

# Povijesni pregled nefarmakološkog liječenja psorijatičnog artritisa u Hrvatskoj

---

Žužul, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split / Sveučilište u Splitu**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:176:814504>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-26**



Sveučilišni odjel zdravstvenih studija  
SVEUČILIŠTE U SPLITU

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University Department for Health Studies, University of Split](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

NAZIV DIPLOMSKOG STUDIJA

**Marija Žužul**

**POVIJESNI PREGLED NEFARMAKOLOŠKOG  
LIJEČENJA PSORIJATIČNOG ARTRITISA U  
HRVATSKOJ**

**Diplomski rad**

Split, 2019.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

NAZIV DIPLOMSKOG STUDIJA

**Marija Žužul**

**POVIJESNI PREGLED NEFARMAKOLOŠKOG  
LIJEČENJA PSORIJATIČNOG ARTRITISA U  
HRVATSKOJ**

**HISTORICAL OVERVIEW OF NON-  
PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF PSORIATIC  
ARTRITIS IN CROATIA**

**Diplomski rad / Master's Thesis**

Mentor:

**Dr.sc., Ana Poljičanin**

Split, 2019.

*Zahvaljujem se svojim roditeljima, braći i ostalim članovima obitelji koji su sve ove godine bili uz mene i uvijek mi pružali podršku, te mi tako olakšali cjelokupno školovanje. Hvala im na razumijevanju i savjetima tijekom svih ovih godina. Veliko im  
HVALA na bezgraničnoj ljubavi.*

*Neizmjernu zahvalnost iskazujem svom suprugu bez čije podrške, ljubavi i razumijevanja ovaj moj uspjeh ne bi bio moguć, niti potpun.*

*Zahvaljujem i svim prijateljima koji su mi kroz smijeh i šalu uljepšali studentske dane. Posebno se zahvaljujem svojoj mentorici Dr.sc. Ani Poljičanin na suradnji i ukazanom povjerenju, na slobodnom vremenu, svim korisnim savjetima, dobroj volji i podršci tijekom diplomskog studija.*

## SADRŽAJ:

1. UVOD.....	1
1.1. Epidemiologija psorijatičnog artritisa.....	2
1.2. Etiologija psorijatičnog artritisa.....	3
1.2.1. Genetski čimbenici.....	3
1.2.2. Okolišni čimbenici.....	4
1.2.3. Imunološki čimbenici.....	4
1.3. Patogeneza psorijatičnog artritisa.....	5
1.4. Klinička slika psorijatičnog artritisa.....	6
1.4.1. Periferni artritis.....	6
1.4.2. Aksijalna bolest.....	8
1.4.3. Tendonitis.....	8
1.4.4. Entezitis.....	9
1.4.5. Daktilitis.....	10
1.4.6. Izvanzglobni simptomi.....	10
1.4.6.1. Kožne promjene.....	10
1.4.6.2. Promjene na noktima.....	12
1.5. Dijagnoza psorijatičnog artritisa.....	13
1.5.1. Radiološki nalazi.....	13
1.5.2. Laboratorijski nalazi.....	15
1.6. Ocjena aktivnosti bolesti u psorijatičnom artritisu.....	15
1.7. Komorbiditet u psorijatičnom artritisu.....	17
1.7.1. Kardiovaskularne bolesti.....	17
1.7.2. Pretilost, metabolički sindrom i šećerna bolest.....	17
1.7.3. Osteoporoza.....	18
1.7.4. Tumori.....	18
1.7.5. Nealkoholna masna bolest jetre.....	19
1.7.6. Depresija i anksioznost.....	19
1.8. Liječenje psorijatičnog artritisa.....	20
1.8.1. Farmakološko liječenje bolesnika s psorijatičnim artrtritisom.....	20

1.8.1.1. Biološki lijekovi.....	22
1.8.2. Nefarmakološko liječenje bolesnika s psorijatičnim artrtritisom.....	24
2. CILJ RADA.....	34
3. IZVORI PODATAKA I METODE.....	35
3.1. METODOLOGIJA PROVOĐENJA ISTRAŽIVANJA.....	35
3.2. Rezultati.....	36
4. RASPRAVA.....	43
5. ZAKLJUČAK.....	46
6. LITERATURA.....	47
7. POPIS KRATICA.....	56
8. SAŽETAK.....	57
9. SUMMARY .....	58
10. ŽIVOTOPIS .....	59

# 1.UVOD

Zbog produljena očekivanog trajanja života, promjenama u životnim navikama, te načinu života u zadnjem desetljeću vidljivo je povećanje obolijevanja od kroničnih nezaraznih bolesti među kojima visoki udio imaju mišićno-koštane ili reumatske bolesti (1). Reumatske bolesti su grupa bolesti kod kojih dolazi do oštećenja i ograničenosti funkcije zglobova i okolo zglobnih struktura (2). Mišićno-koštani i reumatski simptomi su jedan od glavnih uzroka ograničenja u svakodnevnom i profesionalnom životu svakog čovjeka, te su razlog za oko 20% svih posjeta liječniku primarne zdravstvene zaštite (3). Seronegativni spondiloartritisi su skupina upalnih reumatskih bolesti nepoznate etiologije koje su klinički obilježene pojavom perifernog artritisa, te promjenama na kralježnici, sakroilijakalnim zglobovima i tetivnim hvatištima. Glavni predstavnici ove skupine bolesti su: Ankilozantni spondilitis, Psorijatični artritis, Reaktivni artritis (SARA i EARA, Reiterov sindrom), Enteropatski artritis (upalne bolesti crijeva, Whippleova bolest, bypass artritis) i Nediferencirani spondiloartritis (4).

Psorijatični artritis je kronična upalna reumatska bolest udružena sa psorijazom. Artritis se obično manifestira nakon pojave i dijagnoze psorijaze, iako nije slučaj da prethodi kožnoj bolesti (5). Učestalost psorijaze u populaciji je 2-3%, a oko 30% osoba s psorijazom razvije psorijatični artritis. Nije poznat točan uzrok niti psorijaze niti psorijatičnog artritisa, ali brojna istraživanja koja su provedena u posljednjem desetljeću rasvjetljuju dosad nejasnu etiologiju i patogenezu bolesti. Psorijatični artritis smatran je blažim oblikom artritisa u usporedbi s reumatoidnim artritismom, ali dugogodišnjim praćenjem zapravo se uvidjelo da je tijek bolesti teži od onog kakvim se smatralo. Psorijatični artritis značajno narušava funkcionalne sposobnosti i kvalitetu života bolesnika, a u 2% bolesnika ima agresivan i mutilirajući tijek. Obilježja psorijatičnog artritisa koja ga dodatno razlikuju od ostalih spondiloartritisa, osim povezanosti s psorijazom su zahvaćenost perifernih zglobova, češća pojava entezitisa i daktilitisa, te simptomi aksijalnog skeleta koji su blaži i ne toliko simetrični kao kod ankilozantnog spondilitisa. Sve zajedno rezultira smanjenom kvalitetom života i višim mortalitetom bolesnika s psorijatičnim artritismom u usporedbi s općom populacijom (6).

## 1.1. EPIDEMIOLOGIJA PSORIJATIČNOG ARTRITISA

O incidenciji i prevalenciji PsA se može govoriti na razini opće populacije ili u skupini osoba s psorijazom. PsA i psorijaza su dvije kronične upalne bolesti koje međusobno utječu i znatno mijenjaju vlastite pojedinačne epidemiološke značajke. Brojna istraživanja potvrdila su da je učestalost pojavljivanja artritisa i kožne bolesti zajedno veća nego što je svake bolesti u populaciji zasebno. Pojava jedne bolesti povećava vjerojatnost kasnijeg obolijevanja od druge bolesti. Psorijaza je jedna od češćih kožnih bolesti čija prevalencija u općoj populaciji iznosi 2-3%, dok kod osoba oboljelih od artritisa iznosi do 7%. (6). Prevalencija psorijatičnog artritisa u populaciji se kreće od 0,02%-0,42%, a ako u obzir uzmemo pacijente s psorijazom onda se broj drastično povećava i iznosi između 6% i 42%. Razlog ovako velikog porasta odnosno raspona je malen broj ispitanika koji je bio uključen u dosadašnja istraživanja, ograničeno i nedovoljno vrijeme trajanja studija i nedostatak jedinstvenih dijagnostičkih kriterija (7). Novije studije koje su provedene u SAD-u, Njemačkoj, Danskoj i Kanadi ukazuju da je prevalencija psorijatičnog artritisa među pacijentima s psorijazom između 20 i 30% (8). Psorijatični artritis javlja se u pripadnika bijele rase u dobi između 33 i 35 godina, a ako se javi prije 16. godine života tada se klasificira kao juvenilni psorijatični artritis (9). Smatra se da je pojavnost psorijatičnog artritisa podjednaka u oba spola, iako je u pojedinim studijama utvrđena nešto viša prevalencija kod muškaraca (193/100 000) u odnosu na žene (127/100 000) (10). Pozitivnu obiteljsku anamnezu za nastanak psorijatičnog artritisa imalo je 12,5% pacijenata. U novijim istraživanjima prevalencija osoba oboljelih od psorijatičnog artritisa koji u obiteljskoj anamnezi imaju članove oboljele od psorijatičnog artritisa ili psorijaze iznosi oko 40% (11). Pozitivan antigen HLA sustava prvenstveno HLA-B27, HLA-C06 i MICA-A9, povisuju rizik za nastanak psorijatičnog artritisa u oba spola, utječu na raniju pojavu i narav simptoma ovisno o spolu, te služe kao prognostički markeri progresije bolesti (12).



## 1.2. ETIOLOGIJA PSORIJATIČNOG ARTRITISA

Točna etiologija psorijatičnog artritisa još uvijek nije utvrđena. Kao i kod većine reumatskih bolesti, psorijatični artritis je uzrokovan kombinacijom i međudjelovanjem većeg broja genetskih i okolišnih čimbenika koji djeluju posredovanjem različitih imunoloških mehanizama.

### 1.2.1. Genetski čimbenici

Psorijatični artritis i psorijaza česti su u srodnika oboljele osobe što upućuje na to da je pojava bolesti među članovima obitelji barem djelomično genetski određena. Glavnu ulogu u genetskoj predispoziciji za razvoj psorijatičnog artritisa imaju geni kompleksa tkivne podudarnosti (MHC- *eng. major histocompatibility complex*, odnosno HLA u čovjeka) na kratkom kraku šestog kromosoma. S povećanim rizikom razvoja psorijatičnog artritisa vezani su HLA geni prvog razreda : HLA-B\*08, HLA-B\*27, HLA-B\*38, HLA-B\*39 i HLA-C\*0602. Alel HLA-C\*0602 je prisutan u više od 50% osoba s psorijazom, a isto tako je povezan i sa psorijatičnim artritismom, ali u manjem opsegu. HLA-B\*27 i HLA-B\*39 su povezani s psorijatičnim artritismom, ali ne i s psorijazom u odsutnosti artritisa. Pojedini podtipovi alela povezani su s različitim fenotipovima psorijatičnog artritisa, pa je tako HLA-B\*27 povezan sa zahvaćenošću aksijalnog skeleta, dok su HLA-B\*38 i HLA-B\*39 povezani s perifernim poliartritismom. Na istom kromosomu otkriveni su i TNF- $\alpha$  geni koji kontroliraju produkciju TNF- $\alpha$  proteina, važne molekule koja sudjeluje u upalnoj reakciji značajnoj u patofiziologiji psorijatičnog artritisa. Blokiranje proizvodnje ovog proteina mehanizam je učinka današnjih bioloških lijekova. Osim na šestom kromosomu, nedavna istraživanja otkrila su postojanje interleukin-1 (IL-1) gena i interleukin-23 (IL-23) gena smještenih na drugom kromosomu sa sličnom ulogom u upalnim procesima psorijatičnog artritisa. (13).

### **1.2.2. Okolišni čimbenici**

Postoji više čimbenika okoliša koji utječu na razvoj psorijatičnog artritisa. Oni uključuju pretilost, tešku psorijazu, psorijazu vlasišta, genitalnu i inverznu psorijazu, psorijazu nokata, ozljede ili duboku leziju u ozlijeđenom području (Koebnerov fenomen). Koebnerov fenomen je tkivni odgovor gdje se nove lezije javljaju na mjestima prethodno zdrave kože koja je doživjela ozljedu i javlja se u oko 25% pacijenata s psorijazom. Ostali okolišni čimbenici koji su povezani s nastankom psorijatičnog artritisa su: infekcije koje zahtijevaju antibiotsko liječenje, fizička trauma, težak fizički rad, rekurentne oralne ulceracije, rubela imunizacija i preseljenje (14). Ovdje se među čimbenicima također može izdvojiti pretilost, budući da se radi o čimbeniku rizika na koji je moguće utjecati. Što je veći indeks tjelesne mase, to je veći rizik za nastanak psorijatičnog artritisa. Masno tkivo je važan izvor adipokina, protuupalnih citokina koje luče adipociti čije povišene razine pridonose razvijanju upalnog procesa, a s druge strane veća tjelesna težina rezultira i većim mehaničkim opterećenjem na zglobove, što također pridonosi nastanku upale (15).

### **1.2.3. Imunološki čimbenici**

Upalni proces kod psorijatičnog artritisa posredovan je različitim imunskim mehanizmima. Dokazano je da limfociti T imaju važnu ulogu u psorijazi i PsA. Glavna uloga CD8<sup>+</sup> T-limfocita potvrđena je povezanošću s alelima HLA razreda I i oligoklonskom ekspanzijom CD8<sup>+</sup>. Sekvencijske analize nekih klonova stanica T sugeriraju da se radi o klonskoj ekspanziji induciranoj antigenima. U studijama sa PsA utvrđeno je da su neki T-klonovi zajednički sinovijskim membranama i kožnim lezijama, što sugerira da zajednički antigen, a radi se o antimikrobnim peptidima, upravlja T-staničnim imunskim odgovorom u zglobovima i koži u kojem sudjeluju imunostne stanice prirodene i specifične imunosti. Uloga B-stanica u PsA uglavnom je nepoznata iako su neke novije studije pokazale da su protutijela na peptide koji dijele homologne sekvencije s antigenima kože i enteza nađena u 85% bolesnika sa PsA. U sinovijskoj tekućini psorijatičnog artritisa povećan je broj stanica tipa 17 koje uključuju CD4<sup>+</sup> tip 17 pomoćne T-stanice (Th-17) i tip 3 prirodnih limfocita (stanice koje proizvode interleukin 17A i interleukin 22) te limfocite CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>. Važnu ulogu u

patogenezi PsA imaju i  $\gamma\delta$  T-stanice, naturalkiller (NK) stanice i mastociti koji su izvor IL-17, a njihov učinak s IL-23 ovisi o mjestu interakcije i kontekstu. Brojni radovi i recentna istraživanja naglašavaju središnju ulogu osi interleukin 23/interleukin 17 te citokinskog puta TNF- $\kappa$ B u patogenezi psorijaze, PsA i aksijalnog spondiloartritisa (16).

