Rezultati: Od 62 bolesnika bilo je 43 žena. Prosečna starost na početku lečenja je bila 56.53±10.73 (med.58.5, max76, min 23) godina. Prosečna vrednost DAS28Se0, na početku, bila je 5.95±0.86, a nakon 5 godina DAS28Se5 4.13±1.45. Ukupno je lečeno njih 13(20.9%) nekim od biloških lekova. DAS28Se5>3.2 imalo je 35(56.45%) bolesnika.

Tabela1. Prisustvo komorbiditeta na početku lečenja i nakon 5 godina

Bolest	Na početku lečenja RA	Nakon 5 godina	Značajnost (p)
Infarktsrca	3(4.84%)	5(8.06%)	0.468
Aritmije	4(6.45%)	9(14,51%)	0.145
Hipertenzija	29(46.77%)	41(66,13%)	0.029
Srčanainsuficijencija	1(1.61%)	1(1.61%)	
Valvularnabolest	3(4.84%)	5(8.06%)	0.468
Perifernavaskularnabolest	1(1.61%)	3(4.84%)	0.313
TIA/CVI	1(1.61%)	2(3.23%)	0.563
Poremećajplućnevaskularizacije	1(1.61%)	2(3.23%)	0.563
HOBP	2(3.23%)	8(12.9%)	0.048
Ulkusželuca	2(3.23%)	3(4.84%)	0.651
Diabetes melitus	5(8.06%)	8(12.9%)	0.383
Hemiplegija	1(1.61%)	1(1.61%)	
Hipotireoza	3(4.84%)	3(4.84%)	
Anemija	5(8.06%)	5(8.06%)	
Depresija	1(1.61%)	2(3.23%)	0.563
katarakta	1(1.61%)	1(1.61%)	
Osteoporoza	12(19.35%)	19(30.65%)	0.148
Fraktura	1(1.61%)	2(3.23%)	0.563

Statistički je bilo značajno više bolesnika sa hipertenzijom i HOBP nakon 5 godina lečenja (p<0.05).

Vrednosti svih IK su bile značajno veće nakon 5 godina u odnosu na vrednosti u trenutku postavljanja dijagnoze (CCI0=2.63vsCCI5=3.52;ECI0=0.48vsECI5=1.61; FCI0=1.73vsFCI5=2.40; RDCI0=0.92vs RDCI 5=1.66) (P<0.001).

Analiza podataka pokazala je da je vrednost DAS28Se5>3.2 u niskoj pozitivnoj korelaciji sa vrednostima IK (osim za ECI) tako da pacijenti koji imaju veću aktivnost RA nakon 5 godina imaju i veće vrednosti IK. Primena biološke terapije je u niskoj negativnoj korelaciji sa vrednostima IK što znači da ispitanici koji su primali biološku terapiju imaju niže vrednosti IK (Tabela 1).

Tabela 1. Povezanosti vrednosti IK nakon 5 godina sa DAS28Se5 i lečenjem biološkim lekovima

		CCI 5	ECI 5	FCI 5	RDCI 5
DAS28Se 5	r	0.282*	0.211	0.290*	0.299*
	p	0.026	0.100	0.022	0.018
Biološka th. tokom 5 god.	r	-0.285*	-0.238	-0.260*	-0.278*
	p.	0.025	0.062	0.041	0.029

Zaključak: Veća aktivnost bolesti udružena je sa učestalijom pojavom komorbiditeta. Primena bioloških lekova smanjuje rizik od novonastalih komorbiditeta i tako dodatno popravlja prognozu obolelih od RA. Na pojavu komorbiditeta svakako utiče i konkomitantna terapija kortikosteroidima i nesteroidnim antinflatormnim lekovima, ali njihov uticaj nismo istraživali u ovom radu.

P 12.
**EFIKASNOST LEKA ACTEMRA NA FUNKCIJSKO STANJE I KVALITET ŽIVOTA –
PODACI IZ REGISTRA**

Jelena Čolić¹, Slađana Živojinović¹, Tatjana Ilić², Biljana Erdeljan³, Jovan Nedović⁴,
Jelena Vojinović^{5,6}, Nemanja Damjanov^{1,7}

¹Institut za reumatologiju Beograd, ²Klinički centar Vojvodine Novi Sad, ³Specijalna bolnica za reumatske bolesti „Novi Sad“, ⁴Institut za lečenje i rehabilitaciju Niška Banja, ⁵Klinički centar Niš, ⁶Medicinski fakultet Univerzitet Niš, ⁷Medicinski fakultet, Univerzitet Beograd

Uvod: Podaci iz literature i svakodnevne prakse ukazuju da je reumatoidni artritis uzrok hronične nesposobnosti ljudi za rad i samozbrinjavanje. Iz tog razloga je kvalitet života prepoznat kao važan parametar ishoda u proceni efikasnosti određene terapije.

Cilj: Primarni cilj je procena uticaja Actemre na različite aspekte kvaliteta života kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom u svakodnevnom okruženju u periodu od tri godine lečenja. Sekundarni cilj je analiza postojanja razlike u ispitivanim parametrima između terapijskih podgrupa.

Materijal i metode: Retrospektivna longitudinalna studija. Filteri korišćeni u nacionalnom registru za reumatoidni artritis: pol, godine života, datum posete, Actemra, Metotrexat, DAS 28 indeks aktivnosti bolesti, HAD-DI, RAQL. Promene u vrednostima ispitivanih parametara kroz vreme procenjene su Kruskal-Wallis testom, dok je za ispitivanje promena između dve vremenske tačke praćenja koriscen Mann-Whitney testom. Povezanost je analizirana Spearmanovim koeficijentom korelacije. Analiza je rađena u programu SPSS 20.

Rezultati: U uzorku od 255 pacijenata dominira ženski pol (n=211, 82,74%), prosečne starosti ispitanika 52,3±13,0. Statistički značajno smanjenje vrednosti svih ispitivanih parametara kvaliteta života bilo je prisutno već nakon šest meseci od uvođenja leka uz održavanje trenda poboljšanja do tačke praćenja od tri godine (p<0,001) (HAQ: uvođenje 1.30 (0.5-2.85), 6.meseci 0.93 (0-2.75), 1.godina 0.5 (0-2.15), 2. godina 0.56 (0-2.75), 3. godina 0.5 (0-1.88); RAQL: uvođenje 23 (5- 28), 6.meseci 9.5(1-27), 1.godina 7 (0-30), 2. godina 6.5(0-28), 3. godina 7 (0-13)).Vrednosti HAQ i RAQL upitnika pokazale su jaku pozitivnu povezanost u svim vremenskim tačkama praćenja (r >0.7, p<0.001), dok je samo HAQ pozitivno statistički značajno korelirao sa aktivnosti bolesti merenom DAS 28 indeksom od šestog meseca pa nadalje u svim tackama praćenja (p <0.05). U obe terapijske podgrupe (monoterapija Actemrom (MT) i kombinovana terapija sa Metotrexatom (KT)) beležio se statistički značajan trend poboljšanja funkcijske sposobnosti i kvaliteta života kroz vreme (MT/ KT: HAQ uvođenje 1.27 (0.5-2.85)/ 1.30 (0.6-2.75), 6.meseci 0.87 (0.12-2.50)/1(0-2.75), 1.godina 0.55 (0-2.15)/ 0.5 (0-2.5), 2. godina 0.47 (0-2.25)/ 0.5 (0-2.75), 3. godina 0.62 (0-1.88)/0.43(0-1.5);

RAQL: uvođenje 25(5- 27)/ 24(12-26), 6.meseci 8(1-27)/ 9 (3-25), 1.godina 7 (3-30)/6.5 (0-22), 2. godina 7 (1-23)/ 6.5 (0-28), 3. godina 6 (0-13)/ 6(0-12)), bez statističke razlike u visini poboljšanja između podgrupa u istim tačkama praćenja ($p>0.05$).

Zaključak: Po uvođenju Actemre beleži se značajno poboljšanje funkcijskog stanja i kvaliteta života već nakon 6 meseci uz održavanje ovakvog trenda tri godine po uvođenju. Oba terapijska pristupa (mono i kombinovana terapija) pokazuju podjednaku efikasnost u pogledu stepena poboljšanja funkcijskog stanja i kvaliteta života u istim tačkama praćenja.

P 13.

SAFETY PROFILE OF BARICITINIB FOR THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS UP TO 7 YEARS: AN UPDATED INTEGRATED SAFETY ANALYSIS

Mark C Genovese¹, Josef S Smolen², Tsutomu Takeuchi³, Gerd Burmester⁴, Dennis Brinker⁵, Terence P Rooney⁵, Jinglin Zhong⁶, Daojun Mo⁵, Chadi Saifan⁵, Anabela Cardoso⁵, Maher Issa⁵, Wen-Shuo Wu⁵, Kevin L Winthrop⁷, Plamenka Sesartic Bronic (Non-Author Presenter)⁸

¹*Division of Immunology and Rheumatology, Stanford University, Palo Alto, CA, USA*

²*Division of Rheumatology, Department of Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria;* ³*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan;* ⁴*Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité-University Medicine Berlin, Free University and Humboldt University Berlin, Berlin, Germany;*

⁵*Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA;* ⁶*IQVIA, Morrisville, NC, USA;*

⁷*Oregon Health Sciences University, Portland, OR, USA;* ⁸*Presenting on behalf of the authors*

Introduction: Baricitinib (bari), an oral, selective inhibitor of Janus kinase (JAK)1/2, is used to treat moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA) in adults.

Goal of the Work: We describe the drug's safety profile with updated data from an additional Phase (Ph) 3 trial and an on-going long-term extension (LTE) study.

Materials and Methods: Long-term safety of once-daily bari was evaluated in the All-Bari-RA dataset: all patients (pts) exposed to bari from 9 randomized trials (5 Ph3, 3Ph2, 1 Ph1b) and 1 LTE (data to 13-Feb-2018). Placebo (PBO) comparisons were evaluated to Week 24 from 7 Ph2/3 trials: pts randomized to PBO, bari 2mg or 4mg, with censoring at rescue/treatment switch. Dose responses were evaluated in the 2-mg/4-mg extended dataset from 4 Ph2/3 trials: pts randomized to 2 or 4mg, LTE data included; data censored at rescue/dose change (as-treated analysis) and analyzed without censoring (as-randomized analysis). Incidence rates (IRs) per 100 patient-years (PY) were calculated.

Results: Totally, 3770 pts received bari (10,127 PYs); maximum exposure was 7 years. No significant differences were seen for bari 4mg vs PBO in adverse events leading to permanent drug discontinuation, death, malignancy, serious infection, or major adverse cardiovascular events. Herpes zoster IR was significantly higher for bari 4mg than PBO (3.8 vs 0.9) and numerically higher for bari 2mg (3.1). The IRs for deep vein thrombosis/pulmonary embolism were numerically higher in bari 4mg than PBO; IRs were similar by dose in 2-mg/4-mg extended dataset. Malignancy (excluding non-melanoma skin cancer) IRs were 0.8 (2mg) and 1.0 (4mg; as-randomized analysis). Fewer than 1% of pts discontinued due to abnormal laboratory results.

Conclusion: Bari maintained a safety profile similar to that previously reported¹ and acceptable in the context of demonstrated efficacy.

Reference: Smolen JS et al. *J Rheumatol.* 2019;46:7-18.

Previously presented at EULAR (2019).

P 14.

EFFICACY AND SAFETY OF SWITCHING FROM ADALIMUMAB TO BARICITINIB: LONG-TERM DATA FROM PHASE 3 EXTENSION STUDY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Michael Weinblatt,¹ Peter Taylor,² Edward Keystone,³ Robert Ortmann,⁴ Maher Issa,⁴ Li Xie,

⁴ Stephanie de Bono,⁴ Yoshiya Tanaka⁵, Plamenka Sesartic Bronic (Non-Author Presenter)⁶

¹Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA; ²Kennedy Institute of Rheumatology, Botnar Research Centre Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, University of Oxford Botnar Research Centre Oxford, UK; ³The Rebecca MacDonald Centre for Arthritis, Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario, Canada; ⁴Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA; ⁵The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan; ⁶Presenting on behalf of the authors

Introduction: Baricitinib (bari), an oral, selective inhibitor of Janus kinase (JAK)1/2, is used to treat moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA) in adults.

Objective: We present efficacy, patient-reported outcomes (PROs), and safety from the 52-week (wk) Phase 3 RA-BEAM study in patients switching from adalimumab (ADA) to Baricitinib (bari) after entering a long-term extension (LTE) study (RA-BEYOND).

Material and Methods: In RA-BEAM, 1305 patients were randomized 3:3:2 to PBO, bari 4mg QD, or ADA 40mg Q2W. At wk 52, patients could enter LTE, during which all patients received open-label bari 4mg, but remained blinded to randomized treatment in RA-BEAM. No ADA washout period was applied. Efficacy, PROs, and safety were evaluated in patients entering ≥ 48 wks before cutoff date.

Results: Among patients completing RA-BEAM without rescue, 381/394 (97%) bari (continued bari), and 238/241 (99%) ADA (switched to bari) patients entered LTE ≥ 48 wks before cutoff date and were included in the analysis. Patients switching from ADA to bari showed improved disease control postswitch and improvements in pain and physical function (HAQ-DI) PROs without evidence of worsening through wk 48. Of 107 and 74 nonresponder (CDAI > 10) patients in bari and ADA groups when switching, 54% and 50%, respectively, reached low disease activity (LDA; CDAI ≤ 10) by wk 48. Exposure-adjusted incidence rates for treatment-emergent adverse events, infections, and serious adverse events were similar for patients switching from ADA to bari and those continuing bari.

Conclusion: Switching from ADA to bari without ADA washout was associated with maintenance of disease control through 48 wks postswitch, with some nonresponder patients also achieving LDA.

Previously presented at the ACR/ARHP (2018) American College of Rheumatology/ARHP - 2018 Annual Scientific Meeting.

P 15.

ANALIZA FAKTORA RIZIKA ZA OSTEOPOROZU KOD PATOLOŠKOG DEXA NALAZA

Tatjana Tomić, Zoran Grujić

Specijalna bolnica za rehabilitaciju Banja Koviljača

Uvod: Osteoporoza je skeletno oboljenje koje se karakteriše poremećenom čvrstinom kosti usled čega je povećan rizik za nastanak preloma. Faktori koji utiču na nastanak osteoporoze mogu biti lokalni, sistemski i klinički. U Kliničke faktore rizika spadaju: starija život na dob, ženski pol, mala telesna masa, prethodni prelomi, pozitivna porodična anameza, pušenje, lečenje glikokortikoidima, konzumiranje alkoholnih pića i bolesti i stanja koja utiču na nastanak osteoporoze (sekundarna osteoporoza).

Cilj rada: Uporediti faktore rizika za prelom kod patološkog DEXA nalaza

Materijal i metode: Istraživanje je obuhvatilo 164 postmenopauzne žene kod kojih je na DEXA aparatu tipa Lunar u Specijalnoj bolnici za rehabilitaciju Banja Koviljača tokom rutinske osteodenzitometrije registrovan patološki nalaz. Tokom istraživanja napravljen je upitnik u koji su beleženi starost, težina, visina, BMI, vrednost T scorea, Z scorea, BMD, kao i najvažniji faktori rizika za osteoporozu. Prema dobijenim rezultatima ispitanice su podeljene u 2 grupe, u I grupi su uvrštene ispitanice sa registrovanom osteopenijom a u II grupi sa osteoporozom.

