

FIZIKALNA I REHABILITACIJSKA MEDICINA

ČASOPIS HRVATSKOGA DRUŠTVA ZA FIZIKALNU I REHABILITACIJSKU
MEDICINU PRI HRVATSKOM LIJEČNIČKOM ZBORU



Fizikalna i rehabilitacijska medicina

Physical and Rehabilitation Medicine

FIZIKALNA I REHABILITACIJSKA MEDICINA

ČASOPIS HRVATSKOGA DRUŠTVA
ZA FIZIKALNU I REHABILITACIJSKU MEDICINU
PRI HRVATSKOM LIJEČNIČKOM ZBORU

Fizikalna i rehabilitacijska medicina
Physical and Rehabilitation Medicine

Izlazi dvaput godišnje / Published twice a year

Nakladnik / Publisher

Hrvatsko društvo za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu HLZ-a
Croatian Society For Physical and Rehabilitation Medicine
Croatian Medical Association
Šubićeva 9, HR-10000 Zagreb, Hrvatska / Croatia



Časopis Fizikalna i rehabilitacijska medicina je podržan od strane mreže europskih časopisa iz PRM
Physical and Rehabilitation Medicine is endorsed by the European PRM Journal Network
Indeksirano u: /Indexed or Abstracted in: INDEX COPERNICUS, HRČAK

UTEMELJITELJ / FOUNDER (1984): Ivo Jajić
GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK/EDITOR-IN-CHIEF: Tonko Vlak
Ivo Jajić (1984.-1998.), Ladislav Krapac (1999.-2004.), Tomislav Nemčić (2005.-2008.),
Simeon Grazio (2009.-2013.), Frane Grubišić (2013.-2021.)

UREDNIŠTVO / EDITORIAL BOARD:

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK/EDITOR-IN-CHIEF: Tonko Vlak
UREDNIK / EDITOR: Jure Aljinović
IZVRŠNI UREDNIK INTERNET IZDANJA / EXECUTIVE EDITOR
OF ONLINE PUBLISHING: Conventus Credo d.o.o.
TAJNIK / SECRETARY: Ana Poljičanin
ADMINISTRATIVNA TAJNICA / ADMINISTRATIVE SECRETARY: Marijana Bregni
LEKTOR ZA HRVATSKI JEZIK / CROATIAN LANGUAGE REVISION: Marina Laszlo
LEKTOR ZA ENGLESKI JEZIK / ENGLISH LANGUAGE REVISION: Marina Laszlo

UREDNIČKI ODBOR / EDITORIAL BOARD:

Mario Bagat, Dubravka Bobek, Helena Burger (Slovenija), Žarko Bakran,
Nicolas Christodoulou (Cipar), Rossana Čizmić, Alessandro Giustini (Italija),
Simeon Grazio, Marino Hanih, Mira Kadocić, Tatjana Kehler, Saša Moslavac,
Stefano Negrini (Italija), Tomislav Nemčić, Tatjana Nikolić, Porin Perić,
Tea Schnurer Luke Vrbanić, Frane Grubišić

SAVJET ČASOPISA / ADVISORY BOARD:

Đurđica Babić-Naglić, Božidar Ćuković, Zojja Gnjidić, Nadija Golja Franulović,
Marija Graberski-Matasović, Ida Kovač, Ladislav Krapac, Nives Štiglić-Rogoznica,
Zmago Turk (Slovenija)

Autor fotografija na naslovnicu:

Robi Pleško

Oblikovanje časopisa i priprema za tisk / Journal design and layout:

Conventus credo d.o.o., Zagreb

Tisk / Print:

Printeria d.o.o., Sv. Nedelja

Naklada / Circulation:

40 primjeraka / copies

Uređenje završeno / Editing concluded:

20.11.2022.

Časopis je do 2004. godine izlazio pod nazivom Fizikalna medicina i rehabilitacija
Formerly Fizikalna medicina i rehabilitacija

SADRŽAJ

139 Pregledni rad

Josipa Grančić, Ivana Klarić Kukuz, Tonko Vlak, Jure Aljinović, Ivanka Marinović, Ana Poljičanin

Pregled sistematskih preglednih članaka o utjecaju vježbi na smanjenje limfedema kod žena operiranih od karcinoma dojke

154 Pregledni rad

Tamara Vukić, Ivan Pećin

Uloga fizikalne medicine i rehabilitacije u liječenju bolesnika s pompeovom bolesti

167 Aktualna tema

Tonko Vlak, Dubravka Bobek, Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić, Jasminka Ahić

Prijedlog za dopunu postojećih smjernica liječenja utemeljen na novim spoznajama o učinkovitijim mogućnostima liječenja osteoartritisa

173 Osrtvi

Prva hrvatska škola limfedema - Hrvatski nacionalni limfedem okvir
- Limfa i ja

**177 SIMPOZIJ POVODOM SVJETSKOG
DANA KRALJEŽNICE****178** Pismo dobrosošlice**180** Popis predavača**182** Znanstveni odbor**182** Organizacijski odbor**183** Program simpozija**185 ZBORNIK SAŽETAKA****187 Simeon Grazio**

Svrha i metodologija smjernica za križobolju 2022.

**190 Simeon Grazio, Arijana Lovrenčić-Huzjan, Marija Ivica,
Rudolf Vukojević, Alemka Krajač-Čupić**

Dijagnostički postupnik u bolesnika s križoboljom

- 193 Frane Grubišić, Dubravka Bobek, Vedran Brnić**
Lijekovi u liječenju bolesnika s križoboljom
- 196 Tea Schnurrer Luke Urbanić, Tomislav Nemčić, Diana Balen**
Medicinske vježbe, hidroterapija i balneoterapija u liječenju bolesnika s križoboljom
- 199 Tatjana Nikolić, Tonko Vlak, Dubravka Sajković, Petra Kovačević**
Metode fizikalne terapije u liječenju bolesnika s križoboljom
- 202 Porin Perić, Dubravka Šalić Herjavec**
Ostale metode konzervativnog liječenja bolesnika s križoboljom
- 205 Darko Perović, Vide Bilić, Stjepan Dokuzović,
Dominik Romić, Stipe Čorluka, Boris Božić**
Kirurško liječenje bolesnika s križoboljom
- 208 Ivan Radoš, Karlo Houra, Dražen Kvesić**
Intervencijske metode u liječenju bolesnika s križoboljom
- 210 Nadica Laktašić Žerjavić, Branka Aukst Margetić,
Dalibor Karlović**
Psihosocijalno, multidisciplinarno i multimodalno liječenje bolesnika s križoboljom

NAPUTCI AUTORIMA /INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

PREGLED SISTEMATSKIH PREGLEDNIH ČLANAKA O UTJECAJU VJEŽBI NA SMANJENJE LIMFEDEMA KOD ŽENA OPERIRANIH OD KARCINOMA DOJKE

UTJECAJ VJEŽBI NA SMANJENJE LIMFEDEMA NAKON OPERATIVNOG LIJEČENJA KARCINOMA DOJKE

Josipa Grančić, mag. physioth.

Podologija d.o.o. ORCID ID 0000-0002-4340-3710

Ivana Klarić Kukuz, mag. physioth.

Sveučilišni odjel zdravstvenih studija Sveučilišta u Splitu ORCID ID 0000-0002-1598-7456

Profesor Tonko Vlak, dr. med.

KBC Split, Medicinski fakultet Split, Sveučilište Split, ORCID ID 0000-0001-5415-7124

Doc. dr. sc. Jure Aljinović, dr. med.

KBC Split, Sveučilišni odjel zdravstvenih studija Sveučilišta u Splitu ORCID ID 0000-0001-9546-3777

Doc. dr. sc. Ivanka Marinović, dr. med.

KBC Split, Sveučilišni odjel zdravstvenih studija Sveučilišta u Splitu. ORCID ID: 0000-0002-0960-157X

Doc. dr. sc. Ana Poljičanin, dr. med.

KBC Split, Sveučilišni odjel zdravstvenih studija Sveučilišta u Splitu ORCID ID 0000-0002-0938-0404

REVIEW OF SYSTEMATIC REVIEWS OF THE INFLUENCE OF
EXERCISES ON LYMPHEDEMA REDUCTION FOLLOWING
BREAST CANCER SURGICAL TREATMENT

Influence of Exercises on Lymphedema Reduction following Breast Cancer Surgery

Corresponding author:

Ana Poljičanin

Sveučilišni odjel zdravstvenih studija Sveučilišta u Splitu
Ruđera Boškovića 35, 21000 Split
ana.poljicanin@gmail.com; 098329102

POPIS KRATICA

ACSM (*American College of Sports Medicine*), Američko društvo za sportsku medicinu

BIS (*Bioimpedance spectroscopy*), Bioimpedancijska spektroskopija

DASH (*Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand*), Procjena sposobnosti ruke u izvođenju sigurnih i pravilnih pokreta/aktivnosti u ramenu i šaci

DEXA (*Dual-energy X-ray absorptiometry*), Dvoenergetska fotonska apsorpciometrija

NLN (*National Lymphedema Framework*), Nacionalni limfedem okvir

RCT (*Randomized controlled trial*), Randomizirani kontrolirani pokus

VAS (*Visual analogue scale*), Vizualno analogna skala

SAŽETAK

Cilj. Cilj je ovog rada istražiti utjecaj vježbanja na smanjenje limfedema kod žena operiranih od karcinoma dojke. U Hrvatskoj, nažalost, ne postoje kliničke smjernice za vježbe kod žena s limfedemom, stoga je cilj ovog rada istraživanjem vanjskih izvora dati preporuku za njihovo uvođenje u svakodnevnu kliničku praksu.

Metode. Pretraženi su sustavni pregledni članci o učinkovitosti različitih modaliteta vježbanja na limfedem kod žena oboljelih od karcinoma dojke. U istraživanje su uključene studije na engleskom jeziku, objavljene od 2015. do 2020. godine u PubMed, Cochrane Central i PEDro bazi podataka. Devet sustavnih preglednih članaka zadovoljilo je kriterije uključenja, a istražili su utjecaj vježbi s otporom, joge, pilatesa i nordijskog hodanja na limfedem kod žena oboljelih od karcinoma dojke.

Rezultati. Nijedan sustavni pregled nije pokazao štetnost vježbanja s otporom kod žena s limfedemom. Vježbe s otporom pokazale su se sigurne za žene s limfedemom te mogu imati utjecaj na smanjivanje limfedema. Postoje nekonzistentni dokazi o učinkovitosti joge i pilatesa na smanjenje limfedema. Nordijsko hodanje pokazuje pozitivan utjecaj na smanjenje limfedema, iako je mali broj randomiziranih kontroliranih studija o utjecaju nordijskog hodanja na limfedem.

Zaključak. Žene s limfedemom ruke nakon operativnog liječenja karcinoma dojke mogu se upustiti u fizičku aktivnost bez straha od razvoja ili pogoršanja limfedema prema smjernicama za sigurno vježbanje s limfedemom.

Ključne riječi: karcinom dojke, žene preživjele od karcinoma dojke, limfedem, vježbe, trening, fizička aktivnost, vježbe snage, joga, fizikalna terapija, fizioterapija, rehabilitacija.

SUMMARY

Aim. To see into the impact of exercise on lymphedema reduction following surgical treatment for breast cancer and to search into guidelines that can be implemented in clinical practice in Croatia.

Methods. We have searched existing systematic reviews on different types of exercise on breast cancer related lymphedema (BCRL) in PubMed, Cochrane Central and PEDro electronic databases. We have included nine systematic reviews published in the English language in the last five years about the influence of resistance training, yoga, Pilates and Nordic walking on BCRL.

Results. None of the included systematic reviews has shown worsening of BCRL after exercise. Resistance training can potentially influence BCRL reduction, while we still do not have enough evidence about the influence of yoga and Pilates on BCRL. Even though we do not have enough evidence for Nordic walking, it potentially might cause BCRL reduction.

Conclusion. Women with BCRL can safely engage in exercise without fear of developing or worsening lymphedema in accordance with the guidelines.

Key words: breast cancer, breast cancer survivors, lymphedema, exercises, training, physical activity, strength training, yoga, physical therapy, physiotherapy, rehabilitation.

UVOD

Karcinom dojke najčešći je karcinom u žena širom svijeta, s 1,7 milijuna novih slučajeva svake godine (1). Različite metode liječenja karcinoma dojke, bilo da se radi o operativnom liječenju, radioterapiji, kemoterapiji ili hormonskoj terapiji, pridonose poremećajima gornjeg dijela tijela. Limfedem je neželjena posljedica liječenja karcinoma dojke koje se pacijentice najčešće pribavaju. Definira se kao povećano nakupljanje tekućine bogate proteinima u međustaničnom prostoru, a dovodi do kronične upale i fibrose zahvaćenog tkiva (2). Klinički se manifestira kao lokalno i najčešće jednostrano oticanje ekstremiteta (3). Zlatni standard liječenja limfedema je kompletna dekongestivna terapija (KDT), koja uključuje kompresivnu terapiju kratkoelastičnim zavojima, manualnu limfnu drenažu (MLD), terapijske vježbe, njegu kože i edukaciju pacijentica.

Ženama sa sekundarnim limfedemom ili u riziku od razvoja limfedema često je savjetovano izbjegavanje prekomjernog, repetitivnog i napornog vježbanja

gornjeg dijela tijela, zbog vjerovanja zdravstvenih djelatnika kako bi se time mogao potaknuti ili pogoršati limfedem, iako te pretpostavke nikada nisu bile utemeljene na dokazima (4). Prema posljednjim smjernicama Američkog društva za sportsku medicinu (engl. ACSM) iz 2018. godine, vježbanje je sigurno za žene sa sekundarnim limfedemom ili u riziku od razvoja limfedema nakon liječenja karcinoma dojke te pozitivno utječe na anksioznost, depresiju, fizičku funkciju i kvalitetu života kod ove populacije (5). Vježbanje s otporom dokazano djeluje na poboljšanje snage i opsega pokreta, što je naročito važno kod žena operiranih od karcinoma dojke zbog često ograničene pokretljivosti ramenog obruča (6-10). Vježbe s otporom povoljno utječu i na smanjenje pretilosti kao čimbenika rizika za razvoj limfedaema i relapsa bolesti (11). Joga i pilates također su se pokazali učinkovitim u poboljšanju sna i umora vezanog uz liječenje, za percepciju stresa i poboljšanje kvalitete života kod ove populacije (12-14).

Nordijsko hodanje je zdrava fizička aktivnost koja bi mogla pomoći ženama u prevenciji limfedaema upravo zbog povećanog rada ruku tijekom hodanja sa štapovima. Pozitivno djeluje na snagu gornjih ekstremiteta (15), kvalitetu života, opseg pokreta u ramenu (16), depresiju, samoučinkovitost u rješavanju boli i artralgiju vezane uz inhibitore aromataze (17). S obzirom na pozitivan utjecaj vježbi na fizičke i psihičke posljedice liječenja karcinoma, cilj našeg rada je istražiti utjecaj različitih fizičkih aktivnosti na smanjenje limfedaema kod žena operiranih od karcinoma dojke. U tu svrhu napravili smo pregled sustavnih preglednih članaka koji obuhvaćaju istraživanja o utjecaju vježbanja s otporom, joge, pilatesa i nordijskog hodanja na limfedem. U Hrvatskoj, nažalost, ne postoji kliničke smjernice za vježbe kod žena s limfedemom, stoga je cilj ovog rada istraživanjem vanjskih izvora dati preporuku za njihovo uvođenje u svakodnevnu kliničku praksu.

METODE

U ovom radu istražili smo postojeće sustavne pregledne članke o učinkovitosti različitih modaliteta vježbanja na smanjenje limfedaema kod žena oboljelih od karcinoma dojke. Kriteriji uključenja studija određeni su prema PICO (Participants, Interventions, Comparisons and Outcomes) strategiji pretraživanja. U središtu našeg zanimanja bile su žene sa sekundarnim limfedemom nakon operativnog liječenja karcinoma dojke. Intervencija je bilo koji oblik fizičke aktivnosti. Umjesto usporedbe s nekom drugom metodom, uzeli smo okruženje u kojem su izvedene vježbe, bolničko ili izvanbolničko. Primarni ishod studija bio je volumen ili smanjenje limfedaema. Pretražili smo studije objavljene na engleskom jeziku u posljednjih pet godina u PubMed, Cochrane Central i PEDro bazi podataka. Ključne riječi korištene u pretraživanju su: „breast cancer“, „breast cancer survivors“, „lymphedema“, „exercises“,

„training“, „physical activity“, „strength training“, „yoga“, „physical therapy“, „physiotherapy“ i „rehabilitation“. Pronašli smo ukupno 431 članak. Nakon eliminacije dvostrukih članaka ostalo je 75 članaka.