### **1.3. PATOGENEZA PSORIJATIČNOG ARTRITISA**

Patogeneza psorijatičnog artritisa nije potpuno poznata jer je ograničena malim brojem dosadašnjih istraživanja, nedostatkom prikladnih životinjskih modela i otežavajuće okolnosti gdje je prisutna jedna bolest unutar druge, pri čemu značajke psorijaze mogu utjecati i modificirati značajke psorijatičnog artritisa. Postoje dvije hipoteze o patogenezi psorijatičnog artritisa. Prema prvoj hipotezi psorijatični artritis je autoimuna bolest, a imunološka reakcija usmjerena na vlastite antigene je pokrenuta nekim okolišnim čimbenikom u genetski predisponiranih osoba. Većina gena koji su povezani s razvojem autoimunih bolesti su geni kompleksa tkivne podudarnosti (HLA). Prisutnost određenih HLA alela može rezultirati nastankom autoreaktivnih limfocitnih klonova, odnosno klonova koji u određenim okolnostima mogu biti izazvani vlastitim antigenom, a koji bi u normalnim okolnostima propali sazrijevanjem u timusu. Prema drugoj hipotezi primarna lezija i ishodište upalne reakcije kod svih spondiloartropatija pa tako i psorijatičnog artritisa je entezitis. Mogući uzrok entezitisa je mikrotrauma u području enteza koje su izložene velikom biomehaničkom opterećenju (17). Prisutnost predisponirajućih gena kao što su HLA 1, MICA, TNF- $\alpha$ , IL-1 i IL-23 je prvi stupanj rizika za razvoj psorijatičnog artritisa. Glavne anatomske strukture koje su zahvaćene upalom kod psorijatičnog artritisa su tetiva i njeno hvatište, koža i njeni derivati, hrskavica i podležeća kost, te sinovijalna membrana (18).

## **1.4. KLINIČKA SLIKA PSORIJATIČNOG ARTRITISA**

Prvi simptomi psorijatičnog artritisa obično se javljaju u četvrtom desetljeću života, iako se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi. Bolest započinje postepeno, rjeđe naglo. Podjednaka je učestalost u žena i muškaraca. U 70% bolesnika psorijaza prethodi pojavi psorijatičnog artritisa, 15% bolesnika ima psorijatične promjene na koži bez postavljene dijagnoze kožne psorijaze, a u 13-17% artritis može nastati i prije početka kožnih promjena. Prvo na što se bolesnici s psorijatičnim artritismom žale su bol i ukočenost zahvaćenih zglobova. Česta je jutarnja ukočenost kod polovice bolesnika koja traje pola sata pa čak i više. Ukočenost nastaje nakon dugotrajnog mirovanja, a smanjuje se fizičkom aktivnošću (19). Kod kliničkog pregleda bolesnik navodi bolne i otečene zglobove najčešće po asimetričnoj distribuciji. U 40-50% slučajeva zahvaćeni su distalni interfalangealni zglobovi (DIP) i/ili kralježnica. Bolnost na palpaciju otečenih zglobova je manja u odnosu na reumatoidni artritis, što znači da može doći do deformacije zglobova bez značajne bolnosti (20, 21). Pet glavnih obilježja kliničke slike su periferni artritis, aksijalna bolest, daktilitis, entezitis i zahvaćenost kože i noktiju (22).

### **1.4.1. Periferni artritis**

Upala perifernih zglobova glavno je obilježje psorijatičnog artritisa. Upalne promjene obično počinju postupno i zahvaćaju jedan ili više zglobova. Može biti zahvaćen bilo koji zglob, ali obično su zahvaćeni zglobovi koljena, stopala, gležnjevi, šake, zapešća i ramena. Klinički znakovi i simptomi artritisa su bol koja je jača u mirovanju, oteklina, ukočenost koja traje dulje od 30 minuta i promjena boje kože (crvenilo) (22). Periferni zglobovi koji su najčešće zahvaćeni upalom su distalni interfalangealni zglobovi (DIP) prstiju šaka i stopala na kojima nalazimo i psorijatične promjene na noktima. 1973.godine Mall i Wright su klinički podijelili psorijatični artritis na 5 različitih zglobnih formi (tablica 1).

**Tablica 1.** Klinička podjela psorijatičnog artritisa (23).

1. Artritis distalnih interfalangealnih (DIP) zglobova
2. Asimetrični oligoartritis
3. Simetrični poliartritis
4. Mutilirajući artritis
5. Periferni artritis s dominantnim spondilitisom

*Artritis DIP zglobova šake i stopala* opisuje se kao klasična psorijatična artropatija koja je udružena s psorijatičnim promjenama na noktima i javlja se u manje od 10 % bolesnika.

*Asimetrični oligoartritis* uključuje bolesnike kod kojih je zahvaćeno manje od 4 malih zglobova (DIP, PIP, MCP, zglobovi stopala) i/ili veliki zglobovi (koljena, gležnjevi) po asimetričnoj distribuciji, a često je povezan s daktilitisom odnosno pojavom „kobasičastog prsta“. Najčešći je oblik psorijatičnog artritisa i javlja se u oko 70% bolesnika.

*Simetrični poliartritis* je povezan s umorom i jutarnjom ukočenošću, a javlja se u 15% bolesnika. Klasificiran je kao artritis pet ili više zglobova, što ponekad otežava razlikovanje od reumatoidnog artritisa, ali ono što ih definitivno razlikuje je negativan reumatoidni faktor RF.

*Mutilirajući artritis* karakterizira teška osteoliza falangi, metakarpalnih i metatarzalnih kostiju. Ovaj oblik artritisa javlja se u 5-10% bolesnika i baš zbog rijetkosti ovog stanja nemoguće je predvidjeti tko će od pacijenata s PsA razviti mutilirajući oblik artritisa.

*Spondiloartritis* uključuje sakroileitis i spondilitis najčešće prema asimetričnom obrascu. Javlja se u oko 5% bolesnika (24).

### **1.4.2. Aksijalna bolest**

Periferni artritis je primarna značajka psorijatičnog artritisa, ali u više od 50% bolesnika prisutni su simptomi aksijalnog artritisa, odnosno spondilitisa i sakroileitisa. U većini slučajeva aksijalna bolest je prisutna zajedno s perifernim artritisom, a izolirana je u 2-4% bolesnika (25). Češće se javlja kod starijih osoba i muškaraca, pri čemu muškarci razvijaju teži oblik aksijalne bolesti nego žene (26). Zahvaćanje aksijalnog skeleta odnosno tegobe ne podudaraju se uvijek s radiografskim promjenama kralježnice i sakroilijakalnih zglobova. Simptomi bolesti su bol upalnog karaktera u sakroilijakalnim zglobovima, cervikalnom, torakalnom i lumbalnom dijelu kralježnice koja budi bolesnika u toku noći, pogoršava se u mirovanju, a smanjuje se povećanjem aktivnosti i dobro reagira na nesteroidne antireumatike. Često je prisutna jutarnja ukočenost i ograničenost pokreta kralježnice koja traje duže od 30 minuta (25). Upala aksijalnih zglobova na kraju dovodi do značajnog ograničenja u pokretima trupa i vrata, a u manjem broju slučajeva može dovesti do ankiloze kralježaka i potpune nemogućnosti pokreta (27).

### **1.4.3. Tendonitis**

Tendonitis je upala tetiva koja može zahvatiti i ovojniciu tetive na mjestima gdje se tetiva hvata na mišić. Javlja se samostalno ili zajedno s upalnim promjenama susjednih zglobnih tijela i mekog tkiva, češće je zahvaćena Ahilova tetiva, tetive u području gležnja, fleksorne tetive šake i ručnog zgloba. Bol kod tendonitisa može se pojaviti u mirovanju, a isto tako može se pogoršati ponavljanjem aktivnosti. Mogu se čuti krepitacije, palpacijom osjetiti blagi otok na mjestu tetive, prisutno crvenilo i toplina na upaljenom mjestu (25). Kod kroničnih stanja upala se širi s tetiva na okolne burze i periost, što dovodi do ovapnjenja tetiva. Upalne promjene na fleksornim tetivama šake dovode do „trigger finger“ odnosno škljocajućeg prsta gdje je fleksija prsta slobodna dok se ekstenzija izvodi otežano i pri promjeni vanjske sile čuje se škljocaj koji je bolan. U slučaju progresije bolesti prst se može zakočiti jer fleksija postaje neizvodiva i bolna i tada prst ostane flektiran (27).

#### 1.4.4. Entezitis

Entezitis je upala koja se javlja na mjestu hvatišta tetiva, ligamenata ili zglobne ovojnice za kost i smatra se važnom odlikom psorijatičnog artritisa. Na mjestima se javlja bol koja se pojačava pri pokretima, osjetljivost na palpaciju i oticanje. Prepoznavanje kliničkim pregledom nekad može biti i otežano jer simptomi mogu nekad izostati. Ciljna mjesta koja su zahvaćena su Ahilova tetiva, plantarna aponeuroza, hvatišta paravertebralne muskulature, hvatišta mišića na zdjeličnim kostima te kostima koljena, lakta i ramenog obruča. Jedno istraživanje koje je uključivalo 47 ispitanika s psorijatičnim artritismom pokazalo je kako je petna kost najčešće zahvaćeno mjesto. U kasnijem stadiju bolesti upala se može proširiti na periost, uzrokovati erozivne promjene na kostima, također je vidljivo vretenasto zadebljanje koje je bolno na pritisak i ograničena je funkcija zahvaćenog zgloba (28). Kao uspješan alat u razlikovanju pacijenata s aktivnom bolešću i onih bez aktivnosti bolesti pokazao se „Leeds Enthesitis Indeks“- LEI. LEI indeks koji je razvijen za psorijatični artritis, obuhvaća 6 mjesta : hvatišta Ahilove tetive, medijalne kondile femura i lateralne epikondile nadlaktica. Bolnost svakog mjesta je kvantificirana na dihotomnoj osnovi što znači da je 0 neosjetljivo, dok 1 označava bolnost (29).



**Slika 1.** Entezitis Ahilove tetive (desna strana)

### 1.4.5. Daktilitis

Daktilitis je difuzna oteklina mekog tkiva cijelog prsta koja nastaje zbog upale DIP, PIP, MCP ili MTP zglobova, afekcije tetivne ovojnice fleksora i mekog tkiva prstiju. Često se takva oteklina naziva „kobasičasti prst“ i javlja se u 50% bolesnika s povišenim rizikom od destrukcije zgloba. Obično je asimetrično zahvaćeno nekoliko prstiju na nogama ili rukama, češće se javlja na prstima stopala nego na šakama. Prst je bolan na palpaciju, otečen, crven, ima ograničenu pokretljivost. Kada se pojave prvi simptomi treba odmah započeti liječenje, a to dokazuju i studije gdje kod 44% slučajeva dolazi do ponavljanja simptoma (30). Daktilitis se dijagnosticira kliničkim pregledom i pokazatelj je težine i progresije psorijatičnog artritisa. Instrument za procjenu daktilitisa zove se „Leeds Dactylitis Instrument“- LDI koji mjeri opseg zahvaćenog prsta i opseg prsta na suprotnoj ruci ili nozi. Cilj ovog mjernog instrumenta je kvantifikacija veličine i bolnosti otečenog prsta da bi se na kraju mogao razlikovati bolni od nebolnog daktilitisa (27).



**Slika 2.** „Kobasičast prst“ Daktilitis (srednji prst)

### 1.4.6. Izvanzglobni simptomi

#### 1.4.6.1. Kožne promjene

Psorijaza je kronično-recidivirajuća upalna bolest kože koja se razvija na temelju nasljedne sklonosti. Psorijaza prethodi zglobnim promjenama koje se obično javljaju



oko 10 godina nakon pojave kožne psorijaze. U oko 85% bolesnika, psorijatični artritis se javlja nakon kožne promjene, kod 10% oboljelih kožne i zglobne manifestacije javljaju se istovremeno, a samo kod 5% oboljelih psorijatični artritis se pojavljuje prije kožnih promjena (31). Sam tijek psorijaze može biti vrlo varijabilan, od kroničnog sa stalno prisutnim promjenama, pa sve do akutnog s brzim nastankom i progresijom. Temeljna promjena u psorijazi je eritematozno, oštro ograničena papula promjera manjeg od 1 centimetra prekrivena srebrno-bijelim ljuskama ispod koje se nalazi sitno točkasto krvarenje koje nastaje iz kapilara. Postoje dva oblika ove kronične bolesti, a to su pustulozna i vulgarna psorijaza. Najveći postotak bolesnika, njih 80-90%, boluje od vulgarne psorijaze odnosno kronične stacionarne-plak psorijaze (32).

*Psoriasis vulgaris* karakterizira pojava eritematoznih, ljuskavih plakova koji se kasnije mogu spajati i zahvatiti veću površinu kože. Najčešća mjesta za nastanak su laktovi, koljena, ekstenzorne strane udova, lumbosakralna regija i vlasište.

*Psoriasis guttata* ili kapljična psorijaza javlja se u 2% slučajeva psorijaze. Najčešće zahvaća djecu i adolescente, a jedan od okidača nastanka je infekcija gornjih dišnih puteva beta hemolitičkim streptokokom. Karakteriziraju je crvene papule poput kapljica koje su locirane na trupu, nogama i rukama.

*Psoriasis inversa* ili inverzna psorijaza zahvaća 11-26% oboljelih. Karakteriziraju je duboki crveni ili bijeli ravni plakovi oštih rubova, koji su glatki, sjajni i najčešće bez bijelih ljuskica. Zahvaća ingvinalno područje, aksilarno područje i područje lakta.

*Psoriasis erythrodermica* ili eritrodermična psorijaza je najrjeđi i najopasniji oblik psorijaze koji obuhvaća od 0,04-7% oboljelih. Zahvaćena je velika površina kože i jako upalno crvenilo. Prisutni su jaka bol, svrbež, povećani limfni čvorovi i smanjena kvaliteta života.

*Psoriasis pustulosa* ili gnojna psorijaza zahvaća 1,1-12% oboljelih, a karakteriziraju je jako izražene upalne promjene i koalescirajuće pustule ispunjene neinfektivnim gnojem.

Zahvaća male površine kože poput dlanova, noktiju, jagodica prstiju i tabane (31, 32).