Rezultati: Od 164 ispitanice sa patološkim DEXA nalazom, osteopenija je registrovana u 131 a osteoporoza u 33 žene. Prosečna starost u I grupi bila je 61,4 godina a u II grupi 69,7. Na osnovu rezultata T testa utvrđeno je da postoji visoko statistički značajna razlika između grupa po starosti ($t=5,005$, $p<0,001$). Vrednost BMI u I grupi bila je 61,4, u II grupi 69,7. Na osnovu rezultata T testa utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između grupa po BMI ($t=1,236$, $p=0,218$). Prethodni prelom u I grupi imalo je 16,02%, u II grupi 35,1%. Procentualno je prethodni prelom bio zastupljeniji kod žena u II grupi I on je nanihovu statističke značajnosti. Podatak o prelomu u porodici u I grupi dalo je 122 (93,1%) a u II grupi 30 (90,9%) žena. Na osnovu rezultata Hi-kvadrat testa utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između grupa po prelomu u porodici ($X^2=0,004$, $p=0,949$). U I grupi je bilo 11 pušača (84,7%), u II grupi 32 (97%). Na osnovu rezultata Hi-kvadrat testa utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između grupa po pušenju ($X^2=2,524$, $p=0,112$). Takođe nije bilo statistički značajne razlike u korišćenju glikokortikoidne terapije kod ispitanica ove dve grupe ($X^2=0,148$, $p=0,700$) kao ni posekondarnoj osteoporozu ($X^2=0,768$, $p=0,381$).

Zaključak: Osim činjenice da su osteoporozi u odnosu na osteopeniju značajno češće imale starije ispitanice i one sa prethodnim prelomima, zastupljenost ostalih faktora rizika kod ispitanica ove dve grupe je bila bez značajnije razlike.

P 16.

KORELACIJA IZMEĐU TELESNOG SASTAVA, MIŠIĆNE SNAGE I FIZIČKIH PERFORMANSI I MINERALNE KOŠTANE GUSTINE KOD ŽENA U POSTMENOPAUI

Danijela Bazić Sretenović¹, Aleksandra Tomić Lučić^{1,2}, Mirjana Veselinović^{1,2}, Vesna Grbović^{3,4}, Aleksandra Jurišić Škevin^{3,4}

¹ Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka Kragujevac, Katedra za internu medicinu;

² Klinika za internu medicinu, Klinički centar Kragujevac; ³ Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka Kragujevac, Katedra za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju; ⁴ Služba za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički centar Kragujevac

Uvod: Sarkopenija predstavlja gubitak mase skeletnih mišića i mišićne snage koji dolazi sa godinama. Obično se javlja posle 40-e godine života kada se u proseku gubi oko 0.5% mišićne mase godišnje. Osobe sa sarkopenijom imaju veću incidencu pojave i razvoja osteoporoze. Prisustvo osteoporoze posledice koje ona nosi značajno smanjuju kvalitet života.

Cilj: Cilj rada bio je da utvrdi koja od komponenti telesnog sastava ima najveći uticaj na mineralnu koštanu gustinu (BMD) kod žena u postmenopauzi, kao i da odredi uticaj mišićne snage i fizičkih performansi na BMD na različitim skeletnim lokalizacijama.

Materijal i metode: Studija je dizajnirana kao klinička, neintervencijska, opservaciona, studija preseka i obuhvatila je 66 žena starijih od 65 godina koje su odabrane metodom slučajnog uzorka. Eksperimentalna grupa obuhvatila je 44 žene sa osteoporozom a kontrolna grupa 22 zdrave žene. Mineralna koštana gustina (BMD) merena je na lumbalnom delu kičmenog stuba, vratu butne kosti i celom telu kod svih ispitanica korišćenjem dvoenergetske X zračne apsorpcionometrije (DXA). Kom-

ponente telesnog sastava- masa masnog tkiva (FM) i masa bezmasnog tkiva (LM) merene su takođe DXA metodom korišćenjem modaliteta za celo telo. Mišićna snaga je merena pomoću dinamometra stiskom šake (Handgrip test – HGT), a fizička performansa određena je merenjem brzinom hodana na distanci od 4m (gait speed- GS).

Rezultati: Masa masnog tkiva (FM) kao i masa bez masnog tkiva (LM) imaju značajan pozitivan uticaj na BMD. Da bismo saznali koja od ovih komponenti ima veći uticaj, bez obzira na skeletnu lokaciju koristili smo binarni logistički regresioni model, koji je pokazao da LM ($p = 0.036$) ima statistički značajno veći pozitivan uticaj na BMD u odnosu na FM ($p = 0.097$). Ispitivanje mišićne snage (HGT) je pokazao značajan stepen pozitivne korelacije sa BMD kuka ($p < 0.01$), kičme i celog tela ($p < 0.05$), dok je test fizičke performanse (GS) imao značajan stepen pozitivne korelacije sa BMD celog tela ($p < 0.01$) kao i kuka ($p < 0.05$).

Zaključak: Fizička aktivnost, održavanje mišićne snage i fizičkih performansi na što većem nivou kod žena u postmenopauzi imaju značajan uticaj na poboljšanje mineralne koštane gustine.

P 17.

POVEZANOST PRISUSTVA KOMPRESIJE NA KOREN NERVA NA MAGNETNOJ REZONANCI LUMBOSAKRALNE KIČME SA INTENZITETOM RADIKULARNOG BOLA I FUNKCIONALNIM POREMEĆAJIMA KOD BOLESNIKA SA LUMBOSAKRALNOM RADIKULOPATIJOM

Katarina Vagić¹, Snežana Novković¹, Biljana Stojić¹, Saša Janjić¹, Nemanja Damjanov^{1,2}

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

Uvod: Magnetna rezonanca (MR) lumbosakralne (LS) kičme je dijagnostička metoda izbora za potvrdu dijagnoze lumbosakralne radikulopatije (LSR). Literaturni podaci ukazuju da je LSR najčešći razlog neuropatskog bola, kao i jedan od uzroka značajno narušene funkcionalne sposobnosti bolesnika. Patogeneza radikularnog bola jos uvek nije u potpunosti shvaćena. Smatra se da je bol posledica mehaničke kompresije na koren nerva, ali i lučenja medijatora inflamacije, čime se objašnjava pojava radikularnog bola kod bolesnika bez vidljive mehaničke kompresije na koren nerva.

Cilj: Utvrditi da li postoji povezanost intenziteta radikularnog bola i promene funkcionalne sposobnosti kod pacijenata sa hroničnom LSR i prisustva kompresije na koren nerva na MR LS kičme. Prikazati učestalost pojave neuropatskog bola kod pacijenata sa LSR.

Metodologija: Studijom preseka obuhvaćeno je 64 bolesnika sa hroničnom LSR. Uključujući kriterijumi bili su: starost od 18 do 75 godina, radikularni bol, koji traje najmanje šest meseci, odsustvo podatka o skorašnjoj traumi, istoriji maligniteta i HIV infekcije, prolongiranoj upotrebi kortikosteroida i imunosupresivnih lekova; odsustvo velikog neurološkog deficita, polineuropatije, bolesti koje mogu izazvati polineuropatiju i odsustvo podatka o operativnom lečenju kičmenog stuba. Podaci su prikupljeni na osnovu biološko - demografskih i anamnestičkih upitnika, kliničkog pregleda, raspoložive ranije medicinske dokumentacije (MR LS kičme), kao i specifičnih upitnika. Vizuelna analogna skala (VAS) korišćena je za ispitivanje intenziteta bola. Prisustvo neuropatskog bola je procenjeno na osnovu testa za detekciju bola (Pain Detect Questionnaire). Osvestrijevi upitnik o onesposobljenosti (Oswestry Disability Index) korišćen je za procenu funkcionalnog stanja i stepena njegovog poremećaja. Za analizu rezultata upotrebljen je softver SPSS, verzija 25.0.0.0 i Statistica 12, a za stepen značajnosti je uzet nivo vrednosti $p < 0.05$.

Rezultati: Ispitano je 64 bolesnika, prosečne starosti 61,13 godina ($SD \pm 6,8$) i prosečnog trajanja radikularnog bola 3,5 godine ($SD \pm 2,68$). Radiološki potvrđenu mehaničku kompresiju na koren

nerva imalo je 30 ispitanika (46,9%). Prema VAS skali, 7 ispitanika (10,9%) je ocenilo bol kao blag, 39 ispitanika (60,9%) kao umeren i 18 ispitanika (28,2%) kao jak bol. Prema Oswestry disability index-u, 59,4% ispitanika se svrstava u kategoriju umerene invalidnosti, 37,5% u kategoriju teške invalidnosti, a 3,1 % pripada kategoriji veoma teške invalidnosti. Postoji statistički značajna razlika u intenzitetu bola kod bolesnika koji imaju kompresiju na koren nerva u odnosu na bolesnike koji nemaju kompresiju na koren nerva. ($p=0,008$), ali ne postoji statistički značajna razlika u funkcionalnoj onesposobljenosti u ove dve grupe ispitanika ($p=0,112$). Neuropatski bol je prisutan kod 32,8% od ukupnog broja ispitanika. Bez obzira na prisustvo/odsustvo kompresije na koren nerva, podjednaka je incidenca pojave neuropatskog bola u obe grupe ispitanika.

Zaključak: Prisustvo kompresije na koren nerva na magnetnoj rezonanci lumbosakralne kičme je u korelaciji sa intenzitetom radikularnog bola, ali nije u korelaciji sa funkcionalnom sposobnošću. Funkcionalna onesposobljenost ispitanika statistički značajno, pozitivno korelira sa većim intenzitetom bola i prisustvom neuropatskog bola. Trećina naših ispitanika ima neuropatski bol. Prisustvo neuropatskog bola nije povezano sa kompresijom na koren nerva.

P 18.

NEUROPATSKI BOL KOD BOLESNIKA SA OSTEOARTRITISOM KOLENA

Milica M. Basarić¹, Katarina Vagić¹, Snežana Novković¹, Nemanja Damjanov^{1,2}

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

Ciljevi: Odrediti učestalost neuropatskog bola (NB) kod bolesnika sa osteoartritisom (OA) kolena i utvrditi stepen korelacije NB sa stepenom oštećenja i parametrima aktivnosti OA kolena.

Matodologija: Ispitano je ukupno 50 bolesnika (15 muškaraca, 35 žena; starost $65,8 \pm 5,1$ godina, raspon 45 do 75 godina) sa dijagnozom OA kolena (prema ACR kriterijumu). Faktori isključenja su bili prisustvo: dijabetes mellitus-a, polineuropatije (senzorna, motorna, alkoholna, post-herpetična), lumbalne radikulopatije, fibromijalgije, maligna oboljenja, bolesti CNS-a. Od ukupno 50 ispitanika, 31 bolesnik je imao dijagnostikovan obostrani, a 19 bolesnika jednostrani OA kolena. Stepene oštećenja i aktivnost OA kolena određeni su: trajanjem simptoma, obimom pokreta zglobova, ultrazvučnim pregledom (prisustvo sinovijalne hipertrofije i zglobnog izliva), radiološkom progresijom – Kellgren Lavrence grade (KL), vizuelno analognom skalom bola (VAS) i WOMAC skalom fizičke funkcionalnosti za OA kolena. NB je određen pomoću Pain DETECT upitnika.

Rezultati: Sa velikom verovatnoćom komponentu neuropatskog bola je imalo 9,8% ispitanika, a moguću NB komponentu 19,2% bolesnika sa OA kolena. NB je bila češća kod bolesnika sa obostranim OA kolena (40,2%, jednostrana OA 21,2%, $p = 0,025$), sa većim radiografskim stepenom oštećenja ($KL \geq 2$, u 41% bolesnika, $KL \leq 2$, 29,8%, $p = 0,046$) i sa dužim trajanjem simptoma (< 5 godina u 25% bolesnika, > 5 godina u 45% bolesnika, $p = 0,033$). Kod bolesnika sa OA u kolena PainDETECT je bio u korelaciji sa WOMAC indeksom ($p < 0,001$) i VAS ($p < 0,001$). U poređenju sa rezultatom PainDETECT, postojala je pozitivna korelacija sa KL stepenom ($p = 0,048$) i trajanjem simptoma ($p = 0,035$), ali nije bilo korelacije između PainDETECT-a i ultrazvučnim znakovima OA kolena ($p = 0,587$) i obimom pokreta zglobova ($p = 0,587$).

Zaključci: Jedna trećina naših ispitanika sa OA kolena ima verovatno ili sigurno neuropatsku komponentu bola. Bolesnici sa neuropatskim bolom imali su veći intenzitet bola, težu radiološku formu OA kolena i duže trajanje simptoma. Važno je biti svestan postojanja neuropatskog bola kod bolesnika sa OA kolena zbog adekvatnog terapijskog pristupa.

P 19.

POREMEĆAJI RASPOLOŽENJA NESANICA KOD BOLESNIKA SA FIBROMIJALGIJOM

Jovana Kovačić¹, Nada Vujasinović Stupar^{1,2}, Ivica Jeremić^{1,2}

¹Institut za reumatologiju, Beograd, Srbija

²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod: Fibromijalgija (FM) je bolest koju karakteriše široko rasprostranjen muskuloskeletni bol, umor, neokrepljujući san, problemi sa memorijom, pažnjom I mnogi drugi somatski simptomi čiji alternativni uzrok nije moguće utvrditi. Depresija I anksioznost su glavni psihijatrijski komorbiditeti koji prate FM.

Cilj: Ispitati težinu kliničke slike, depresiju, anksioznost I nesanicu kod pacijenata sa FM lečenih na Institutu za reumatologiju u Beogradu.

Materijal I metode: Studija preseka obuhvatila je 30 pacijenata ženskog pola prosečne starosti $57,2 \pm 10,4$ godine. Svi pacijenti koji su ušli u studiju ispunjavali su kriterijume Američkog koledža za reumatologiju iz 2010.godine za dijagnozu fibromijalgije. Pacijenti su popunjavali upitnike na osnovu kojih je izračunat skor raširenosti bola-*engl. widespread pain index-WPI* i skora težine simptoma-*engl. symptom severity score-SS*. Procenjivana je težina depresije korišćenjem PHQ9 (*engl. Patient Health Questionnaire-9*) upitnika, dok su za ocenjivanje težine anksioznosti I nesanice korišćeni GAD7 (*engl. Generalized Anxiety Disorder 7-item*), odnosno ISI (*engl. Insomnia Severity Index*) upitnici.

Rezultati: Prosečna vrednost WPI skora bila je $13,71 \pm 3,39$; a SS skora $8,81 \pm 2,09$. Umereno teška I teška depresija ($PHQ \geq 15$) je izmerena kod oko 38% pacijenta. Prema GAD7 upitniku, oko 52,4% bolesnica zadovoljava kriterijume ($GAD7 \geq 11$) umereno jake I jake anksioznosti; a od klinički značajne nesanice (prema ISI upitniku) patioko 23.8% bolesnica.

Zaključak: Učestalost poremećaja raspoloženja I nesanice kod pacijenata sa FM dobijene u ovoj studiji su u saglasnosti sa rezultatima dobijenim u drugim studijama. Za razliku od drugih ispitivanja, u našoj grupi pacijenata zabeležena je veoma visoka stopa umereno jake I jake anksioznosti, kojoj u dosadašnjim ispitivanjima nije pridavan odgovarajuću značaj. Pravilno prepoznavanje komorbiditeta koji prate fibromijalgiju od ključne je važnosti za adekvatno lečenje, a podaci koji su dobijeni u našoj populaciji pacijenata mogu biti od pomoći za pravljenje odgovarajućeg algoritma lečenja pacijenata u našoj zemlji.