Dva su autora samostalno pregledala sve naslove i sažetke istraživanja prema strategiji pretraživanja. Isključili smo članke ako intervencija nije vježbanje, ishod nije bio limfedem, nisu bili sustavni pregledi, nisu bili dostupni ili nisu napisani engleskim jezikom. Nakon čitanja 30 članaka u punoj verziji izabrali smo 11 preglednih članaka u naš rad. Uključili smo šest sustavnih pregleda o utjecaju vježbanja s otporom na sekundarni limfedem te po jedan sustavni pregled o utjecaju joge, pilatesa i nordijskog hodanja.

REZULTATI

Pronađeno je devet sustavnih preglednih članaka o utjecaju vježbi na limfedem nakon liječenja karcinoma dojke. Rezultati su prikazani u Tablici 1. Pregledom baza podataka za posljednjih pet godina (zaključno do 15. svibnja 2020. godine), pronađeno je šest sustavnih pregleda o učinkovitosti vježbi s otporom na smanjenje limfedema kod žena nakon liječenja karcinoma dojke. U sustavnim pregledima obuhvaćena je 31 randomizirana kontrolirana studija (engl. RCT), 2 nekontrolirane studije, 1 kohortna studija i 2 metaanalize s ukupno 3887 ispitanica.

Dvije studije uključene u Cochrane sustavni pregled istražile su sigurnost progresivnog vježbanja s otporom za žene nakon operativnog liječenja karcinoma dojke s obzirom na rizik razvoja limfedema. Ispitivane skupine ovih studija imale su progresivni trening s opterećenjem u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je imala druge modalitete fizikalne terapije (pasivna mobilizacija i masaža) ili nije vježbala. Metaanaliza studija pokazala je trening s opterećenjem sigurnim za žene u riziku od razvoja limfedema (18). U pregledu Keilani i sur., uključeno je devet RCT studija s ukupno 957 žena, koje su istražile utjecaj vježbanja s otporom na razvoj sekundarnog limfedema kod žena liječenih od karcinoma dojke prema smjernicama Američkog društva sportske medicine (ACSM) za onkološke pacijente. Rezultati ovog pregleda upućuju na to da vježbe nisu štetne za žene s postojećim limfedemom nakon liječenja karcinoma dojke i ne potiču razvoj sekundarnog limfedema (19). Hasenoehrl i sur. ažurirali su pregledni rad Keilani i sur., te su na temelju mjerena bioimpedancijske spektroskopije (BIS) napravili metaanalizu (20,21).

Rezultati metaanalize upućuju na značajno pozitivan učinak vježbi s otporom na sekundarni limfedem kod žena liječenih od karcinoma dojke. Rezultati studije Nelson i sur. sugeriraju da žene mogu vježbatи dovoljno visokim intenzitetom kako bi poboljšale snagu mišića bez straha od promjena u limfedemu. U smjernicama za sigurno vježbanje navode korištenje konzervativnog

modela progresije otpora, praćenje ranih znakova ili simptoma (povećana bol u mišićima, pretjerani umor, crvenilo ili osjećaj težine u oboljeloj ruci, bolovi u kostima i zglobovima), biranje vježbi ovisno o fizičkoj spremi i ograničenosti opsega pokreta, postavljanje realnih ciljeva te potrebu za medicinskim odobrenjem za pacijente s limfedemom ili u riziku od pojave prije početka vježbanja (22). Utjecaj treninga s otporom na sekundarni limfedem s obzirom na učestalost vježbanja istražili su Romesberg i sur. te zaključuju da učestalije vježbanje s otporom uzrokuje smanjenje limfedema neovisno o intenzitetu i nošenju kompresivnog rukava (23). Utjecaj joge na smanjenje limfedema istražio je jedan sustavni pregled koji je uključio pet istraživanja, tri RCT studije i dva pilot istraživanja s ukupno 85 ispitanika (24).

Četiri studije izmjerile su volumen limfedema na početku i na kraju intervencije. Rezultati jedne RCT studije pokazali su povećanje volumena ruke u pokušnoj skupini četiri tjedna nakon intervencije (25), dvije studije nisu pokazale značajne promjene u volumenu ruke (26,27), dok je jedino pilot studija pokazala značajno smanjenje volumena limfedema ($p = 0,02$) (28). Jedan sustavni pregled istražio je prednosti pilatesa u rehabilitaciji žena s karcinomom dojke (29). Od ukupno sedam studija uključenih u pregled, dvije su mjerile cirkumferenciju ruku, od kojih je jedna bila randomizirana, a druga nekontrolirana studija. Za 60 žena u RCT studiji, pilates je trajao osam tjedana s učestalošću vježbanja tri puta tjedno te su pritom morale nositi kompresivnu odjeću. Vježbe pilatesa bile su statistički značajno učinkovitije u smanjenju limfedema u odnosu na standardne vježbe kontrolne skupine ($p < 0,05$) (30). U nekontroliranoj studiji sudjelovalo je 13 žena koje su trenirale tijekom 12 tjedana s učestalošću vježbanja koja se postupno povećala s dva na četiri puta tjedno.

Rezultati studije pokazali su povećanje prosječne razlike volumena oboljele ruke u odnosu na zdravu ruku ($p < 0,05$) (31). Prednosti nordijskog hodanja u rehabilitaciji žena nakon operativnog liječenja karcinoma dojke istražio je jedan sustavni pregled (32). Pet uključenih studija istražilo je utjecaj nordijskog hodanja na smanjenje limfedema. Četiri studije pokazale su pozitivan utjecaj nordijskog hodanja na limfedem, od kojih su dvije RCT studije pokazale smanjenje ekstracelularne tekućine (33,34), a dvije nekontrolirane studije smanjenje apsolutnog i relativnog volumena limfedema (35,36), dok u jednoj studiji nije bilo razlike u volumenu limfedema (37). Nošenje kompresivne odjeće tijekom intervencije bilo je obavezno u jednoj nekontroliranoj studiji. Na temelju studija uključenih u sustavni pregled autori smatraju nordijsko hodanje sigurnim za žene sa sekundarnim limfedemom nakon liječenja karcinoma dojke. Nordijsko hodanje preporučuje se tri puta tjedno, intenzitetom 70 - 80 % maksimalne srčane frekvencije ili intenzitetom 11 - 14 na Borg skali 6 - 20 subjektivnog osjećaja opterećenja (32).

RASPRAVA

Ženama sa sekundarnim limfedemom ili u riziku od razvoja limfedema često je savjetovano izbjegavanje prekomjernog, repetitivnog i napornog vježbanja gornjeg dijela tijela, zbog vjerovanja kako ono doprinosi razvoju ili pogoršanju limfedema. Okrugli stol Američkog društva za sportsku medicinu (ACSM) još je 2009. godine na temelju studija provedenim na ženama koje su imale kirurško liječenje karcinoma dojke donio zaključak o sigurnosti vježbanja s otporom za žene s limfedemom ili u riziku od razvoja limfedema (38). Prema posljednjim smjernicama ACSM iz 2018. godine, vježbanje je i dalje sigurno za preživjele od karcinoma i pridonosi poboljšanju fizičke funkcije i smanjenju anksioznosti, depresije i umora vezanog uz karcinom (5).

U naš pregledni rad uključili smo šest sustavnih pregleda o utjecaju vježbanja s otporom na limfedem, objavljenih u posljednjih pet godina. Spomenuti sustavni pregledi, nadovezujući se na prethodni zaključak okruglog stola ACSM-a, impliciraju kako vježbe s otporom nisu štetne za žene sa sekundarnim limfedemom ili u riziku od razvoja limfedema. Vježbe s otporom pokazale su se sigurnima, izvedivima i korisnima za žene sa sekundarnim limfedemom ili u riziku od razvoja limfedema nakon operativnog liječenja karcinoma dojke. Međutim, zbog malog broja studija u kojima se nakon vježbanja povećao volumen ruke, potrebno je identificirati razloge zbog kojih može doći do eventualnog povećanja i poduzeti mjere opreza pri preporuci treninga s otporom. U tu svrhu okrugli stol ACSM-a osmislio je smjernice za vježbanje s otporom prema FITT principima (frequency, intensity, time, type) utedmeljenim na dokazima. Smjernice uključuju vježbanje dva do tri puta tjedno, intenzitetom 60 - 70% 1 maksimalnog ponavljanja (engl. 1RM) ili na Borg skali opterećenja 15, u trajanju 1 - 3 seta, 8 - 15 ponavljanja, 52 tjedna. Preporučljivo je započeti vježbanje s malim otporom i sporom progresijom otpora (5).

Osim važnosti doziranja treninga, potrebno je razlikovati utjecaj vježbanja s otporom na žene oboljele od karcinoma dojke s obzirom na operativni zahvat i stadij limfedema. Važno je spomenuti preporuku Nacionalne mreže limfedema (engl. National Lymphedema Network, NLN) koja ističe važnost nošenja kompresivnog rukava tijekom vježbanja, posebice kod žena sa sekundarnim limfedemom vezanim uz karcinom dojke (22). Iako je nošenje kompresivne odjeće preporučljivo, studije nisu bile isključive po tom pitanju. Buduće studije trebaju istražiti pridonosi li nošenje kompresivnog rukava smanjenju limfedema vezanog uz karcinom dojke tijekom tjelevježbe. U posljednjih nekoliko godina pojavili su se sustavni pregledi o utjecaju drugih modaliteta vježbanja na limfedem, kao što su joga, pilates i nordijsko hodanje (24,29,32). Postoje nekonzistentni dokazi o utjecaju joge i pilatesa za žene

s limfedemom vezanim uz karcinom dojke ili u riziku od njegova razvoja. Rezultati jedne RCT studije pokazali su povećanje volumena ruke četiri tjedna nakon joge (25), u dvije studije nije bilo značajne promjene u volumenu ruke (26,27), dok je u jednoj pilot studiji pokazano smanjenje limfedema nakon joge, međutim na malom uzorku ispitanika (28). Dvije studije u sustavnom pregledu o utjecaju Pilatesa na žene s karcinomom dojke istražile su utjecaj pilatesa na limfedem. RCT studija pokazala je smanjenje limfedema u pokušnoj skupini nakon osam tjedana pilatesa tijekom kojeg su ispitanici morali nositi kompresivnu odjeću (30), dok se u drugoj nekontroliranoj studiji nakon 12 tjedana intervencije pogoršao limfedem (31). S druge strane, nordijsko hodanje je pokazalo pozitivne rezultate na limfedem (32).

Četiri od pet studija pokazalo je poboljšanje limfedema, odnosno smanjenje cirkumferencije ekstremiteta i ekstracelularne tekućine (33,34) i smanjenje apsolutnog i relativnog volumena (35,36), dok u jednoj studiji nije bilo razlike u volumenu limfedema (37). Iako ne možemo sa sigurnošću zaključiti o djelovanju joge i pilatesa na limfedem, ovi modaliteti vježbanja pokazali su pozitivan utjecaj na psihološke i fizičke parametre vezane uz karcinom. Nordijsko hodanje pokazalo se sigurnom i izvedivom metodom vježbanja za žene s karcinomom dojke za koje su napisane preliminarne preporuke koje uključuju vježbanje 3 puta tjedno, intenzitetom 70 - 80% maksimalne srčane frekvencije ili intenzitetom 11 - 14 na Borg skali 6 - 20 subjektivnog osjećaja opterećenja. Kako bi se izveli valjani i konzistentni zaključci o utjecaju različitih modaliteta vježbanja na smanjenje limfedema kod žena oboljelih od karcinoma dojke, važno je da su sustavni pregledi kao i sama istraživanja provedena na kvalitetan način.

Većina studija uključenih u sustavne preglede o utjecaju vježbanja s otporom na sekundarni limfedem bili su randomizirani kontrolirani pokusi (RCT), no razlikovali su se pogledu intenziteta, trajanja i učestalosti vježbanja. Sustavni pregledi koji su istražili utjecaj joge, pilatesa i nordijskog hodanja na limfedem uključili su studije visoke i niske kvalitete te ih je bilo znatno manje. U budućnosti, potrebno je napraviti više kvalitetnih studija koje će imati randomizaciju i veći uzorak, kontrolnu skupinu te preciznije metode procjene limfedema.

ZAKLJUČAK

Limfedem nakon liječenja karcinoma dojke ostavlja posljedice na fizičko, psihološko i socijalno zdravlje. Iako je limfedem kronično stanje, rana dijagnoza i intervencija mogu utjecati na njegovu progresiju. KDT je zlatni standard liječenja limfedema koji omogućuje dobre rezultate. Vježbanje je sastavni dio KDT-a, za koji u Hrvatskoj nažalost još uvijek nema smjernica. S obzirom

na rastući broj visoko kvalitetnih dokaza o utjecaju vježbanja s otporom na limfedem, možemo zaključiti kako vježbanje s otporom nije štetno za žene sa sekundarnim limfedemom nakon karcinoma dojke. Iako je pokazano kako određeni oblici vježbanja poput treninga s otporom i nordijskog hodanja mogu smanjiti volumen ruke zahvaćene limfedemom, potrebna su daljnja istraživanja u pogledu tipa vježbi, učestalosti, intenziteta i trajanja aktivnosti. Neovisno o tome, vježbanje je korisno u poboljšanju kvalitete života, fizičke funkcije te u smanjenju anksioznosti i depresije kod ove populacije. U nedostatku smjernica za vježbanje s otporom, preporuke ACSM-a za sigurno vježbanje s limfedemom mogu se implementirati u daljnjoj kliničkoj praksi, s obzirom na pozitivne rezultate studija koje su se pridržavale ovih smjernica. Preporuka fizičke aktivnosti ženama sa sekundarnim limfedemom predstavlja izazov zdravstvenim djelatnicima iz nekoliko razloga. Jedan od razloga je pridržavanje programa vježbanja koje ovisi o mogućim nuspojavama, pozitivnom mišljenju o učinkovitosti samog vježbanja i obliku vježbanja. Drugi razlog nalazi se u nedostatnom znanju zdravstvenih djelatnika o tome kako prilagoditi vježbe individualnim potrebama pacijenta te na koji način razgovarati s pacijentom o rješavanju problema. S obzirom na nove znanstvene spoznaje o dobrobiti treninga s otporom za žene sa sekundarnim limfedemom, jako je važno raditi na edukaciji zdravstvenih djelatnika i razvijanju svijesti o nužnosti primjene ovog oblika terapije u liječenju limfedema.

Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa

Tablica 1. Prikaz rezultata sustavnih pregleda
Table 1. Results of Systematic Reviews

Sustavni pregled	Cijel	Broj primarnih studija	Ispitanici	Intervencija, trajanje i učestalost	Mjerenje limfedema i simptoma vezanih uz njega	Zaključak
Hasenoehrl i sur. Resistance exercise and breast cancer-related lymphedema-a systematic review update and meta-analysis. Supportive Care in Cancer. 2020.	Analizirati učinkne vježbi s otporom na limfedem i snagu gornjih i donjih ekstremiteta kod žena preživjelih od karcinoma dojke	29 studija 6 novih studija 5 RCT 1 nekontrolirana studija	N (6 novih studija) = 666	Vježbe s otporom	Procjena limfedema 6 novih studija: Cirkumferencija ekstremiteta, Mjerenje volumena istisnute vode BI-S, DEXA, Perometrija ček i smanjiti	Vježbe s otporom nemaju negativni učinak na limfedem na kojem se mogu ček i smanjiti
Hasenoehrl i sur. Resistance exercise and breast cancer related lymphedema - a systematic review update. Disability and Rehabilitation. 2019.	Pregled literature o vježbama s otporom kod žena preživjelih od karcinoma dojke Napraviti meta-analizu o utjecaju vježbanja s otporom na limfedem kod žena preživjelih od karcinoma dojke	23 studije 16 neovisnih studija - 9 RCT studija ranije uključenih u sustavni pregled Keilani i sur. - 6 novih RCT studija -1 nekontrolirana studija - 7 dodatnih članaka	1184 žene s limfedom ili u riziku od njegova razvoja 227 (6 RCT studija + 1 nekontrolirana studija)	Vježbe s otporom	Cirkumferencija ekstremiteta Bioimpedancijska spektroskopija (BIS) L-Dex bodovi Razlika u postotku oboljele iz zdrave ruke, Volumen ruke i razlika volumena ruke u apsolutnim brojevima Omjer BI-S-a, DEXA	Vježbe s otporom nisu štetne za žene s limfedmom koje su oboljele od karcinoma dojke
Keilani i sur. Resistance exercise and secondary lymphedema in breast cancer survivors-a systematic review. Support Care Cancer. 2015.	Učinci vježbi snage na sekundarni limfedem u žena oboljelih od karcinoma dojke	9 RCT	957 žena preživjelih od karcinoma dojke koje imaju sekundarni limfedem ili su u riziku od njegove pojave	Vježbe s otporom umjereno do visokog intenziteta Trajanje: 8 tjedana - 12 mј. Učestalost: 2 puta tjedno	Cirkumferencija ekstremiteta Mjerenje volumena istisnute vode, BIS, DEXA Perometrija, Validirani upitnici o subjektivnoj procjeni limfedema	Vježbe snage nemaju negativan učinak na limfedem ili ne povećavaju rizik od razvoja limfedema u pacijentata oboljelih od karcinoma dojke

Nelson N. Breast Cancer-Related Lymphedema and Resistance Exercise: A Systematic Review. 2016.	Sazeti rezultate RCT studija o utjecaju vježbanja s otporom na žene s limfedemom ili u riziku od njegove pojave, nakon liječenja karcinoma dojke. Odrediti mogu li žene sigurno vježbati s otporom dovoljnim intenzitetom za dobitavanje snage bez incidence ili egzacerbacije limfedema	6 RCT Sve studije bile su uključene u sustavni pregled Keilani i sur.	805 žena preživjelih od karcinoma dojke s limfedemom ili one koje su u riziku od njegovog razvoja	Vježbe s otporom ili u kombinaciji s istezanjem Trajanje: 8 - 17 tjedana Učestalost: 2 puta tjedno	Cirkumferencija ekstremiteta Mjerenje volumena istisnute vode BIS DEXA	Vježbe s otporom mogu znacajno poboljšati snagu mišića bez izazivanja limfedema
Romesberg i sur. The Effects of Resistance Exercises on Secondary Lymphedema Due to Treatment of Breast Cancer: A Review of Current Literature. Journal of Women's Health Physical Therapy. 2017.	Istražiti utjecaj vježbanja s otporom na sekundarni limfedem kod žena nakon liječenja karcinoma dojke u odnosu na standardne načine liječenja uključujući aktivni opseg pokreta i vježbanje s otporom niskog intenziteta	13 studija 11 RCT studija 1 kohortna studija 1 metaanaliza	2502 žena koje imaju limfedem ili su u riziku od njegovog razvoja	Vježbe s otporom	Cirkumferencija ekstremiteta Mjerenje volumena istisnute vode BIS DEXA	Limfedem se nije povećao nakon vježbanja s otporom visokog ili niskog intenziteta. Učestalije vježbanje s otporom vjerovatnije će smanjiti limfem odnosno o intenzitetu vježbanja i nošenju kompresivne odjeće.
Stuvier i sur. Conservative interventions for preventing clinically detectable upper-limb lymphoedema in patients who are at risk of developing lymphoedema after breast cancer therapy. The Cochrane Library. 2015.	Od 10 studija dije RCT studije evaluirale su sigurnost progresivne vježbi s otporom nakon operacije uključujući disekciju aksilarnih limfnih čvorova (Sagen 2009; Schmitz 2010)	351 žena	Progresivne vježbe s otporom Trajanje: 6 mј. (Sagen) Učestalost: 2 - 3 puta tjedno (Sagen)	Mjerenje volumena istisnute vode	Progresivne vježbe s otporom ne povećavaju rizik od razvoja limfedema i možda čak smanjuju rizik ako se simptomi limfedema pomno prate i ukoliko se pojave adekvatno liječe	

Wei i sur. Effectiveness of Yoga Interventions in Breast Cancer-Related Lymphedema: A systematic review. Complementary Therapies in Clinical Practice. 2019; 36, 49-55	Sinteza dokaza o jogi za žene s limfedemom vezanim uz karcinom dojke	5 studija 3 RCT 2 pilot studije	85 žena s limfedemom ili u visokom riziku za razvoj limfedema	Joga (Satyananda, Hatha i aerobni trening joge) Trajanje: Učestalost: 1 - 3 puta tjedno 60/90 min	Cirkumferencija ekstremiteta BIS Perometrija VAS	Joga bi mogla smanjiti limfem, onesposobljenosti i fibrozne promjene zglobova i mišića, povećati opseg pokreta, mobilnosti i poboljšati kvalitet života.
Pinto-Caral i sur. Pilates for women with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Complementary Therapies in Medicine. 2018; 41, 130-140.	Procijeniti karakteristike i metodologiju istraživanja o pilatesu kao metodi rehabilitacije za žene s karcinomom dojke i odrediti njegove prednosti za ovu populaciju	7 studija 5 RCT 2 nekontrolirane studije	77 žena (Ženar i sur., Stan i sur.)	Pilates vježbe Učestalost: 3 puta tjedno Trajanje: 8 tjedana i 12 tjedana	Cirkumferencija ekstremiteta Perometrija	Žene s karcinomom dojke mogu sigurno vježbati Pilates. Pilates ima pozitivne i značajne učinke na žene s limfedmom.
Sanchez-Lastras i sur. Nordic walking for women with breast cancer: A systematic Review. Eur J Cancer Care. 2019;0:e13130. N=323	Učinkovitost nordijskog hodanja u rehabilitaciji žena oboljelih od karcinoma dojke i napraviti smjernice za točno propisivanje vježbi za ovu populaciju	9 studija 4 RCT studije 5 kvaziexperimentalnih studija	Žene s ranim ili kasnim stadijem karcinoma dojke (0-III) ili žene koje su imale kirurško liječenje s adjuvanom terapijom ili bez nje N=323	Nordijsko hodanje jedan dan do 12 tjedana 1 do 5 puta jedno 30 - 80 min 70 - 80 % maxHR	Cirkumferencija ekstremiteta BIS Mjerjenje volumena istisnute vode DASH	Nordijsko hodanje ima pozitivne učinke na limfem. Žene oboljele od karcinoma dojke mogu vježbati nordijsko hodanje tri puta tjedno intenzitetom 70 - 80 % maksimalne srčane frekvencije ili intenzitetom od 11 - 14 na Borg skali 6 - 20 subjektivnog osjećaja opterećenja

LITERATURA

1. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017;151:1-32.
2. Kraljević N. Limfedem u žena s rakom dojke. *Fiz rehabilit med.* 2012;24(3-4): 132-144.
3. Stubblefield MD. Cancer rehabilitation principles and practice. 2nd ed. New York: Springer Publishing Company; 2019.
4. Harris SR, Niesen-Vertommen SL. Challenging the myth of exercise-induced lymphedema following breast cancer: a series of case reports. *J Surg Oncol* 2000;74:95-99.
5. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, May AM, Schwartz AL, Courneya KS i sur. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multi-disciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51(11):2375-2390.
6. Cormie P, Pumpa K, Galvao DA, Turner E, Spry N, Saunders C i sur. Is it safe and efficacious for women with lymphedema secondary to breast cancer to lift heavy weights during exercise: a randomized controlled trial. *J Cancer Surviv: Res Pract* 2013;7(3):413-424.
7. Schmitz KH, Ahmed RL, Troxel A, Cheville A, Smith R, Lewis-Grant L i sur. Weight lifting in women with breast cancer-related lymphedema. *N Engl J Med.* 2009;361(7): 664 - 673.
8. Schmitz KH, Ahmed RL, Troxel AB, Cheville A, Lewis-Grant L, Smith R i sur. Weight lifting for women at risk for breast cancer-related lymphedema: a randomized trial. *J Am Med Assoc.* 2010;304(24):2699-2705.
9. Cheema B, Kilbreath S, Fahey P, Delaney G, Atlantis E. Safety and efficacy of progressive resistance training in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;148(2):249 - 268.
10. Kilbreath SI, Refshauge KM, Beith JM, Ward LC, Lee MJ, Simpson JM i sur. Upper limb progressive resistance training and stretching exercises following surgery for early breast cancer: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133(2):667 - 676.
11. Schmitz KH, Ahmed RL, Hannan PJ, Yee D. Safety and efficacy of weight training in recent breast cancer survivors to alter body composition, insulin, and insulin-like growth factor axis proteins. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(7):1672-1680.
12. Danhauer SC, Addington EL, Cohen L, Sohl SJ, Puymbroeck MV, Albinati NK i sur. Yoga for Symptom Management in Oncology: A review of the Evidence Base and Future Directions for Research. *Cancer.* 2019;125:1979-1989.
13. Sener HO, Malkoc M, Ergin G, Karadibak D, Yavuzsen T. Effects of Clinical Pilates Exercises on Patients Developing Lymphedema after Breast Cancer Treatment: A Randomized Clinical Trial. *J Breast Health* 2017;13(1):16-22.
14. Eyigor S, Karapolat H, Yesil H, Uslu R, Durmaz B. Effects of pilates exercises on functional capacity, flexibility, fatigue, depression and quality of life in female breast cancer patients: a randomized controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2010;46(4):481-7.
15. Malicka I, Stefańska M, Rudziak M, Jarmoluk P, Pawłowska K, Szczepańska-Gieracha J i sur. The influence of Nordic walking exercise on upper extremity strength and the volume of lympho-edema in women following breast cancer treatment. *Isokinetics Exerc Sci.* 2011;19(4):295-304.
16. -Fischer MJ, Krol Warmerdam EM, Ranke GM, Vermeulen HM, Van der Heijden J, Nortier JWR i sur. Stick together: a nordic walking group intervention for breast cancer survivors. *J Psychosoc Oncol.* 2015;33(3):278-296.

17. -Fields J, Richardson A, Hopkinson J i Fenlon, D. Nordic walking as an Exercise Intervention to Reduce Pain in Women with Aromatase Inhibitor Associated Arthralgia: A feasibility study. *J Pain Symptom Manage.* 2016;52(4):548-559.
18. -Stuiver MM, Tusscher MR, Agasi-Idenburg CS, Lucas C, Aaronson NK, Bossuyt PMM. Conservative interventions for preventing clinically detectable upper-limb lymphoedema in patients who are at risk of developing lymphoedema after breast cancer therapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;13(2):CD009765.
19. Keilani M, Hasenoehrl T, Neubauer M, Crevenna R. Resistance exercise and secondary lymphedema in breast cancer survivors - a systematic review. *Support Care Cancer.* 2016;24(4):1907-1916.
20. Hasenoehrl T, Keilani M, Palma S, Crevenna R. Resistance exercise and breast cancer related lymphedema - a systematic review update. *Disabil Rehabil.* 2019;42(1).
21. Hasenoehrl T, Palma S, Ramazanova D, Kölbl H, Dorner TE, Keilani M i sur. Resistance exercise and breast cancer-related lymphedema: a systematic review update and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2020;28:3593-3603.
22. Nelson N. Breast Cancer -Related Lymphedema and Resistance Exercise: A Systematic Review. *J Strength Cond Res.* 2016;30(9):2656-65.
23. Romesberg M, Tucker A, Kuzminski K, Tremback-Ball A. The Effects of Resistance Exercises on Secondary Lymphedema Due to Treatment of Breast Cancer: A Review of Current Literature. *J Womens Health.* 2017;41(2):91-99.
24. Wei CW, Wu YC, Chen PY, Chen PE, Chi CC, Tung TH. Effectiveness of Yoga Interventions in Breast Cancer-Related lymphedema: A systematic review. *Complement Ther Clin Pract.* 2019;36:49-55.
25. Loudon A, Barnett T, Piller N, Immink MA, Williams AD. Yoga management of breast cancer-related lymphoedema: a randomised controlled pilot-trial. *BMC Complement Altern. Med.* 2014;14:214.
26. Douglass J, Immink M, Piller N, Ullah S. Yoga for women with breast cancerrelated lymphoedema: a preliminary 6-month study. *J Lymphoedema.* 2012;7(2):30-38.
27. Lai YT, Hsieh CC, Huang LS, Liu WS, Lin SH, Wang LL i sur. The effects of upper limb exercise through yoga on limb swelling in Chinese breast cancer survivors - a pilot study. *Rehabil Nurs.* 2017;42(1):46-54.
28. Fisher MI, Donahoe-Fillmore B, Leach L, O'Malley C, Paeplow C, Prescott T i sur. Effects of yoga on arm volume among women with breast cancer related lymphedema: a pilot study, *J. Bodyw Mov Ther.* 2014;18(4):559-565.
29. Pinto-Carral A, Molina AJ, Pedro A, Ayán C. Pilates for women with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2018;41:130-140.
30. Sener HO, Malkoc M, Ergin G, Karadibak D, Yavuzsen T. Effects of Clinical Pilates Exercises on Patients Developing Lymphedema after Breast Cancer Treatment: A Randomized Clinical Trial. *J Breast Health.* 2017;13:16-22.
31. Stan DL, Rausch SM, Sundt K, Cheville AL, Youdas JW, Krause DA i sur. Pilates for Breast Cancer Survivors: Impact on Physical Parameters and Quality of Life After Mastectomy. *Clin J Oncol Nurs.* 2012;46:131-141.
32. Sanchez-Lastra MA, Torres J, Martinez-Lemos I, Ayan C. Nordic walking for women with breast cancer: A systematic review. *Eur J Cancer Care.* 2019;28(6):e13130.
33. Di Blasio A, Morano T, Bucci I, Di Santo S, D'Arielli A, Castro CG i sur. Physical exercises for breast cancer survivors: effects of 10 weeks of training on upper limb circumferences. *J Phys Ther Sci.* 2016;28(10), 2778-2784.

34. Di Blasio A, Morano T, Napolitano G, Bucci I, Di Santo S, Gallina S i sur. Nordic walking and the Isa method for breast cancer survivors: Effects on upper limb circumferences and total body extracellular water_a pilot study. *Breast Care.* 2016;11(6):428-431.
35. Jönsson C, Johansson K. The effects of pole walking on arm lymphedema and cardiovascular fitness in women treated for breast cancer: A pilot and feasibility study. *Physiother Theory Pract.* 2014;30(4):236-242.
36. Jönsson C, Johansson K. Pole walking for patients with breast cancer_related arm lymphedema. *Physiother Theory Pract.* 2009;25(3):165-173.
37. Malicka I, Stefańska M, Rudziak M, Jarmoluk P, Pawłowska K, Szczepańska Gieracha J i sur. The influence of Nordic walking exercise on upper extremity strength and the volume of lymphoedema in women following breast cancer treatment. *Isokinetics Exerc Sci.* 2011; 19(4), 295-304.
38. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvão DA, Pinto BM i sur. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(7): 1409-1426.