**Slika 3.** Kožna psorijaza

#### **1.4.6.2. Promjene na noktima**

Karakteristične distrofične promjene na noktima nalazimo u 50% bolesnika s psorijazom, a postotak je puno veći kod osoba s psorijatičnim artritisom. U bolesnika s psorijatičnim artritisom zahvaćeni su DIP zglobovi na kojima se gotovo uvijek nalaze i psorijatične promjene na noktima. Zahvaćen je korijen i matriks nokta, a promjene koje se javljaju su u obliku točkastih udubina, uljnih mrlja, brazdanja, oniholize (nokt se može odvojiti od svoje podloge) i hiperkeratoze korijena nokta. Promjene koje nastaju obično počinju od distalnog ili lateralnog ruba koje se šire prema korijenu nokta. Jačina promjena na noktima ovisi o jačini kožnih i zglobnih promjena (33). Opisane promjene nisu karakteristične samo za psorijazu i psorijatični artritis, također se mogu pronaći i kod dermatitisa druge etiologije i u osoba starije životne dobi. Kod bilo kakvih promjena na noktima u kliničkoj procjeni danas se najčešće koristi NAPSI test gdje je nokat topografski podijeljen na četiri kvadranta koja se vrednuju jednim bodom ako postoje promjene na nokatnoj ploči i dodatno još jednim bodom ako su promjene prisutne na nokatnoj matici (matriksu), sukladno kvadrantu na kojem se nalaze. Maksimalan broj bodova je 8 bodova po noktu, odnosno 160 bodova ako se uzmu u obzir nokti na gornjim i donjim ekstremitetima (34).



**Slika 4.** Promjene na noktima kod psorijaze i PsA

## **1.5. DIJAGNOZA PSORIJATIČNOG ARTRITISA**

Dijagnostički kriteriji su skup simptoma, znakova i testova koji se koriste u kliničkom pregledu. Posebni dijagnostički kriteriji za psorijatični artritis ne postoje, već se odnose na dobro uzetu anamnezu i na detaljan klinički pregled što je osnova i prvi korak u postavljanju dijagnoze. Osim kliničkog pregleda i anamneze naravno tu su radiološki i laboratorijski nalazi koji mogu pomoći u potvrđivanju dijagnoze. Pozitivna obiteljska anamneza tj. postojanje psorijaze ili psorijatičnog artritisa u obitelji, nalaz određenih krvnih testova-antigena HLA upućuju na psorijazu odnosno psorijatični artritis bez obzira na to ima li kliničkih znakova psorijaze ili ih nema. Klinički pregled orijentiran je na pregled zglobova, kože i noktiju. Bilo kakvo postojanje znakova upale, deformiteta, ispada u funkciji, psorijatičnih promjena na koži posebice na manje dostupnim mjestima (vlasište, pupak, stopala i perianalna regija), noktima (isključiti bakterijsku i gljivičnu infekciju noktiju) i sluznici potvrđuje bolest (35).

### **1.5.1. Radiološki nalazi**

Radiološki nalazi olakšavaju dijagnozu, pomažu u procjeni stanja bolesnika s psorijatičnim artritismom i pomoću njih se određuje težina i aktivnost bolesti. Od radioloških pretraga koriste se magnetna rezonanca (MR), klasični rentgen (RTG) i kompjuterizirana tomografija (CT). Još jedna metoda koja se koristi je ultrazvuk (UZV) koji je osjetljiv u detekciji sinovitisa. Radiološke promjene uvijek su vidljive na šakama i stopalima i karakteristične su za psorijatični artritis. Na DIP zglobovima vidljive su erozije cijele zglobne površine koje se šire prema zglobnoj čahuri i njezinu hvatištu.

Radiološka obilježja uključuju i stvaranje novih kostiju na entezama, osteolizu ili resorpciju kosti, asimetrični sakroileitis i deformitete prstiju šaka poput „olovke u šalici“ ili „pencil in cup“ koji predstavljaju formiranje nove kosti i osteolizu. Bitna značajka je i koštana proliferacija koja označava biološku reakciju tkiva na upalom stvorenu destrukciju. Koštana mineralizacija je očuvana bez obzira na erozivne promjene. Kod proliferacije falange prstiju postaju šire, a intraartikularna proliferacija dovodi do ankiloze zgloba s masivnim apozicijama na entezama. Sakroilijakalne promjene prisutne su u oko 50% bolesnika i u većini slučajeva su bilateralne i asimetrične (36). U svrhu postavljanja dijagnoze psorijatičnog artritisa koriste se brojni kriteriji, od kojih se danas najveća važnost pridaje CASPAR (Classification of Psoriatic ARthritis) kriterijima koji su namijenjeni za odabir sudionika u kliničkim istraživanjima o psorijatičnom artritisu. Objavljeni su 2006. godine od strane GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) odnosno grupe za istraživanje i procjenu psorijaze i psorijatičnog artritisa. CASPAR kriterija lako se koristi u epidemiološkim studijama. Ovi kriteriji su visoko specifični 98,7% i osjetljivi 91,4%. Osim upalne bolesti zglobova i/ili kralježnice i/ili enteza, moraju se skupiti još 3 boda od znakova koji su navedeni u tablici 2. kako bi se postavila dijagnoza. (37).

**Tablica 2.** CASPAR kriteriji za dijagnozu psorijatičnog artritisa (37).

1. PSORIJATIČNE PROMJENE KOŽE	a) trenutno prisutne promjene	2 boda	
	b) pozitivna osobna anamneza	1 bod	
	c) pozitivna obiteljska anamneza	1 bod	
2. PSORIJATIČNE PROMJENE NOKTIJU		1 bod	
3. DAKTILITIS		1 bod	
4. NEGATIVNI NALAZ REUMATOIDNOG FAKTORA (RF)		1 bod	
5. RENTGENOM DOKAZANO JUKSTAARTIKULARNO STVARANJE NOVE KOSTI (RTG šaka ili stopala)		1 bod	

## **1.5.2. Laboratorijski nalazi**

Klinički pregled također upotpunjuju laboratorijski nalazi koji mogu pomoći u potvrđivanju dijagnoze. Laboratorijske pretrage nisu specifične za psorijatični artritis, ali neke od pretraga se koriste kako bi se isključile druge bolesti. Laboratorijski nalazi koji upućuju na upalni proces u organizmu (sedimentacija eritrocita SE i C-reaktivni protein) u bolesnika koji boluju od psorijatičnog artritisa su u granicama normalnih vrijednosti ili blago povišeni. U 10-20% bolesnika nalazi se povišena vrijednost mokraćne kiseline u serumu. Glavno laboratorijsko obilježje je negativan reumatoidni faktor (RF) koji se isto tako može pronaći kod psorijatičnog artritisa u 5-13% bolesnika. Danas se pažnja pridaje i određivanju antigena HLA sustava iz uzorka krvi, od kojih se najčešće provodi određivanje antigena HLA-B27 zbog njegove visoke prevalencije kod oboljelih. Važnost antigena nije samo u postavljanju dijagnoze nego i u praćenju razvoja i tijeka bolesti (38).

## **1.6. OCJENA AKTIVNOSTI BOLESTI U PSORIJATIČNOM ARTRITISU**

Psorijatični artritis je upalni seronegativni artritis koji je povezan s psorijazom i zahvaća i druge organske sustave, pa se zbog toga naziva psorijatičnom bolešću. O upalnim procesima ovisi nastanak, tijek i komplikacije bolesti (39). Procjena aktivnosti psorijatičnog artritisa temelji se na kliničkim nalazima, promjenama zglobnih i okolozglobnih struktura, te laboratorijskim pretragama, a isto tako trebala bi obuhvatiti klinička obilježja bolesti kao što su: artritis, spondilitis, entezitis, daktilitis, promjene na koži i noktima, te izvanzglobne manifestacije. Mjerenje aktivnosti bolesti važno je za plan liječenja prema zadanom cilju, kao i sam odgovor na terapiju. Dogovor između grupe za istraživanje i procjenu psorijaze i psorijatičnog artritisa (GRAPPA) te mjera ishoda u reumatološkim kliničkim ispitivanjima doveo je do važnog napretka u razvoju i validaciji instrumenta za mjerenje aktivnosti bolesti kod PsA. Ove dvije grupe 2007. godine postigle su konsenzus o 6 osnovnih domena koje treba uključiti u mjerne instrumente kod PsA: periferno zahvaćanje zglobova, promjene na koži, procjena jačine boli na vizualno - analognoj skali (VAS skali), bolesnikova opća procjena aktivnosti

bolesti (*Patient global assessment*-PGA), fizička funkcija i zdravstvena kvaliteta života. Ovih 6 domena trebalo bi koristiti pri rutinskom kliničkom radu, kao i u opservacijskim studijama radi objektivizacije i dokumentiranja liječenja (40).

Bolesnikova opća procjena aktivnosti bolesti (PGA) bitna je jer pojačava interakciju između bolesnika i liječnika kako bi se dobio ukupan uvid utjecaja PsA na njegovo zdravlje (41).

Fizička sposobnost i kvaliteta života znatno utječu na funkcioniranje u svakodnevnim aktivnostima kod oboljelih od PsA. Dosta dugo se smatralo da je PsA benigna artropatija, međutim novija istraživanja pokazala su da je ipak riječ o ozbiljnoj bolesti kod koje dolazi do oštećenja i deformiteta zglobova što na kraju rezultira ograničenjem funkcije. Za procjenu fizičke sposobnosti bolesnika koriste se brojni mjerni instrumenti od kojih najviše *Upitnik procjene zdravlja (Health assessment questionnaire-HAQ)*. Pokazao se vrlo koristan u procjeni bolesnika s PsA (42). Upitnik se sastoji od 20 pitanja koja pokrivaju 8 područja u obavljanju svakodnevnih aktivnosti kao što su odijevanje, njega, ustajanje, hodanje, hranjenje, dohvaćanje i obavljanje kućanskih poslova i sl. Upitnik uključuje i određena pomagala ili uređaje koji služe za pomoć. Pacijenti ocjenjuju stupanj težine izvođenja aktivnosti tijekom proteklog tjedna na skali od 0 do 3 (0-normalno obavljanje aktivnosti, 3-potpuna nemogućnost izvođenja aktivnosti) (43). U upitniku se također može ispitati stupanj boli pomoću vizualno-analogne skale (VAS), gdje je VAS linija duljine 10 cm s vrijednostima od 0 do 10 (0-stanje bez boli, 10-stanje najveće moguće boli). Pacijenti na liniji označavaju jačinu boli koju su osjećali tijekom proteklog tjedna i na temelju toga liječnik određuje stupanj boli. Istraživanjima je potvrđeno da bolesnici s PsA imaju više vrijednosti koje su dobivene upitnikom u odnosu na opću populaciju, ali opet ne tako visoke kao bolesnici s reumatoidnim artritisom (44).

Kvaliteta života s obzirom na zdravlje je opće stajalište prema vlastitom životu, a odnosi se na stupanj zadovoljstva u njemu. Kvaliteta života procjenjuje se kroz različite aspekte života, a istraživanja su pokazala da su najvažniji zdravlje, emocionalno blagostanje, materijalno blagostanje, međuljudski odnosi i posao. Najčešće upotrijebljeni indeksi kvalitete života uključuju: HAQ upitnik, SF-36 (*Medical Outcomes Study Short Form 36*), PsAQoL (*Psoriatic Arthritis Quality of Life*), DLQI

(*Dermatology Life Quality Indeks*) i EQ-5D (*EuroQol 5-domain*). Od svih navedenih najčešće se upotrebljava SF-36 upitnik koji sadržava 36 pitanja iz područja fizičkog i psihičkog funkcioniranja tijekom proteklog tjedna koji su podijeljeni u 8 kategorija (bol, fizičko funkcioniranje, vitalnost, ukupna percepcija općeg zdravlja i ograničenje u funkcioniranju fizičkih i emocionalnih problema). Svaka kategorija boduje se na skali od 0 do 100, pri čemu viši brojevi označavaju bolju kvalitetu života. Ovaj upitnik se može koristiti i kod drugih kroničnih bolesti, te nam tako omogućuje njihovu usporedbu (45).

## **1.7. KOMORBIDITETI U PSORIJATIČNOM ARTRITISU**

PsA osim što uzrokuje artritis, spondilitis, entezitis, daktilitis, psorijatične promjene na koži i noktima, povezan je i s nizom izvanzglobnih, imunosno posredovanih manifestacija. Među njima su najčešće one koje zahvaćaju oči, srce i krvne žile, probavni trakt i mokraćno-spolni sustav. Istraživanja su pokazala da bolesnici koji boluju od PsA i/ili psorijaze pate od mnogih komorbidnih stanja kao što su bolesti srca i krvnih žila, pretilost i metabolički sindrom, šećerna bolest, osteoporoza, tumori, nealkoholna masna bolest jetre, depresija i anksioznost (46).

### **1.7.1 Kardiovaskularne bolesti**

Bolesti srca i krvnih žila su najveći komorbiditet kod PsA koji uključuju ishemičnu srčanu bolest, povišeni krvni tlak, poremećaj masnoća, aterosklerozu, bolest perifernih i moždanih krvnih žila. Smatra se da je povišen rizik od kardiovaskularnih bolesti kod PsA povezan s povišenom prevalencijom kardiovaskularnih rizičnih čimbenika i kroničnom upalom. Zahvaćenost aksijalnog skeleta i ženski spol povezuju se s većom učestalošću kardiovaskularnih događaja (47).

### **1.7.2. Pretilost, metabolički sindrom i šećerna bolest**

Pretilost je jedan od vodećih komorbiditeta, koja je zabilježena u 35% bolesnika sa PsA, te se smatra jednim od čimbenika za razvoj bolesti. Dokazano je da bolesnici s PsA imaju viši indeks tjelesne mase (BMI) od onih koji boluju od psorijaze. Pretilost

predstavlja značajan problem koji utječe na terapijski odgovor zbog povećanog stvaranja upalnih citokina u masnom tkivu (48).

Metabolički sindrom i šećerna bolest povezuju se s većom upalnom aktivnošću. Metabolički sindrom kod PsA posljedica je upale kože i koštano-mišićnog sustava, što se odražava povišenom incidencijom kardiovaskularnih bolesti. Kod PsA osim sistemske upale koja je povezana sa inzulinskom rezistencijom i šećernom bolesti, nalazi se i zglobna zahvaćenost koja pridonosi upalnim mehanizmima koji su povezani s pojavom kožne psorijaze. Pojava šećerne bolesti ne može se povezati samo s upalnom bolešću (49).

### **1.7.3. Osteoporoza**

Osteoporoza predstavlja povišen rizik od niske koštane mase i koštanih prijeloma koji su zabilježeni u studijama s upalnim reumatskim bolestima uključujući i PsA. Kod PsA događaju se skeletne promjene gdje dolazi do stvaranja nove kosti u sklopu ankiloze, sindezmofta i periostitisa, te resorpciju kosti u obliku erozija (46). Studije su pokazale da je prosječna mineralna gustoća kosti (BMD) niža u bolesnika s PsA u odnosu na opću populaciju. Ključni faktori rizika za osteoporozu kod PsA su: kronična upala, protuupalni citokini (IL-1, IL-6 i TNF- $\alpha$ ), terapija glukokortikoidima (GK) i metotreksatom (MTX), imobilizacija, smanjena fizička aktivnost i bolnost zglobova (50). Postoje i istraživanja koja nisu potvrdila smanjenu koštanu masu kod osoba oboljelih od PsA (51). Slične rezultate objavili su i hrvatski istraživači koji na skupini od 69 osoba koji boluju od PsA nisu našli značajnije odstupanje BMD-a u odnosu na opću populaciju (52).