Ključne reči: *fibromijalgija, depresija, anksioznost, nesanica, neuropatski bol*

P 20.

FUNKCIONALNOST PACIJENATA SA HRONIČNIM MUSKULOSKELETNIM BOLOM NAKON REHABILITACIONOG TRETMANA

Snežana Tomašević-Todorović¹; Spasojević T¹; Bošković K¹; Knežević A¹; Pantelinac S¹, Lj. Milasinović-Stanojević²

¹Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Klinički Centar Vojvodina, Klinika za medicinsku rehabilitaciju, ²Specijalistička ordinacija za fizikalnu medicinu-Latrija, Novi Sad, Srbija.

Uvod: Hronični muskuloskeletni bol ukoliko je neprepoznat i neadekvatno tretiran postaje značajan socio-medicinski problem.

Cilj: Utvrditi da li su prisutne razlike u intenzitetu, karakteristikama bola i funkcionalnom statusu kod pacijenata sa hroničnim bolom pre i nakon stacionarnog rehabilitacionog tretmana.

Materijal i metode: Retrospektivna studija je sprovedena na Klinici za medicinsku rehabilitaciju, Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu. U istraživanje je uključeno 80 (40 sa lumbalnim sindromom (LS) sa znacima radikulopatije, 20 sa široko-rasprostranjenim bolom (WP), 20 sa fibromijalgijom (FM) ispitanika, prosečne starosti $57,10 \pm 11,29$ godina. Za procenu bola je korišćena numerička skala (engl. Numerical Rating Scale - NRS), DN4 upitnik (Douleur Neuropathique 4) za procenu neuropatske komponente bola (NB) (NB-; DN4 skor <3, NB+ DN4 skor >3/10), a za procenu funkcionalnosti Oswestrijev indeks onesposobljenosti (engl. Oswestry Disability Index - ODI).

Rezultati: U toku stacionarnog multimodalnog rehabilitacionog tretmana prosečnog trajanja $20,21 \pm 5,35$ dana je došlo do redukcije bola, kao i osećaja mravinjanja i utrnulosti, poboljšanja osećaja na dodir i na ubod kod svih grupa ispitanika (NRS- $7,29 \pm 1,95$ vs $5,46 \pm 2,09$; $p < 0,001$; poboljšanja prosečnih vrednosti DN4 skora ($7,85 \pm 1,05$ vs $5,19 \pm 1,24$ $p < 0,05$). DN4 skor >3 je ustanovljen kod 70 ispitanika, DN4 skor <3 kod 10 ispitanika sa WP. Funkcijski status je statistički značajno poboljšan kod pacijenata sa LS ($48,53 \pm 14,12$ vs $43,10 \pm 15,69$, $t = 2,102$, $p < 0,05$), a kod pacijenata sa WP i FM nije došlo do statistički značajnog poboljšanja ($p > 0,05$).

Zaključci: Stacionarni rehabilitacioni tretman je značajno smanjio stepen onesposobljenosti kod pacijenata sa lumbalnim sindromom sa radikulopatijom, kao i doveo do redukcije bola i pratećih znakova kod ispitivanih pacijenata sa hroničnim bolom.

Ključne reči: *Hroničn bol, DN4, funkcijski status, lumbalni sindrom, fibromijalgija, široko rasprostranjeni bol*

P 21.

BOL, FUNKCIONALNOST I RTG PROMENE U BOLESNIKA SA OSTEOARTRITISOM KOLENA

Gordana Nikolić^{1,3}, Zlatica Petković^{1,3}, Biserka Nedeljković^{2,3}

¹Interna klinika, ²Klinika za pneumoftiziologiju, ³KBC Priština-Gračanica, ³Medicinski fakultet Kosovska Mitrovica

Uvod: Osteoartritis (OA) kolenih zglobova je klinička manifestacija i prezentacija degenerativnih promena na zglobovima koje su rezultat mehaničkih i bioloških zbivanja podstaknutih naslednim, razvojnim, metaboličkim i traumatskim faktorima, a koje se karakterišu propadanjem hrskavice i reakcijom okolne kosti i zglobne čaure. Klinički, OA kolena se ispoljava bolovima u zglobovima, ograničenom ukočenošću, ograničenjem opsega pokreta, krepitacijama, izlivom u zglob, deformacijama, koštanim uvećanjem i različitim stepenom upale. Bol, kao osnovni simptom bolesti, je direktno povezan sa radiološkim promenama i drugim simptomima i znacima i pouzdan je pokazatelj buduće invalidnosti. Smatra se da je OA kolena vodeći uzrok invaliditeta u opštoj populaciji kod starijih od 65 godina.

Cilj rada: Analiza odnosa između bola, morfoloških Rtg promena i stepena funkcionalnosti obolelih od OA kolena koji žive u srpskim enklavama na Kosovu i Metohiji.

Materijal i metode: Studija preseka sprovedena na Klinici za internu medicinu u Lapljem selu, KBC-a Priština-Gračanica. U studiju je uključeno 100 bolesnika starosti iznad 40 godina sa dijagnozom OA kolena (ARA kriterijumi). Za merenje intenziteta bola korišćena je vizuelna analogni skala bola-VAS bola. Procena funkcionalnog statusa je urađena korišćenjem za bolest specifičnog instrumenta WOMAC upitnika-Likertova skala. Step morfoloških promena na radiografiji kolena procenjen je na osnovu Kellgren-Lawrencove skale.

Rezultati: Od ukupnog broja ispitanika 93% je imalo prekomernu telesnu težinu, umerene radiografske promene prema Kellgren-Lawrencovoj skali i patili su od veoma jakih bolova prema WO-

MAC skor za bol i VAS bola. Starost bolesnika i dužina trajanja bolesti značajno koreliraju sa svim WOMAC rezultatima (bol, ukočenost i funkcionalna sposobnost) i sa VAS bola. WOMAC funkcionalnost, takođe je u značajnoj korelaciji sa RTG promenama. Bolesnici sa izraženim morfološkim RTG promenama su bili stariji, sa većim indeksom telesne mase (BMI) i sa dužim trajanjem bolesti. Značajne morfološke promene na kolenim zglobovima su direktno povezane sa lošijim rezultatima na VAS bola i WOMAC rezultatima za bol i funkcionalnost.

Zaključak: Bol, kao imanentna klinička karakteristika degenerativne bolesti kolena i morfološke promene na kolenima značajno narušavaju funkcionalnu sposobnost bolesnika sa OA kolena koji žive u srpskim enklavama na Kosovu i Metohiji. Dugogodišnje prisustvo degenerativne bolesti kolena reflektuje se na hronicitet bola, radiografske promene i uslovljava umanjenu funkcionalnost obolelih. Zato je nophodno proceniti sve tri dimenzije pri planiranju medikamentnog i fizioterapijskog tretmana.

P 22.

ARTHRITIS RHEUMATOIDES

Veroslava Pajić

Opšta bolnica - Čačak

Uvod: Reumatoidni artritis je hronična, inflamacijska i sistemska bolest. Glavna klinička manifestacija je simetrični poliartritis koji tokom vremena dovodi do ireverzibilnih anatomskih oštećenja diartrozičnih zglobova, nastanka deformacija, a ređe ankiloza zglobova i teškog invaliditeta bolesnika.

Cilj: Prikazati pacijenta obolelog od reumatoidnog artritisa.

Materijal i metode: Rađeno je kliničko, laboratorijsko, radiološko, ultrasonografsko ispitivanje kao i MR desnog ručnog zgloba.

Rezultati rada: Pacijentkinja se javila reumatologu zbog bola i otoka sitnih zglobova šaka i stopala uz značajnu jutarnju ukočenost. Pregledom je konstatovan otok MCP 2,4 obostrano, otok MTP obostrano. Ostali fizikalni nalaz je bio u normalnim granicama. U laboratorijskim analizama:

SE 44, CRP 0,41mg/l, RF negativan, Anti CCP 442,4, ANA negativna, KKS i biohemizam krvi su bili u normalnim granicama. PTH-42,19, jonizovani kalcijum 1,12, Vit 25-OH-D 82,4. Učinjen je osteodenzitometrija metodom DXA: T- scor na L2-L4 -1,5, T-scor na proksimalnom femuru -1,8.

Na radiografiji šaka Rtg šaka i stopala nisu viđene patološke promene. MR pregledom desne šake viđene su erozije na os lunatum i triquetrum, tenosinovitis flexora prstiju i palca i manji intrartikularne izlivi u IC i MCC zglobovima. Ultrazvučnim pregledom šaka obostrano u RC, IC i MCC zglobovima nije bilo znakova slobodne tečnosti niti hipertrofije sinovije. U MCP2 i MCP4 levo bila je prisutna diskretna distenzija zglobne kapsule na račun hipertrofije sinovije koja nije pokazivala znake pojačane vaskularizacije, nije bilo zglobnog izliva. Nisu uočene erozije na koštanim strukturama. Tetivno mišićne strukture su bile normalne morfologije. Ultrazvučnim pregledom stopala nisu viđene erozivne promene na koštanim strukturama. U tibiotalarnom i talonavikularnom, navikulokuneiformnim, tarzometarzalnim i MTP zglobovima nije bilo znakova prisustva slobodne tečnosti niti hipertrofije sinovije.

Zaključak: Na osnovu hroničnog poliartritisa, pretežno sitnih zglobova šaka, uz pozitivan zapaljenski sindrom, visoko pozitivna ACPA postavljena je dijagnoza reumatoidnog artritisa. Započeto je lečenje sa 10mg Metotrexata nedeljno, Pronison 10mg1x1 dnevno, Vigantol kapi-5 kapi dnevno, Folan 5mg1x1 dnevno-24 sata nakon metotrexata.

P23.

CHURG STRAUSS SYNDROME - PRIKAZ SLUČAJA

Mevludin Mekić¹, Selma Mutevelić², Sinančević Adela³

¹Klinika za bolesti srca krvnih žila i reumatizam KCUS, ²Klinička biohemija sa imunologijom KCUS, ³JZU Dom zdravlja Kantona Sarajevo

Uvod: Churg Strauss sindrom ili alergijska eozinofilna granulomatoza sa polianginitisom je veoma rijedak oblik vaskulitisa. U ovom oboljenju postoje znaci vaskulitisa na koži i unutrašnjim organima udruženi sa astmom i povećanim brojem eozinofila. Bolest može biti uzrokovana različitim nasljednim i vanjskim činiocima.

Prikaz slučaja: Pacijent životne dobi od 33 godine se liječi od astme od 2010.god.. Prije 7-8 godina operisao sinuse. U junu mjesecu 2018. godine uradi se operacija žučne kese. 10-ak dana nakon operacije počinje febricitirati i razvija obostranu upalu pluća i infekciju rane u kojoj se izoluje *Staphylococcus foecalis*. Nastavlja febricitirati u naredna 32. dana bez obzira na antibiotsku terapiju, i biva hospitaliziran na Infektivnu kliniku KCUS-a. Nakon ordinirane terapije na Infektivnoj klinici prestaje febricitirati, ali je pacijent i dalje lošeg opšteg stanja. Dva dana nakon otpusta sa Infektivne klinike dolazi do pogoršanja stanja u smislu srčanog popuštanja. Pacijent biva hospitaliziran na Klinici za bolesti srca, krvnih žila i reumatizma KCUS-a, gde se uradi kompletna kardiološka i laboratorijska obrada te se ustanove perikardni i pleuralni izljev obostrano.

Zaključak: Multidisciplinarni konzilij u sastavu imunologa, reumatologa, pulmologa, infektologa, kardiologa donosi zaključak da se na osnovu kliničke slike i laboratorijskih parametara postavi dijagnoza Churg Strauss sindroma. Nalaz se prezetira na kardiohirurškom konziliju na kojem se indicira transplanatcija srca te se pacijent stavlja na listu za istu.

Ključne riječi: asthma bronchialae, eosinofilia, vaskulitis, cardiomyopathia

P 24.

RELAPSIRAJUĆI POLYCHONDritis- PRIKAZ SLUČAJA

Samir Mehmedagić¹, Mevludin Mekić², Amra Mehmedagić³, Hamdija Mujarić⁴,

^{1,2}Klinika za bolesti srca krvnih žila i reumatizam KCU Sarajevo,

²Klinika za bolesti srca krvnih žila i reumatizam KCU Sarajevo

³JU Domovi Zdravlja KS

⁴OS (Oružane snage) Bosne i Hercegovine,

Uvod: Relapsirajući polihondritis je bolest posredovana antitijelima protiv kolagena tipa II. Prezentira se ponavljanim upalama hrskavice nosa, uški, tube auditive ili traheje. Bolest može početi upalom bilo koje hrskavice ili više njih odjednom. Nekađ može početi dosta atipično pa se teško posumnja na relapsirajući polihondritis kao kad počne sa upalom tarsusa - hrskavice u očnom kapku ili tube auditive.

Cilj rada: Prikaz slučaja bolesti relapsirajućeg polihondritisa kod pacijentice kod koje dominira audiovestibularna simptomatologija

Materijal i metode: Kod žene stare 65 godina tegobe počinju krajem augusta 2018. God. nakon povratka sa mora, promjenama na sluznici nosa za koje pacijentica sama zaključuje da je u pitanju herpes simplex, koristi mast za herpes, ali se promjena ne smiruje. Potom se javlja otok cijelog nosa zatim se počinju javljati vrtoglavice, nesvjestice, gubi sluh, potom artritis koljenih

zglobova nakon toga promjene na oku koje su shvaćene kao konjuktivitis. U laboratorijskim nalazima: leukociti 23,3, SE 45, CRP 14,8, negativan reuma faktor, anti CCP, ANA, anti ds DNA, HLA B 27, MRI mozga uredan uz patološki audiovestibulogram. Dijagnostički obrađivana od strane neurologa, otorinolaringologa, infektologa. Cijelo vrijeme dominiraju audiovestibularne smetnje. Nakon dva mjeseca tegoba i dijagnostičke obrade pojavljuje se otok i crvenilo ušne školjke kada se povezuje sva simptomatologija i znakovi bolesti da se radi o relapsirajućem polihondritisu te se u terapiju uključuju kortikostereoidi. Medrol tbl 32 mg sa postupnim snižavanjem doze sedmično do 4 mg pri čemu dolazi do kliničkog poboljšanja i pada parametara upale. Poslednji kontrolni pregled u aprilu 2019 god gdje je pacijentica dosta dobro ali ima oštećen sluh i povremeno i dalje vertiginozne smetnje koje se u značajnoj mjeri reduciraju izjednačavanjem pritiska u srednjem uhu i grlu.

Rezultati: Za postavljanje dijagnoze relapsirajućeg polihondritisa neophodno je ispuniti dva od tri major kriterija ili dva minor i jedan major. Naša pacijentica je imala sve kriterije za postavljanje dijagnoze, ali tok bolesti koji mi nismo pratili od početka nam je otežavao postavljanje dijagnoze i tek pojavom upale ušne hrskavice povezujemo sve prethodne simptome i znake koji su kod pacijentice bili prisutni i postavljamo dijagnozu relapsirajućeg polihondritisa.

Zaključak. Relapsirajući polihondritis je relativno rijetko oboljenje ili se rijetko dijagnosticira s obzirom na različitu kliničku sliku kojom se može prezentovati. Na vrijeme prepoznata bolest i uključivanje kortikosteroidne terapije uveliko će riješiti i pacijenta i ljekara bespotrebnih dijagnostičkih procedura i razvoja komplikacija u sklopu bolesti.