ULOGA FIZIKALNE MEDICINE I REHABILITACIJE U LIJEČENJU BOLESNIKA S POMPEOVOM BOLESTI

THE ROLE OF PHYSICAL MEDICINE AND REHABILITATION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH POMPE DISEASE

Tamara Vukić, Ivan Pećin

Tamara Vukić: Klinički zavod za rehabilitaciju i ortopedска pomagala Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

Ivan Pećin: Zavod za bolesti metabolizma, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

Adresa za dopisivanje: dr. sc. Tamara Vukić, dr. med., Klinički zavod za rehabilitaciju i ortopedска pomagala Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb,
Božidarevićeva 11, Zagreb, e-adresa: tvukic555@yahoo.com

SAŽETAK

Pompeova bolest ili glikogenoza tipa II nasljedni je autosomno recesivni metabolički poremećaj uzrokovani manjkom ili potpunim nedostatkom enzima kisele alfa-glukozidaze (GAA), čiji nedostatak dovodi do toksičnog nakupljanja glikogena u različitim tkivima i posljedičnih brojnih patoloških procesa. Postoje dva osnovna oblika bolesti: infantilni i kasni oblik bolesti, koji se razlikuju ovisno o dobi pojave prvih simptoma te o težini kliničke slike. Infantilni oblik je karakteriziran progresivnom hipertrofijom kardiomiopatijom, progresivnom slabošću muskulature te neizbjježnom smrću najčešće u prvoj godini života ako se pravodobno ne postavi dijagnoza i započne s liječenjem. Kasni oblik bolesti karakteriziran je progresivnom miopatijom skeletne muskulature, slabošću respiratorne muskulature, posebice ošita, te će većina bolesnika s ovim oblikom bolesti imati neki oblik respiratornih tegoba, a najteži oblici mogu dovesti do teške respiratorne insuficijencije. Progresijom bolesti bolesnici često razviju i promjene mišićno-koštanog sustava te se pojavljuju kontrakture zglobova, skolioza, osteoporiza i druge promjene te daljnja progresija bolesti u konačnici može dovesti do teškog invaliditeta. Bolest je često dugo neprepoznata, a dijagnoza se može postaviti jednostavnim testom analize aktivnosti GAA-a iz suhe kapi krvi. Enzimsko nadomjesno liječenje (ENL) je zlatni standard u liječenju Pompeove bolesti te se s liječenjem treba započeti prije nego nastanu irreverzibilne promjene na pojedinim organima. Studije su pokazale da provođenje rehabilitacijskog

liječenja kao suportivne terapije uz osnovno liječenje ENL doprinosi i većoj učinkovitosti samog ENL-a. Stoga je kod ovih bolesnika uz primjenu ENL-a nužno provoditi i odgovarajući program rehabilitacijskog liječenja s ciljem očuvanja i poboljšanja kliničkog i funkcionalnog statusa bolesnika. Respiratorna rehabilitacija te određeni modaliteti fizikalne terapije s posebnim naglaskom na kineziterapiju važan su faktor za što povoljniji ishod liječenja ovih bolesnika. Rehabilitacijsko liječenje u ovih bolesnika treba biti sveobuhvatno i prilagođeno specifičnim potrebama svakog bolesnika, za što je potrebno sudjelovanje cijelog multidisciplinarnog tima.

SUMMARY

Pompe disease or glycogen storage disease type II is an autosomal recessive metabolic disorder caused by a deficiency of the enzyme acid alpha-glucosidase (GAA). The deficiency of GAA leads to toxic accumulation of glycogen in various tissues and consequent numerous pathological processes. There are two basic forms of the disease: infantile and late-onset form, which differ depending on the severity of symptoms and on the age of onset of first symptoms. The infantile form is characterized by progressive hypertrophic cardiomyopathy, progressive muscle weakness with fatal course often in the first year of life, if untreated. Late-onset form is characterized by progressive myopathy of skeletal muscles and respiratory muscle weakness with most patients having some form of respiratory involvement, which can lead to severe respiratory failure. With disease progression patients often develop changes in the musculoskeletal system; joint contractures, scoliosis, osteoporosis etc., and further progression can eventually lead to severe disability. The disease is often unrecognized for a long time, and the diagnosis can be made by a simple assay GAA activity in dried blood spot. Enzyme replacement therapy (ERT) is the gold standard in the treatment of Pompe disease and should be started before irreversible organ damage. Studies have shown that the implementation of rehabilitation treatment in the management of these patients is a useful tool to strengthen the effects of ERT. Therefore, it is necessary to implement rehabilitation programs in the management of these patients in order to preserve and improve their clinical and functional status. Pulmonary rehabilitation and certain modalities of physical therapy with special emphasis on kinesitherapy are important factors in the management of patients with Pompe disease. Rehabilitation treatment in these patients should be comprehensive and individualized for the specific needs of each patient, which requires participation of the entire multidisciplinary team.

Ključne riječi: Pompeova bolest; glikogenoza tipa II; rehabilitacija; fizikalna terapija; enzimsko nadomjesno liječenje

Key words: Pompe disease; glycogen storage disease type II; rehabilitation; physiotherapy; enzyme replacement therapy

UVOD

Pompeova bolest ili glikogenoza tipa II nasljedni je autosomno recesivni metabolički poremećaj uzrokovani manjkom ili potpunim nedostatkom enzima kisele alfa-glukozidaze i ubraja se u bolesti lizosomskog nakupljanja^{1,2}. Nedostatak enzima kisele alfa-glukozidaze (GAA) dovodi do toksičnog nakupljanja glikogena u različitim tkivima, prvenstveno glatkim i poprečno-prugastim mišićima te u srčanom mišiću^{1,2}. Pompeovu bolest je 1932. godine prvi prikazao nizozemski patolog Joannes Cassianus Pompe, koji je u sedmomjesečnog djeteta s idiopatskom hipertrofičnom kardiomiopatijom opisao masivno vakuolarno odlaganje glikogena ne samo u srčanom mišiću već gotovo u svim ostalim tkivima³. Povezanost između patohistološkog nalaza i enzimskog deficit-a opisao je tridesetak godina kasnije belgijski bio-kemičar Henri-Géry Hers, koji je otkrio da enzym maltaza, jedna vrsta enzima alfa-glukozidaze, kojemu je uloga da katalizira hidrolizu glikogena u glukuzu, nedostaje u ovih bolesnika⁴.

Etiološki, Pompeova bolest je uzrokovana varijacijama na genu za GAA5. Klinički simptomi bolesti ovise o preostaloj aktivnosti enzima te se stoga mogu javiti u različitoj životnoj dobi i s različitom kliničkom slikom od blazih do težih oblika bolesti te stoga govorimo o različitom kliničkom spektru fenotipova ove bolesti⁶. Incidencija uvelike ovisi geografskom području i etničkoj pripadnosti, pa je tako incidencija znatno veća među Afroamerikancima (1 : 14 000)¹ nego na europskom kontinentu (1 : 40 000)⁷.

KLINIČKA SLIKA

Postoje dva osnovna oblika bolesti: infantilni (IOPD - od engl. *infantile onset Pompe disease*) i kasni oblik bolesti (LOPD - od engl. *late onset Pompe disease*), no ovisno o dobi pojave prvih simptoma i stupnju zahvaćenosti pojedinih organa razlikujemo i podtipove ova dva oblika bolesti. Tako infantilni oblik dijelimo na dva podtipa, klasični i neklasični infantilni oblik, a kasni oblik bolesti dijelimo na dva podtipa, juvenilni i adultni oblik, ovisno o dobi pojave prvih simptoma i težini kliničke slike⁸. Iako postoje nedosljednosti u terminologiji među brojnim autorima, u definiranju podtipova ove bolesti ipak je podjela na navedene podtipove najprihvaćenija⁸.

Infantilni oblik Pompeove bolesti razvija se u bolesnika s ostatnom aktivnošću GAA-a < 1 % i očituje se u novorođenačkoj ili ranoj dojeničkoj dobi. Prvi znakovi i simptomi bolesti često su nespecifični, najčešće su to poteškoće pri hranjenju, nedostatak spontanih pokreta te zaostajanje u motoričkom

razvoju. Dojenčad postupno razvije generaliziranu mišićnu hipotoniju, tzv. sindrom „mlojavog djeteta“ (engl. *floppy infant*), a mnogi razviju i umjerenu hepatomegaliju te makroglosiju⁹. Najznačajnije obilježje klasičnog oblika bolesti je brzo progresivna hipertrofična kardiomiopatija koja može dovesti do kongestivnog zatajenja srca^{1,4}. Ovaj oblik bolesti karakteriziran je težom kliničkom slikom i bržom progresijom simptoma^{1,4}. Progresivna hipertrofična kardiomiopatija i uznapredovala respiratorna insuficijencija, koja nastaje zbog slabosti respiratorne muskulature, mogu dovesti do smrti ako se pravodobno ne postavi dijagnoza i započne s odgovarajućim liječenjem^{1,4}. Kod neklašičnog infantilnog oblika bolesti simptomi se također javljaju u prvoj godini života, ali je bolest sporije progresivna, s manje izraženom kliničkom slikom kardiomiopatije¹⁰.

Kasni oblik Pompeove bolesti povezuje se s ostatnom aktivnošću GAA-a između 1 % i 30 % i s velikom varijabilnosti u kliničkoj prezentaciji simptoma⁶. Kasni oblik bolesti nastaje bilo kada iza prve godine života, a najčešće se prvi simptomi javе u mlađoj odrasloj dobi (29-33 godine života)¹¹.

Nerijetko se prve nespecifične tegobe javljaju već u djetinjstvu, no često im se ne pridaje velika pažnja i ostaju neprepoznate. Značajan broj bolesnika je već u djetinjstvu imao blaže poteškoće kojima nisu pridavali važnost (tromost, motorička nespretnost, nepodnošenje napora, otežano uspravljanje iz pognutog položaja)¹². Kasni oblik bolesti dijelimo na dva podtipa, juvenilni i adultni oblik bolesti, a klinička slika je obično teža, a bolest brže progresivna ako se prvi simptomi javе u mlađoj životnoj dobi^{6,8}. Tijek bolesti je sporije progresivan nego kod infantilnog oblika, a od simptoma se obično javlja progresivna miopatija, ponajprije proksimalnih mišića udova, mišića ramenog i zdjeličnog pojasa, mišića trupa te različit stupanj zahvaćenosti respiratornih mišića¹³. U rijetkim slučajevima je u kasnom obliku bolesti zahvaćen i srčani mišić¹³. Jedno od najznačajnijih obilježja ove bolesti je zahvaćenost respiratorne muskulature posebice ošita te će većina bolesnika s ovom bolesti imati neki oblik respiratornih tegoba, a najteži oblici mogu dovesti do teške respiratorne insuficijencije i u konačnici primjene mehaničke ventilacije¹⁴. Respiratorne komplikacije su glavni uzrok smrti u kasnom obliku bolesti¹⁴. Klinički simptomi se manifestiraju dispnjom, poteškoćama pri kašljivanju, zaduhom u naporu, pospanošću i glavoboljom zbog noćne hipoventilacije, kao i učestalim infekcijama respiratornog sustava¹⁴. Juvenilni oblik bolesti se javlja tijekom djetinjstva, pri čemu neki kao dobnu granicu za ovaj podtip uzimaju dob od 15 godina, a drugi dob od 18 godina⁶. Najčešće su prvi znakovi juvenilnog oblika bolesti zaostajanje u psihomotoričkom razvoju i pojaska mišićna slabost⁶. Nešto je drukčija raspodjela zahvaćenih mišićnih skupina miopatijom te su najčešće zahvaćeni fleksori vrata, abduktori ramena i ekstenzori kuka te je često prvi znak bolesti otežano podizanje glave iz ležećeg položaja zbog slabosti fleksora vrata⁶.

Progresijom bolesti bolesnici često razviju i promjene na mišićno-koštanom sustavu te se pojavljuju kontrakture zglobova, skolioza i osteoporozu, a posebice je to naznačeno kod bolesnika koji dospiju u invalidska kolica¹⁵. Uznapredovali simptomi ove bolesti u konačnici mogu dovesti do teškog invaliditeta i nemogućnosti kretanja¹⁵. Pompeova bolest zahvaća i druge organske sisteme, tako da s manje ili više izraženim simptomima mogu biti zahvaćeni srčano-krvotični sustav (aneurizma torakalne aorte, aneurizme intrakranijskih arterija, razni oblici aritmija srca), mokračni sustav (inkontinencija urina), probavni sustav (dismotilitet probavne cijevi, slabost analnog sfinktera), mogu se javiti strabizam, ptoza, oštećenje sluha i drugo^{6,16}.

POSTAVLJANJE DIJAGNOZE POMPEOVE BOLESTI

Posumnjati na ovu dijagnozu uz kliničku sliku možemo i iz abnormalnih nalaza nekih standardnih laboratorijskih i dijagnostičkih pretraga koje nas mogu navesti da se radi o ovoj dijagnozi i da uputimo bolesnika na detaljniju obradu. Od standardnih laboratorijskih testova najčešće nalazimo povišenu vrijednost kreatin kinaze (CK), koja je osjetljiv iako vrlo nespecifičan biljeg za Pompeovu bolest¹⁷. Serumski enzimi aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT) te laktat dehidrogenaza (LDH) također mogu biti povišenih vrijednosti¹⁸, no nisu specifični kao CK. Od drugih dijagnostičkih pretraga često nam elektromiografski nalaz miotonije ili pseudomitonije, koji je u odraslih bolesnika često prisutan samo u paravertebralnoj muskulaturi¹⁹, abnormalni nalazi pulmoloških pretraga, kardioloških pretraga (EKG, UZV srca) te radioloških pretraga (rtg srca i pluća), mogu pobuditi sumnju u ovu dijagnozu^{6,20,21}. No, najpouzdanim i primarnom metodom za detekciju Pompeove bolesti koristimo pretragu mjerjenja aktivnosti enzima GAA iz suhe kapi krvi^{8,20}. Ako se detektira nalaz snižene aktivnosti GAA-a u suhoj kapi krvi, dijagnozu Pompeove bolesti treba potvrditi ili mjerenjem aktivnosti enzima u drugoj vrsti uzorka, najčešće limfocitima periferne krvi, ili genskom analizom kojom se detektira postojanje mutacija specifičnih za Pompeovu bolest^{6,20}. Genska analiza je, uz enzimsku, zlatni standard u dijagnosticiranju Pompeove bolesti, a najčešće se radi sekvenciranje gena (metode sekvenciranja sljedeće generacije (NGS))^{6,22}.

LIJEČENJE POMPEOVE BOLESTI

Liječenje Pompeove bolesti provodimo specifičnim enzimskim nadomješnim liječenjem (ENL) i suportivnim oblicima terapije. Suportivno liječenje podrazumijeva liječenje kardioloških i pulmoloških komplikacija, prevenciju i liječenje osteoporoze, razne modalitete fizikalne terapije, preporuke za dobro izbalansiranu prehranu s malo masti, po potrebi i nutritivnu potporu da se izbjegne neishranjenost, a ovisno o kliničkoj slici koriste se i druge mjere i

terapijski postupci^{6,8,20}. Stoga se liječenje Pompeove bolesti može započeti samo u referentnom centru uz suradnju multidisciplinarnog tima²⁰. Za enzimsko nadomjesno liječenje (ENL) koristi se alglukozidaza alfa, dobivenom tehnikom rekombinantnog DNA (rhGAA)²³. Dugotrajna klinička ispitivanja i primjena ENL u kliničkoj praksi pokazala su da ENL dramatično mijenja prirodni tijek bolesti te se tako u djece s klasičnim infantilnim oblikom uz primjenu ENL postiglo dulje preživljenje, poboljšanje kardiomiopatije te odgađanje potrebe za mehaničkom ventilacijom, a u nekim ispitnikima i psihomotorički napredak²⁴. U bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti primjena ENL pokazala je dulje preživljenje, poboljšanje plućne funkcije te poboljšanje pokretljivosti bolesnika²⁵. Na osnovi svega navedenog jasno se razabire kako je ENL zlatni standard u liječenju Pompeove bolesti te kako s liječenjem treba započeti prije nego nastanu irreverzibilne promjene na pojedinim organima jer nastankom tih promjena značajno se umanjuje učinkovitost ENL²⁶.

REHABILITACIJSKO LIJEČENJE U BOLESNIKA S POMPEOVOM BOLESTI

Pompeova bolest je multiorganska bolest koja može zahvatiti više organskih sustava te se uz pogoršanje kliničke slike pogoršava i funkcionalni status bolesnika. Studije su pokazale da provođenje rehabilitacijskog liječenja kao suportivne terapije uz osnovno liječenje ENL doprinosi i većoj učinkovitosti samog ENL-a²⁷. Stoga je kod ovih bolesnika uz primjenu ENL-a nužno provoditi i odgovarajući program rehabilitacijskog liječenja^{8,27,28}. Ciljevi rehabilitacijskog liječenja su očuvanje i poboljšanje kliničkog i funkcionalnog statusa bolesnika, umanjivanje pojedinih simptoma bolesti te u konačnici poboljšanje kvalitete života i odgovarajuća psihosocijalna reintegracija bolesnika. U postupku rehabilitacijskog liječenja nužan je multidisciplinarni pristup, a ovisno o tome koji je organski sustav ili sustavi zahvaćeni koristimo razne modalitete rehabilitacije^{8,28}. To podrazumijeva fizikalnu terapiju, radnu terapiju, respiratornu terapiju, logopedsku terapiju, rane intervencije/edukativne/profesionalne rehabilitacije, primjenu odgovarajućih ortopedskih pomagala, adaptirane opreme i raznih tehničkih pomagala te, ukoliko je potrebno, i kirurško liječenje^{8,28}. Rehabilitacijsko liječenje u ovih bolesnika treba biti sveobuhvatno i prilagođeno specifičnim potrebama svakog bolesnika, za što je potrebno sudjelovanje cijelog multidisciplinarnog tima.