### **1.7.4. Tumori**

Nekoliko studija je istraživalo pojavu i učestalost malignih bolesti kod PsA, a najveća među njima bila je kohortna studija koja je provedena u Velikoj Britaniji u razdoblju između 1988. - 2012. godine. Ova studija je pokazala veću pojavnost hematoloških tumora i oportunističkih infekcija u bolesnika s PsA u usporedbi s općom populacijom. Veća stopa karcinoma bila je u liječenih bolesnika s PsA, neovisnom o



izboru liječenja. Bolesnici koji su bili izloženi liječenju imali su veću stopu oportunističkih infekcija u odnosu na neliječene bolesnike. Ova velika studija podudara se s još nekoliko studija u kojima je zabilježena viša incidencija svih karcinoma, posebno karcinoma dojke, limfoma, solidnih tumora, nemelanomskih karcinoma kože i ostalih hematološkim tumora (53, 54).

### **1.7.5. Nealkoholna masna bolest jetre**

*Non alcoholic fatty liver disease*-NAFLD ima visoku prevalenciju u bolesnika s psorijazom za razliku od PsA. Visok udio pojavnosti NAFLD-a kod osoba oboljelih od psorijaze povezuje se s metaboličkim sindromom, hiperkolesterolemijom i hipertrigliceridemijom, pretilošću i težinom psorijaze i PsA. Pojedini lijekovi također mogu uzrokovati porast jetrenih transaminaza i hepatotoksičnost. Viša stopa nealkoholnog steatohepatitisa (NASH) zabilježena je kod žena oboljelih od PsA, a koje su liječene metotreksatom. U bolesnika s PsA treba redovito kontrolirati jetrene testove, a biopsiju jetre ovisno o prisutnosti ostalih hepatotoksičnih čimbenika rizika i dozi lijeka metotreksata (46).

### **1.7.6. Depresija i anksioznost**

Kod bolesnika s PsA zbog kožnih i zglobnih promjena kvaliteta života je znatno smanjena. Prevalencija depresije kod bolesnika s PsA je 22,2%, a u bolesnika s psorijazom je 9,6%, dok u općoj populaciji iznosi 9%. Prevalencija anksioznosti kod PsA je 36,6%, a u osoba oboljelih od psorijaze iznosi 24,4%. Pojava depresije i anksioznosti povezana je s upalnim promjenama zglobova, boli, umorom i smanjenom funkcionalnom aktivnošću, a rezultat toga je lošija kvaliteta života. Simptomi depresije i anksioznosti povezani su i s lošom suradljivošću bolesnika s liječnikom, neprihvatanjem vlastitog stanja, što otežava daljnje liječenje. Naime, ovi bolesnici imaju poremećaj spavanja zbog boli, anksioznosti, entezitisa, povišene razine CRP-a i ubrzane SE (55).

## 1.8. LIJEČENJE PSORIJATIČNOG ARTRITISA

Međunarodne grupe i organizacije EULAR (*European League Against Rheumatism*) i GRAPPA (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*) daju preporuke za liječenje bolesnika oboljelih od PsA na temelju kliničkih istraživanja. Liječenje PsA sastoji se od specifičnog liječenja kožne i zglobne bolesti, koje uključuje multidisciplinarni tim koji se sastoji od reumatologa, dermatologa, specijaliste fizikalne medicine, medicinskih sestara, fizioterapeuta, dijetetičara i dr. Rani početak liječenja smanjuje vjerojatnost neželjenih ishoda bolesti kao što su destrukcije zglobova koje narušavaju funkcionalni status i kvalitetu života. To znači da terapijski pristup mora biti individualno prilagođen i sveobuhvatan (56). Liječenje bolesnika sa PsA uključuje funkcionalno liječenje, farmakološko liječenje i nefarmakološko liječenje (konzervativno i kirurško). Pri odabiru vrste liječenja treba uzeti u obzir opće stanje bolesnika, komorbiditete, aktivnost bolesti, lijekove koje uzima, postojanje upale kao i prisutnost entezitisa, zahvaćenost perifernih zglobova, kralježnice, te prisutnost izvanzglobnih manifestacija (4).

### 1.8.1. Farmakološko liječenje bolesnika sa psorijatičnim artritismom

**Nesteroidni antireumatici (NSAR), neopioidni analgetici i konvencionalni sintetski lijekovi** (*eng. Disease-modifying antirheumatic drugs-DMARD*) su najčešće korišteni lijekovi u terapiji kod bolesnika sa PsA. NSAR imaju brzo i učinkovito simptomatsko djelovanje, što je razlog česte primjene u liječenju blagih do umjerenih simptoma perifernog artritisa ili kod zahvaćenosti aksijalnog skeleta kod PsA. Učinak NSAR na smanjenje upalnog procesa dugoročno je upitan. Kod dugotrajne primjene NSAR mogu se pojaviti neželjene nuspojave među kojima su gastrointestinalne i kardiovaskularne. NSAR se mogu primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lijekovima primjerice (paracetamol ili neopioidni analgetici) (57). Glavni učinak NSAR je reverzibilna blokada ciklooksigenaze (COX), te sprječavanje pretvorbe arahidonske kiseline u prostaglandine koji su posrednici upalnog procesa. Postoje dvije vrste izoforme COX, a to su COX-1 koji je konstitutivan i COX-2 koji je inducibilan.

**Selektivni inhibitori enzima COX-2** pokazali su istu djelotvornost kao i standardni neselektivni NSAR, ali uz sniženi rizik gastrointestinalnih nuspojava (58). NSAR bi trebalo primjenjivati u najnižoj ali učinkovitoj dozi kontinuirano ili na zahtjev, ovisno o kliničkim tegobama. Koriste se i lijekovi koji mijenjaju i usporavaju tijek bolesti (DMARDs) među kojima najčešće metotreksat, sulfasalazin i leflunomid, a u rjeđim slučajevima se koriste sintetski antireumatici i ciklosporin. Povremeno se mogu primijeniti glukokortikoidi koji su učinkoviti kod entezitisa, daktilitisa i kod upale na kralježnici kao lokalna primjena. U tijeku liječenja ovim lijekovima potrebno je kontrolirati određene laboratorijske nalaze i biti pod redovitom kontrolom reumatologa (59).

**Metotreksat** je jedan od najprimjenjivanih lijekova kod oboljelih od PsA koji se ubraja u skupinu antimetabolita i analog je folne kiseline. Koristi se kao monoterapija ili u kombinaciji s TNF- $\alpha$  inhibitorima. Osim u liječenju PsA koristi se i kod psorijaze, aktivnog reumatoidnog artritisa, juvenilnog idiopatskog artritisa. Primjena metotreksata zahtjeva praćenje zbog mogućih nuspojava (hepatotoksični učinak ili pneumonitis). Hepatotoksičnost se javlja u 28% bolesnika koji uzimaju metotreksat, a kod bolesnika koji boluju od PsA i psorijaze tri puta je viši rizik od histoloških abnormalnosti jetrenog parenhima koje se dovode u vezu s pretiulošću i razvojem nealkoholne steatoze jetre (60).

**Sulfasalazin** je lijek o kojem se prvi podatci pojavljuju uglavnom iz 1990-ih u randomiziranim kliničkim istraživanjima koje je uključivalo ukupno 782 ispitanika. U istraživanjima je uspoređivan učinak sulfasalazina s placebom, simptomatskim analgeticima, niskom dozom glukokortikoida ili NSAR. Dobiveni rezultati podupiru primjenu sulfasalazina kod oboljelih od PsA, ali bez značajnog učinka na kožnu bolest (61). U nekoliko randomiziranih studija dokazan je učinak sulfasalazina na jutarnju ukočenost, broj zahvaćenih zglobova i intezitet boli u odnosu na placebo. Učinak sulfasalazina se odnosi na periferni artritis, dok kod aksijalnog artritisa nije dokazan dobar učinak. Ovaj lijek se koristi u liječenju reumatoidnog artritisa i kod idiopatskih upalnih bolesti crijeva. Moguće nuspojave sulfasalazina su mučnina, povraćanje, glavobolja i osip, a vrlo rijetko neutropenija, hemolitička anemija i trombocitopenija (62).

**Leflunomid** je lijek čije je glavno djelovanje blokada sinteze pirimidina *de novo*, čime se blokiraju aktivacija i proliferacija T-limfocita. Koristi se u liječenju kod osoba oboljelih od PsA i reumatoidnog artritisa, ublažava zglobne i kožne simptome i dobro se podnosi. Moguće nuspojave primjenom ovog lijeka su proljev i porast ALT-a, pa je zato potrebno kontrolirati vrijednosti jetrenih enzima.

NSAR i konvencionalni sintetski lijekovi mijenjaju tijek reumatske bolesti i prva su linija farmakološkog liječenja bolesnika s PsA koji će se i dalje upotrebljavati u kliničkoj praksi (63).

### **1.8.1.1. Biološki lijekovi**

Za razliku od konvencionalnih lijekova koji se koriste u liječenju PsA, biološki lijekovi su dokazani u liječenju svih domena bolesti kao i zaustavljanju radiografske progresije i što je važno djeluju ubrzo nakon uvođenja u terapiju. Kod bolesnika kod kojih nije postignut terapijski odgovor na liječenje konvencionalnim lijekovima koriste se biološki lijekovi. U liječenju PsA koriste se inhibitori TNF- $\alpha$ , ustekinumab, sekukinumab i iksekizumab. Apremilas je lijek koji inhibira ciljanu molekulu i proizveden je sintetskim put, te se stoga ne smatra biološkim lijekom (74).

**Inhibitori TNF- $\alpha$**  prvi su biološki lijekovi koji su odobreni za liječenje PsA. Njihova primjena je prekretnica u liječenju PsA. Lijekovi iz skupine inhibitora TNF- $\alpha$  suprimiraju imunski odgovor posredovan stanicama Th1 i time smanjuju aktivnost bolesti u svim njezinim domenama. Također inhibiraju radiografsku progresiju, poboljšavaju funkcionalni status kao i kvalitetu života oboljelog od PsA. Inhibitori TNF- $\alpha$  odobreni su za liječenje drugih entiteta u sklopu spektra spondiloartritisa gdje su uključeni ankilozantni spondilitis, psorijaza, anteriorni uveitis i upalna bolest crijeva. Inhibitori TNF- $\alpha$  koji su odobreni za liječenje PsA su infliksimab, etanercept, adalimumab, golimumab i certolizumab pegol. U slučaju neučinkovitosti nekog od inhibitora TNF- $\alpha$  postoji mogućnost zamjene drugog lijeka iz iste skupine, biološkim lijekom drugog mehanizma djelovanja ili blokatorom fosfodiesteraze 4. Pri odabiru terapijske opcije treba uzeti u obzir fenotip bolesti te profil komorbiditeta. Preporuke Američkog reumatološkog društva iz 2008. godine uvođenjem inhibitora TNF- $\alpha$  označavaju kontraindiciranim u situacijama kao što su akutne teške infekcije, latentna infekcija, anamneza limfoproliferativne bolesti liječenja unatrag pet godina,

demijelinizirajuća bolest, akutna i kronična infekcija virusom hepatitisa B ili C i srednje do teško izražena dekompezacija srca (74).

**Ustekinumab** koji pripada skupini bioloških lijekova novi je lijek i odobren je za liječenje PsA i psorijaze. Prema strukturi je humano monoklonsko protutijelo koje se visokim afinitetom veže na p40 podjedinicu dvaju citokina, a to su interleukini 12 i 23. Ustekinumab smanjuje aktivnost bolesti u svima njezinim domenama, unaprjeđuje funkcionalni status i kvalitetu života te inhibira radiografsku progresiju. Primjena ustekinumaba savjetuje se kao alternativa inhibitorima TNF- $\alpha$  u slučaju njihove kontraindiciranosti, nepodnošenja ili neučinkovitosti. Lijek se primjenjuje u obliku potkožne injekcije u dozi od 45 ili 90 mg (ovisno o tjelesnoj masi) svakih 12 tjedana, s time da se prve dvije injekcije apliciraju u razmaku od četiri tjedna. Ustekinumab je razmjerno siguran lijek s profilom toksičnosti sličnim profilu inhibitora TNF- $\alpha$  i ostalih bioloških lijekova upotrijebljenih u liječenju psorijaze (74).

**Sekukinumab** je biološki lijek koji je također odobren za liječenje PsA, psorijaze i ankilozantnog spondilitisa. Prema strukturi je humano monoklonsko protutijelo koje visokim afinitetom veže i neutralizira interleukin 17A, inhibirajući tako imunosni odgovor posredovan limfocitima Th 17. U bolesnika sa PsA dokazan je učinak lijeka na poboljšanje simptoma i znakova u svim domenama bolesti, redukciju upalne aktivnosti, unaprjeđenje funkcionalnog statusa i kvalitete života te inhibiciju radiografske progresije. Sekukinumab se primjenjuje kao potkožna injekcija u dozi od 300 mg svaka četiri tjedna, s time da se prve četiri injekcije apliciraju u razmaku od po tjedan dana. Ako je sekukinumab lijek prve linije biološke terapije, može se pokušati primjena u dozi od 150 mg (74).

**Iksekizumab** je humanizirano monoklonsko protutijelo koje veže i neutralizira IL-17A. Mehanizam djelovanja, učinkovitost i sigurnosni profil slični su sekukinumabu. Unatoč korištenju ustekinumaba, sekukinumaba i iksekizumaba vrijedi istaknuti da je riječ o novim lijekovima za koje su podaci o sigurnosti dostupni u prvom redu iz randomiziranih kliničkih studija. Takve studije prema definiciji nemaju dostatnu snagu za identifikaciju rijetkih, a potencijalno ozbiljnih neželjenih događaja. Za potpuniju informaciju o sigurnosnim rizicima vezanima uz primjenu ovih lijekova u bolesnika sa

PsA i ostalim indikacijama potrebno je pratiti rezultate farmakovigilancije, odnosno dugotrajnijeg praćenja bolesnika u opservacijskim studijama i registrima (74).

**Apremilast** je novi sintetski lijek koji je odobren za liječenje PsA i psorijaze. Primjenjuje se oralno u dozi od 30 mg dva puta na dan. Riječ je o malenoj molekuli koja blokira katalitičko mjesto fosfodiesteraze 4, unutarstaničnog enzima zaslužnog za razgradnju cikličkog adenozin-monofosfata (cAMP). U bolesnika sa PsA dokazana je učinkovitost lijeka u smanjenju simptoma i znakova te upalne aktivnosti perifernog artritisa, entezitisa i afekcije kože. Lijek unaprjeđuje funkcionalni status bolesnika. U aktualnim preporukama njegova se primjena savjetuje kod bolesnika u kojih terapijski cilj nije postignut primjenom konvencionalnih temeljnih lijekova, a u kojih primjena bioloških lijekova nije primjerena (primjerice, zbog anamneze infekcija i prije spomenutih komorbiditeta) ili se, pak, nije pokazala učinkovitom. Pri tome vrijedi istaknuti da između ustekinumaba, sekukinumaba i apremilasta indirektnom usporedbom nije utvrđena razlika u vjerojatnosti postizanja odgovora ACR20 u bolesnika prije liječenih inhibitorima TNF- $\alpha$ . Prednost apremilasta je povoljan sigurnosni profil zbog kojega u bolesnika nisu nužne rutinske laboratorijske kontrole samo radi praćenja nuspojava. Najčešći neželjeni događaji uključuju mučninu, glavobolju, proljev i depresivne epizode, a manji gubitak tjelesne težine zabilježen u bolesnika liječenih apremilastom može biti čak i koristan s obzirom na to da je metabolički sindrom jedno od najvažnijih komorbidnih stanja u bolesnika sa PsA (74).