Ključne riječi: *relapsirajući polihondritis, vertiginozne smetnje, gubitak sluha kortikostereoidi.*

P 25.

KLINIČKI ZNAČAJ ANTI-CarP ANTITELA U REUMATOIDNOM ARTRITISU

Milica Marković¹, Branislava Glišić¹, Milan Petronijević¹

¹Klinika za reumatologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd

Uvod: Iako su značajni napreci postignuti u lečenju reumatoidnog artritisa (RA), još uvek se relativno malo zna o etiologiji i patogenezi ove bolesti. Otkrivanje novih biomarkera sa ključnim ulogama u različitim fazama toka bolesti ostaje predmet interesovanja za RA. Antitela na karbamilisane proteine (anti-CarP) nedavno su prvi put opisana kao novi biomarker. Njihovo prisustvo je prediktivni faktor za razvoj RA nezavisno od pozitivnosti antitela na citrulisane proteine (anti-CCP), sa kojima nisu unakrsno reaktivna. Prediktor su razvoja teže forme bolesti u ukupnoj i anti-CCP negativnoj populaciji bolesnika sa RA. Zbog toga predstavljaju obećavajući prognostički marker zglobnog oštećenja. U literaturi su trenutno aktuelna istraživanja koja ova antitela povezuju sa aktivnošću bolesti i funkcionalnim stanjem pacijenata.

Cilj rada: Odrediti učestalost pozitivnih nalaza anti-CarP antitela kod pacijenata sa RA na terapiji sa sintetskim i bolest modifikujućim lekovima. Utvrditi povezanost anti-CarP antitela sa aktivnošću bolesti i funkcionalnim statusom.

Materijali i metode: Otvorena, opservaciona, studija preseka. U ispitivanje je uključeno 70 bolesnika sa RA dijagnostifikovanih na osnovu ACR 1987 i ACR/EULAR 2010 kriterijuma, uzrasta ≥ 18 godina, na terapiji sa sintetskim i biološkim BML. Ispitanici su lečeni u Klinici za reumatologiju, Vojnomedicinske akademije, u periodu od septembra do decembra 2018.g. Kontrolnu grupu je činilo 18 zdravih osoba. Svi ispitanici su upoznati sa ciljem ispitivanja i pre bilo koje procedure

su potpisali Informisani pristanak. Za prikupljanje socijalno-demografskih i kliničkih karakteristika ispitanika korišćen je strukturirani upitnik sastavljen na bazi literaturnih podataka. Za procenu aktivnosti reumatoidnog artritisa svim bolesnicima je određivan *Disease activity score* (DAS28), a procena funkcionalne sposobnosti bolesnika vršena je pomoću *Health assessment questionnaire disability index* (HAQ-DI). Radi određivanja anti-CarP antitela svima je uzeto 10 ml krvi. Koncentracija anti-CarP antitela iz seruma RA ispitanika i zdravih kontrola (ZK) određena je ELISA anti-CarP kvantitativnim sendvič imunoesej testom (Novatein Biosciences, MA, SAD). U statističkoj obradi podataka korišćene su metode deskriptivne i analitičke statistike.

Rezultati: Na osnovu dobijene granične vrednosti 34,7% ispitanika sa RA je imalo pozitivna anti-CarP antitela. U grupi ZK niko od ispitanika nije imao pozitivna anti-CarP antitela. Nađena je pozitivna korelacija između koncentracije anti-CarP antitela i aktivnosti bolesti (DAS28) kod svih RA pacijenata ($p = 0,0003$; Pearson $r = 0.4829$). Takođe nađena je pozitivna korelacija između koncentracije anti-CarP antitela i funkcionalnog statusa (HAQ-DI) kod svih RA pacijenata ($p = 0,0003$; Pearson $r = 0.4253$).

Zaključak: Anti-CarP antitela prisutna u značajnom broju pacijenata sa RA. Ustanovljena je njihova pozitivnost kod trećine seronegativnih pacijenata i značajno veća prosečna koncentracije u odnosu na zdrave kontrole. Pokazali smo da pacijenti sa anti-CarP antitelima imaju veću aktivnost bolesti i narušeniji funkcionalni status u odnosu na anti-CarP negativne pacijente, što ukazuje da anti-CarP antitela mogu biti prediktivna za teži tok bolesti. Nesporno je da su neophodne dodatne i veće studije kako bi se bolje odredio klinički značaj ovih antitela.

P 26.

DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE RAZLIČITIH PODTIPOVA SISTEMSKE SKLEROZE

Dragan Marković,

SAJ (Specijalna Antiteroristička Jedinica)

Uvod: Sistemska skleroza (SSc) je hronična sistemska bolest vezivnog tkiva, koja sekarakteriše povećanim stvaranjem i nakupljanjem vlakana vezivnog tkiva u koži i unutrašnjim organima. Naziv bolesti vodi poreklo od grčkih reči "scleros", što znači tvrdo, i "derma", što znači koža, jer je najuočljivije obeležje bolesti tvrda i zadebljala koža (sklerodermija). Postoje dva glavna oblika sistemske skleroze, a to su Difuzna kutana (dSSc) i ograničena (limitirana) sistemska skleroza (ISSc), kao i Sistemska skleroza bez sklerodermije (ssSSc) koja se može smatrati podtipom ograničene sistemske skleroze.

Cilj rada: upoređivanje tipova sistemske skleroze prema različitim demografskim karakteristikama.

Metod rada i bolesnici: Istraživanje je dizajnirano po tipu studije preseka.

Istraživanjem je analizirano 142 pacijenata sa dijagnozom Sistemske skleroze lečenih u Institutu za reumatologiju u Beogradu u toku 2012. godine. Svi bolesnici su ispunjavali dijagnostičke kriterijume koje su predložili Leroj i Medsger. Podaci su prikupljeni retrospektivno na osnovu medicinske dokumentacije. Na osnovu maksimalne površine zahvaćene kože izdvojene su 3 zasebne grupe pacijenata. Prvu grupu je činila **ciljna grupa**- bolesnici sa sistemskom sklerozom bez sklerodaktilije (ssSSc), drugu grupu činili su pacijenti sa izmenjenom kožom po tipu sklerodermije distalno od laktova i kolena (ISSc) i treću grupu činili su pacijenti sa sklerodermno promenjenom kožom distalno i proksimalno od lakata i kolena (dSSc).

Zahvaćenost kože procenjena je prisustvom zadebljanja delova kože. Obim zahvaćenosti kožnih promena procenjivan je od strane lekara tokom uspostavljanja dijagnoze i 6 meseci kasnije, inspekcijom i palpacijom kože celog tela

Kod svih bolesnika ispitivana su pol, starost i trajanje bolesti.

Od deskriptivnih metoda koristili smo mere centralne tendencije (aritmetička sredina i medijana), mere varijabiliteta (standardna devijacija i interval varijacije) i pokazatelji strukture iskazanih kao procenti. Za testiranje razlike u učestalosti korišćen je Hi-kvadrat, a za testiranje razlike aritmetičkih sredina Studentov T – test. Hipoteze su testirane na nivou značajnosti od 0,05.

Rezultati: Od 142 pacijenata sa Sistemsom sklerozom (SSc) koji su bili uključeni u ovo istraživanje, 36 (25%) je klasifikovano u grupu bez sklerodaktilije (ssSSc). 64 (45%) je imalo limitiran oblik bolesti (lsSSc) i 42 (30%) difuzan oblik bolesti (dsSSc). ssSSc grupu je činilo 94,5% žena, dsSSc 76%, dok je kod grupu sa lsSSc činilo 87% žena. Prosečna starost bolesnika po grupama je bila 50.7 godina za ssSSc, 57.7 za dsSSc i 56.6 godina za lsSSc.

Zaključak: uporednom analizom ssSSc sa preostala dva tipa uviđa se značajno veći procenat pacijenata kategorisanih kao ograničeni tip sistemske skleroze u odnosu na bolesnike bez sklerodaktilije. Takođe se uočava da se u grupi ssSSC nalazi nešto veći broj žena i da bolest u ovoj grupi bolesti ranije počinje. Uočena je značajno veća zastupljenost žena kod grupe bez sklerodermije u odnosu na grupu sa difuznim oblikom bolesti. Primećujemo da se, kao i kod prethodnog tipa, bolest nešto ranije razvila kod pacijenata ssSSc grupe.

WEGENEROVA GRANULOMATOZA

Analiza 13 bolesnika

Dragan V. Mitrović, Zoran V. Andjeković

*Klinika za reumatologiju i imunologiju VMA, Internistička ordinacija
„Rheuma praxis“, Beograd*

UVOD

Wegenerova granulomatoza /WG/ pripada granulomskim vaskulitisima, čiju osnovu čini granulomska inflamacija malih krvnih sudova (1,2,3,4)

Tokom poslednjih nekoliko decenija došlo je do napretka u njenom prepoznavanju dokazom uloge stafilokokne infekcije i otkrićem ANCA antitela.

CILJ ISPITIVANJA

1. Utvrditi dominantna klinička obeležja bolesti među 13 kliničkih ispitanih bolesnika
2. Dokazati značaj stafilokokne infekcije, ANCA At (5,6), kao i histološke analize zahvaćenih tkiva u dijagnozi bolesti
3. Ukazati na ranije i nove terapijske mogućnosti

BOLESNICI

U periodu od 1974 do 2000.god. u Klinici za reumatologiju i imunologiju VMA lečeno je 13 bolesnika od WG: 7 muškaraca od 16 do 69 god., prosečno 45 i 6 žena od 17 do 57g, prosečno 35 god.

METODE

Nespecifične reakcije akutne faze zapaljenja bile su ispitivane u svih.

ANCA određivana su najpre indirektnom imunofluorescentnom tehnikom, potom ELISA metodom.

REZULTATI ISPITIVANJA

Dijagnoza je u svih postavljena na osnovu ARA kriterijuma-1990. god. Prema kliničkom toku 4/30,75%/ imalo je akutni/perakutni, 2 /15.38%/ subakutni i 7/53.3%/ hronični/recidivski oblik bolesti. U svih, pluća su bila dominatno zahvaćena /100%/, bubrezi u 12/92.3 1%/,lokomotorni istem u 10/76.92%/, prednji segment oka u 9 /69.02%/,srce u 8 /61.05%/ i koža u 7/53.08%/. U po 1 bolesnika /7.69%/ nastao je je mioperikarditis, težak plućni kapilaritis, masivni infarkt miokarda i pluća, zahvat CNS i katasrofalni antifosfolipidni sindrom/CAPS/.

Nespecifične reakcije akutne faze zapaljenja bile su pozitivne u svih.

Stafilokokna infekcija kod gornjih respiratornih puteva i pluća dokazana je u svih, c- ANCA u 7/8/87.50%/, granulomski infiltrati malih krvnih sudova u svih /100%/.

KOMENTAR

Svi su imali sistemske manifestacije bolesti.Pored toga, osnovno kliničko obeležje u 9/13 bilo je istovremeno zahvatanje pluća i bubrega. U dva bolest je počela zahvatom gornjih respiratornih puteva. Kasnije, razvila se prema rapidnoprogresivnom glomerulonefritsu/RPGN/ koji je iziskivao hemodijalizu.U jednog je uradjena uspešna transplantacija bubrega.

Samo jedan imao je ograničenu formu bolesti bez zahvatanja bubrega, međutim nastale su teške ulceronekrotične promene na koži istovremeno sa granulomskim vaskulisom srca i pluća.

Bolesnica od 25 god. imala je plućni nekrotizujući kapilaritis sa obilnim plućnim hemoragijama i letalnim završetkom, bolest je trajala samo 30 dana. WG je histološki potvrđena na autopsiji. Druge komplikacije bolesti bile su zapaljenska srčana dekompenzacija i ožiljna stenoza glavnog bronha sa abscesom pluća.

TERAPIJA

Posle višednevne primene kotrimoksazola, treba dati pulsne doze glikokortikoida, potom ciklofosfamida.(8,9). Remisija se može održavati metotrexatom, azatioprinom i imunomodulatorima.

Pomoćna terapija: plazmaferaza, hiperimuni gama globulini i hiperbarična oksigeno terapija. Monoklonska antitela mogu dovesti do duže remisije bolesti.(7,10,11).

ZAKLJUČAK

1. WG je teška mutiorganska bolest. Njeno dominantno obeležje je zahvatanje pluća i bubrega.
2. Zahvaljujući boljem poznavanju etiopatogeneze i kliničke slike ova/ranije često smrtonosna/postala je hronična recidivska bolest.
3. Klasična terapija/glikokortikoidi i ciklofosamid/, može usporiti ili zaustaviti njenu evoluciju. Treba očekivati da će terapija monoklonskim antitelima doprineti još dužem preživljavanju

LITERATURA

1. Wegener F. Über eine eigenartige rhinogene Granulomatosis mit besonderer Beteiligung Des Arterien systems und der Nieren. Beit path Ankt 1939; 102: 36-68.
2. Micic R., Josipovic N., Sindjic M. i sar: Wegenerova granulomatoza, Srpski arh. celok.lek. 1981; 109: 1333-1340.
3. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolf SM: Wegener-s granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. Ann Intern Med 1983; 98: 76-85.
4. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Halahan CW: Wegener-s granulomatosis: analysis of 158 patients, Ann Intern Med, 1992; 116: 488 - 98.
5. Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobato S. et al: Autoantibodies against neutrophils, tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener-s granulomatosis, Lancet 1985; I: 425-9.
6. Jayne DRW, Marshall P., Jones SJ and Lockwood CM.: Autoantibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis. Kidney Int. 1990; 37: 965-970.
7. Lockwood CM, Thery S, Issacs JD. et al: Longterm remission of the intractable systemic vasculitis with monoclonal antibody therapy, Lancet, 1993; 341: 1620 -2.
8. Mitrovic D, Popovic M, Stefanovic D et al: Immunosuppressive therapy with Cyclophosphamide pulse doses in Wegener-s granulomatosis 4th Conference of new trends in clinical and experimental immunosuppression, Geneva, Switzerland, February 17 - 20, 2000, Book of abstracts pp.
9. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K et al: Randomised trial of maintenance therapy for vasculitis associated with cytoplasmic autoantibodies, N. Engl J Med 2003; 349/1: 36-44.
10. Holle JU, Gross WL: Rituximab in AAV, when and how to use it. Nat Rev Rheumatol 2011; 7/10: 566-567.
11. Arrin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA et al: Rituximab remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis /Wegener-s/. Arthritis Rheum. 2012; 64/11: 3770-378.

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

**PROCENA RADNE SPOSOBNOSTI KOD OBOLELIH
OD HRONIČNIH ARTRITISA**

Mr sci med dr Branka Šuštran¹, Prim. dr Vasa Šuštran²
¹Institut za medicinu rada Srbije „dr Dragomir Karajović“ Beograd
²Tehpro Beograd

Radna sposobnost jeste sposobnost čoveka da koristeći svoje fizičke, senzorne i psihičke potencijale obavlja posao koji se može valorizovati na tržištu rada. Ocenjivanje radne sposobnosti je postupak kojim se procenjuje usklađenost bioloških karakteristika organizma sa zahtevima radnog mesta i obrnuto.