RESPIRATORNA REHABILITACIJA U BOLESNIKA S POMPEOVOM BOLESTI

Jedno od najznačajnijih obilježja ove bolesti je progresivna slabost respiratorne muskulature, posebice ošita, te će većina bolesnika s ovom bolesti imati neki oblik respiratornih tegoba, a najteži oblici mogu dovesti do teške

respiratorne insuficijencije i u konačnici primjene neinvazivnih ili invazivnih metoda mehaničke ventilacije¹⁴. Klinički simptomi se manifestiraju dispnejom, poteškoćama pri kašljanju, zaduhom u naporu, pospanošću i glavoboljom zbog noćne hipoventilacije, kao i učestalim infekcijama respiratornog sustava¹⁴. Budući da su respiratorne komplikacije vodeći uzrok smrti, važno je što prije započeti i kontinuirano provoditi terapijske mjere radi boljeg očuvanja plućne funkcije. To uključuje respiratornu fizikalnu terapiju, redovitu higijenu dišnih puteva, prevenciju infektivnih bolesti cijepljenjem, liječenje postojećih infekcija odgovarajućom medikamentoznom terapijom, primjenu kisika te ako je potrebno primjenu

neinvazivnih ili invazivnih metoda mehaničke ventilacije²⁹. Progresijom bolesti dolazi do sve veće slabosti respiratorne muskulature i s vremenom se značajno smanjuje vitalni respiratorni kapacitet pluća¹⁴. Slabljenjem paravertebralne muskulature kralježnice (specifično za ovu bolest)¹¹ uz slabljenje respiratorne muskulature te prsne i trbušne muskulature dolazi i do sve većih deformacija kralježnice koje također pridonose smanjenju vitalnog respiratornog kapaciteta pluća te se i na taj način povećava rizik razvoja plućnih komplikacija^{14,15}. Glavni cilj respiratorne rehabilitacije jest usporiti smanjenje vitalnog kapaciteta, a respiratornom fizikalnom terapijom pomažemo u održavanju pokretljivosti prsnog koša, jačanju respiratornih mišića, povećavamo dubinu disanja i pomažemo u lakšem odstranjivanju plućnog sekreta iz dišnih putova²⁹. Respiratorna fizikalna terapija obuhvaća vježbe mobilizacije prsnog koša koje imaju za cilj održati ili poboljšati pokretljivost zglobova između prsne kosti, kralježnice i rebara te kralježnice u svim smjerovima, poboljšati elastičnost prsnog koša te što duže održati ili poboljšati uspravno držanje bolesnika, vježbe disanja koje bolesnik može izvoditi samostalno ili uz pomočnika te uz otpor ili bez njega, zatim perkusija toraksa i položajna drenaža koji nam pomažu u izbacivanju plućnog sekreta²⁹.

Objavljene studije su pokazale važnost respiratorne fizikalne terapije u liječenju ove bolesti^{27,30,31}. U studiji Aslana i suradnika respiratorni trening u trajanju od 8 tjedana pokazao je značajno povećanje maksimalnog inspiratornog tlaka (MIT) ($p = 0,01$ vs. početne vrijednosti) u 8 bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti koji su primali ENL³⁰. Druga studija, gdje su bolesnici provodili odgovarajući respiratorni trening u trajanju od 24 mjeseca, također je pokazala značajno povećanje maksimalnog inspiratornog tlaka (MIT) ($p < 0,05$ nakon 3, 6, 9, 12 i 24 mjeseca vs. početne vrijednosti)³¹. U zaključku autori navode da je respiratorna fizikalna terapija potencijalni dodatni oblik terapije u liječenju respiratorne mišićne slabosti kod bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti^{30,31}.

S obzirom na to da se respiratorne tegobe razvijaju postepeno, potrebno je redovito provoditi preglede i kontrole specijalista pulmologa uz fizikalni

pregled i provođenje testova plućne funkcije da bi se odredio specifičan plan respiratorne terapije i prikladne tehnike respiratorne njegе individualizirane za svakog bolesnika. Respiratorne komplikacije su glavni uzrok smrti kod ovih bolesnika te je pravodobna dijagnoza i što ranije započinjanje sa svim dostupnim modalitetima liječenja u koje ubrajamo i respiratornu rehabilitaciju važna za što povoljni ishod liječenja.

KINEZITERAPIJA U BOLESNIKA S POMPEOVOM BOLESTI

U provođenju fizikalne terapije kod ovih bolesnika veliki naglasak je na provođenju kineziterapije kojom nastojimo djelovati na očuvanje mišićne funkcije, očuvanje pokretljivosti zglobova, tj. sprječavanje nastanka kontraktura, spriječiti druge sekundarne komplikacije na mišićno-koštanom sustavu te općenito utjecati na poboljšanje kvalitete života ovih bolesnika^{8,28}. Kineziterapija obuhvaća vježbe snage i izdržljivosti za skeletnu muskulaturu te vježbe za održavanje pokretljivosti zglobova s vježbama istezanja. Vježbe mogu biti aktivne (s otporom ili bez otpora), aktivno potpomognute i pasivne vježbe. Kineziterapija ne može samostalno usporiti razvoj mišićne slabosti, ali kao suportivna terapija uz odgovarajuće druge terapijske metode nastoji spriječiti napredak bolesti te spriječiti nastanak ozbiljnijih komplikacija na mišićno-koštanom sustavu. Rezultati rehabilitacijskog liječenja su bolji i dugotrajniji što je početna snaga mišića očuvanja, stoga je potrebno što ranije započeti s odgovarajućim programom fizikalne terapije³².

Sustavnim pregledom literature nema dovoljno adekvatnih studija koje bi potvrdile koji bi se kineziterapijski programi trebali koristiti u liječenju bolesnika s Pompeovom bolesti.

U studiji koja je trajala 12 tjedana koristila se kombinacija aerobnih vježbi, vježbi snage i izdržljivosti te stabilizacijskih vježbi za kralježnicu, pritom uzimajući u obzir moguće kontraindikacije i komplikacije kod ovih bolesnika³³. Svi bolesnici koji su sudjelovali u studiji primali su i ENL za vrijeme trajanja studije³³. Takav kineziterapijski trening pokazao se izvedivim i sigurnim te je pokazao poboljšanje snage i izdržljivosti pojedinih mišićnih skupina te poboljšanje u snazi muskulature kralježnice³³. Krishnani i suradnici preporučuju provođenje prvenstveno aerobnih vježbe te vježbi sa submaksimalnim otporom uz izbjegavanje vježbi i aktivnosti koje pretjerano stimuliraju oslabljene mišićne skupine izlažući ih ekscentričnim kontrakcijama^{8,28}. U provođenju kineziterapijskih postupaka kod ovih bolesnika bitno je doziranje u intenzitetu i trajanju kineziterapije budući da preveliko funkcionalno opterećenje mišića te veliki intenzitet u vježbanju koje provocira umor može dodatno oštetići distrofičnu muskulaturu, ali i utjecati na kardiorespiratorne tegobe kod ovih bolesnika^{8,28}.

Kod bolesnika koji više nisu sposobni provoditi aktivne vježbe, potrebno je redovito provoditi aktivno potpomognute i pasivne vježbe kojima se održava pokretljivost zglobova, usporava progresija kontrakturna te poboljšava cirkulacija^{34,35}. Prilikom provođenja fizikalne terapije također je potreban i poseban oprez radi učestale pojave osteoporoze kod ovih bolesnika te mogućih osteoporotičnih prijeloma koje su osim kod bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti dijagnosticirane čak i kod bolesnika s infantilnim oblikom bolesti^{36,37}.

PRIMJENA ORTOPEDSKIH I DRUGIH POMAGALA U BOLESNIKA S POMPEOVOM BOLESTI

Primjenom određenih ortopedskih i tehničkih pomagala kod ovih bolesnika možemo značajno poboljšati mobilnost bolesnika, utjecati na smanjivanje pojedinih simptoma, olakšati obavljanje aktivnosti svakodnevnog života te u konačnici poboljšati kvalitetu života ovih bolesnika. Primjenom pomagala za kretanje (štaka i hodalica) te odgovarajućom ortopedskom obućom ovim se bolesnicima omogućava veća mobilnost, poboljšava se narušena dinamika hoda, a kada je samostalan hod uz pomagalo ozbiljno narušen ili ako je došlo do potpune nepokretnosti bolesnika, primjenjuju se odgovarajuća invalidska kolica. Upotreba odgovarajućih invalidskih kolica nužna je i za sprječavanje ili minimaliziranje kontraktura i deformacija, posebice deformacija kralježnice⁸. Takva kolica trebaju bolesniku osigurati stabilno i simetrično pozicioniranje, sigurnu vožnju te omogućiti što veću funkcionalnost u obavljanju svih drugih aktivnosti svakodnevnog života²⁸. U odabiru i adaptaciji invalidskih kolica nužan je individualan i timski pristup, gdje se kroz timski rad liječnika specijalista, radnog terapeuta i ortopedskog tehničara bolesniku indiciraju odgovarajuća kolica.

Radi postizanja što veće neovisnosti ovih bolesnika u aktivnostima svakodnevног života te poboljšanja njihove kvalitete života nužna je i primjena adaptirane opreme te raznih tehničkih pomagala, npr. adaptiranog pribora za jelo, higijenu, adaptiranog kompjutera, određenih komunikacijskih pomagala itd²⁸. Nužno je prilagoditi bolesniku njegov stambeni i radni prostor, uklanjanjem arhitektonskih barijera te prilagodbom i potrebnim preinakama radi omogućavanja što veće funkcionalnosti i mobilnosti.

LIJEČENJE KONTRAKTURA I DEFORMITETA MIŠIĆNO-KOŠTANOG SUSTAVA U BOLESNIKA S POMPEOVOM BOLESTI

Za prevenciju te u liječenju manjih do umjerenih kontraktura i deformiteta u bolesnika s Pompeovom bolesti potrebno je slijediti smjernice za liječenje kontraktura i deformiteta u neuromuskularnim bolestima³⁸. To podrazumijeva

rehabilitacijsko liječenje odnosno primjenu kineziterapije, korištenje udlaga ili specifičnih ortoza, korekciju položaja, pružanje adekvatne potpore u svim položajima sjedeći i stojeći uz potporu prema potrebi te edukaciju bolesnika i njegove obitelji³⁸. Od kineziterapije provode se aktivne i pasivne vježbe istezanja te vježbe održavanje pokretljivosti zglobova, osim vježbi korisnim se pokazalo i hodanje te stajanje (samostalno ili u stalku za vertikalizaciju) po barem nekoliko sati dnevno³⁴. Od ortoza kod slabosti dorzalnih i plantarnih fleksora koristimo potkoljene ortoze za stabilizaciju gležnjeva i stopala (engl. Ankle Foot orthosis (AFO)), dok se kod slabosti koja osim slabosti stopala zahvaća i mišiće natkoljenica (ekstenzore kuka i koljena) koriste ortoze za stabilizaciju koljena, gležnjeva i stopala (engl. Knee Ankle Foot orthosis (KAFO)) te se koriste razne udlage za ručni zglob/prste kako bi se sprječile fleksijske kontrakture u ručnom zglobu ili pojedinim prstima šake^{8,39}.

Radi postojanja uznapredovalih kontraktura pojedinih zglobova, izraženih deformiteta na kralježnici, kao što je skolioza, koje mogu značajno utjecati na pogoršanje respiratorne funkcije u ovih bolesnika, nekada je potrebno konzultirati i ortopede, kirurge radi mogućih korektivnih operativnih zahvata. No, bitno je naglasiti da su operativni zahvati u ovih bolesnika uvijek rizični prvenstveno zbog brojnih kardioloških i respiratornih komplikacija koje prate ovu bolest te konačnu odluku o operativnom zahvatu treba donijeti timski uz dogovor svih specijalista koji liječe ove bolesnike te privolu anestezijologa⁸.

Općenito sve postupke rehabilitacijskog liječenja uključujući kineziterapiju, primjenu odgovarajućih ortoza, pozicioniranje, dugotrajno stajanje (samostalno ili u stalku za vertikalizaciju) i druge postupke specijalist fizijatar treba koordinirati u dogовору s drugim nadležnim specijalistima radi mogućih kontraindikacija, posebice kardioloških i pulmoloških.

VAŽNOST NOVIH ZNANSTVENIH STUDIJA

Sustavnim pregledom literature vidljivo je da nema dovoljno metodoloških studija za potvrdu učinkovitosti pojedinih rehabilitacijskih programa u liječenju ovih bolesnika. Sve navedene studije su studije s malim uzorkom bolesnika i jednom kohortnom skupinom, nijedna navedena studija nije koristila kontrolnu kohortnu skupinu ili randomizirano kliničko istraživanje. To zasigurno predstavlja značajno ograničenje svih navedenih studija te je potrebno provesti buduće studije s većim uzorkom bolesnika te randomizirana klinička istraživanja za utvrđivanje te potvrdu učinkovitosti odgovarajućih rehabilitacijskih programa u liječenju bolesnika s Pompeovom bolesti.

ZAKLJUČAK

Pompeova bolest ili glikogenoza tipa II nasljedni je autosomno recesivni metabolički poremećaj uzrokovani manjkom ili potpunim nedostatkom enzima kisele alfa-glukozidaze. Bolest je često dugo vremena neprepoznata, a dijagnoza se može postaviti jednostavnim testom analize aktivnosti GAA-a iz suhe kapi krvi. Zlatni standard u liječenju Pompeove bolesti je ENL, a uz njega i druge

modalitete liječenja nužno je provoditi i odgovarajući program rehabilitacijskog liječenja s ciljem očuvanja i poboljšanja kliničkog i funkcionalnog statusa bolesnika. To podrazumijeva korištenje odgovarajućih programa fizikalne terapije, radne terapije, respiratorne terapije, logopedske terapije, rane intervencije/ekspresivne/profesionalne rehabilitacije, primjenu odgovarajućih ortopedskih i drugih pomagala te kirurško liječenje. Respiratorna rehabilitacija te određeni modaliteti fizikalne terapije s posebnim naglaskom na kineziterapiju važan su faktor za što povoljniji ishod liječenja ovih bolesnika. Rehabilitacijsko liječenje u ovih bolesnika treba biti sveobuhvatno i prilagođeno specifičnim potrebama svakog bolesnika, za što je potrebno sudjelovanje cijelog multidisciplinarnog tima.

Specijalist fizijatar će u pojedinim situacijama možda biti prvi liječnik kojem će se ovi bolesnici javiti na pregled s obzirom na poteškoće mišićno-koštano-gustava. Stoga može posumnjati na ovu bolest, poslati bolesnika na odgovarajuće testiranje te ga uputiti odgovarajućem specijalistu koji se bavi rijetkim metaboličkim bolestima. Pravodobno postavljanje dijagnoze ove bolesti te pravodobno započinjanje s terapijom ključni su za što povoljniji ishod liječenja.

Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

LITERATURA

1. Hirschhorn R, Reuser AJJ. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Beaudet A, Scriver C, Sly W et al. eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: McGraw Hill, 2001:3389-420.
2. Kishnani PS, Howell RR. Pompe disease in infants and children. J Pediatr 2004; 144:S35-43.
3. Lim JA, Li L, Raben N. Pompe disease: from pathophysiology to therapy and back again. Front Aging Neurosci. 2014;6:177.
4. Hers HG. alpha-Glucosidase deficiency in generalized glycogenstorage disease (Pompe's disease). Biochem J. 1963;86:11-16
5. Fukuhara Y, Fuji N, Yamazaki N, Hirakiyama A, Kamioka T, Seo JH, et al. A molecular analysis of the GAA gene and clinical spectrum in 38 patients with Pompe disease in Japan. Mol Genet Metab Rep. 2018;14:3-9.
6. Petković Ramadža D. Pompeova bolest - progresivna multiorganska bolest: dijagnostički i terapijski izazovi. Paediatr Croat. 2020;64:253-9

7. Ausems MG, Verbiest J, Hermans MP, Kroos MA, Beemer FA, Wokke JH, et al. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *Eur J Hum Genet* 1999;7:713-6.
8. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2006;8(5):267-88
9. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D; Infantile-Onset Pompe Disease Natural History Study Group. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr*. 2006;148:671-6.
10. Slonim AE, Bulone L, Ritz S, Goldberg T, Chen A, Martiniuk F. Identification of two subtypes of infantile acid maltase deficiency. *J Pediatr*. 2000;137:283-5.
11. Van der Beek NA, de Vries JM, Hagemans ML, Hop WC, Kroos MA, Wokke JH, et al. Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:88
12. Hagemans ML, Winkel LP, Van Doorn PA, Hop WJ, Loonen MC, Reuser AJ, et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain*. 2005;128:671-7
13. Wokke JH, Escolar DM, Pestronk A, Jaffe KM, Carter GT, van den Berg LH, et al. Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study. *Muscle Nerve*. 2008;38:1236-45
14. van der Beek NA, Hagemans ML, Reuser AJ, Hop WC, Van der Ploeg AT, Van Doorn PA, et al. Rate of disease progression during long-term follow-up of patients with late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2009;19:113-7.
15. Hagemans ML, Winkel LP, Hop WC, Reuser AJ, Van Doorn PA, Van der Ploeg AT. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology*. 2005;64:2139-41.
16. Chan J, Desai AK, Kazi ZB, Corey K, Austin S, Hobson-Webb LD, et al. The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *Mol Genet Metab*. 2017;120:163-72.
17. Ausems MG, Lochman P, van Diggelen OP, Ploos van Amstel HK, Reuser AJ, Wokke JH. A diagnostic protocol for adult-onset glycogen storage disease type II. *Neurology* 1999;52:851-3.
18. Di Fiore MT, Manfredi R, Marri L, Zucchini A, Azzaroli L, Manfredi G. Elevation of transaminases as an early sign of late-onset glycogenosis type II. *Eur J Pediatr* 1993;152:784.
19. Hobson-Webb LD, Dearmey S, Kishnani PS. The clinical and electrodiagnostic characteristics of Pompe disease with post-enzyme replacement therapy findings. *Clin Neurophysiol*. 2011;122:2312-7.
20. Pećin I, Muačević- Katanec D, Šimić I, Fumić K, Potočki K, Šućur N, i sur. Pompeova bolest - smjernice za dijagnozu i liječenje odraslih bolesnika. *Liječ Vjesn* 2015;137:216-18
21. Ward NS, Hill NS. Pulmonary function testing in neuromuscular disease. *Clin Chest Med* 2001;22:769-81.
22. Savarese M, Torella A, Musumeci O, Angelini C, Astrea G, Bello L, et al. Targeted gene panel screening is an effective tool to identify undiagnosed late onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord*. 2018;28:586-91.
23. Fukuda T, Ahearn M, Roberts A, Mattaliano RJ, Zaal K, Ralston E, et al. Autophagy and mistargeting of therapeutic enzyme in skeletal muscle in Pompe disease. *Mol Ther*. 2006;14:831-9.
24. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med*. 2009;11:210-19
25. Schoser B, Stewart A, Kanters S, Hamed A, Jansen J, Chan K, et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2017;264:621-30.

26. Merk T, Wibmer T, Schumann C, Kruger S. Glycogen storage disease type II (Pompe disease) - influence of enzyme replacement therapy in adults. *Eur J Neurol* 2009;16:274-7.
27. Corrado B, Ciardi G, Iammarrone CS. Rehabilitation management of Pompe disease, from childhood through adulthood: A systematic review of the literature. *Neurol Int*. 2019;11(2):7983.
28. Case LE, Kishnani PS. Physical therapy management of Pompe disease. *Genet Med*. 2006;8(5):318-27
29. Iolascon G, Vitacca M, Carraro E, Chisari C, Fiore P, Messina S, et al. The role of rehabilitation in the management of late-onset Pompe disease: a narrative review of the level of evidence. *Acta Myol*. 2018;37(4):241-51.
30. Aslan GK, Huseyinsinoglu BE, Oflazer P, Gurses N, Kiyan E. Inspiratory muscle training in late-onset Pompe disease: the effects on pulmonary function tests, quality of life, and sleep quality. *Lung* 2016;194:555-61.
31. Jevnikar M, Kodric M, Cantarutti F, Cifaldi R, Longo C, Della Porta R, et al. Respiratory muscle training with enzyme replacement therapy improves muscle strength in late-onset Pompe disease. *Mol Genet Metab Rep* 2015;5:67-71.
32. Vignos PJ, Watkins MP. The effect of exercise in muscular dystrophy. *JAMA* 1996; 197:843.
33. van den Berg LE, Favejee MM, Wens SC, Kruijshaar ME, Praet SF, Reuser AJ, et al. Safety and efficacy of exercise training in adults with Pompe disease: evaluation of endurance, muscle strength and core stability before and after a 12 week training program. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:87.
34. Fowler WM. Consensus Conference Summary. Role of Physical Activity and Exercise Training in Neuromuscular Diseases. *Am J Med Rehabil*. 2002;81:187-195.
35. Kilmer DD. Response to Resistive Strengthening Exercise Training in Humans with Neuromuscular Diseases. *Am J Med Rehabil*. 2002;81:121-6.
36. Case LE, Hanna R, Frush DP, Krishnamurthy V, DeArmey S, Mackey J, et al. Fractures in children with Pompe disease: a potential long-term complication. *Pediatr Radiol*. 2007;37(5):437-45.
37. Oktenli C. Renal magnesium wasting, hypomagnesemic hypocalcemia, hypocalciuria and osteopenia in a patient with glycogenosis type II. *Am J Nephrol* 2000; 20:412-17.
38. McDonald CM. Limb contractures in progressive neuromuscular disease and the role of stretching, orthotics, and surgery. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1998;9:187- 211.
39. Henesey WJ, Johnson EW. Lower Limb Orthosis U: Braddom RL, Physical Medicine and Rehabilitation. Sec.edition. Philadelphia. WB.Saunders Company, 2000:326-52.

PRIJEDLOG ZA DOPUNU POSTOJEĆIH SMJERNICA LIJEČENJA UTEMELJEN NA NOVIM SPOZNAJAMA O UČINKOVITIJIM MOGUĆNOSTIMA LIJEČENJA OSTEOARTRITISA

A PROPOSAL FOR ADDING THE EXISTING TREATMENT
GUIDELINES BASED ON NEW KNOWLEDGE ABOUT MORE
EFFECTIVE TREATMENT OPTIONS FOR OSTEOARTHRITIS

Tonko Vlak¹, Dubravka Bobek²,
Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić³, Jasminka Ahić⁴

¹ Prof. dr. sc. Tonko Vlak, dr. med. KBC Split, Split

² Doc. dr. sc. Dubravka Bobek, dr. med. KB Dubrava, Zagreb

³ Prof. dr. sc. Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić, dr. med., KBC Rijeka, Rijeka

⁴ Prof. dr. sc. Jasminka Ahić, dr. med. KBC Osijek, Osijek

SAŽETAK

Medicina utemeljena na dokazima (EBM) jedan je od najčešće korištenih načina putem kojeg se mijenjaju postojeće smjernice za liječenje pojedinih bolesti ili stanja. Nove spoznaje, nova kritička razmatranja brojnih publikacija, govore u prilog novim promišljanjima i dokazima o korištenju pojedinih lijekova za liječenje dobro definiranih bolesti. Tako su nove spoznaje o učinkovitosti i terapijskim mogućnostima kristaliničnog glukozamin sulfata u liječenju osteoartritisa (OA) postale razlog za moguću nadopunu postojećih smjernica liječenja OA, onih Hrvatskog reumatološkog društva iz 2011. g. i Hrvatskog društva za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu Hrvatskog liječničkog zborna iz 2016. g.

SUMMARY

Evidence-based medicine (EBM) is one of the most commonly used ways to change existing guidelines for the treatment of certain diseases or conditions. New insights, new critical considerations of numerous publications, supporting new reflections and evidence on the use of certain drugs for the treatment of well-defined diseases. Thus, new knowledge about the effectiveness and therapeutic possibilities of crystalline glucosamine sulphate in the treatment

of osteoarthritis (OA) became the reason for a possible supplement to the existing guidelines for the treatment of OA, those of the Croatian Society of Rheumatology from 2011. and the Croatian Society for Physical and Rehabilitation Medicine of the Croatian Medical Association from 2016.

Osteoartritis (OA) najčešći je tip bolesti zglobova, koja je po svojem trajanju kronična, a po svom tijeku progresivnog i destruktivnog karaktera. Može zahvatiti gotovo svaki zglob, ali najčešće zahvaća „male zglobove“ šake te „velike“ nosive zglobove: kukove i koljena. Iako se tradicionalno smatrao prvenstveno bolešću hrskavice, uzrokovanim preopterećenjem ili prekomjernom uporabom, početkom osamdesetih godina histopatološkom analizom dokazana je prisutnost upalnog procesa sinovijalne ovojnica OA promijenjenog zglobova (sinovitis)(1). To su potvrđile i slikovne dijagnostičke metode, prije svih magnetska rezonancija. Gubitak integriteta hijaline zglobne hrskavice i sinovitis glavne su patološke promjene u OA, koje uzrokuju simptome i glavna obilježja bolesti, kao što je bol i disfunkcija zglobova, ometajući svakodnevne aktivnosti i radnu sposobnost bolesnika (1). Dugoročne posljedice mogu uključivati trajno i značajno smanjenje tjelesne aktivnosti, san ometan bolovima, umor, depresiju i opću onesposobljenost, što u konačnici značajno narušava kvalitetu života.

Procjenjuje se da 240 milijuna ljudi širom svijeta boluje od OA, koji se razvija postepeno tijekom 10-15 godina, a vodeći simptomi bolesti se javljaju u dobi od 55 godina, što znači da bolesnici sa simptomima OA žive više od 20 godina.

A smanjuje mobilnost, narušava kvalitetu života i produktivnost te povećava korištenje zdravstvenih i socijalnih usluga. Sveukupno, OA predstavlja veliko i vrlo značajno individualno i društveno opterećenje s brojnim zdravstvenim i socijalnim implikacijama. Štoviše, zbog starenja stanovništva, zajedno sa sjedilačkim načinom života mlađih dobnih skupina i smanjenom razinom tjelesne aktivnosti, koje potiču trenutnu pandemiju pretilosti, očekuje se da će broj oboljelih od OA i dalje rasti (1).

Usprkos činjenici da je socio-ekonomski utjecaj OA jasan, postojeće terapijske mogućnosti vrlo su ograničene, a modaliteti liječenja, koji su nam na raspolaganju, za većinu bolesnika su tek umjereno učinkoviti. Zbog svega navedenog kontinuirano se ulažu ogromni napor u razvoj učinkovitijih tretmana i lijekova, koji bi potencijalno usporili progresiju bolesti.

Tretmani OA, lijekovima koji modificiraju bolest, prema definiciji, pozitivno utječu na strukturni i simptomatski tijek bolesti. Za niz potencijalnih lijekova, koji modificiraju bolest (engl. DMARDs - Disease Modifying Antirheumatic Drugs) kod upalnih reumatskih bolesti sugeriralo se da su učinkoviti u pretkliničkim i ranim kliničkim ispitivanjima i za liječenje OA, ali u kliničkim ispitivanjima faze

3 nisu uspjeli postići očekivane strukturne i kliničke ishode. Pretpostavljeno je da su u osnovi ovog razočaravajućeg ishoda brojni čimbenici. Jedan od njih moguća je heterogenost bolesti, koja se sastoji od različitih podtipova ili fenotipova (2).

Tijekom 2016. godine Međunarodno društvo za istraživanje osteoartritisa (engl. Osteoarthritis Research Society International, OARSI) priložilo je „white paper“ Agenciji za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration, FDA), kako bi se usmjerila pažnja na značaj OA te naglasila potreba za novim istraživanjima u svrhu ranog dijagnosticiranja i liječenja ove bolesti (3). Europsko društvo za kliničke i ekonomski aspekte osteoporoze i osteoartritisa (engl. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO) 2016. godine prikazalo je europske preporuke i smjernice za liječenje OA u formi jednostavno primjenjivog algoritma (3). Prikazani su farmakološki i nefarmakološki modaliteti liječenja u 3 stupnja, uz naglasak na važnost primjene „sržnih mjera“, koje uključuju edukaciju bolesnika, smanjenje prekomjerne tjelesne mase i redovito vježbanje. Prema navedenom algoritmu prvi stupanj liječenja OA uključuje i kontinuiranu primjenu simptomatskih sporodjelujućih lijekova (engl. Symptomatic Slow-Acting Drugs, SYSADOA), primjerice glukozaminsulfata, te povremenu primjenu paracetamola kao „rescue“ lijeka. Iako na hrvatskom tržištu postoje brojni pripravci, koji sadrže glukozaminsulfat, jedino je patentirana kristalna formulacija, tzv. kristalinični glukozaminsulfat (pCGS) registriran kao lijek s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem. Mechanizam djelovanja zasniva se na smanjenju proizvodnje prostaglandina, time što pCGS inhibira proinflamatorne i degenerativne učinke IL 1, koji dalje djeluje kao okidač (trigerira) otpuštanje COX 2, iNOS, IL 6 i TNF. To se postiže inhibiranjem puteva aktivacije nuklearnog faktora kappa β (NF- $\kappa\beta$), čime se inhibira intracelularna signalizacija citokina u hondroцитima i stanicama sinovije, blokirajući inducirano gensku ekspresiju upalnih i degradirajućih markera i utječe na puteve aktivacije proupalnih citokina. Naime, NF- $\kappa\beta$ (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) je proteinski kompleks, koji kontrolira transkripciju DNA, produkciju citokina i opstanak stanice (1). Navedeni učinci su mogući samo u slučaju ovog lijeka, jer pCGS doseže dovoljnu koncentraciju u plazmi od oko 10 μM (1 $\mu\text{M}=180 \text{ ng/ml}$). Naime, samo kristalizirani glukozaminsulfat (pCGS) u dozi od 1500 mg jednom na dan postiže koncentracije u plazmi, koje su u korelaciji s klinički učinkovitim koncentracijama od oko 10 μM , za razliku od ostalih oblika glukozaminsulfata (npr. hidroklorida) (4). Pri tome su kvalitetne kliničke studije pokazale da samo kristalinični glukozaminsulfat ima veličinu učinka (engl. effect size) na bol veću od paracetamola i jednaku nesteroidnim antireumaticima (NSAR) te se zbog toga smatra jedinim glukozaminom, koji treba propisati u prvoj liniji liječenja

OA (4,5,6). Time se posredno postiže još jedan dobar učinak, usmjeren na manji broj gastrointestinalih nuspojava NSAR te nepostojanje potrebe za istovremenim korištenjem inhibitora protonske pumpe (IPP) ili sličnih lijekova, a i sveukupno liječenje manje košta (7).

Rezultati pojedinih istraživanja naglašavaju da, uz učinak na bol, kristalični glukozaminsulfat odgađa progresiju bolesti u praćenom periodu od 3 godine liječenja (4,5,6). Kod rečenih istraživanja stoji i preporuka primjene tek topičkih NSAR lijekova, radi dodatne analgezije, posebice zbog njihovog dobrog sigurnosnog profila (7). To je potvrdio i pregled iz Cochraneove knjižnice, gdje je pregledavana stručna literatura, koja govori o korištenju raznih oblika glukozamina u terapiji OA, analizirajući 25 studija, u kojima je korišten glukozamin u liječenju OA te je njome bilo obuhvaćeno 4963 bolesnika s OA. Zbirni rezultati svih studija u kojima je korišten glukozamin (non-Rotta preparat) nisu uspjeli dokazati nikakvu učinkovitost u liječenju boli ili poboljšanju funkcije zgloba. Studije u kojima je korišten samo pCGS (Rotta-preparat - Arthryl®) pokazale su superiornost u odnosu na placebo u smislu smanjenja boli i poboljšanja funkcije OA zahvaćenog zgloba (8).