### **1.8.2. Nefarmakološko liječenje bolesnika sa psorijatičnim artritisom**

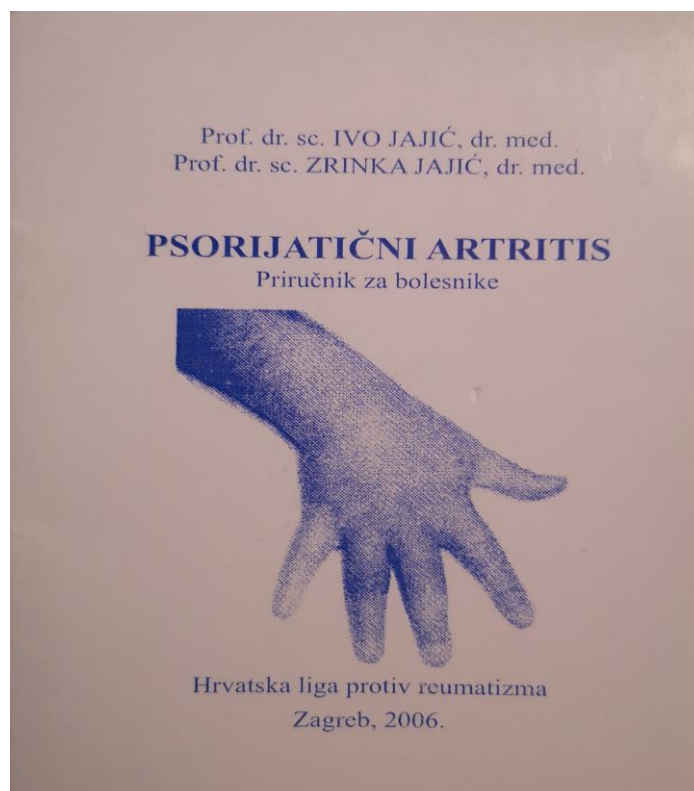
**Rehabilitacija** bolesnika oboljelih od PsA uključuje praćenje simptoma i progresiju bolesti, kao i smanjenje utjecaja bolesti na funkcionalna ograničenja, kvalitetu života, socijalno i psihičko zdravlje, te radni status oboljelog. Danas postoji mogućnost ranog i usmjerenog početka rehabilitacije PsA, kao i potreba interdisciplinarnog pristupa, te provedba kvalitetnih kliničkih istraživanja iz područja nefarmakološkog liječenja (64). Nefarmakološka terapija obuhvaća edukaciju bolesnika kao i članova obitelji, te različite modalitete fizikalne terapije kao što su kinezioterapija, elektroterapija, elektromagnetoterapija, terapijski ultrazvuk, laser, termoterapija, hidroterapija i balneoterapija. Navedeni oblici fizikalne terapije koriste se s ciljem da se postigne

dovoljna lokalna analgezija koja će učinak kinezioterapije dodatno pojačati. Fizikalna terapija predstavlja osnovni i nezamjenjiv dio liječenja PsA. Kineziterapija je jedan od najbitnijih modaliteta fizikalne terapije koja se individualno prilagođava oboljelom od PsA ovisno o dobi, spolu, njegovom funkcionalnom statusu kao i kliničkoj slici. Glavni ciljevi rehabilitacije reumatoloških bolesnika, uključujući i PsA su kontrola simptoma i progresije bolesti, te smanjenje utjecaja bolesti na funkcionalne mogućnosti, psihičko i socijalno zdravlje, kvalitetu života kao i radni status oboljelog. O fizikalnim čimbenicima, terapijskim vježbama i ostalim rehabilitacijskim postupcima i dalje se malo zna o njihovim kratkotrajnim i dugotrajnim učincima. Randomizirana kontrolirana istraživanja su malobrojna i lošije kvalitete, a usmjerena su na istraživanje učinkovitosti edukacije, terapijskih vježbi i balneoterapije, no prema višegodišnjim iskustvima iz kliničke prakse, neosporno je da se radi o fizikalnim postupcima koji učinkovito smanjuju bol, povećavaju funkcionalnu sposobnost i preveniraju nastanak deformacija (65).

**Edukacija** je od velike važnosti kod oboljelog od PsA kako bi se upoznao s bolešću, njenim karakteristikama, kao i načinu liječenja. U edukaciju također treba biti uključena i obitelj oboljelog od PsA. Prije odluke o obliku i načinu edukacije reumatoloških bolesnika potrebno je odrediti koje su njihove najvažnije potrebe. U praksi postoje različiti edukacijski programi za reumatološke bolesnike koji se razlikuju u načinu prijenosa znanja, te prema stupnju i vrsti obrazovanja članova rehabilitacijskog tima koji prenose znanje. Gronning i suradnici preporučuju kombiniranje individualne i grupne edukacije koja je kraća u odnosu na samu individualnu edukaciju i vođena je od strane medicinskih sestara. U kombiniranoj edukaciji moguće je učenje u grupi uz individualnu prilagodbu programa. Njihov program kombinirane edukacije pokazao je dugotrajan učinak na opću dobrobit bolesnika, ali ne i na samoučinkovitost. Hammond i suradnici preporučuju bihevioralnu edukaciju koja je vođena od strane fizioterapeuta, a čija je prednost smanjenje boli i poboljšanje psihološkog stanja, kao i samozbrinjavanja oboljelih od RA i PsA (66).

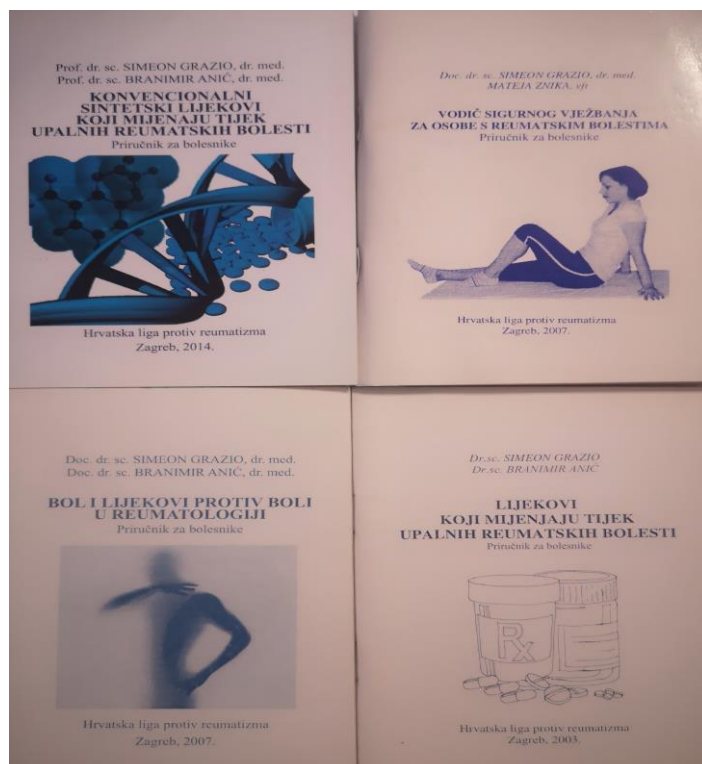
U Hrvatskoj postoji liga protiv reumatizma koja je utemeljena 1992. godine kao pravni sljednik Društva reumatičara grada Zagreba koje je djelovalo 1982. godine. Sjedište Hrvatske lige protiv reumatizma je na Klinici za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KB Sestre milosrdnice u Zagrebu. Udruga također ima svoja sjedišta u

Splitu, Zadru, Rijeci, Puli i Krapinskim toplicama. Hrvatska liga protiv reumatizma je udruga koja ima socijalno-edukativni i promidžbeni karakter, a okuplja bolesnike s reumatskim bolestima, liječnike specijaliste i druge zdravstvene djelatnike koji se bave reumatološkim bolestima. Osnovna djelatnost Lige je informativno-edukativna putem koje bolesnici dobivaju saznanja o svojoj bolesti i naravno savjete vezane za prevenciju i liječenje bolesti. Zadaća Lige je i davanje materijalne i radne pomoći u prilagodbi stana, organiziranju rehabilitacije, kao i nabavi pomagala i lijekova. Liga se zalaže i za edukaciju zdravstvenih kadrova i za znanstveno-istraživački rad u kojem bolesnik mora biti aktivno uključen. Hrvatska liga protiv reumatizma izdaje svoje glasilo pod nazivom „Reuma“ koje izlazi dva do četiri puta godišnje u oko 2500 primjeraka. U izdanju Lige izašlo je nekoliko edukativnih materijala za pacijente, ali i za medicinsko osoblje.

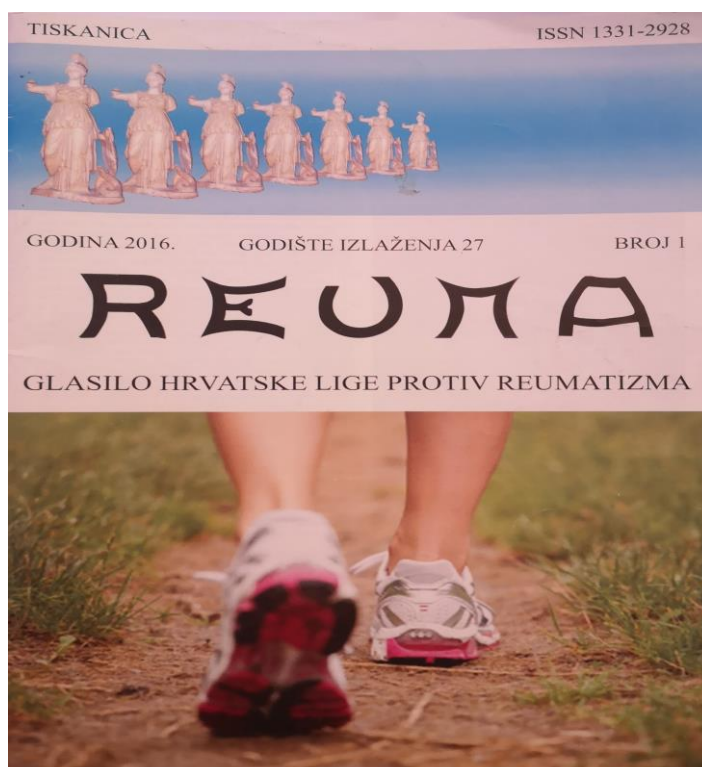


**Slika 5.** Priručnik za bolesnike

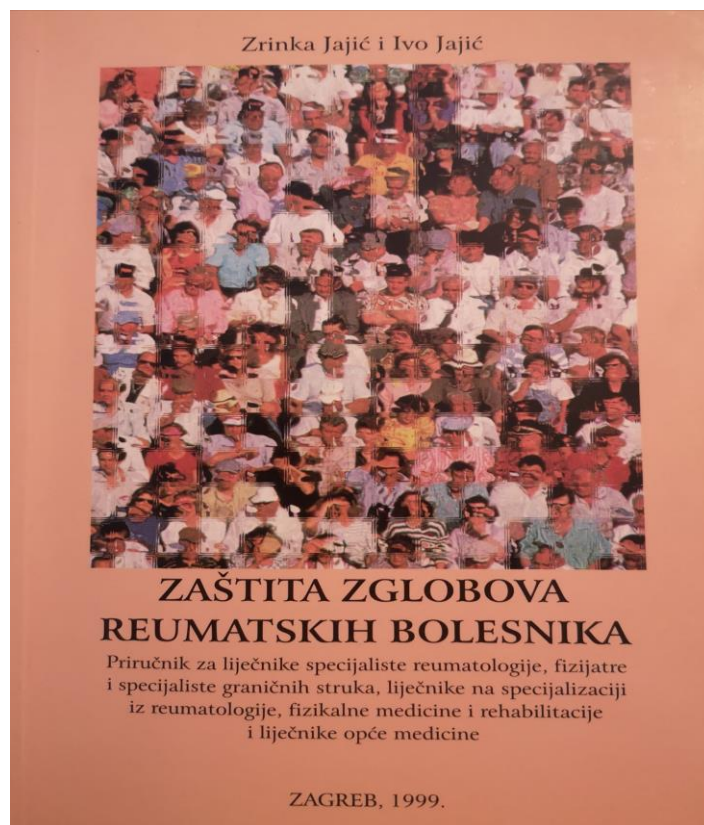




**Slika 6.** Priručnici za bolesnike



**Slika 7.** Reuma (glasilo Hrvatske lige protiv reumatizma)



**Slika 8.** Priručnik za liječnike

**Terapijske vježbe** uključuju vježbe za jačanje mišića i razgibavanje zglobova kako bi se održao funkcionalni kapacitet zahvaćenog dijela lokomotornog sustava. Tijekom provođenja vježbi dolazi do bolje pokretljivosti, snaženja mišića i koordinacije pokreta. Fizioterapeut uči bolesnika pravilnim pokretima, što mu omogućuje učinkovitije provođenje aktivnosti svakodnevnog života. Zbog boli koja se javlja kada bolest uznapreduje manje se koriste zglobovi što rezultira mišićnom slabošću. Kod zahvaćenog zgloba sa znakovima upale primjenjuju se izometričke vježbe, jer intenzivne dinamičke vježbe mogu pogoršati upalu i deformaciju. Svaka vježba bi trebala biti do granice bolnosti, a bol koja se javlja nakon vježbi ne bi smjela trajati dulje od dva sata. Vježbe se individualno prilagođavaju što ovisi o funkcionalnom statusu bolesnika i kliničkoj slici (67, 68).

**Asistivna tehnologija** odnosi se na korištenje pomagala kod osoba oboljelih od PsA. Postoje dva presječna istraživanja gdje su Veehof i suradnici ispitivali što sve utječe na posjedovanje pomagala i kako to zapravo utječe na psihološko zdravlje kod oboljelih.

Ova dva istraživanja su pokazala kako na posjedovanje pomagala utječe funkcionalni status i zemlja stanovanja (kulturološke razlike, razlike u sustavu zdravstvenog osiguranja i medicinske skrbi). Velik postotak oboljelih, njih 78% posjedovalo je dva ili više pomagala što je imalo pozitivan učinak na njihovo psihološko zdravlje. Što se tiče novijih istraživanja, ne postoje radovi koji dokazuju učinkovitost pomagala na poboljšanje funkcionalnog statusa, kvalitete života i neovisnosti kod oboljelih od PsA (69).