Redosled radnji za ocenjivanje radne sposobnosti je:

1. Definisanje aktuelnog zdravstvenog stanja radnika na koje se može računati u izvršavanju određenih radnih zadataka
2. Analiza podataka o štetnostima i rizicima na radnom mestu, veličini opterećenja i biološkim zahtevima radnog mesta (podataka dobijenih iz radne organizacije u vidu opisa radnog mesta i Akta o proceni rizika)
3. Utvrđivanje (ne) sklada između podataka dobijenih prethodnim radnjama

Osamdesetih godina prošlog veka naučnici sa Finskog instituta za medicinu rada izradili su i validizovali Upitnik za određivanje indeksa radne sposobnosti kojim se izračunava indeks radne sposobnosti. Temelji se na samoprocenjivanju ličnog zdravlja i radne sposobnosti u 7 segmenata.

Hronični artritis se danas definišu kao hronične sistemske bolesti vezivnog tkiva koje nastaju kao posledica nerazjašnjenog mehanizma senzibilizacije vezivnog tkiva organizma, pri čemu se najčešće lokalizuju na zglobovima, mišićima, koži, potkožnom tkivu i visceralnim organima i sistemima. Hronični artritis ostavljaju teške posledice po zdravlje i radnu sposobnost obolelih ukoliko se ne dijagnostikuju u prvih nekoliko meseci i ne primeni potom adekvatna terapija. Sledeći korak jeste procena radne sposobnosti da bi se oboleli od hroničnih artitisa na adekvatan način uključili u radne aktivnosti i osposobili za što kvalitetniji život.

U tu svrhu izvršeno je ispitivanje grupe od 207 pacijenata obolelih od hroničnih artitisa i to 80% obolelih od RA, 15% obolelih od psoriaznog artitisa i 5% obolelih od Morbus Behterew. Svim ispitanicima je urađena procena aktuelnog zdravstvenog stanja, procenjeni su zahtevi, štetnosti i opasnosti radnog mesta, urađen je upitnik DAS28 koji je procenjivao aktivnost bolesti na 28 zglobova, zatim HAQ upitnik za procenu funkcionalne aktivnosti zglobova kao i WAI upitnik za procenu radne sposobnosti.

Detaljnijom statističkom obradom navedenih podataka došlo se do objektivnih pokazatelja za ocenu radne sposobnosti obolelih od hroničnih artitisa

1. Za procenu **privremene radne nesposobnosti** obolelih od hroničnih artitisa preporučuje se sledeći algoritam:

DAS28 skor > 5,1	Nesposoban za rad
DAS28 skor 2,6 – 5,1	Ograničeno sposobni - Sposoban za lakše poslove
DAS28 skor < 2,6	Sposoban za rad

2. Za kvalitetnu i pouzdanu procenu **trajne radne sposobnosti** preporučuje se sledeći algoritam:

DAS28 skor > 5,1 HAQ skor 2,1-3 WAI skor manji od 28	Nesposoban za rad
DAS28 skor 2,6 – 5,1 HAQ skor 1,1 – 2 WAI skor 28 – 34,9	Ograničeno sposobni - Sposobni za lakše poslove van dužeg stajanja i hodanja, nošenja i dizanja tereta, rada u prinudnom položaju tela, precizne manuelne poslove, rad u nepovoljnim mikroklimatskim uslovima (hladnoća, vlaga), normiran rad i rad u stresogenim uslovima.
DAS28 skor < 2,6 HAQ skor 0 – 1 WAI skor veći od 35	Sposoban za rad

LITERATURA:

1. Ilmarinen J. The Work Ability Index (WAI). Occupational medicine. 2017;57:160.

2. Odegard S, Finset A, Kvien TK, Mowinskiel P, Uhlig T. Work disability in rheumatoid arthritis is predicted by physical and psychological health status: a 7-year study from the Oslo RA register 2015; Vol.34, N°6:441-447.

3. Sam Norton et al., Work participation in spondyloarthritis across countries: analysis from the ASAS-COMOSPA study, Ann Rheum Dis, 2018.

4. P. Putrik et al., OP0089 Are Individual or Country Level Socio-Economic Determinants Related To Disease Activity and Self-Reported Physical Function in Patients with Spondyloarthritis? Results from Multi-National Cross-Sectional Study Asas-Comospa, Ann Rheum Dis, 2016

5. Valli A, Ranta N, Gronholm, Silvennoinen O, Pesu M, Increased expression of the proprotein convertase enzyme FURIN in rheumatoid arthritis Scandinavian Journal of rheumatology, vol 48, Pages 173-177 | Accepted 03 Sep 2018, Published online: 26 Nov 2018

UTICAJ TERAPIJE NA RADNU SPOSOBNOST I KVALITET ŽIVOTA

*Prof. dr Slobodan Savić
Institut za sudsku medicinu „Milovan Milovanović“,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu*

Poznata je izreka da zdrav čovek ima mnogo želja, a bolestan samo jednu – da povрати izgubljeno zdravlje. Istinitost ove izreke ljudi obično shvate tek onda kada se ozbiljno razbole i suoče se sa činjenicom da im se dogodilo nešto za šta su smatrali da se dešava samo drugima. U ovom radu želeo sam da prikažem svoj lični doživljaj toka događaja u vezi sa pojavom, dijagnostikovanjem i lečenjem reumatoidnog artritisa, koji se prvi put manifestovao u junu 2013. Počelo je sa blagim, nespecifičnim tegobama koje su u toku sledećih meseci postepeno progredirale do izuzetno teškog i po život opasnog stanja, tako da sam dve nedelje bio lečen u jedinici intenzivne nege, kada sam u nekoliko navrata pomislio da poboljšanja neće biti. Sve izraženije telesne tegobe izuzetno su nepovoljno uticale i na moje psihičko stanje, sve do ozbiljnog depresivnog stanja, naročito stoga što početna terapija nije dala očekivane rezultate. Moja životna i radna sposobnost bila je mesecima na najnižem nivou, a vrednosti laboratorijskih pokazatelja zapaljenja (CRP, sedimentacija eritrocita) kontinuirano su bile visoke. Sve neprijatno što sam doživeo i osećao bilo je pogoršano sećanjem na baku koju je reumatoidni artritis učinio nepokretnom u toku poslednjih deset godina njenog života. Bilo je to pre više od tri decenije, ali slika njenih deformisanih zglobova šaka i kolena još uvek mi je pred očima. I onda kada se činilo da izlaza nema, dogodio se preokret i to odlukom lekara Instituta za reumatologiju u Beogradu da se započne sa davanjem biološke terapije, propisana mi je Aktemra (Tocilizumab). Iako sam od kolega i prijatelja čuo različita mišljenja o tome da li da primim predloženu biološku terapiju, od onih pozitivnih do krajnje negativnih i skeptičnih da se radi o neproverenom metodu lečenja čiji su neželjeni efekti još uvek nepoznati, odlučio sam da moram da probam nešto novo jer je postojeće stanje dostiglo granice neizdržljivosti. Već prva doza bila je kao čarobni štapić, opšte stanje mi se naglo popravilo, a vrednosti laboratorijskih pokazatelja zapaljenja su se uskoro normalizovale. Vrlo brzo sam bio osposobljen za sve uobičajene životne aktivnosti, vratio sam se poslu profesora sudske medicine na Medicinskom i Pravnom fakultetu Univerziteta u Beogradu, sa punom aktivnošću kao pre početka bolesti. Ponovo sam počeo rekreativno da igram fudbal, što mi u životu izuzetno mnogo znači, a najvažnije je da sam se u potpunosti vratio svim porodičnim aktivnostima, tako da mi se pre dve i po godine ostvarila i poslednja životna želja da postanem deda i da tu važnu ulogu mogu da obavljam na najbolji mogući način. Sve lepo što mi se dogodilo posle tmurnih dana 2013. i dobrog dela 2014. godine isključivo je zasluga poštovanog rada medicinskog osoblja Institutu za reumatologiju i biološke terapije koja mi je ordinirana. Sa lekarima, medicinskim sestarama i tehničarima ove izuzetne zdravstvene ustanove odavno sam već postao prijatelj, a ne samo pacijent. Prema tome, uticaj biološke terapije na moju radnu sposobnost i kvalitet života izuzetno je pozitivan, tako da se moje zdravstveno stanje sada potpuno normalizovalo kao pre oboljevanja od reumatoidnog artritisa.

„NE ODLAŽI - VREME JE ZA RAD“

Realizacija projekta Uдруženja obolelih od reumatskih bolesti Republike Srbije

Aleksandar Smiljković¹, Valentina Živković^{2,3}

¹*Udruga obolelih od reumatskih bolesti RS; ²Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu*

³*Institut za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja“ - Niš*

Uvod: Projekat Udruga obolelih od reumatskih bolesti Srbije (ORS) „Ne odlaži - Vreme je za rad“ dobio je podršku Evropske lige za borbu protiv reumatizma (EULAR).

Ciljevi projekta: Podizanje svesti o značaju rada i zapošljavanja za osobe sa reumatskim i koštanozglobnim bolestima (RMD), pomoć pri zapošljavanju, motivisanje za proces zapošljavanja, motivisanje poslodavaca u procesu zapošljavanja osoba sa RMD, identifikovanje prepreka u zapošljavanju, izdavanje preporuka i brošura u cilju poboljšanja procesa zapošljavanja osoba sa RMD.

Metodologija rada: Projekat je podeljen u tri faze. Prva faza podrazumevala je izradu anketa za poslodavce i osobe sa RMD, sprovođenje i obradu istih. Druga faza projekta obuhvatila je organizovanje okruglog stola na kome su učestvovali predstavnici Ministarstva zdravlja Republike Srbije, Instituta za reumatologiju Beograd, Instituta za medicinu rada Srbije, Nacionalne službe za zapošljavanje (NSZ) i Privredne komore Srbije. Treća faza će obuhvatiti sastavljanje preporuka – brošura na osnovu obrađenih anketa, iskustva osoba sa RMD, ali i ishoda diskusije sa održanog okruglog stola.

Rezultati: Anketu za pacijente popunilo je 136 pacijenata. Četvrtina anketiranih je nezaposlena, a kao razlog polovina navodi slabiji učinak od osoba bez invaliditeta. Polovina ima radni staž duži od 10 godina. Da ORS može pomoći pri zapošljavanju veruje 82%, a da bi pronalaženje zaposlenja pozitivno uticalo na kvalitet njihovog života misli 95%, 89% je spremno da otvoreno razgovara sa budućim poslodavcem u vezi RMD, 83% smatra da treba da obavesti svog poslodavca o svojoj bolesti, 58% se informiše o ponudi posla preko interneta. Polovina ispitanika otvara bolovanje samo kada se ne oseća dobro, polovini ponekad kolege izađu u susret za preuzimanje dela posla ako se ne osećaju dobro, a 87% bi prihvatilo prekvalifikaciju. Trećina izjavljuje da poslodavci ne poznaju njihovu bolest i njenu prognozu i isto toliko da nisu fleksibilni po pitanju njihovih potreba. Prilikom zapošljavanja 72% ispitanika se ne konsultuje sa reumatologom. Da nisu angažovani za posao zbog bolesti izjavilo je 32% ispitanika. Anketu je popunilo 75 poslodavaca. Da bi zaposlili osobu za koju znaju da boluje od RB tvrdi 88% poslodavaca, 60% je upoznato sa merama države u oblasti podsticaja zapošljavanja osoba sa invaliditetom, 38% je izjavilo da nema zaposlene osobe sa invaliditetom jer nema zakonsku obavezu. Oslobođanje od poreza i doprinosa bi bio najveći stimulans za većinu poslodavaca, kao i nabavka sredstava za rad, finansijska podrška u opremanju radnog mesta i stručna podrška. Pri zapošljavanju obolelih osoba 49% poslodavaca koristilo bi usluge NSZ, trećina prioritet pri zapošljavanju daje oceni pri probnom radu, isto toliko radnom iskustvu. Da nisu koristili beneficije za zapošljavanje osoba sa invaliditetom izjavilo je 68%, 89% smatra da osobe sa invaliditetom podjednako mogu da doprinesu ostvarenju poslovnih rezultata, a 96% poslodavaca bi omogućili prekvalifikaciju obolelog za rad na drugo radno mesto.

Zaključak: Potrebno je tekst iz anketa pretočiti u brošure i njima ohrabriti obolele od RMD i poslodavce da postoji zajednički interes za zapošljavanje obolelih od RMD. Savetovati obolele da pri NSZ ostvare kategorizaciju invalidnosti. Očekuje se da ovaj projekat može u krajnjem ishodu da doprinese smanjenju njihove nezapošljenosti i posledičnom poboljšanju kvaliteta života obolelih od RMD.

LITERATURA

1. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960-977.
2. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):978-991.
3. Zangi HA, Ndosi M, Adams J, et al. EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):954-62.
4. Combe B, Landewe R, Daien CI, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):948-959.
5. Ramiro S, Smolen JS, Landewé R, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):490-8.
6. Lapčević M, Vuković M, Gvozdenović BS, Mijljević V, Marjanović S. Socioeconomic and therapy factor influence on self-reported fatigue, anxiety and depression in rheumatoid arthritis patients. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57(6):545-556.
7. Milic V, Grujic M, Barisic J, Marinkovic-Eric J, Duisin D, Cirkovic A, Damjanov N. Personality, depression and anxiety in primary Sjogren's syndrome -Association with sociodemographic factors and comorbidity. *PLoS One.* 2019 Jan 17;14(1):e0210466. doi: 10.1371/journal.pone.0210466. eCollection 2019.
8. Matcham F, Scott IC, Rayner L, Hotopf M, Kingsley GH, Norton S, Scott DL, Steer S. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(2):123-30.
9. Santos I, Duarte N, Ribeiro O, Cantista P, Vasconcelos C. Lay Perspectives of Quality of Life in Rheumatoid Arthritis Patients: The Relevance of Autonomy and Psychological Distress. *Community Ment Health J.* 2019 Mar 29. doi: 10.1007/s10597-019-00377-w. [Epub ahead of print]
10. An J, Nyarko E, Hamad MA. Prevalence of comorbidities and their associations with health-related quality of life and healthcare expenditures in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2019 May 27. doi: 10.1007/s10067-019-04613-2. [Epub ahead of print]
11. Björk M, Dahlström Ö, Wetterö J, Sjöwall C. Quality of life and acquired organ damage are intimately related to activity limitations in patients with systemic lupus erythematosus. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:188. doi: 10.1186/s12891-015-0621-3.
12. Mahieu MA, Ahn GE, Chmiel JS, et al. Fatigue, patient reported outcomes, and objective measurement of physical activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2016;25(11):1190-9.

EDUKACIJA ZA SAMOPOMOĆ I SAMOZAŠTITU OBOLELIH OD HRONIČNIH ARTRITISA (RADIONICA SAMOPOMOĆI)

Mirjana Lapčević, Živan Pavlović

Udruženje obolelih od reumatskih bolesti (ORS)

Uvod: Radionica samopomoći (eng. Self-management) je projekat krovnog Udruženja pacijenata obolelih od reumatskih bolesti južne Evrope (Agora) koju je ORS prepoznao kao zanimljivu i vrlo važnu za građenje boljeg odnosa prema tome kako se nositi sa sopstvenom bolešću I shodno tome, kao član Agore, ORS je 2014. godine ušao u projekat Samopomoći, a od 2015. započeo i aktivnu realizaciju projekta kroz održavanje radionica.

Cilj ove radionice je da se podignesvest o tome da malim stvarima na koje sami možemo da utičemo i njima upravljamo činimo veliku pozitivnu razliku u kvalitet našeg života kada imamo neko reumatsko oboljenje.