U slučajevima kada bolesnici s OA, koji imaju perzistirajuće bolove unatoč primjeni SYSADDA i/ili paracetamola, nužno je započeti liječenje sistemskom primjenom NSAR lijekova, birajući selektivne ili neselektivne oblike NSAR lijekova u skladu s komorbiditetima i preferencijama bolesnika (8).

Sljedeći, treći korak, je intraartikularna primjena glukokortikoida ili visko-suplemenata, kada prethodna terapija nije polučila zadovoljavajući učinak (9).

Za bolesnike koji nemaju zadovoljavajući učinak niti na prethodno preporučeno liječenje, sljedeća preporuka se odnosi na primjenu slabih ili jakih opioidnih analgetika te duloksetina, te, na koncu, kirurško liječenje (9).

Preporuke multimodalnog liječenja sastavni su dio svih smjernica za liječenje OA, kako nacionalnih (pa i naših, ranije spomenutih iz 2011. i 2016. godine) tako i međunarodne skupine ESCEO. One se zasnivaju na dokazima i prikazane su po principu prioritizacije. Međunarodna radna grupa ESCEO okupila je 2018. godine 18 stručnjaka iz raznih područja (reumatolozi, fizijatri, klinički epidemiolozi, endokrinolozi, farmakolozi, ortopedi, specijalisti gerijatrije, javnog zdravstva i zdravstvene ekonomije, znanstvenici i predstavnici bolesnika) te ažurirala algoritam liječenja prema novim saznanjima o učinkovitosti i sigurnosti, koristeći proces procjene GRADE (engl. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (9). Iz navedenog je proizašla snažna preporuka upotrebe pCGS u 1. koraku liječenja OA, kao temeljno liječenje OA, a kondroitinsulfata (CS) kao moguće alternative te slaba preporuka za korištenje ostalih SYSADDA (ASU, diacerin) (9). Takoder je dana snažna preporuka za korištenje topičkih NSAR te oralnih nesteroidnih

antireumatika (NSAR) u bolesnika s umjerenom do jakom boli naglašavajući primjenu najniže učinkovite doze, kako bi se izbjegle moguće nuspojave (kardiovaskularne, gastrointestinalne, renalne) (9). Dokazana učinkovitost i dobra podnošljivost ovog lijeka (pCGS) ga postavlja u bolju poziciju nego ranije i dodatno naglašava naprijed spomenute preporuke (10).

Zaključno, OA se tradicionalno opisuje kao jednostavna bolest starije životne dobi, pohabane hrskavice, koja se u uznapredovaloj fazi liječi artroplastikom. Mnogi bolesnici toleriraju bol, jer se smatra da su bol i onesposobljenost neizbjegljive posljedice starenja te često zajedno sa zdravstvenim djelatnicima pasivno čekaju konačnu ireverzibilnu fazu OA, koja zahtijeva zamjenu zglobova. Međutim, ozljede zglobova, pretilost i oslabljena funkcija mišića, čimbenici su rizika, koji podliježu primarnim i sekundarnim strategijama prevencije OA, koje su definirane nacionalnim i međunarodnim smjernicama utemeljenim na dokazima. One, pak, su podložne promjenama utemeljenim na EBM-u, tako da ih je potrebno s vremena na vrijeme dopunjavati i mijenjati, poštujući nove etablirane dokaze.

Činjenica da je danas moguće primijeniti lijekove prikladne za ranu fazu OA, kao što je kristalični glukozaminsulfat (pCGS). Za njega imamo dokaze temeljem EBM-a, koji potvrđuju da ublažava simptome blagog do umjerenog OA koljena u odraslih, posebice akutnih bolova, dobro se podnosi i ima pozitivan učinak na metabolizam hrskavice, kroz duži period kontinuiranog korištenja.

To nam daje za pravo da i naše nacionalne smjernice obnovimo, jer OA treba pristupiti kao i drugim kroničnim bolestima, za koje su prihvaćeni modeli prevencije i ranog liječenja utemeljeni na dokazima.

Literatura

1. Altman RD. Glucosamine therapy for knee osteoarthritis: pharmacokinetic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2009 Jul;2(4):359-71.
2. Knoop J, van der Leeden M, Thorstensson CA, Roorda LD, Lems WF, Knol DL, et al. Identification of phenotypes with different clinical outcomes in knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63(11):1535-42.
3. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, Maheu E, Rannou F, Branco J, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Feb;45(4 Suppl): S3-11.
4. Kucharz EJ, Kovalenko V, Szántó S, Bruyère O, Cooper C, Reginster JY. A review of glucosamine for knee osteoarthritis: why patented crystalline glucosamine sulfate should be differentiated from other glucosamines to maximize clinical outcomes. *Curr Med Res Opin.* 2016 Jun;32(6):997-1004.
5. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyère O, Giacovelli G, Henrotin Y, Dacre JE, Gossett C. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet.* 2001 Jan 27;357(9252):251-6.

6. Pavelká K, Gatterová J, Olejarová M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med.* 2002 Oct 14;162(18):2113-23.
7. Rovati LC, Girolami F, D'Amato M, Giacovelli G. Effects of glucosamine sulfate on the use of rescue non-steroidal anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis: Results from the Pharmaco-Epidemiology of GonArthroSis (PEGASus) study. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Feb;45(4 Suppl): S34-41.
8. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;2005(2):CD002946. doi: 10.1002/14651858.CD002946.pub2. PMID: 15846645; PMCID: PMC8459392.
9. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Dec;49(3):337-350.
10. Bruyère O, Altman RD, Reginster JY. Efficacy and safety of glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Feb;45(4 Suppl): S12-7.

PRVA HRVATSKA ŠKOLA LIMFEDEMA - HRVATSKI NACIONALNI LIMFEDEM OKVIR - LIMFA I JA

Sveučilište u Splitu bilo je domaćin 1. hrvatske škole limfedema s međunarodnim sudjelovanjem koja je održana 16. – 17. rujna 2022. s ciljem poboljšanja kvalitete zdravstvene skrbi osoba s limfedemom kroz provođenje edukacije utemeljene na dokazima namijenjene svim zdravstvenim djelatnicima te pacijentima i njihovim obiteljima.

Škola je osnovana i održana u organizaciji Hrvatskog nacionalnog limfedem okvira - Limfa i ja i Sveučilišnog odjela zdravstvenih studija Sveučilišta u Splitu, pod pokroviteljstvom Hrvatskog društva za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu i udruge LIHDA.

U ovom trenutku nemamo podatke o stvarnom broju oboljelih od limfedema u Hrvatskoj. Međutim, kako limfedem u Hrvatskoj najčešće nastaje kao posljedica liječenja karcinoma dojke, a u Hrvatskoj je karcinom dojke najčešći karcinom kod žena, za očekivati je porast broja oboljelih od limfedema koji će trebati našu profesionalnu i ljudsku pomoć.

Na organizaciju Škole, koja je prva ovakvog tipa u Hrvatskoj i regiji, bili smo potaknuti upravo povećanjem broja osoba s limfedemom kojima je potrebna adekvatna znanstvena skrb, kao i činjenicom da u Hrvatskoj trenutno ne postoji liječnička specijalnost koja se bavi problemom limfedema.





Edukacije zdravstvenog osoblja koje se bavi terapijom limfedema neujednačene su i nedostatne. Također, u Hrvatskoj ne postoje smjernice za terapiju limfedema, što sve zajedno dovodi do kasnog prepoznavanja bolesti i kasnog početka liječenja, a samim tim do smanjenja kvalitete života te uključenosti u svakodnevne društvene i profesionalne aktivnosti osoba koje žive s limfedemom.

Sudjelovanjem brojnih međunarodnih stručnjaka koji se dugi niz godina uspješno bave problemom limfedema u Engleskoj, Škotskoj, Sloveniji te u Hrvatskoj, kao i raznolikošću tema predavanja i radionica, za više od 200 sudionika različitih usmjerenja, osigurana je visokokvalitetna edukacija iz područja procjene i dijagnostike limfedema, kao i kompresivne terapije, njegе kože, pravilne prehrane i terapijskog vježbanja.

Osnivačica i voditeljica dobrotvorne organizacije LIHDA Tamara Košević iz bolnice Princess Grace u Londonu imala je hrabrosti zajedno s nama započeti izazov na izgradnji edukativne platforme za terapiju limfedema u Hrvatskoj i time ostvariti svoj davni san.

Sudjelovanjem kolegice Tanje Planinšek Ručigaj, dermatovenerologinje i subspecijalistkinje limfologije, voditeljice Klinike za dermatovenerologiju Sveučilišnog kliničkog centra u Ljubljani te predsjednice Udruženja za kronične rane u Sloveniji, nastavljena je dugogodišnja suradnja na području unapređenja kompresivne terapije limfedema i zbrinjavanja kroničnih rana.



Sudjelovanjem pakl članica Britanskog limfološkog društva: Margaret Sneddon - predsjednica, Rhian Noble-Jones - predsjednica znanstvenog odbora i Yolande Borthwick - predsjednica Casley Smith Lymphoedema Education UK, utemeljena je suradnja između Sveučilišta u Glasgowu i Splitu na polju edukacije iz područja terapije limfedema po Casley Smith metodi.

Sudionici škole imali su priliku sudjelovati u brojnim radionicama o samozbrinjavanju po Casley Smith metodi, zbrinjavanju genitalnog limfedema i kroničnih rana, kompresivnoj terapiji limfedema i terapijskim vježbama, za koje se tražilo mjesto više.

Hrvatski nacionalni limfedem okvir - Limfa i ja, udruga koja je osnovana u svibnju 2022. kao podružnica

Internacionalnog limfedem okvira (ILF), zajedno sa Sveučilišnim odjelom zdravstvenih studija Sveučilišta u Splitu te Hrvatskim društvom za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu kroz nove projekte radit će na podizanju svijesti o problemu limfedema, unaprjeđivanju znanja o limfedemu sudjelujući u znanstvenim projektima, širenju znanja izradom publikacija za pacijente i zdravstvene djelatnike, organizacijom različitih simpozija, seminara radio-nica i tečajeva o limfedemu, promoviranjem kliničke prakse utemeljene na dokazima te zagovaranjem bolje dostupnosti zdravstvene skrbi za oboljele od limfedema.

Predsjednica udruge Hrvatski nacionalni
limfedem okvir - Limfa i ja
doc. dr. sc. Ana Poljičanin, dr. med.

SIMPOZIJ POVODOM SVJETSKOG DANA KRALJEŽNICE

PRIJEDLOG SMJERNICA ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE KRIŽOBOLJE

POKROVITELJ:

Razred za medicinske znanosti
Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti

ORGANIZATORI:

Hrvatsko vertebrološko društvo HLZ-a u suradnji s
Klinikom za reumatologiju, fizikalnu medicinu i
rehabilitaciju KBC-a Sestre milosrdnice

VODITELJI:

prof. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.
prim. dr. sc. Darko Perović, dr. med.

Utorak, 11.10.2022. godine
s početkom u 8:30 sati

Preporodna dvorana Narodnog doma
Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti
Opatička ulica br. 18, Zagreb

www.hvdsimp-2022.com

PISMO DOBRODOŠLICE

Poštovani,

čast nam je i zadovoljstvo pozvati Vas na Simpozij povodom obilježavanja Svjetskog dana kralježnice

PRIJEDLOG SMJERNICA ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE KRIŽOBOLJE

koji pod pokroviteljstvom Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti (Razred za medicinske znanosti) organizira Hrvatsko vertebrološko društvo HLZ-a.

Križobolja je jedan od najvažnijih javnozdravstvenih problema sadašnjice. Uz tegobe koje uzrokuje samom bolesniku, zbog svoje velike pojavnosti i s njom povezanog izostanka s posla ubraja se u najveća socijalno-medicinska, pa i ekonomski pitanja zdravstvenog sustava.

Hrvatsko vertebrološko društvo pri Hrvatskom liječničkom zboru već više od četiri desetljeća promiče važnost bolesti i patoloških stanja kralježnice, te obrađuje teme iz područja njihovih epidemioloških obilježja, dijagnosticiranja, liječenja i rehabilitacije. Unatoč značajnom napretku medicine križobolja i dalje predstavlja izazovan dijagnostički i terapijski entitet. Nakon deset godina od objave prvih smjernica Hrvatskog vertebrološkog društva smatramo da je vrijeme da ih ažuriramo.

Smjernice se odnose na odrasle bolesnike s najčešćim uzrocima križobolje, u kojima ćemo na temelju najboljih dokaza i našeg stručnog mišljenja odgovoriti na pitanja o dijagnostičkom putu bolesnika s križoboljom, te o mjestu i ulozi pojedinih metoda liječenja (konzervativnoga i intervencijskog/kirurškog). Izrada smjernica pratit će odgovarajuću metodologiju. Ona će uključiti pretraživanje i analizu literature glede snage dokaza, nakon čega slijedi glasanje o snazi preporuka i konsenzus mišljenja stručnjaka. Pri tome ćemo voditi računa o specifičnostima naših uvjeta u kojima se provodi zdravstvena zaštita tih bolesnika.

U stvaranju smjernica sudjelovat će liječnici različitih specijalnosti koji sudjeluju u skrbi za te bolesnike. Prijedlog smjernica iznosimo na već tradicionalnom 19. godišnjem simpoziju Hrvatskog vertebrološkog društva, gdje prezentacije predstavljaju polazišnu točku za raspravu i konačno oblikovanje smjernica, u kojima će, dakle, sudjelovati i sami učesnici Simpozija.

Simpozij će biti održan u Preporodnoj dvorani Narodnog doma Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti, Opatička ulica br. 18 u Zagrebu, 11. listopada 2022. godine.

Radujemo se Vašem dolasku!

Prim. dr. sc. Darko Perović, dr. med.

Predsjednik Hrvatskog
vertebrološkog društva

Prof. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.

Voditelj
simpozija

Popis predavača

Doc. dr. sc. Branka Aukst Margetić, dr. med.

Klinika za psihijatriju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

Prim. dr. sc. Diana Balen, dr. med.

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

Doc. dr. sc. Vide Bilić, dr. med.

Zavod za kirurgiju kralježnice, Klinika za traumatologiju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

Izv. prof. dr. sc. Dubravka Bobek, dr. med.

Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

Vedran Brnić, dr. med.

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

Izv. prof. dr. sc. Boris Božić, dr. med.

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

Stipe Ćorluka, dr. med.

Zavod za kirurgiju kralježnice, Klinika za traumatologiju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

Stjepan Dokuzović, dr. med.

Klinika za traumatologiju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

Prof. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

Doc. dr. sc. Frane Grubišić, dr. med.

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

Marija Ivica, dr. med.

Poliklinika Aviva, Zagreb

Izv. prof. dr. sc. Karlo Houra, dr. med.

Specijalna bolnica Aksis, Zagreb

Prof. dr. sc. Dalibor Karlović, dr. med.

Klinika za psihijatriju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

Dr. sc. Petra Kovačević, dr. med.

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

Mr. sc. Dražen Kvesić, dr. med.

Specijalna bolnica Arithera, Zagreb

Alemka Krajač-Čupić, dr. med.
Dom zdravlja Zagreb - Centar, Zagreb

Izv. prof. dr. sc. Nadica Laktašić Žerjavić, dr. med.
Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Prof. dr. sc. Arijana Lovrenčić-Huzjan, dr. med.
Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

Prim. dr. sc. Tomislav Nemčić, dr. med.
Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

Prim. Tatjana Nikolić, dr. med.
Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

Izv. prof. dr. sc. Porin Perić, dr. med.
Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Prim. dr. sc. Darko Perović, dr. med.
Zavod za traumatologiju i ortopediju, Klinika za kirurgiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

Izv. prof. dr. sc. Ivan Radoš, dr. med.
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno lijeчење, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek

Dominik Romić, dr. med.
Klinika za neurokirurgiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

Dubravka Sajković, dr. med.
Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

Prof. dr. sc. Tea Schnurrer Luke Urbanić, dr. med.
Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

Rudolf Vukovjević, dr. med.
Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

Dubravka Šalić Herjavec, dr. med.
Klinički zavod za rehabilitaciju i ortopedска pomagala, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Prof. dr. sc. Vladimir Trkulja, dr. med.
Zavod za farmakologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Prof. dr. sc. Tonko Vlak, dr. med.
Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju s reumatologijom, Klinički bolnički centar Split, Split

Znanstveni odbor

Akademkinja Vida Demarin, dr. med.
Akademik Zvonko Kusić, dr. med.
Akademik Marko Pećina, dr. med.
Akademkinja Mirna Šitum, dr. med.
Akademik Slobodan Vukičević, dr. med.
Prof. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.
Prof. dr. sc. Božidar Ćurković, dr. med.
Prof. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.
Prof. dr. sc. Dalibor Karlović, dr. med.
Prof. dr. sc. Arijana Lovrenčić-Huzjan, dr. med.
Prof. dr. sc. Tea Schnurrer Luke Vrbanić, dr. med.
Prof. dr. sc. Porin Perić, dr. med.
Prof. dr. sc. Ivan Radoš, dr. med.
Prof. dr. sc. Vladimir Trkulja, dr. med.
Prof. dr. sc. Tonko Vlak, dr. med.