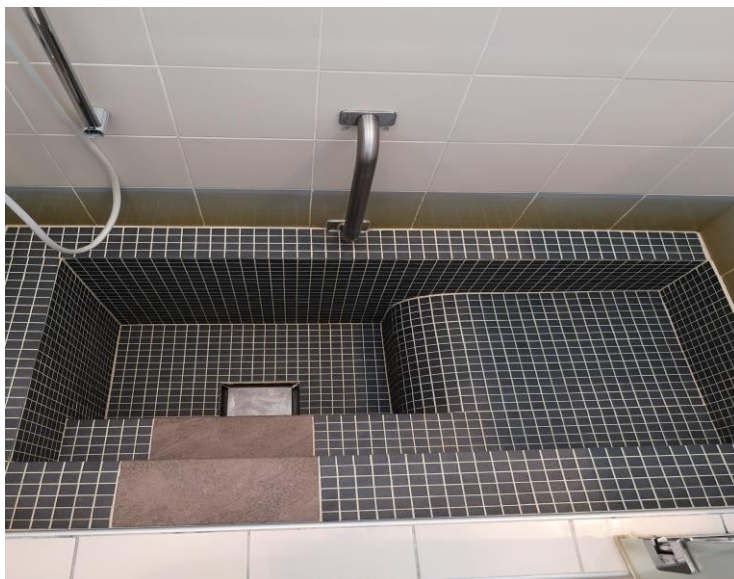
**Hidroterapija** je uporaba vode u medicinske svrhe koja je stara koliko i ljudska povijest. Do sredine 20. stoljeća liječenje u toplicama, uključujući hidroterapiju i balneoterapiju bilo je osnova liječenja bolesnika s bolestima sustava za kretanje. Uvođenjem u kliničku praksu sve većeg broja novih i učinkovitih lijekova kao i drugih načina liječenja važnost hidroterapije se smanjila iako i danas ima važnu ulogu u rehabilitacijskoj medicini. Vježbe u vodi jačaju oslabljene mišiće zbog sile uzgona i hidrostatskog tlaka koji olakšavaju izvođenje pokreta, a istovremeno pružaju i otpor pokretu u vodi. Hidrostatski tlak veći je od onog u našim najmanjim krvnim žilama, kapilarama, što znači da se tom činjenicom služimo kako bi poboljšali cirkulaciju i smanjili otekline u niže položenim dijelovima tijela. Voda smanjuje osjećaj boli i ima sedativni učinak. Postoje različite temperature vode koje također poboljšavaju cirkulaciju. Hidroterapija se može provoditi u Hubbardovoj kadi, terapijskom bazenu, a kupke mogu biti vrtložne, kontrastne, Hauffeove kupke s postupnim dodavanjem vruće vode, podvodna masaža itd.(70). Postoje četiri rada koja su proučavala pozitivan učinak hidroterapijekod oboljelih od PsA, a rezultati istraživanja pokazali su da je hidroterapija imala povoljan utjecaj na fizičku i kognitivnu funkciju, kvalitetu sna, radnu sposobnost, aktivnosti svakodnevnog života kao i na smanjenje umora (71).

**Balneoterapija** odnosno njen razvitak u Hrvatskoj započinje 1940. godine osnutkom Stalnoga balneološkog savjeta u Banovini Hrvatskoj. Godine 1951. osnovan je Balneološko-klimatološki institut koji 1958. godine ulazi u sustav Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu kao Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju. Balneoterapija predstavlja liječenje mineralnom vodom u obliku kupelji, pijenje mineralne vode, inhalacije ili korištenja peloida. Ima više vrsta ljekovitih voda kao što su sumporne, slane, morske, jodne i dr. vode. Balneoterapija ima kompleksan učinak koji se odnosi na fizikalno i kemijsko djelovanje. Fizikalno djelovanje je bitno i

dominantno jer kupelji u termalnoj mineralnoj vodi imaju termički učinak gdje djeluje hidrostatski tlak, otpor vode i uzgon. Kemijsko djelovanje se odnosi na termalnu mineralnu vodu u kojoj se nalaze ioni koji djeluju na ljudsko tijelo i izazivaju pojavu hiperemije, smanjenje boli i otekline, te poboljšavanje funkcije. Kod osoba oboljelih od PsA koriste se kupelji koje djeluju otapajuće na kožne promjene i promjene nokata, a zglojni znakovi se istovremeno poboljšavaju (70). Elkayam i Sukenik proveli su istraživanje na ukupno 236 ispitanika, a rezultat istraživanja je smanjenje simptoma upalne križbolje u odnosu prema zahvaćenosti perifernih zglobova, što je zaključak da je provođenje balneoterapije u Mrtvom moru učinkovito i sigurno za oboljele od PsA (72).

**Naftalanoterapija** odnosno naftalan je zemno mineralno ulje koje se dobiva destilacijom naftenske nafte i ubraja se u prirodne ljekovite činitelje. U svijetu su do sada poznata samo dva nalazišta naftenske nafte i to u Azerbajdžanu i Ivanić-Gradu. Poznati svjetski putnik Marco Polo daje prve zapise o ljekovitosti naftalana. Naftenska nafta je nastala iz biološkog, organskog materijala taloženjem ostataka uginulih mikroorganizama (fitoplanktona, zooplanktona, bakterija, algi i viših kopnenih biljaka) na dnu mora ili jezera, gdje su bili prekriveni mineralnim česticama. Ova vrsta nafte sadrži visok postotak naftenskih ugljikovodika, od kojih izdvajamo sterane, spojeve koji su strukturom sličini steroidnim hormonima te provitaminu D. Upravo se sterima pripisuje ljekovito djelovanje naftalana. Liječenje naftalanoterapijom u Hrvatskoj se provodi u Naftalanu, specijalnoj bolnici za medicinsku rehabilitaciju u Ivanić Gradu koja je otkrivena 60-tih godina prošlog stoljeća. Naftalanoterapija označava primjenu naftalan ulja u liječenju psorijaze koje je prirodni ljekoviti činitelj. Dobiva se preradom posebne vrste nafte - naftalanske nafte. Naftalan ulje je žuta tekućina, posebnog mirisa. Primjenjuje se u obliku kupki u kadama u koje su bolesnici uronjeni do visine ramena, 12-14 minuta dnevno, pri temperaturi naftalan ulja 34°C-36°C ili premazivanjem cijele ili dijelova kože naftalan uljem ili naftalanskom kremom. Može se kombinirati s UVB terapijom ili helioterapijom. Naftalanoterapija u bolesnika oboljelih od psorijaze djeluje protuupalno i regulira rast i razvoj stanica epidermisa. Primjena naftalanoterapije rezultira smanjenjem crvenila, infiltrata i ljsaka te dovodi do regresije kožnih promjena. Valja naglasiti da se nakon svakog pacijenta naftalan sterilizira, a sanitarni uvjeti su na visokom nivou. Za sada nisu opažena štetna djelovanja naftalanoterapije.

Terapija naftalanom se kod oboljelih obično provodi jednom godišnje po dva do tri puta tjedno, i najčešće se postigne remisija kod pacijenata u trajanju od šest mjeseci (73).



**Slika 9.** Naftalanska kada prije punjenja



**Slika 10.** Naftalanska kada za vrijeme punjenja



**Slika 11.** Modificirani žuti naftalan



**Slika 12.** Dugogodišnja korisnica naftalanoterapije





**Slika 13.** Mastikoterapija

## **2. CILJ RADA**

Cilj ovog istraživanja je pregledom dostupne literature napraviti povijesni pregled nefarmakološkog liječenja psorijatičnog artritisa u Hrvatskoj.



### **3. IZVORI PODATAKA I METODE**

#### **3.1. METODOLOGIJA PROVOĐENJA ISTRAŽIVANJA**

Za potrebe izrade ovog preglednog članka pretražene su baze podataka relevantne za područje fizikalne i rehabilitacijske medicine: PEDro (Physiotherapy Evidence Database), Medline i Cochrane Rehabilitation. U razmatranje su uzeti samo članci koji su se odnosili na Nefarmakološko liječenje Psorijatičnog artritisa kod osoba starijih od 18 godina, a objavljeni su zaključno do prosinca 2018.g. Uključeni su radovi koji su pisani na engleskom i hrvatskom jeziku od strane hrvatskih autora. Za pretraživanje korištene su MeSH ključnih riječi: psorijatični artritis, spondiloartropatije, modaliteti fizikalne terapije i rehabilitacija. Radi uključivanja svih dostupnih radova na hrvatskom jeziku, dodatno su pretražene arhive dvaju hrvatskih časopisa: “Fizikalna i rehabilitacijska medicina” (ranije “Fizikalna medicina i rehabilitacija”) (<http://hrcak.srce.hr/frm>), period 1984.-do prosinca 2018 g. i “Reumatizam” ([http://www.reumatologija.org/Casopis.aspx?link=Reumatizam\\_pdf](http://www.reumatologija.org/Casopis.aspx?link=Reumatizam_pdf)), period 2004.-do prosinca 2018.g., gdje su bili dostupni cjeloviti tekstovi članaka te Bibliografija časopisa “Reumatizam”, period 1954.-2003.g., gdje su pregledani naslovi članaka. U razmatranje smo uzeli sve vrste radova za koje smo iz sadržaja ili iz naslova mogli zaključiti da su pisali o rehabilitaciji reumatskih bolesti. Prema naslovima članaka pretražili smo bazu Sveučilišne knjižnice u Splitu. Također su pretražena tiskana izdanja časopisa. Točnost podataka ograničena je nedostupnošću cjelovitih tekstova određenih članaka iz pojedinog izvora. Dva istraživača neovisno su odabrala članke koji odgovaraju gore navedenim kriterijima te prikupili relevantne podatke.

## **3.2. Rezultati**

U periodu od 1984. do prosinca 2018. u časopisu Fizikalna i rehabilitacijska medicina objavljena su ukupno 4 rada koja su obrađivala temu nefarmakološkog liječenja reumatskih bolesnika. Od objavljenih radova 3 su bila pregledni radovi, te 1 usmeno priopćenje.

Obrađivane su teme balneoterapije, cjelovitog pristupa rehabilitaciji te je analizirano korištenje zdravstvene zaštite kao i troškova bolničkog liječenja reumatskih bolesnika. Matična ustanova većine autora radova bio je Klinički bolnički centar „Sestre Milosrdnice“.

Istraživana tema se u časopisu prvi put pojavljuje 2007. godine, a zadnji put 2013. godine.

**Tablica 3.** Popis radova o nefarmakološkom liječenju i rehabilitaciji reumatskih bolesti objavljenih u časopisu Fizikalna i rehabilitacijska medicina u periodu 1984.-do prosinca 2018.g.

<b>Pregledni rad</b>		
<b>Autori</b>	<b>Naslov rada</b>	<b>Godina izdanja</b>
<b>Bagat M, Grubišić F, Kovačević J.</b>	Analiza korištenja zdravstvene zaštite bolesnika s upalnim reumatskim bolestima u Hrvatskoj tijekom 2009. i 2010. godine	2013.
<b>Grazio S, Doko I.</b>	Balneoterapija/hidroterapija u bolesnika s reumatoidnim artritisom, ankilozantnim spondilitisom i psorijatičnim artritisom – deskriptivni pregled	2013.
<b>Pavlović R.</b>	Cjelovit pristup rehabilitaciji u seronegativnim spondiloartropatijama	2007.
<b>Usmena priopćenja</b>		
<b>Grubišić F, Bagat M, Kovačević J.</b>	Analiza troškova bolničkog liječenja bolesnika s upalnim reumatskim bolestima	2012.

U časopisu reumatizam u periodu od 1954. do prosinca 2018. objavljeno je ukupno 45 radova. Od objavljenih radova najviše je bilo predavanja na skupu 19 i originalnih članaka 14, a najmanje stručnih članaka 1 i izvornih znanstvenih radova 2.

Najveći broj radova objavljen je u razdoblju od 1954. do 1959. godine, njih 12. Zadnji put je rad o nefarmakološkom liječenju psorijatičnog artritisa u časopisu Reumatizam objavljen 2017. godine.

Originalni radovi uglavnom su objavljeni 50-tih godina 19 st. , a bavili su se uglavnom primjenom balneoterapije kod reumatoloških oboljenja. Autori koji su pisali originalne

članke u časopisu reumatizma uglavnom su bili strani autori, a od domaćih autora to su bili: Čop D., Licul F., Budak J. i Durrigl T.

Izvorni rad o zdravstvenoj prosvjećenosti reumatoloških bolesnika napisali su Sunčić S. i sur. Dok je izvorni rad o balneoterapiji i marinoterapiji napisao Jajić I. Jedini stručni rad o Međunarodnoj klasifikaciji funkcioniranja nesposobnosti i zdravlja (ICF) u reumatološkim stanjima napisao je Grazio S.

**Tablica 4.** Popis radova o nefarmakološkom liječenju i rehabilitaciji reumatskih bolesti objavljenih u časopisu Reumatizam u periodu 1954.-do prosinca 2018.g.

<b>Originalni članak</b>		
<b>Autori</b>	<b>Naslov rada</b>	<b>Godina izdanja</b>
Van Breemen J.	Balneoterapija i četiri kauzalna faktora reumatičnih bolesti	1954.
Obradović M.	Balneoterapija reumatizma i socijalno osiguranje	1955.
Tichy H.	Fizikalna terapija kao osnov za rehabilitaciju i samopomoć kroničnih reumatičara	1955.
Čop D.	Balneoterapija reumatizma	1956.
Licul F.	Liječenje reumatskih bolesti u Istarskim Toplicama	1957.
Čop D.	Uloga rehabilitacije u liječenju reumatskih bolesti	1958.
Schoger GA.	Kombinacija balneološkog i medikamentnog liječenja reumatizma	1958.
Blumencron W.	O racionalizaciji kupališnog liječenja reumatskih bolesti	1959.
Budak J.	Rehabilitacija kod kronične reumatske upale zglobova	1959.
Plavšić Č. Lambić I.	Reumatička oboljenja i talasoterapija	1959.
Čubrilović B.	Primena ugljen-dioksida u plinovitom stanju kod lečenja raznih kroničnih bolest naročito kod bolesti kardiovaskularnog aparata i reumatizma	1960.
Zotović M.	Rehabilitacija reumatičnih bolesnika	1962.