Metod: Radionica traje šest nedelja i obuhvata šest sastanaka jednom nedeljno u trajanju od po 2 i po sata. Radionicu čini grupa od maksimalno 10 polaznika i vode je dva obučena trenera koji su takođe oboleli od reumatskih oboljenja. Program prvog sastanka obuhvata uvod u radionicu, a zatim upoznavanje polaznika. Sledi predstavljanje principa samopomoći i kratak opis šta je artritis. Sledeća tema je važnost fizičke aktivnosti i vežbanja. Zatim sledi upoznavanje sa pojmom akcionog plana. Program drugog sastanka započinje povratnom informacijom o tome kako je protekla prethodna nedelja. Sledi tema definisanja ciljeva i pravljenja efikasnog akcionog plana. Zatim se vraća na temu vežbanja i tu se obrađuju pitanja šta sprečava, odnosno saveti šta pomaže da se redovno vežba. Sledeća tema je efikasna komunikacija i značaj dobre komunikacije u okviru porodice, među prijateljima i kolegama na poslu. Zatim se obrađuje tema briga, na koju možemo i na koju ne možemo da utičemo kroz model Krugova Stefan Koveja. Sledeća tema su metode skretanja (odvrćanja) pažnje. A zatim vežbe relaksacije mišića. Treći sastanak započinje povratnom informacijom o tome kako je protekla prethodna nedelja. Zatim se obrađuje tema kako se borimo sa gubitkom u ovom slučaju sa gubitkom zdravlja. Sledi važna tema vežbanja i fizičke aktivnosti i pravljenja efikasnog plana vežbanja odnosno fizičke aktivnosti. Zatim se obrađuje tema zamora i kako se boriti protiv njega, odnosno kako održati potrebni nivo energije. Sledeća tema je o relaksacionim metodama. Četvrti sastanak započinje povratnom informacijom o tome kako je protekla prethodna nedelja. Zatim se obrađuje tema kako se boriti sa sumornim mislima i tegobnim osećanjima. Sledi tema o zdravim kostima odnosno o zdravoj ishrani. Peti sastanak takođe započinje povratnom informacijom o tome kako je protekla prethodna nedelja. Na ovom sastanku se obrađuju tri teme i to komunikacija sa lekarom odnosno sa zdravstvenim profesionalcem, zatim pitanje na koji način rešavamo probleme i treće načini za smanjenje bola odnosno načini za upravljanjem bolom. Poslednji, šesti sastanak započinje povratnom informacijom o tome kako je protekla prethodna nedelja. Tema na ovom sastanku su lekovi, njihova pravilna primena, koji su njihovi efekti. Takođe tema na ovom sastanku su i komplementarni načini lečenja koji mogu biti od koristi.

Zaključak: Edukacija polaznika o metodama samozaštite i samopomoći doprinosi uspešnijem lečenju i boljem kvalitetu života obolelih. Međusobna razmena iskustava i pozitivnih primera u borbi sa preprekama na koje se nailazi je veoma dragocena i čini veliki kvalitet ove radionice.

LITERATURA:

1. Chou L. P., Li C. Y., Hu S. C. Job stress and burnout in hospital employees: comparisons of different medical professions in a regional hospital in Taiwan. *BMJ Open* 2014; 4 (2), e004185.

2. Bernard Combe, Robert Landewe, Claire I Daïen et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis Ann Rheum Dis 2016 doi:10.1136/annrheumdis-2016-210602 (2016 ажурирање ЕУЛАР препорука за управљање раним артритисом Анн Рхеум Дис 2016 дои: 10.1136 / аннрхеумдис-2016-210602)

3. Heidi A Zangi, Mwidimi Ndosi, Jo Adams et al. EULAR Recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis 2015; 74:954-962 doi:10.1136/annrheumdis-2014-206807

4. Vera Milic Milica Grujic, Jasmina Barisic, Jelena Marinkovic-Eric, Dragana Duisin, Andja Cirkovic, Nemanja Damjanov. Personality, depression and anxiety in primary Sjogren's syndrome – Association with sociodemographic factors and comorbidity Personality, depression and anxiety in primary Sjogren's syndrome – Association with sociodemographic factors and comorbidity. PLOS ONE 2019;14(1).e0210466.

5. Dragojević R. Vodič za zdrav život: preporuke medicine i pouk mudrosti, Beograd 2017.

6. De Wit M.P.T., Smolen J. S., Gossec L., van der Heijde D. M. F. M. Treating rheumatoid arthritis to target: the patient version of the international recommendations. Ann Rheum Dis 2011;70(6): 891-895.

7. Covey, S. (1989). The 7 Habits of Highly Effective People: Powerful Lessons in Personal Change. New York, USA: Simon & Schuster

DOPRINOS VEŽBANJA I PSIHO SOCIJALNE PODRŠKE USPEŠNOSTI LEČENJA HRONIČNIH ARTRITISA

*Mirjana Lapčević, Nenad Nedić
Udruženje obolelih od reumatskih bolesti Srbije*

Uvod: Lečenje hroničnih nezaraznih bolesti (HNB) u koje ubrajamo i reumatske bolesti i bolesti koštano - mišićnog sistema (RMD) podrazumeva medikamente i nemedikamentno lečenje (promena loših životnih navika kao što je neracionalna ishrana, fizička neaktivnost, pušenje cigareta...). (1) Najčešći razlog skraćenja života obolelih od RMD jesu neželjeni kardiovaskularni i cerebrovaskularni događaji. (2) Nijedan hemijski lek ne može zameniti fizičku aktivnost (FA). Doziranje FA je individualno, a vrši se na osnovu aerobne sposobnosti i porasta pulsa uz uvažavanje godina života, vrste HNB, stepena oštećenja tkiva i organa i vrste posla kojom se bolesnik bavi.

Razrada teme: Pacijenti sa RMD imaju zajedničke simptome, kao što su ukočenost, umor, slaba pokretljivost, bol u zglobovima i mišićima, anksioznost i depresija i nedostatak kondicije. Pored fizikalne medicine i rehabilitacije i balneoklimatologije preporučuju se različiti oblici FA kao što su šetnja, plivanje, funkcionalni treninzi. Danas se zna da umerena FA pomaže usmanjivanju zamora, jača mišiće i kosti, poboljšava fleksibilnost i izdržljivost zglobova i poboljšava stanje opšteg zdravlja. Potrebno je naći najbolju kombinaciju odmora, aktivnosti i programa vežbi kako bi sprečili deformitete zglobova, razvoj invalidnosti, poboljšali kvalitet života, kao i mentalno zdravlje obolelih od RMD. (3) Svakodnevno strukturirano vežbanje je deo lečenja obolelih od spondiloartritisa, a kod drugih RMD korisno je vežbanje najmanje svaki drugi dan. Uvažavajući napred navedeno ORS edukuje obolele od RMD o značaju pridržavanja saveta lekara reumatologa, fizijatara, ortopeda. Od 2015. godine organizujemo dva puta nedeljno funkcionalne treninge Čigonga. Vežbanjem zdravstvenog čigonga se postiže povećanje obima pokreta u zglobu, jačanje zglobne muskulature i poboljšanje opšte kondicije, smanjenje bola, povećanje pokretljivosti, smanjenje zamora i pomaže da bolesnici

izgledaju i osećaju se bolje. Promena psihičkog stanja tokom vežbanja dovela je i do pozitivnog načina razmišljanja (4) Od januara 2016. godinedva puta nedeljnooboleliod RMD vežbajui Yogu. Yoga,kao sistem fizičkih i mentalnih vežbi, ima za cilj harmonizaciju i dovodjenje do optimalnog nivoa funkcionisanja svih elemenata čovekovog postojanja. Cilj Yoge je da se vežbanjem neutrališu i otklone sve prepreke koje stoje na putu i remete funkciju kako tela, tako i uma i postigne unutrašnji mir (ukupno jedinstvo tela, uma i duše). (5). Od 2015.godine jednom nedeljno volonterski četiri psihologa naizmenično održavaju radionice psihosocijalne podrške obolelima od RMD. (6,7)

Zaključak: Pored oficijalne fizikalne medicine, rehabilitacije i balneoklimatologije funkcionalni treninzi, psihosocijalna podrška, pravilna ishrana, izbegavanje pušenja cigareta i prekomernog korišćenja alkohola poboljšavaju kvalitet lečenja i kvalitet života obolelih od RMD sprečavaju razvoj invaliditeta i rano penzionisanje.

LITERATURA:

1. Dragojević R. Vodič za zdravživot: preporuke medicine ipoukemudrosti, Beograd 2017.
- 2.ЛапчевићМ.,ВуковићМ.ДимитрујевићИ.ЕталлУтицајмедикаментногинемедикаментног лечења на смањење фактора ризика за кардиоваскуларне и цереброваскуларне догађаје у интервентној студији. Срп Арх Целок Лек 2007;135 (9-10): 554-62.)
3. Лапчевић М, Прванов Д, Ђорђевић С. Процена квалитета живота оболелих од хроничних реуматских обољења. Општа медицина 2010;16(3-4):113-123.
4. Ilinka Acimovic, "The Influence of Health Qigong on the Subjectively Expressed Psycho-physical State of Patients with Rheumatoid Arthritis,Rheum, Osteoporosis, Osteopenia" CHINESE MEDICINE AND CULTURE
5. Swami Kriyananda, "Demystifying Patanjali: The Yoga Sutras - The Wisdom of ParamhansaYogananda". Crystal Clarity Publishers, Nevada City, CA, 2013.
6. Lapčević M, et al. Socioeconomic and therapy factor influence on self-reported fatigue, anxiety and depression in rheumatoid arthritis patients. Rev Bras Reumatol. 2017.<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2017.02.004>
7. Vera Milic Milica Grujic, Jasmina Barisic, Jelena Marinkovic-Eric, Dragana Duisin, AndjaCirkovic,Nemanja Damjanov. Personality, depression and anxiety in primary Sjogren's syndrome – Association with sociodemographic factors and comorbidityPersonality, depression and anxiety inprimary Sjogren's syndrome – Association with sociodemographic factors and comorbidity. PLOS ONE 2019;14(1).e0210466.

KAKO UNAPREDITI KOMUNIKACIJU LEKAR BOLESNIK

*Prim. dr Mirjana Lapčević
Udruženje obolelih od reumatskih bolesti*

Cilj: Udruženja obolelih od reumatskih bolesti Srbije (ORS) je edukacija bolesnika za aktivno učešće u sopstvenom lečenju. Prema preporukama EULAR-a lečenje hroničnih artritisa (HAR) [reumatoidnog artritisa (RA), spondiloartritisa (SA), psorijaznog artritisa (PsA)] treba sprovoditi prema cilju: Treat to Target (T2T, ciljano lečenje). Krajnji cilj ovakvog lečenja je pomoći pacijentima da postignu jedno od stanja koja se nazivaju „klinička remisija“ ili „slaba aktivnost bolesti“, znači da više nema većine znakova upale i da je dalje oštećenje zglobova svedeno na minimum ili sprečeno.

Metod rada: ORS organizuje mesečno predavanja za pacijente, ta predavanja su dostupna za širu javnost na sajtu www.ors.rs, kao i brošure za navedene bolesti, osteoartritis, osteoporozu koje imamo u elektronskoj i štampanoj formi. Takođe organizujemo „Kurs samopomoći“, radionice za psihosocijalnu podršku obolelima, za razvijanje zdravih stilova života. Edukujemo članove da poštuju Zakon o zdravstvenoj zaštiti, Zakon o zdravstvenom osiguranju, Zakon o pravima i obavezama pacijenata. Tokom zdravstvenog vaspitanja lekar treba da deluje i ličnim primerom, jer ih pacijenti doživljavaju kao uzor za oponašanje. Edukovani pacijenti treba da edukuju druge pacijente radi širenja znanja i posticanja samopomoći. Krovno Udruženja pacijenata obolelih od reumatskih bolesti južne Evrope (Agora) sačinilo je Vodič za samokontrolu RA koji sadrži sedam poglavlja, peto savetuje kako da se uspostavi dobar odnos/partnerstvo sa terapeutima. Kada prvi put konsultujete doktora o Vašoj bolesti: Šta treba da zapišete da bi ste pomogli doktoru? Kako da se pripremite za pregled kod doktora? Posle prvog pregleda: Šta treba da zapišete da biste pomogli doktoru? Kako da to zapišete? Budite aktivni učesnik. Opšte polazište za dobru komunikaciju: lekari/zdravstveni profesionalci su samo ljudi, koji takođe mogu biti umorni, koje može boleti glava ili zub, koji su nekad suočeni sa birokratijom kao i pacijenti. Dobra komunikacija zahteva: Stvaranje dobrog odnosa/partnerstva sa Vašim doktorom. Prihvatanje činjenice da je doktor stručan da odredi terapiju za Vašu bolest. Zajedničko donošenje odluka.

Priprema: Postavite vaše realne ciljeve i prioritete. Zapišite Vaše simptome i promene (nabolje/lošije/isto). Izvestite kratko i jasno o delovanju terapije, osećanjima i strahovima o kojima želite da govorite. Zapišite pitanja koja želite da postavite Vašem doktoru (2-3 glavna problema u tom trenutku). Obucite se prikladno, ali tako da se osećate udobno. Vodite računa o higijeni odeće i Vašoj ličnoj higijeni. Razmislite o tome da li želite nekog i koga, da povedete sa sobom ko Vam može pružiti podršku. Potrudite se da Vaši lični problemi koji nisu vezani za bolest ne utiču na komunikaciju za zdravstvenim profesionalcima.

Budite aktivni učesnik: Utvrdite koji su sledeći koraci koje treba da preduzmete. Ako je potrebno zatražite da Vam zapišu uputstva, lekove. Zatražite dodatnu podršku (pisane materijale organizacija / grupa za podršku pacijentima). Podignite propisane lekove. Redovno i na prepisani način uzimajte lekove; u slučaju da iz nekog razloga prekinete ili promenite uzimanje lekova, o tome obavestite lekara. Učinite sve što možete, što je do Vas kako bi Vam se poboljšalo stanje (redovno primenjujte terapiju, vežbajte, sledite zdrave stilove života).

Zaključak: Mnogi neuspesi nastaju zbog površnosti i grešaka u komuniciranju, odsustva empatičkog stava i nepostojanja partnerskog odnosa.

LITERATURA:

1. De Wit M.P.T., Smolen J. S., Gossec L., van der Heijde D. M. F. M. Treating rheumatoid arthritis to target: the patient version of the international recommendations. *Ann Rheum Dis* 2011;70(6): 891-895.
2. Lapcevic M., Vukovic M., Gvozdenovic B., Mioljevic V., Marjanovic C. Socioeconomic and therapy factor influence on self-reported fatigue, anxiety and depression in rheumatoid arthritis patients. *Revista Brasileira de reumatologia* 2017; 57 (6):545-556.
3. Chou L. P., Li C. Y., Hu S. C. Job stress and burnout in hospital employees: comparisons of different medical professions in a regional hospital in Taiwan. *BMJ Open* 2014; 4 (2), e004185.
4. Bernard Combe, Robert Landewe, Claire I Daien et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis *Ann Rheum Dis* 2016 doi:10.1136/annrheumdis-2016-210602 (2016 ажурирање ЕУЛАР препорука за управљање раним артритисом *Ann Rheum Dis* 2016 doi: 10.1136 / аннрхеумдис-2016-210602)

5. Heidi A Zangi, MwidimiNdosi, Jo Adams et al. EULAR Recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:954-962 doi:10.1136/annrheumdis-2014-206807

6. Vera Milic Milica Grujic, Jasmina Barisic, Jelena Marinkovic-Eric, Dragana Duisin, AndjaCirkovic,Nemanja Damjanov. Personality, depression and anxiety in primary Sjogren's syndrome – Association with sociodemographic factors and comorbidityPersonality, depression and anxiety inprimary Sjogren's syndrome – Association with sociodemographic factors and comorbidity. *PLOS ONE* 2019;14(1).e0210466.