Durrigl T, Zdunić A Popović D, Mezulić Lj, Henneberg Z, Kubović J, Androić S, Abramović V.	Psorijatični artritis	1963.
Mihajlović D, Miljanić M, Godić V, Radić M.	Neposredni rezultati lečenja hroničnih i inflamatornih reumatičkih oboljenja u Niškoj Banji. Pokušaj ocene uticaja pojedinih faktora kompleksne terapije na uspeh lečenja	1963.
<b>Izvorni znanstveni članak</b>		
Sunčić S, Franović A, Lipovšek P.	Zdravstvena prosvijećenost reumatskih bolesnika	1990.
Jajić I.	Balneoterapija i marinoterapija u liječenju i rehabilitaciji bolesnika s psorijatičnim artritisom	1984.
<b>Predavanja na skupu/ sažeci usmenih priopćenja i postera</b>		
Majsec M.	Balneoterapija kroničnog reumatizma zglobova	1959.
Berović Z, Koturović Lj, Nevidek B, Miličević Lj, Conić Ž	Primena ultrazvuka u lečenju reumatičkih oboljenja	1959.
Arsov D.	Principi banjškog lečenja u reumatologiji	1964.
Mihajlović D, Kocić D.	Psorijatička artropatija	1968.
Silobrčić L.	Rehabilitacija pri reumatskim oboljenjima stopala	1971.
Grazio S.	Principi nocicepcije i površinska termoterapija u reumatologiji	1997.
Babić-Naglić Đ.	Dijatermija i ultrazvuk u reumatologiji	1997.
Čurković B.	Kinezioterapija upalnih reumatskih bolesti	1997.
Franović A.	Metodika individualne edukacije reumatskog bolesnika	1997.
Potrebica S., Jerić Z, Havaš N, Sekelj- Kauzlarić K, Čop-Rupić R	Kako optimalno organizirati stacionarnu rehabilitaciju reumatskih bolesnika	1997.

Dabić S, Homolak T, Krapac L.	Primjena udloga u reumatologiji	1997.
Džidić I.	Edukacija reumatološkog bolesnika	1997.
Potrebica S, Čop R, Kauzlarić K, Slipčević, T.	Rehabilitacijski tretman bolesnika sa psorijatičnim artritismom i spondilitisom	1997
Sušanj M.	Istraživanje educiranosti reumatskih bolesnika	2000.
Luetić L, Luetić K.	Naravni toplički program u liječenju reumatskih bolesti	2001.
Štiglić M, Bebek-nadalina M, Stamenković D.	Naša iskustva o učinku magnetoterapije kod upalnih reumatskih bolesti	1994.
Krapac L, Gomzi M, Goldoni J.	Ergonomija i reumatologija	1994.
Franić-Smičiklas N, Winterhalter Zvonar B, Krapac L.	Radni stolac- izazov ergonomima i reumatolozima	1994.
<b>Pregledni rad</b>		
Jajić Z.	Povijesni razvoj edukacije reumatskih bolesti u hrvatskoj	1998.
Babić-Naglić Đ.	Fizikalna terapija i rehabilitacija reumatskih bolesti	2001.
Vlak T.	Fizikalna terapija i klinička evaluacija uspješnosti liječenja bolesnika sa spondiloartropatijama	2004.
Simeon G.	Nefarmakološko liječenje bolesnika sa spondiloartropatijama	2011.
<b>Stručni članak</b>		
Simeon G.	Međunarodna klasifikacija funkcioniranja, nesposobnosti i zdravlja (ICF) u najznačajnijim bolestima i stanjima reumatološke prakse	2011.

Vrsta rada nepoznata		
Ristić A, Stern P.	Daljini prilog protuupalnom i antireumatskom djelovanju ljekovite fojničke vode	1974.
Jurak H.	Kontinuirano liječenje i rehabilitacija reumatskih bolesnika	1977.
Franović F.	Reumatska invalidna osoba-jednakovrijedan član vlastitog rehabilitacijskog tima	1981.
Gulieva SA, Guseinov TG, Megarmov MA, Salmanov MM.	Liječenje reumatskih bolesti naftalanom	1984.

Domaći autori o nefarmakološkom liječenju psorijatičnog artritisa nisu objavili ni jedan članak u međunarodnim časopisima.



## 4. RASPRAVA

Jedan od vodećih problema u zdravstvu u svijetu, a naravno i kod nas bile su i ostale reumatske bolesti. Početci istraživanja o nefarmakološkom liječenju i rehabilitaciji reumatskih bolesti u Hrvatskoj sežu još iz 1954. godine. Brojni su stručnjaci usmjerili svoju pozornost na metode liječenja reumatoloških bolesnika. Pedesetih godina 20. stoljeća časopis *Reumatizam* je prepoznao važnost edukacije medicinske javnosti o reumatskim bolestima te je u svrhu širenja znanja ugostio brojna priznata inozemna imena iz tog područja. Tako je 1954. godine dr. Jan van Breemen koji je tada bio jedan od najistaknutijih pisaca na području reumatologije u svijetu, u svom radu „*Balneoterapija i četiri kauzalna faktora reumatičnih bolesti*“, pisanom za časopis *Reumatizam* naveo četiri faktora (fokalna ili druga infekcija, konstitucionalne anomalije, poremetnje u cirkulaciji kože ili koža kao prepreka reumatičnih bolesti i vanjski faktori (okolina, društveni i drugi faktori) koja kod oboljelih od reumatskih bolesti uvijek dolaze do izražaja, te su svi zajedno prema njegovom iskustvu važni kako za postavljanje dijagnoze, tako i za određivanje terapije. Navedeni faktori kasnije su uključeni u plan rada Međunarodne lige za suzbijanje reumatizma. Ako se osvrnemo na daljnja istraživanja možemo vidjeti da se naglasak kroz radove stavljao na nefarmakološko liječenje koje je uključivalo balneoterapiju, heliomarinoterapiju i naftalanoterapiju. Dr. Milosav Obradović u svom radu iz 1955. godine ističe važnost primjene balneoterapije u liječenju reumatizma. Ističe kako učinkovitost terapije ovisi od pojedinca do pojedinca, odnosno terapija nekome može donijeti pozitivne rezultate u vidu uspješnog liječenja, dok drugom oboljelom možda ista terapija ne bude od nikakve koristi. Već tad u svom radu prepoznaje učinkovitost balneoterapije u usporavanju tijeka same bolesti, ali ne i njenom izlječenju. Unatoč otkriću novih kemoterapijskih sredstava (antibiotici, kortizon, ACTH i sl.), sredinom 19. stoljeća važnost najstarijih metoda liječenja reumatskih bolesti kao što je balneoterapije nije potisnuta. Prim. dr. Čop 1956. godine u svom radu navodi kako je balneoterapija jedna od mogućnosti liječenja, a uspjeh ovisi o kombinaciji s ostalim terapijskim sredstvima. Predlaže pretvaranje termalnih lječilišta u zdravstvene ustanove u kojima bi se uz druge oblike liječenja provodila fizikalna terapija. Smatra da u svrhu liječenja reumatskih bolesti dolaze u obzir različite vrste kupki kao što su: slane (termalne ili tople) kupke, sumporne, akrototerme, radioaktivne i jodne kupke, te prilikom propisivanja kao i za

svaku vrstu terapije tako i za balneoterapiju, treba voditi računa o pravilno postavljenoj indikaciji i kontraindikaciji. Podatci iz 1957. godine govore o Istarskim toplicama kao jedinstvenom i kvalitetnom lječilištu gdje su prije rata dolazili na liječenje brojni reumatski bolesnici iz Italije, Danske, Austrije, Nizozemske i drugih europskih zemalja. Zbog svoje jake radioaktivnosti jedinstvene su i neusporedive s ostalim toplicama. Schoger (1958.) ističe da u liječenju svake bolesti treba uvijek primijeniti sve mjere koje na nju povoljno djeluju kako bi se smanjile tegobe. Kombinacija balneološkog i medikamentnog liječenja reumatizma treba se ravnati po reakcionom stanju organizma kao i po aktivnosti procesa. Preduvjet za svako kombinirano uspješno liječenje je brižljiva dijagnostika u samom lječilištu. 1984. godine prof.dr. Ivo Jajić pridaje veliku važnost balneoterapiji i heliomarinoterapiji u liječenju psorijaze i psorijatičnog artitisa. Navodi ih kao prirodne faktore koji se javljaju prije 20. stoljeća, gdje su Rimljani kod nas osnivali termalna lječilišta i koristili ih u liječenju. U svom radu naglašava kako je u domaćoj i inozemnoj literaturi jasno vidljiv povoljan učinak balneoterapije i heliomarinoterapije u liječenju PsA. Međutim u nas taj oblik liječenja 1984. godine nije u normativnim okvirima zdravstvene službe dobio određenu i adekvatnu vrijednost, a što se posebno odnosi na heliomarinoterapiju gdje se odlični rezultati postižu kod visokog postotka psorijatičnih bolesnika. Stoga je u svom radu na uzorku od 68 oboljelih od PsA ispitao njihovo mišljenje o potrebi i uspješnosti balneoterapije i heliomarinoterapije. Na osnovu rezultata zdravstvene ankete zaključeno je da su obje terapije bile učinkovite u smanjenju zglobnih i kožnih simptoma kod 50% ispitanika, te je preporučeno njihovo korištenje u trajanju od mjesec dana kao vodeći oblik liječenja većine bolesnika s PsA. Jedan od prirodnih faktora koji se također koristi u liječenju je talasoterapija koja kod reumatskih oboljenja treba biti određena prema dijagnozi, trenutnom stanju oboljelog u određenom periodu i konstituciji. Pravilno doziranje nadražajnih faktora primorske ili otočke klime određenog lječilišta uz kombinaciju drugih sredstava (blato, voda, pijesak i sl.), mogu imati ne samo preventivan značaj nego i odličnu metodu u liječenju raznih oboljenja. Osim korištenja prirodnih faktora u liječenju kroz povijest korišteni su i istraživani i drugi oblici fizikalne terapije i rehabilitacije. Još je 1959. godine dr. Budak u svom radu naglasio važnost uloge rehabilitacijskog procesa u osposobljavanju osobe u cjelosti, te kako se uvijek mora voditi računa o svim specifičnostima oboljelog, kao što su njegovo

mentalno, zdravstveno, fizičko, intelektualno, radno, socijalno i ekonomsko stanje. U procesu rehabilitacije potreban je timski rad i kontinuirana suradnja samog oboljelog i rehabilitatora.

Prije samog odabira vrste liječenja reumatskih bolesnika treba staviti veliki naglasak na edukaciju bolesnika i obitelji oboljelog, koja mora biti sveobuhvatna i prilagođena općem stanju bolesnika. Edukacija reumatskih bolesnika u Hrvatskoj započinje 1975. godine uvođenjem Škole križobolje. 1985. godine također započinje edukacija bolesnika s reumatoidnim artritismom i ankilozantnim spondilitisom u Klinici za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju „Sestre milosrdnice“, a uveo ju je prof. dr. Ivo Jajić. Prvi edukativni priručnik za oboljele tiskan je 1978. godine po naslovom *Reumatske bolesti s vježbama za reumatičare*. Na taj način je uvedena edukacija u gotovo sve grane reumatologije u čitavoj Republici Hrvatskoj. Hrvatska je zemlja koja ima dugu tradiciju provođenja fizikalne i rehabilitacijske medicine te kao i ostale istočnoeuropske zemlje ima dugu tradiciju rehabilitacije upalnih reumatskih bolesti u topličkim kompleksima. Pregledom radova objavljenih od strane hrvatskih autora u hrvatskim časopisima može se pratiti veliki interes koji hrvatski liječnici poklanjaju holističkom pristupu liječenja reumatskih bolesti kombinirajući medikamentno liječenje s balneološkim i ostalim fizikalnim agensima stavljajući naglasak na edukaciju samog pacijenta i obitelji. Iz literature je vidljivo da se u upotrebi naftalana u terapiji reumatskih bolesti i ranije pristupalo sa znanstvenom ozbiljnošću i promišljanjem, tako da je 1989. godine otvoreno lječilište u Ivanić Gradu, kao drugo takvo u svijetu, sa specifičnom ulogom u liječenju psorijaze i PsA. Unatoč postojanju radova objavljenih od nekolicine stručnjaka tog doba u dvama hrvatskim stručnim časopisima nedostaju kvalitativna istraživanja, randomizirane studije, prikazi slučajeva koji bi uistinu mogli znanstveno utemeljeno govoriti o učinkovitosti primjenjivanog liječenja reumatskih bolesnika u Hrvatskoj.

Ne čudi stoga ni činjenica kako za sada ne postoje hrvatske smjernice za rehabilitaciju većine reumatskih bolesti pa tako ni za PsA.

## 5. ZAKLJUČAK

Jasno nam je da reumatske bolesti uvelike utječu na kvalitetu osobnog i profesionalnog života. Možemo zaključiti da je pravovremeno prepoznavanje bolesti i holistički pristup bolesniku od ključne važnosti za što bolje održavanje kvalitete života. Važna je kvalitetna edukacija oboljele osobe i njene okoline. U radu su navedeni različiti oblici nefarmakološkog liječenja od kojih svi imaju svoje pozitivne učinke na psorijatični artritis. Precizna dijagnostika je ključna za izbor metoda fizikalne terapije i rehabilitacije kojom postizemo maksimalni učinak. Unatoč dugoj tradiciji nefarmakološkog liječenja psorijatičnog artritisa, hrvatski autori napisali su mali broj članaka koji su uglavnom bili loše kvalitete. Zbog problematike na koju nailazimo u metodologiji istraživanja nemamo čvrste dokaze kojima možemo određene terapijske metode istaknuti u odnosu na druge. Međutim iz dosadašnjih radova vidimo pozitivne učinke svih spomenutih metoda liječenja u fizikalnoj medicini i rehabilitaciji. S obzirom na saznanja dobivena iz povijesnog pregleda o pozitivnim učincima metoda kojima se borimo protiv psorijatičnog artritisa, možemo zaključiti da je potrebno nastaviti istraživati oblike nefarmakološkog liječenja kako bi nastavili usavršavati rehabilitaciju bolesnika oboljelih od psorijatičnog artritisa.

## 6. LITERATURA

1. Woolf AD, Pfleger B (2003) Burden of major musculoskeletal disorders. *Bulletin of the World Health Organization* 81:646-656.
2. Babić-Naglić Đ (2013) Mišično-koštane bolesti, Iz: Fizikalna i rehabilitacijska medicina, Zagreb, Medicinska naklada.
3. Jordan KP, Kadam UT, Hayward R, Porcheret M, Young C, Croft P (2010) Annual consultation prevalence of regional musculoskeletal problems in primary care: an observational study. *BMC Musculoskeletal Disorders* 11:144
4. Grazio S, Doko I (2012) Suvremena klasifikacija i liječenje spondiloartritisa, *Medicina Fluminensis* 48: 423-434.
5. Eder L, Chandran V, Shen H, Cook RJ, Shanmugarajah S, Rosen CF, Gladman DD (2011) Incidence of arthritis in a prospective cohort of psoriasis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63: 619-622.
6. Gladman DD. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:ii14-ii17.
7. Taylor W J, Fellow D E, Helliwell P S (2000). Case definition of psoriatic arthritis. *The Lancet* 356: 2095
8. Brockbank JE, Schentag CT, Rosen C, Gladman DD (2001) Psoriatic arthritis (PsA) is common among patients with psoriasis and family medical clinic attendees. *Arthritis Rheum* 44: 94.
9. Krumrey-Langkammerer M, Hafner R (2001) Evaluation of the ILAR criteria for juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 28: 2544–2547.

10. Queiro R, Torre JC, González S, López-Larrea C, Tinturé T, López-Lagunas I (2003) HLA antigens may influence the age of onset of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 30: 505-507.
11. Brockbank J E, Schentag C T, Gladman D D (2003) Musculo-skeletal and cutaneous disease in the parents of patients with psoriatic arthritis (PsA). *Arthritis Rheum* 48: 603-609.
12. Queiro R, Tejón P, Coto P, Alonso S, Alperi M, Sarasqueta C, González S, Martínez-Borra J, López-Larrea C, Ballina J (2013) Clinical Differences between Men and Women with Psoriatic Arthritis: Relevance of the Analysis of Genes and Polymorphisms in the Major Histocompatibility Complex Region and of the Age at Onset of Psoriasis. *Clinical and Developmental Immunology* 2013: 1-7.
13. González S, Martínez-Borra J, López-Vázquez A, García-Fernández S, Torre-Alonso JC, López-Larrea C (2002) MICA rather than MICB, TNFA, or HLA-DRB1 is associated with susceptibility to psoriatic arthritis. *Journal of Rheumatology* 29: 973–978.
14. Eder L, Law T, Chandran V, Shanmugarajah S, Shen H, Rosen CF, et al. Association between environmental factors and onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(8):1091–7.
15. Jon Love T, Zhu Y, Zhang Y, Wall-Burns L, Ogdie A, Gelfand JM, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1273–7.
16. Lande R, Botti E, Jandus C, et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun*. 2014; 5:5621. doi10.1038.

17. Jacques P, McGonagle D. The role of mechanical stress in the pathogenesis of spondyloarthritis and how to combat it. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(5):703–10.
18. FitzGerald O, Winchester R (2009) Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy *Arthritis Research & Therapy*. *Arthritis Res Ther* 11: 214
19. Eftimiou P, Markenson JA. Psoriatic Arthritis. U: Paget SA, Gibofsky A, Beary JF III, Sculco TP, urednici. *Manual of Rheumatology and Outpatient Orthopedic Disorders, diagnosis and therapy*, 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006;318–24.
20. Gladman DD. Current concepts in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14(4):361–6
21. Buskila D, Langevitz P, Gladman DD, Urowitz S, Smythe HA. Patients with rheumatoid arthritis are more tender than those with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1992;19:1115–9.
22. Gladman DD. Recent advances in understanding and managing psoriatic arthritis. *F1000Research*. 2016;5(F1000 Fa(Nov):2670.
23. Moll JM, Wright V (1973) Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 3: 55–78.
24. van der Horst-Bruinsma I, de Vries M, Van den Bosch F. Spondyloarthritis: Treatment. U: Bijlsma JWJ, urednik. *EULAR textbook on rheumatic diseases*. London: BMJ Group; 2015; 334–5.
25. Gladman DD, Helliwell P, Mease PJ, Nash P, Ritchlin C, Taylor W (2004) Assessment of patients with psoriatic arthritis: A review of currently available measures. *Arthritis & Rheumatism* 50: 24–35.

26. Marsal S, Armadans-Gil L, Martínez M, Gallardo D, Ribera A, Lience E (1999) Clinical, radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis. *Rheumatology* 38: 332-337.
27. Chandran V, Gottlieb A, Cook RJ, et al. International multicenter psoriasis and psoriatic arthritis reliability trial for the assessment of skin, joints, nails, and dactylitis. *Arthritis Care Res.* 2009;61(9):1235–42.
28. Scarpa R, Cuocolo A, Peluso R, Attenu M, Gisonni P, Iervolino S, Di Minno MN, Nicolai E, Salvatore M, del Puente A (2008) Early psoriatic arthritis: The clinical spectrum. *J Rheumatol* 35: 137–141.
29. Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:686–91.
30. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):188–90.
31. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361:496–509.
32. Schon MP, Boehncke W. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2005;352: 1899–912.
33. Griffiths CEMC, Barker JNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007;370(9583):263–71.
34. Cassell SE, Bieber JD, Rich P, et al. The modified nail psoriasis severity index: validation of an instrument to assess psoriatic nail involvement in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34(1):123–9.
35. Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, et al. Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(7):891–7.



36. Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: The diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*. 2014;74(4):423–41.
37. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665–73.
38. Punzi L, Podswiadek M, Oliviero F, Lonigro a, Modesti V, Ramonda R, et al. Laboratory findings in psoriatic arthritis. *Reumatismo*. 2007;59 Suppl 1:52–5.
39. Anić B, Babić-Naglić Đ. Seronegativni spondiloartritisi. In: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
40. Schoels M. Psoriatic arthritis indices. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;109–12.
41. Cauli A, Gladman DD, Mathieu A, et al. Patient global assessment in psoriatic arthritis: a multicenter GRAPPA and OMERACT study. *J Rheumatol*. 2011;38:898–903.
42. Chernyshov PV. Health related quality of life in adult atopic dermatitis and psoriatic patients matched by disease severity. *G Ital Dermatol Venereol*. 2016;151(1):37–43.
43. Husted JA, Gladman DD, Long JA, Farewell VT. A modified version of the health assessment questionnaire (HAQ) for psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1995;13(4):439–43.
44. Hawro T, Zalewska A, Hawro M, Kaszuba A, Krolikowska M, Mauer M. Impact of psoriasis severity on family income and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(3): 436–43.

45. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473–83.
46. Haddad A, Zisman D. Comorbidities in patients with psoriatic arthritis. *Rambam Maimonides Med J*. 2017;8:e0004. doi: 10.5041/RMMJ.10279.
47. Han C, Robinson DWJ, Hackett MV, et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2006; 33:2167–72.
48. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev*. 2014;13:981–1000.
49. Dubreuil M, Rho YH, Man A, et al. Diabetes incidence in psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a UK population-based cohort study. *Rheumatol (Oxford)*. 2014;53: 346–52
50. Hofbauer LC, Schoppet M, Christ M, Teichmann J, Lange U. Tumour necrosis factor related apoptosis-inducing ligand and osteoprotegerin serum levels in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:1218–22.
51. Pedreira PG, Pinheiro MM, Szejnfeld VL. Bone mineral density and body composition in postmenopausal women with psoriasis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R16.
52. Grazio S, Cvijetić S, Vlasković T, et al. Osteoporosis in psoriatic arthritis: Is there any? *Wien Klin Wochenschr*. 2011;123 (23–24):743–50
53. Hellgren K, Smedby KE, Backlin C, et al. Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and risk of malignant lymphoma: a cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:1282–90. 38.

54. Gross RL, Schwartzman-Morris JS, Krathen M, et al. A comparison of the malignancy incidence among patients with psoriatic arthritis and patients with rheumatoid arthritis in a large US cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:1472–81.
55. Gezer O, Batmaz I, Sariyildiz MA, et al. Sleep quality in patients with psoriatic arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2014. doi: 10.1111/756-185X.12505
56. Gladman DD, Chandran V (2009) *Psoriatic arthritis: the facts*, New York, Oxford University Press.
57. Maese P. Management of psoriatic arthritis: the therapeutic interface between rheumatology and dermatology. *Curr Rheumatol Rep.* 2006;8:348–54
58. Simmons DL, Botting RM, Hla T. The biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev.* 2004;56:387–437.
59. Nash P, Clegg D O (2005) *Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs.* *Ann Rheum Dis* 64: 74-77.
60. Whitting-O’Keefe QE, Fye KF, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med.* 1991;90:711–6
61. Roussou E, Bouraoui A. Real life experience of using conventional disease-modifying antirheumatic drugs in psoriatic arthritis (PsA). Retrospective analysis of the efficacy of methotrexate, sulphasalazin and leflunomide in PsA in comparison to spondyloarthritides other than PsA and literature review of the use of conventional DMARDs in PsA. *Eur J Rheumatol.* 2017; 4:1–10
62. Furst DE, Ulrich RW, Varkey-Altamirano C. Nesteroidni protuupalni lijekovi, antireumatici koji modificiraju bolest, neopioidni analgetici i lijekovi za liječenje uloga. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, editors. *Temeljna i klinička farmakologija.* 2011. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. p. 621–42.

63. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(6):1939–50.
64. Flachenecker P. Autoimmune diseases and rehabilitation. *Autoimmun Rev.* 2012;11(3):219–25.
65. Lubrano E, Spadaro A, Parsons WJ, Attenu M, Ferrara N. Rehabilitation in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2009;83:81–2.
66. Hammond A, Bryan J, Hardy A. Effects of a modular behavioural arthritis education programme: a pragmatic parallelgroup randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(11):1712–8.
67. O’Dwyer T, O’Shea F, Wilson F. Physical activity in spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int.* 2015;35(3):393–404.
68. O’Dwyer T, O’Shea F, Wilson F. Exercise therapy for spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int.* 2014;34(7): 887–902.
69. Veehof MM, Taal E, Rasker JJ, Lohmann J, Van De Laar MA. What determines the possession of assistive devices among patients with rheumatic diseases? The influence of the country-related health care system. *Disab Rehab.* 2006;28(4):205–11.
70. Ivo Jajić i sur. (1996.) *Balneoterapija, Iz: Fizikalna medicina, Medicinska knjiga Zagreb*
71. Lindqvist MH, Gard G. Hydrotherapy treatment for patients with psoriatic arthritis – A qualitative study. *OJTR.* 2013;1 (2):22–30.

72. Katz U, Shoenfeld Y, Zakin V, Sherer Y, Sukenik S. Scientific evidence of the therapeutic effects of dead sea treatments: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42(2):186–200.

73. <https://www.naftalan.hr/hr/prirodno-lijecenje/lijekoviti-naftalan>

74. Anić B., Padjen I. Liječenje psorijatičnog artritisa biološkim i ciljanim sintetskim lijekovima. *Rheum.* 2017;64(1):67-71.

## **7. POPIS KRATICA**

SpA – spondiloartritis

PsA – psorijatični artritis

HLA – humani leukocitni antigen

IL – interleukin

TNF- $\alpha$  – čimbenik tumorske nekroze alfa

DIP – distalni interfalangealni zglobovi

PIP – proksimalni interfalangealni zglobovi

MCP – metakarpofalangealni zglobovi

MTP- metatarzofalangealni zglobovi

LEI – engl. Leeds Enthesitis Indeks

LDI – engl. Leeds Dactylitis Instrument

CASPAR- klasifikacijski kriteriji psorijatičnog artritisa (engl. Classification of Psoriatic Arthritis)

GRAPPA – engl. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis

RF – reumatoidni faktor

PGA – engl. Patient Global Assessment

HAQ – upitnik procjene zdravlja (engl. Health Assessment Questionare)

BMI – indeks tjelesne mase

VAS – Vizualna Analogna Skala

GK – glukokortikoidi

MTX – metotreksamot

EULAR – engl. European League Against Rheumatism

NSAR – nesteroidni antireumatici

DMARD – lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (engl. Disease Modifying Antirheumatic Drugs)

## 8. SAŽETAK

**Naslov:** Povijesni pregled nefarmakološkog liječenja psorijatičnog artritisa u Hrvatskoj

**Cilj istraživanja:** napraviti povijesni pregled nefarmakološkog liječenja psorijatičnog artritisa u Hrvatskoj pregledom literature

**Izvori podataka i metode:** Za potrebe izrade ovog preglednog članka pretražene su baze podataka relevantne za područje fizikalne i rehabilitacijske medicine: PEDro (Physiotherapy Evidence Database), Medline i Cochrane Rehabilitation. U razmatranje su uzeti samo članci koji su se odnosili na nefarmakološko liječenje Psorijatičnog artritisa kod osoba starijih od 18 godina, a objavljeni su zaključno do prosinca 2018.g. Uključeni su radovi pisani na engleskom i hrvatskom jeziku od strane hrvatskih autora.

**Rezultati:** Hrvatski autori o temi nefarmakološkog liječenja psorijatičnog artritisa pisali su u hrvatskim časopisima u periodu od 1954.- do 2017. godine. Ukupno je pronađeno 49 radova koji su uglavnom obrađivali temu balneoterapije.

**Zaključak:** Unatoč dugoj tradiciji nefarmakološkog liječenja psorijatičnog artritisa, hrvatski autori napisali su mali broj članaka koji su uglavnom bili loše kvalitete. S obzirom na saznanja dobivena iz povijesnog pregleda o pozitivnim učincima metoda kojima se borimo protiv psorijatičnog artritisa, možemo zaključiti da je potrebno nastaviti istraživati oblike nefarmakološkog liječenja kako bi nastavili usavršavati rehabilitaciju bolesnika oboljelih od psorijatičnog artritisa.

## 8. SUMMARY

**Title:** Historical overview of non-pharmacological treatment of psoriatic arthritis in Croatia

**The aim of the study:** To make a historical overview of non-pharmacological treatment of psoriatic arthritis in Croatia

**Data sources and methods:** For the purpose of writing this review article, databases relevant to the field of physical and rehabilitation medicine were searched: PEDro (Physiotherapy Evidence Database), Medline and Cochrane Rehabilitation. Only articles related to Non-pharmacological treatment of Psoriatic arthritis in persons over 18 years old have been taken into consideration and published by December 2018 at the latest. Papers written in English and Croatian by Croatian authors are included

**Results:** Croatian authors have written about non-pharmacological treatment of psoriatic arthritis in Croatian journals from 1954 to 2017 year. A total of 49 papers were found that covered the topic of balneotherapy

**Conclusion:** Despite a long tradition of non-pharmacological treatment for psoriatic arthritis, Croatian authors have written not many articles that were generally poor quality. Considering the findings of the historical review of the positive effects of the methods used to combat psoriatic arthritis, we can conclude that it is necessary to continue exploring forms of non-pharmacological treatment in order to continue to improve the rehabilitation of patients with psoriatic arthritis.



## ŽIVOTOPIS

Rođena sam 24. travnja 1989. godine u Splitu, gdje sam završila osnovnu i srednju školu. Po završetku srednje škole (2007. godine) stekla sam zvanje Fizioterapeutski/a tehničar/ka. Godine 2008. završen program osposobljavanja pri Suvremenom učilištu u Splitu. Školske godine 2008./2009. upisala sam preddiplomski sveučilišni studij fizioterapije na Fakultetu zdravstvenih studija u Mostaru i diplomirala 2013. godine. Diplomski rad pod nazivom „Kineziterapijski tretman osoba s uričnim artritismom“ izradila sam pod voditeljstvom mr.sc. Vesne Miljanović-Damjanović dr.med.

Po završetku studija odradila sam pripravnički staž u trajanju od godinu dana (kolovoz 2013. – kolovoz 2014.) u poliklinici „Jadran“, te Kliničkom bolničkom centru Split.

Od kolovoza 2015. do rujna 2018. radila sam u sportskom klubu „RNK Split“ kao fizioterapeut omladinskog pogona.

Godine 2015. upisujem diplomski sveučilišni studij Fizioterapije pri Odjelu zdravstvenih studija u Sveučilištu u Splitu.

Godine 2018. završila sam temeljni BOBATH NRT tečaj za rad s djecom i odraslima