7. Dragojević R. Vodič za zdravživot: preporuke medicine i poukemudrosti, Beograd 2017.

UTICAJ TERAPIJE METOTREKSATOM NA KVALITET ŽIVOTA

v.m.s. Jelica Mišić

Institut za reumatologiju, Beograd

Odobren od strane FDA, Metotreksat (MTH) počinje da se primenjuje u reumatologiji od 1988.godine.

MTH je lek koji menja tok bolesti. To je citostatik koji se za lečenje zapaljenskih reumatskih bolesti koristi u malim dozama.

Pre uvođenja MTH-a u terapiju neophodno je bolesnika upoznati sa:

Načinom pravilne primene leka i značajem redovne terapije, mogućim neželjenim efektima lečenja, obaveznom redovnom kliničkom i laboratorijskom kontrolom. Da bi se lek uveo u terapiju neophodna je laboratorijska priprema kao i rendgen pluća.

Može se reći da je MTH komforna terapija. Primenjuje se samo jedanput nedeljno u propisanoj dozi. Pacijent može da izabere dan za primenu leka. Ne mora da izostaje sa posla, da svoje svakodnevne aktivnosti odlaže, ali postoje preporuke kojh pacijent treba da se pridržava, a zdravstveni profesionalci su tu da ga nauče, provere da li se pridržava saveta, da mu pomognu da koriguje neke svoje navike, kao i da prevaziđe strah od leka (citostatik).

Kod pojedinih pacijenata na dan uzimanja leka, prisutna je nervoza, a kod male dece razdražljivost.

Planiranje porodice zahteva ukidanje leka od tri do šest meseci.

Izbegavanje infektivnih osoba i boravak u zatvorenom prostoru sa velikim brojem ljudi, važna je posebno u periodu gripa.

Kvalitet života pacijenta, u zavisnosti kako pacijent posmatra, može biti i narušen, ali može biti i vrlo unapređen.

ZNAČAJ KLINIČKIH MERENJA U PROCENI FUNKCIONALNOG STATUSA I KVALITETA ŽIVOTA OBOLELIH OD HRONIČNIH ARTRITISA

*Marijana Kuslev, viši fizioterapeut
Institut za reumatologiju, Beograd*

Uvod: Reumatske bolesti su velika grupa oboljenja koja najčešće zahvata sistem za kretanje čoveka (kosti, zglobove, mišiće...). To su bolesti koje imaju hroničan progresivan tok. U cilju postavljanja rane dijagnoze i praćenja aktivnosti bolesti, osnovana je ambulanta za klinička merenja (AKM).

Cilj. Cilj ove ambulante je merenje i praćenje aktivnosti bolesti pomoću specifičnih pokazatelja/upitnika, edukacija bolesnika i podizanje svesti i znanja o RA, značaju ranog otkrivanja, lečenja i redovnih kontrola, radi očuvanja i poboljšanja funkcionalne sposobnosti i kvaliteta života samih pacijenata.

Metode rada. U AKM rade posebno obučeni medicinski radnici, timski. Pacijent pre pregleda kod lekara, dolazi u AKM, popunjavaju upitnike u zavisnosti od dijagnoze i vrši se pregled zglobova. Pacijent na VAS (vizuelno analogna skala), ocenjuje aktivnost bolesti brojevima 0-10, zatim popunjava HAQ (upitnik o funkcionalnoj sposobnosti obolelog), RAQol (upitnik o kvalitetu života obolelog).

Procena aktivnosti RA – DAS28:

- broj zglobova bolnih na pritisak
- broj otečenih zglobova
- brzina sedimentacije
- bolesnikova procena aktivnosti bolesti (VAS)

Procena aktivnosti AS:

- BASDAI (indeks aktivnosti bolesti)
- BASFI (upitnik o funkcionalnoj sposobnosti bolesnika)
- ASDAS (pokazatelj aktivnosti bolesti).

Procena aktivnosti PsA – DAS44:

- broj osetljivih zglobova
- broj otečenih zglobova
- brzina sedimentacije
- bolesnika procena aktivnosti bolesti (VAS)

Rezultati upitnika koji se popunjavaju u ovoj ambulanti spadaju u kriterijume, na osnovu kojih se odobrava biološka terapija i banjsko lečenje. Time, ambulanta za klinička merenja je postala važna karika u lečenju osoba obolelih od zapaljenskih reumatskih bolesti.

Zaključak: Aktivno učešće obolelog u lečenju, sa ciljem očuvanja funkcionalne sposobnosti, poboljšanja kvaliteta života i sprečavanje nastanka deformiteta i invaliditeta.

Pomoći pacijentima da se informišu i naučiti ih kako da žive novi život sa reumatskom zapaljenskom bolešću.

LITERATURA:

1. Improvement criteria--clinical and statistical significance: comment on the article by Pincus and Stein. van Gestel AM, van Riel PL. Arthritis Rheum 2000 Jul;43(7):1658-60.
2. Evaluation of established rheumatoid arthritis. van Gestel AM, Stucki G. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol 1999 Dec;13(4):629-44.

3. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. Welsing PMJ, Van Gestel AM, Swinkels HL, Kiemeny LALM, Van Riel PL. *Arthritis Rheum* 2001;44(9):2009-17.

4. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. *Arthritis Rheum* 1998 Oct;41(10):1845-50.

NOVINE U BIOLOŠKOJ TERAPIJI

Asist.dr sci med. dr Mirjana Zlatković – Švenda, NS

Medicinski fakultet Univerzitetat u Beogradu, Institut za reumatologiju, Beograd

Biološka terapija (BT) je dobila naziv po mehanizmu dejstva koji se zasniva na modifikaciji biološkog odgovora organizma. Koristi se za lečenje mnogih bolesti, za izradu vakcina, lečenje tumora, kao i za terapiju autoimunskih bolesti.

Biološka terapija za lečenje autoimunskih reumatskih bolesti: reumatoidnog artritisa (RA), anki-lozirajućeg spondilitisa (AS) i psorijaznog artritisa (PsA) propisuje se ukoliko tradicionalna terapija - bolest modifikujući lekovi (BML): Metotreksat, Sulfasalazin, Leflunomid, Hlorokvin, Hidrok-sihlorokvin ili nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), npr. Diklofen, Brufen... nisu postigli cilj (dostizanje remisije ili niske aktivnosti bolesti). Procene su da oko 25% bolesnika nema dovoljno dobar efekat lečenja tradicionalnom terapijom (1), što se objektivno ocenjuje indeksima aktivnosti bolesti i funkcijskog stanja, i njima se onda preporučuje *BT*, samostalno ili u kombinaciji sa BML, što određuje lekar. Obzirom da pojedini biološki lekovi mogu dovesti do aktivacije autoimunskog odgovora, neophodno je u toku lečenja pridržavati se i ostale propisane terapije.

Biološka terapija koja se primenjuje kod reumatskih bolesti deluje tako što zaustavlja auto-imunsku reakciju blokadom pojedinih komponenti imunskog puta: antagonisti TNF- α (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab), antagonisti receptora za IL-6 (Tocilizumab), receptora B limfocita (Rituximab) ili T limfocita (Abatacept).

Ranije primenjivan koncept „sporog i progresivnog“ lečenja RA sa postepenim uključivanjem le-kova je napušten, te se danas primenjuje tzv princip „što ranije to bolje“, odnosno uključivanje BML u kombinaciji sa kortikosteroidima i NSAIL odmah po postavljanju dijagnoze. Ukoliko cilj dostizanja remisije ili niske aktivnosti bolesti nije postignut, uključuje se *BT* iz grupe anti TNF- α , inhibitora IL-6 ili B limfocita radi smirenja artritisa i smanjenja nivoa medijatora upale (2), što dugoročno sprečava anatomska oštećenja i teške deformacije zglobova, čime se smanjuju i troškovi lečenja u budućnosti (3).

Novine u lečenju RA su tzv ciljani sintetski bolest modifikujući lekovi, odnosno inhibitori janus kinaze (JAK): Tofacitinib (Xeljanz) i Baricitinib (Olmiant), koji se takođe mogu koristiti u prvom redu terapije nakon neuspeha BML, kao i ostala *BT* (2). Prednosti JAK inhibitora su: način uzima-nja (peroralno, odnosno u tabletama), podjednaka efikasnost sa ili bez Metotreksata i kratko vreme polueliminacije, odnosno ostanka leka u krvi nakon prekida uzimanja.

Što se tiče anki-lozirajućeg spondilitisa (AS) i psorijaznog artritisa (PsA), prva linija lečenja su NSAIL, koje u početku bolesti treba primeniti u maksimalnoj tolerabilnoj dozi, a kontinuiranu upo-trebu savetovati ukoliko nakon smanjivanja doze ili ukidanja leka simptomi regrediraju (4). BML (Sulfasalazin, Metotreksat) se koriste samo u slučaju zahvaćenosti perifernih zglobova, a *BT* se uvodi nakon neuspeha tradicionalne terapije.

Kod PsA od *BT* se koriste anti TNF- α lekovi, a mogu se primeniti i novi biološki lekovi, iz grupe inhibitora IL12/23 (Ustekinumab-Stelara), odnosno inhibitora IL-17A (Secukinumab-Cosentyx). Prednost ovih lekova je da im je mehanizam delovanja usmeren na inhibiciju početnih puteva aktivacije inflamacije kod PsA. Takođe se mogu primeniti i JAK inhibitori (Tofacitinib-Xeljanz) (4). Za lečenje AS je naročito važno redovno vežbanje i sprovođenje fizikalne terapije. Ukoliko nisu zahvaćeni periferni zglobovi, nakon neuspeha lečenja sa dva različita NSAIL u maksimalnoj tolerabilnoj dozi i trajanju od najmanje tri meseca, uvodi se *BT* iz grupe anti TNF- α lekova, a kao druga linija i novina u lečenju iz grupe inhibitora IL-17A (Secukinumab-Cosentyx) (5).

LITERATURA:

1. Zlatkovic-Svenda M. Rheumatic musculoskeletal diseases in Serbia. In Serbia: current political, economic and social issues and challenges. Nova Science Publishers 2019, New York ISBN: 978-1-53615-059-9.
2. Smolen, JS; Landewé, R; Bijlsma, J; Burmester, G; Chatzidionysiou, K; Dougados, M et al., 2017, EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960-977.
3. Iannazzo, S; Furneri, G; Demma, F; Distanti, C; Parisi, S; Berti, V et al., 2016, The Burden of Rheumatic Diseases: An Analysis of an Italian Administrative Database. *Rheumatol Ther.* 2016; 3(1):167-177.
4. van der Heijde, D; Ramiro, S; Landewé, R et al., 2017, The 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(6):978-991.
5. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/ National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71(1):5-32.

PRAĆENJE BOLESNIKA SA HRONIČNIM ZAPALENJSKIM REUMATSKIM BOLESTIMA

Jovan Nedović

Institut za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja“

Praćenje bolesnika sa hroničnim zapalenjskim reumatskim bolestima podrazumeva 1. praćenje aktivnosti bolesti radi procene efekata lečenja i 2. praćenje potencijalnih neželjenih efekata lekova.

U sadašnjem trenutku razvoja medicinske nauke nije moguće izlečenje hroničnih zapalenjskih reumatskih bolesti (reumatoidnog artritisa-RA, psorijaznog artritisa-PsA i anklozirajućeg spondilitisa-AS) te je cilj lečenja postizanje remisije (odsustvo znakova zapalenja) ili niske aktivnosti (minimalno prisustvo znakova zapalenja).

Procena aktivnosti bolesti se vrši na osnovu broja bolnih i otečenih zglobova, subjektivne procene bolesnika i lekara pomoću tzv. VAS skale (Vizuelna Analogna Skala) i laboratorijskih parametara (brzine sedimentacije Er i koncentracijom CRP-a). Mnogo bolja procena se dobije objedinjavanjem ovih parametara u tzv. Indekse aktivnosti. Tako se za RA najčešće koriste DAS28, SDAI, CDAI (1), za PsA DAS44, DAPSA, cDAPSA a za AS ASDAS i BASDAI. Ove indekse bi trebalo odrediti na početku bolesti i pri započinjanju lečenja tzv. lekovima koji menjaju tok bolesti (LKMTB) kao što su Metotreksat, Salazopirin, Azatioprin, Leflunomid, Chlorochin, Hidroksihlorohin i biološki lekovi. U početku lečenja ove indekse bi trebalo određivati na 1-3 meseca radi eventualne korekcije terapije,

a kada se dostigne cilj lečenja onda na 6 meseci (2). Pored indeksa za procenu aktivnosti postoje i brojni drugi indeksi za procenu umora, radne sposobnosti, a najčešće se koriste oni za procenu funkcionalne sposobnosti kao što su HAQ za RA i PsA i BASFI za AS (3,4). Pregled rendgenskim slikanjem obično se radi na početku lečenja i na 1-2 godine tokom daljeg lečenja.

Pravovremenom, pravilnom i redovnom primenom LKMTB značajno se popravlja ishod bolesti. Međutim, njihova primena kod malog procenta bolesnika može dovesti do neželjenih efekata. Da bi se oni na vreme otkrili neophodno je redovno laboratorijsko praćenje. Prema uputstvima proizvođača i smernicama od strane američkog i britanskog udruženja reumatologa (,) sumarno je potrebno da se br. Er, Le, Tr kao i analize za jetru (AST, ALT), i bubreg (kreatinin i pregled mokraće) rade pre početka lečenje, zatim na 1-2 nedelje narednog meseca, zatim mesečno naredna 2 meseca a nakon toga na 3 meseca. U slučaju promena u ovim analizama reumatolog će korigovati dozu, privremeno pauzirati ili promeniti lek i dalje praćenje prilagoditi svakom pacijentu pojedinačno. Kod primene leka Chlorochina i Hidroksihlorochina praćenje lečenja ovim lekovima podrazumeva pregled očnog lekara pre početka i na 6 meseci tokom lečenja.

LITERATURA:

1. J. Anderson, L. Caplan, J. Inoos Yazadny et al. Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures: American College of Rheumatology Recommendations for Use in Clinical Practice, Arthritis Care & Research, 2012; Vol. 64: 640–647.
2. Josef S Smolen, Ferdinand C Breedveld, Gerd R Burmester et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force, Ann Rheum Dis 2016;75:3–15.
3. Bruce B and Fries J. The Stanford Health assessment Questionnaire (HAQ): A review of its history, issues, progress and documentation. J Rheumatol 2003;30(1):167-78.
4. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O’Hea J, Mallorie P, Jenkinson T. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. J Rheumatol. 1994;21(12):2281-5.
5. K. G. Saag, G. G. Teng, N. M. Patkar et al., “American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis,” Arthritis & Rheumatism, 2008; vol. 59: 762–784.

PUT DO BIOLOŠKE TERAPIJE U NIŠKOJ BANJI

Miloš Cekić,

Institut za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja“

Institut „Niška Banja“ je ustanova koja se bavi lečenjem i rehabilitacijom pacijenata obolelih od kardiovaskularnih i reumatskih bolesti. Klinika za reumatologiju (osnovana 1982.god.) smeštena je u stacionaru „Zelengora“. Kabinet za biološku terapiju u Institutu „Niška Banja“ osnovan je 2008 godine.

Biološki lekovi su lekovi nove generacije. To su humanizovani proteinski molekuli pa se lakše iskorišćavaju i postižu bolji efekat. Biološki lekovi stižavaju zapaljenje koje je u osnovi reumatskih bolesti.

Do danas registrovani biološki lekovi deluju na zapaljenje putem neutralizacije faktora tumorske nekroze alfa (TNFa) ili B-limfocita. Biološki lekovi koji su registrovani kod nas u Srbiji: Enbrel, Hu-

mira, Simponi, Actemra, Cosentyx – s.c., Actemra, Remicade, MabThera, Remsima – i.v., Xelanz, Olumiant – tbl.

Reumatolog započinje terapije hemijskim lekom koji menja tok bolesti (LMTB) među kojima je metotreksat (MTX) zlatni standard i kod bolesnika kod kojih nije postignuta remisija ili bar niska aktivnost bolesti tokom tri meseca uvodi se drugi, a po potrebi i treći LMTB tokom narednih tri meseca. U prvih šest meseci se kako bi se smanjio bol i upala uvode nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NAIL) u antiinflamatornoj dozi (npr. Brufen min 1800mg, max 2400mg u četiri dnevne doze) i kortikosteroidi u najmanjoj efikasnoj dozi najkraće potrebno uz obaveznu zaštitu od krvarenja iz želudačnocrevnog sistema blokatorima protonske pumpe npr. Nolpaza 40mg jedan sat pre jela ili lekova. Ova terapija je uspešna kod 70% obolelih od zapaljenskih artritisa. Kod preostalih 30% kod kojih nije postignuta remisija ili bar niska aktivnost bolesti, predlaže se dalje lečenje biološkim lekom u kombinaciji sa LMTB. Biološki lek se može primeniti kao monoterapija ako postoji nepodnošljivost neželjene reakcije na MTX ili drugi LMTB.

Kako do biološkog leka? Kada bolesnik ispunjava kriterijume, lekar specijalista (reumatolog) predlaže biološku terapiju, i upućuje bolesnika u Kabinet za biološku terapiju radi zakazivanja termina za konzilijum. Konzilijum zaseda svakog meseca, tri puta nedeljno. Konzilijum Instituta „Niška Banja“ čine tri lekara specijalista iz ustanove koji na osnovu uvida u dokumentaciju i uz pregled ako je potreban, procenjuju da li pacijent ispunjava kriterijume za uvođenje biološke terapije, ako ispunjava dokumentacija uz predlog konzilijuma se šalje komisiji RFZO u Beogradu koju čini šest lekara specijalista. Konačnu odluku o uvođenju biološkog leka donosi komisija RFZO. Konzilijum se sastaje jednom mesečno i odluke se dostavljaju u Kabinet za biološku terapiju u Institutu „Niška Banja“, odakle medicinske sestre/tehničari pozivaju bolesnika i dogovaraju se sa njim za hospitalizaciju i započinjanje primene biološke terapije. Kada bolesnik dobije odluku o biološkoj terapiji, poziva se da primi terapiju koja se aplikuje putem infuzije ili preuzme terapiju za mesec dana (lekove koji se daju s.c.). Svaki lek ima specifičan režim davanja i vremenski razmak.

Odluka komisije najčešće traje šest meseci, posle čega se radi evaluacija, procena stanja bolesnika i postupak se ponavlja.

ADMINISTRATIVNE TEŠKOĆE U PRIMENI BIOLOŠKIH LEKOVA

Ivica Jeremić¹, Mirjana Lapčević², Biljana Arsin³

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

²*Udruženje obolelih od reumatskih bolesti RS(ORS)*

³*Institut za reumatologiju Beograd*

Uvođenjem bioloških lekova koji menjaju tok bolesti (bDMARD) u terapiju zapaljenskih reumatskih bolesti napravljen je revolucionaran korak u lečenju pacijenata, naročito onih sa najtežim formama bolesti koje su bile rezistentne na standardne lekove. Danas su na raspolaganju lekovi koji se primenjuju potkožno, intravenski u različitim intervalima. Odnedavno se u reumatologiji primenjuju i inovativni lekovi iz grupe inhibitora januskina za koji imaju sličan režim propisivanja, za peroralnu upotrebu. Nažalost bDMARD su skupi, i za sada, u našoj zemlji ih ne dobija dovoljan broj pacijenata u odnosu na potrebe, kao i u odnosu na zemlje u okruženju i razvijene zemlje. Zbog visoke cene bDMARD, oni imaju specijalan režim propisivanja i lečenje ovim lekovima iziskuje obimne administrativne poslove koji su opterećujući kako za lekare, medicinske sestre (MS), tako i za pacijente. Prema aktuelnoj praksi, nakon zadovoljavanja kriterijuma za započinjenje lečenja bDMARD,

reumatolog na specijalnom obrascu predlaže lečenje. Konzilijum referentne zdravstvene ustanove (RZU) procenjuje opravdanost bDMARD za svakog pacijenta ponaosob, a potom lečenje odobrava Republička komisija za biološku terapiju pri RFZO. Lekovi se propisuju na N obrascu čije je trajanje samo mesec dana. Iako su bDMARD koji se primenjuju potkožno namenjeni za samoprimeru kod kuće, pacijenti su primorani da dolaze jednom mesečno u referentnu zdravstvenu ustanovu (RZU) kako bi preuzeli lek. Prema svim aktuelnim preporukama kontrole pacijenata na biološkoj terapiji treba obavljati na 3-6 meseci. Aktuelna je praksa da se lekovi izdaju u stacionarnim uslovima, odnosno da se pacijenti kratko hospitalizuju. To povećava broj hospitalizacija u RZU što je suprotno savremenim evropskim trendovima i povlači za sobom dodatni prijem lekara i medicinskih sestara (MS). Procedura hospitalizacije zahteva čitav niz dokumenata koji uključuju: nalaz na prijemu, dekurzuse, otpusnu listu, temperaturnu listu, popunjavanje N obrazaca i povremeno popunjavanje obrasca za procenu aktivnosti bolesti i opravdanosti dalje terapije. Zbog navedenog i obim posla MS se takođe povećava. Ovaj niz procedura je vremenski zahtevan, skraćuje vreme lekara koje bi posvetio pregledu pacijenta, a pacijente izlaže dugom čekanju i potrebi da jednom mesečno takođe idu u dom zdravlja kako bi pribavili uput za bolničko lečenje. Pojednostavljenjem procedure, uvođenjem vizita na 3-6 meseci za pacijente u remisiji (prema evropskim smernicama) svi bi bili na dobitku: lekarima bi se obezbedilo značajno više vremena da se adekvatno posvete pacijentu, MS bi se pored administrativnog rada, mogle baviti edukacijom pacijenata o značaju hladnog lanca za transport bDMARD, korišćenju samoinjektoru za MTX, bDMARD, pravilnog čuvanja terapije, odlaganju medicinskog otpada...) pacijentima bi se obezbedilo značajno komfornije lečenje, a ukupni troškovi bi bili manji (smanjio bi se broj ponovnih pregleda kod izabranog lekara što bi doprinelo smanjenju njihovog opterećenja, izbegle bi se bespotrebne mesečne hospitalizacije u RZU za biološku terapiju, putni troškovi, odsustvovanje sa posla). Udruženje obolelih od reumatskih bolesti RS (ORS) edukuje obolele o samozaštiti, samopomoći, značaju dobre komplijanse za efikasnost lečenja.

PREDLOG MERA:

Potrebna je dnevna hospitalizacija samo za pacijente sa infuzionom primenom bDMARD. bDMARD za supkutanu i per os primenu pisati na obnovljivom elektronskom nalogu, odnosno receptu na šest meseci uz mesečno podizanje u posebno označenim apotekama u Srbiji (kao što je praksa u Sloveniji, Nemačkoj...).

LITERATURA:

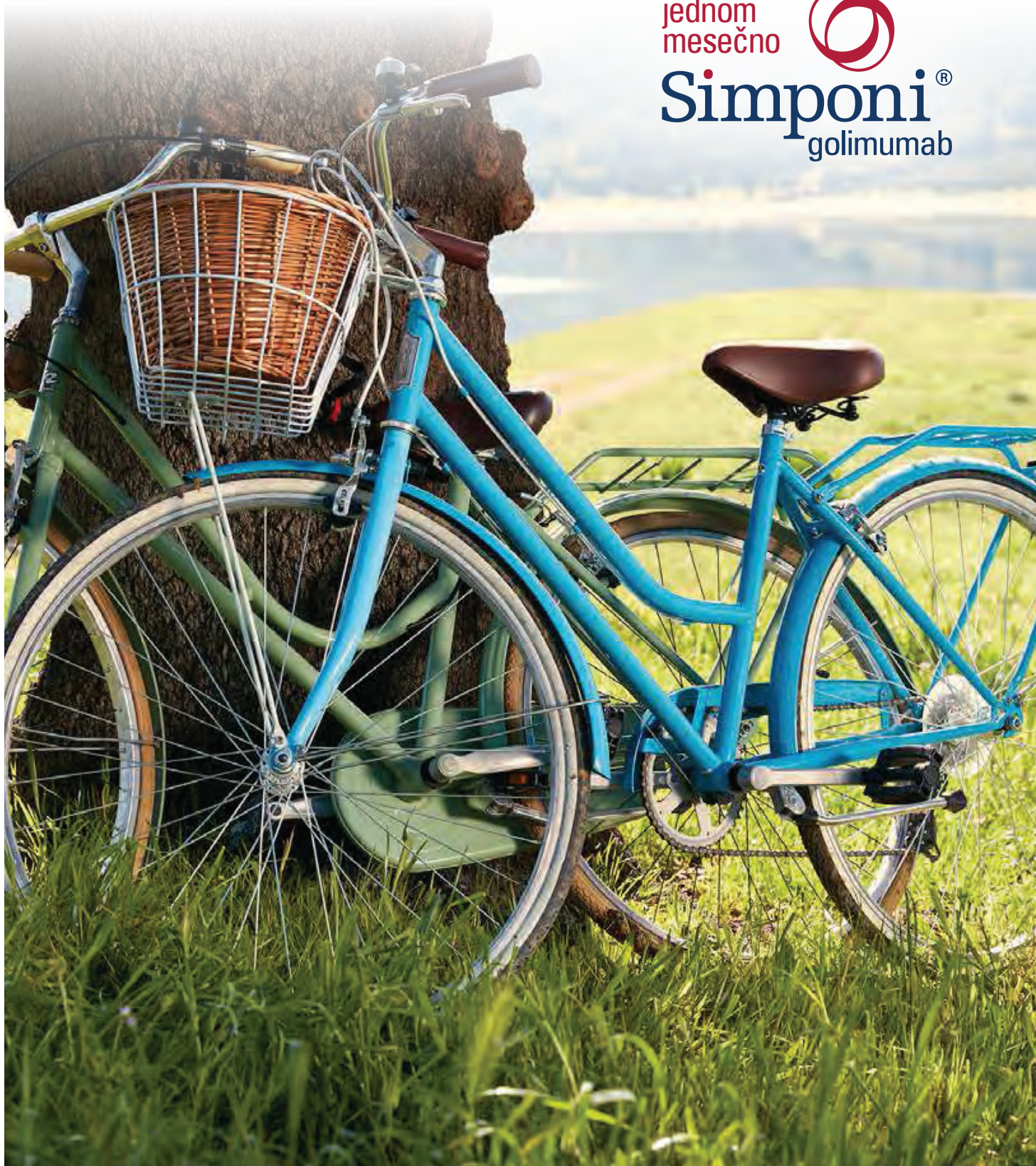
1. Pavlov-Dolijanović S, Jeremić I, Vujasinović Stupar N. Novesmernice u primeni hemijskih i bioloških lekova koji modifikuju tok reumatoidnog artritisa. *Acta Rheum Belgrad*, 2016; 46(1):105-116.
2. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J et al. 2016 Update of EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-977.
3. Grazio S, Novak S, Laktašić-Žerjavić N, Anić B, Babić-Naglić Đ et al. Prijedlog preporuka hrvatskog reumatološkog društva za liječenje odraslih bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom i psorijatičnim artritisom biološkim lijekovima i ciljanim sintetskim molekulama. *Reumatizam* 2017;64(2):71-87.
4. Wu J, Eell S. How National Policies Impact Global Biopharma Innovation: A Worldwide Ranking. Information technology & innovation foundation, 2016. Internet: http://www2.itif.org/2016-national-policies-global-biopharma.pdf?_ga=1.31130998.83834353.1460473341
5. Combe B, Landewe R, Daien C et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):948-959.

SAMO ZA STRUČNU JAVNOST



Pfizer SRB d.o.o.
Trešnjiog cveta 1/VI, 11070 Novi Beograd
Tel: 011 / 3630 000 • Fax: 011 / 3630 033

PP-ERM-EEP-0002



jednom
mesečno



Simponi[®]
golimumab

Samo za stručnu javnost

Pre propisivanja MSD lekova, molimo Vas
da proučite Sažetke karakteristika lekova.

Režim izdavanja leka: Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj
ustanovi, izuzetno se lek može izdavati i uz Rp, u cilju nastavka terapije kod
kuće, sto mora biti naznačeno i overeno na poledini Rp.



MERCK SHARP & DOHME d.o.o.
Omladinskih brigada (Airport City) 90A/1400
Beograd-Novi Beograd, Srbija

RS-GOL-00037

SAMO ZA STRUČNU JAVNOST

XELJANZ[®] 
[tofacitinib]



Pfizer SRB d.o.o.
Trešnjnog cveta 1/VI, 11070 Novi Beograd
Tel: 011 / 3630 000 • Fax: 011 / 3630 033

PP-XEL-EEP-0029

Remicade[®] INFLIKSIMAB



Samo za stručnu javnost

Pre propisivanja MSD lekova, molimo Vas da proučite Sažetke karakteristika lekova.

Režim izdavanja leka: Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.



MERCK SHARP & DOHME d.o.o.
Omladinskih brigada (Airport City) 90A/1400
Beograd-Novi Beograd, Srbija

RS-MAB-00002



Let's change lives

abbvie

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

olumiant[®]

(Baricitinib) film tablete



Samo za stručnu javnost
PP-BA-RS-0001
Odobreno 04.09.2018.

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

Lilly

 **Cosentyx**[®]
sekukinumab



 **NOVARTIS**

Predstavništvo Novartis Pharma Services Inc. Beograd
Omladinskih brigada 90a, 11070 Novi Beograd
tel. +381 11 2014000, fax +381 11 3112602

Samo za stručnu javnost

COS_BA_No1_09.19.RS

 **ACTEMRA®**
tocilizumab

Roche



RS/RA/1909/0022

Roche d.o.o.

Milutina Milankovića 11a, 11070 Novi Beograd
Tel. 011/2022803 Fax 011/2607270

Samo za stručnu javnost

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

616-002.77

ACTA rheumatologica Belgradensia

glavni i odgovorni urednik: Nemanja Damjanov

God. 48. br. 1. (1971) - Beograd (Resavska 69):

Institut za reumatologiju, 1971- 160 strana - 29,5 cm

Štampa: Colorgrafx, Tiraž: 400

Dizajn korica: Stevan Ćirović

Dva puta godišnje. Povremeno ima suplement

ISSN 0351-7217 = Acta rheumatologica Belgradensia

COBISS.SR-ID 4587522