Organizacijski odbor

Prof. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.
Prim. dr. sc. Darko Perović, dr. med.
Doc. dr. sc. Frane Grubišić, dr. med.
Doc. dr. sc. Vide Bilić, dr. med.
Doc. dr. sc. Dubravka Bobek, dr. med.
Prof. dr. sc. Karlo Houra, dr. med.
Alemka Krajač-Čupić, dr. med.
Prof. dr. sc. Nadica Laktašić Žerjavić, dr. med.
Prim. dr. sc. Tomislav Nemčić, dr. med.
Prim. Tatjana Nikolić, dr. med.
Dubravka Šalić Herjavec, dr. med.

PROGRAM UTORAK / 11.10.2022

08:30 - 09:00 Pozdravna riječ

09:00 - 09:15 Svrha i metodologija smjernica

prof. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.;

prof. dr. sc. Vladimir Trkulja, dr. med.

09:15 - 09:45 Dijagnostički postupnik u bolesnika s križoboljom

prof. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.;

prof. dr. sc. Arijana Lovrenčić-Huzjan, dr. med.;

Marija Ivica, dr. med.;

Rudolf Vukojević, dr. med.;

Alemka Krajač-Čupić, dr. med.

09:45 - 10:10 Lijekovi u liječenju bolesnika s križoboljom

doc. dr. sc. Frane Grubišić, dr. med.;

doc. dr. sc. Dubravka Bobek, dr. med.;

Vedran Brnić, dr. med.

10:10 - 10:35 Medicinske vježbe, hidroterapija, balneoterapija u liječenju bolesnika s križoboljom

prof. dr. sc. Tea Schnurrer Luke Vrbanić, dr. med.;

prim. dr. sc. Tomislav Nemčić, dr. med.;

prim. dr. sc. Diana Balen, dr. med.

10:35 - 11:05 Pauza za kavu

11:05 - 11:30 Metode fizikalne terapije u liječenju bolesnika s križoboljom

prof. dr. sc. Tonko Vlak, dr. med.;

prim. Tatjana Nikolić, dr. med.;

Dubravka Sajković, dr. med.;

dr. sc. Petra Kovačević, dr. med.

-
- 11:30 - 11:55 Ostale metode konzervativnog liječenja bolesnika s križoboljom**
(manualna terapija, edukacija, kinesiotaping, ergoterapija, ortoze i druga pomagala)
prof. dr. sc. Porin Perić, dr. med.;
Dubravka Šalić Herjavec, dr. med.
-
- 11:55 - 12:20 Intervencijske metode u liječenju bolesnika s križoboljom**
prof. dr. sc. Ivan Radoš, dr. med.;
prof. dr. sc. Karlo Houra, dr. med.,
mr. sc. Dražen Kvesić, dr. med.
-
- 12:20 - 12:45 Kirurško liječenje bolesnika s križoboljom**
prim. dr. sc. Darko Perović, dr. med.;
doc. dr. sc. Vide Bilić, dr. med.;
Stjepan Dokuzović, dr. med.;
Dominik Romić, dr. med.;
Stipe Ćorluka, dr. med.;
prof. dr. sc. Boris Božić, dr. med.
-
- 12:45 - 13:10 Psihosocijalno, multidisciplinarno i multimodalno liječenje bolesnika s križoboljom**
prof. dr. sc. Dalibor Karlović, dr. med.;
prof. dr. sc. Nadica Laktašić Žerjavić, dr. med.;
doc. dr. sc. Branka Aukst Margetić, dr. med.
-
- 13:10 - 14:10 Ručak**
-
- 14:10 - 15:40 Usklađena rasprava**
Moderatori: prof. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.
prim. dr. sc. Darko Perović, dr. med.

ZBORNIK SAŽETAKA

SAŽETCI

SVRHA I METODOLOGIJA SMJERNICA ZA KRIŽOBOLJU 2022.

Simeon Grazio

Klinika za reuamtologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

Križobolja je po svojoj učestalosti, utjecaju na kvalitetu života, radnu sposobnost te troškove dijagnostike i liječenja, jedno od najvažnijih medicinskih stanja (1). Hrvatsko vertebrološko društvo (HVD) Hrvatskog liječničkog zbornika je 2012.g. i 2013.g. objavilo smjernice za dijagnositku i konzervativno i intervencijsko liječenje križobolje/mehaničke križobolje (2,3). Obzirom na protok vremena, u okviru HVD-a pokrenuta je inicijativa za izradu ažuriranih hrvatskih smjernica. Nakon inicijalnog sastanka o svrsi i okvirima smjernica, započeo je rad na metodologiji, odabiru pojedinih tema i prijedlozima članova radnih skupina po temama (u suradnji s dr.sc. H. Markulin, djelatnicom SMK-a, i prof.dr.sc. V. Trkuljom, sa Zavoda za farmakologiju za potrebe metodoloških konzultacija).

Svrha je smjernica postavljanje okvirnih uputa stručnjacima u smislu odluka o dijagnosticiranju i liječenju odraslih bolesnika s akutnom i kroničnom križoboljom (s ili bez radikulopatije). Ciljna skupina smjernica su svi liječnici koji skrbe za bolesnike s križoboljom.

Odabrani su oni oblici i uzroci križobolje koji su najčešći u kliničkoj praksi i imaju neka zajednička obilježja: mogu se „označiti“ pojmovima (koji su rabiljeni i u pretraživanju literature) – *low back pain, non-specific, degenerative, disc herniation/disc protrusion, osteoarthritis, sciatica, radicopathy, facet joint syndrome, spinal stenosis, spondylolisthesis 1st degree, sacroiliac joints (degenerative)*.

Izključena su stanja koja se mogu svrstati u ozbiljne i potencijalno opasne uzroke križobolje (tzv. crvene zastave), te stanja nakon operacija na kralježnici.

Obzirom na činjenicu da se križoboljom sustavno bave razna strukovna društva i ažuriraju svoje stavove i preporuke, u izradi ovih smjernica odredili smo nekoliko etabliranih međunarodnih smjernica kao polazišne točke u odnosu na koje bi se u ove smjernice unijele moguće prilagodbe/dodatne informacije: a) francuske smjernice za križobolju iz 2021. god. (4); b) smjernice National Institute for Health and Care Excellence (NICE) iz 2016. god. dodatno ažurirane literaturom o farmakoterapiji do 2020.god. (5) i ažurirani pregled temeljen na dokazima o intervencijskim metodama iz 2019. god.

(6). Budući da neki od pojmoveva od interesa nisu ili nisu nužno morali biti uključeni u navedene dokumente, odlučili smo se za sljedeće odrednice u postupku pretraživanja literturnih izvora i selekcije:

- Razdoblje pretraživanja: od 01.01.2011. do 31.03.2022.g.
- Preferirani tip publikacija: a) sekundarne/tercijarne publikacije - sustavni pregledi, „scoping“ pregledni tekstovi, smjernice; b) primarne publikacije - randomizirani klinički pokusi i nerandomizirane kontrolirane studije (za postupke/procedure koje nisu obuhvaćene sekundarnim/tercijarnim publikacijama).
- Domene u okviru kojih se definirani pojmovi pretraživanja „nalaze“: a) „Put bolesnika“ (definicije stanja, dijagnostičke procedure, kliničke procjene); b) terapijski postupci: (I) farmakoterapija - (II) medicinske vježbe, hidroterapija, balneoterapija; (III) metode fizičke terapije; (IV) ostale metode konzervativnog liječenja; (V) lokalne intervencijske metode liječenja; (VI) kirurško liječenje; (VII) psihosocijalno, multidisciplinarno i multi modalno liječenje

Obzirom na (očekivanu) veliku količinu literturnih izvora s izvjesno mogućim preklapanjem sadržaja/informacija u odnosu na međunarodne smjernice koje su definirane kao orijentirne točke, uspostavljen je hodogram:

- Početna identifikacija potencijalno važnih izvora (pretraživanja literturnih baza - SMK)
- Početni probir na temelju sukladnosti tema/područja i vremenskog okvira (na temelju sažetaka)
- „Revizija“ početnog probira
- Popis probranih sažetaka upućen radnim skupinama za daljnju ocjenu sukladnosti sadržaja/relevantnosti i probir izvora koji treba evaluirati u cjelovitom tekstu.

U sklopu ovog simpozija, predstavnici radnih skupina prezentirat će materijale iz područja kojima su se bavili, te podastrijeti vlastite preporuke po pojedinim područjima. U dalnjem procesu, HVD će izraditi formalne prijedloge preporuka o dijagnostičkim i terapijskim postupcima, te ih ponuditi članovima (elektronskim putem) na uvid, glasanje, komentare i sugestije. U konačnici, ekspertna skupina HVD formirat će finalni tekst smjernica.

Literatura

1. Chen S, Chen M, Wu X i sur. Global, regional and national burden of low back pain 1990–2019: A systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2019. *J Orthop Transl.* 2022;32: 49-58.
2. Grazio S, Ćurković B, Vlak T i sur. Dijagnostika i konzervativno liječenje križobolje: pregled i smjernice Hrvatskog vertebrološkog društva. *Acta Med Croat* 2012;66: 259-94.
3. Kovač D, Rotim K, Božić B i sur., u ime Hrvatskog vertebrološkog društva. Smjernice za intervencijske i invazivne postupke u bolesnika s mehaničkom križoboljom. *Acta Med Croatica.* 2013; 67:225-31.
4. Bailly F, Trouvin A-P, Bercier S i sur. Clinical guidelines and care pathway for management of low back pain with or without radicular pain. *Joint Bone Spine* 2021;88(6):105227.

DIJAGNOSTIČKI POSTUPNIK U BOLESNIKA S KRIŽOBOLJOM

Simeon Grazio¹, Arijana Lovrenčić-Huzjan², Marija Ivica³, Rudolf Vukojević⁴, Alemka Krajač-Čupić⁵

¹Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju,
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

²Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

³Poliklinika Aviva, Zagreb

⁴Klinički zavod za dijagnostiku i intervencijsku radiologiju,
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

⁵Dom zdravlja Zagreb - Centar, Zagreb

Križobolja vrlo je čest uzrok invaliditeta i jedno od najskupljih zdravstvenih stanja (1).

Razlika između nespecifične/specifične te akutne (do 6 tj.), subakutne (6-12 tj.) i kronične križobolje (više od 12 tj.) najkorisnija je za odabir odgovarajuće strategije za daljnju dijagnostičku obradu i lijeчењe.

Izraz "nespecifična" križobolja obično se koristi kada točan uzrok боли nije poznat, a često se smatra da su u većini slučajeva najvažniji mehanički uzroci, iako psihosocijalni čimbenici imaju značajan utjecaj u pojedinim fazama bolesti (2). Postoje brojni čimbenici rizika povezani s prvom atakom križobolje sa ili bez ishijalgije, uglavnom s vrlo ograničenim ili ograničenim stupnjem dokazima (3,4).

Cilj dijagnostičke trijaže je isključiti nespinale uzroke te kategorizirati pacijente u jednu od tri kategorije: specifična spinalna patologija, radikularni sindrom ili nespecifična križobolja (5).

Pertersen i sur. su uspjeli stvoriti klinička dijagnostička pravila (CDR) za najčešće strukturne promjene, uključujući promjene intervertebralnog diska (6).

U evaluaciji bolesnika s križoboljom bitni su različiti znakovi upozorenja koji imaju ulogu u ranoj dijagnozi i liječenju te u prijelazu iz akutne u kroničnu križobolju. Najvažnije su "crvene zastave", kao mogući pokazatelji ozbiljne patologije kralježnice koje zahtijevaju hitnu dijagnostičku obradu i lijeчењe (7). Postoje ograničeni dokazi ili smjernice o tome kako se „crvene zastave“ trebaju koristiti u praksi (8). U akutnoj, a posebno u subakutnoj fazi (trajanje do 12 tjedana) preporuča se identificirati čimbenike rizika za kronicitet i predložiti odgovarajuću terapiju prema razini rizika. Sukladno tome, liječeњe u ovim stadijima bolesti treba biti usmjereno na prevenciju kroniciteta. Postoji više

biomehaničkih, psiholoških i psihosocijalnih prognostičkih čimbenika za kronicitet križobolje (9). Čini se da najvažniju ulogu u tome imaju psihosocijalni čimbenici rizika (tj. "žute zastave") (10). U tom smislu izdvajaju se dva upitnika su STarT Back i Örebro upitnik za probir mišićno-koštane boli (OMPSQ) (11).

Slikovne metode su obično dio dijagnostičke obrade u bolesnika s križoboljom, a zahtjevi za njihovom primjenom sve više rastu. S obzirom na nedostatak sustavne korelacije između nativne radiografije i križobolje, ono može biti korisno u otkrivanju velikih i važnih oštećenja ili strukturnih promjena. U nedostatku „crvenih zastava“ nema indikacija za radiografsko snimanje kralježnice u slučaju akutnog pogoršanja, dok ono dolazi u obzir u slučaju onesposobljavajuće kronične križobolje (nakon 3 mjeseca). (10) Ako se razmatra invazivni postupak liječenja preporučuje se obrada magnetskom rezonancijom kralježnice (MR), a ako je kontraindicirana kompjuteriziranim tomografijom (CT) (10).

Elektrodijagnostički pregled iglenom elektromioneurografijom (EMNG) najvažniji je način pretrage bolesnika s radikulopatijom, a najbolja je korelacija potvrde kod prisutnih simptome donjih udova (gubitak refleksa ili mišićna slabost) (12). EMNG ima umjerenu osjetljivost, ali visoku specifičnost i dobro nadopunjuje rezultate slikovnih metoda (13). Lumbosakralna radikulopatija potvrđena EMNG-om povezana je s boljim kliničkim ishodima za osobe koje su podvrgnute agresivnom konzervativnom liječenju. Pozitivan EMNG nalaz povezan je s boljim kliničkim odgovorom na epiduralne injekcije glukokortikoida, kao i na ishode operacije na kralježnici (14).

Ishodi u bolesnika s križoboljom značajno variraju unutar literature. Kako bi se objektivno procijenili i omogućila usporedba predložena je metrika ishoda za standardizirano izvješćivanje o ishodu u liječenju križobolje (15).

Što se tiče zadataka fizičke sposobnosti test Timed-Up-and-Go (TUG) je najčešće primjenjivana objektivna mjera (16). U sustavnom pregledu razine dokaza za pouzdanost, valjanosti i osjetljivosti zadataka fizičkog kapaciteta test 5-ponavljanja sjedi-ustani, 5-minutno hodanje, hodanje 50 stopa (~15,3 m), progresivno izoinercijsko podizanje i TUGT zadaci su koji pokazali umjerenе do jake dokaze za pozitivne ocjene glede pouzdanosti i konstrukcijske valjanosti (17).

Literatura:

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2018;392:1789-858.

2. Tagliaferri SD, Ng SK, Fitzgibbon BM i sur. Relative contributions of the nervous system, spinal tissue and psychosocial health to non-specific low back pain: Multivariate meta-analysis. *Eur J Pain*. 2022;26(3):578-99.
3. Taylor JB, Goode AP, George SZ, Cook CE. Incidence and risk factors for first-time incident low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Spine J*. 2014;14(10):2299-319.
4. Cook CE, Taylor J, Wright A, Milosavljevic S, Goode A, Whitford M. Risk factors for first time incidence sciatica: a systematic review. *Physiother Res Int*. 2014;19(2):65-78.
5. Bardin LD, King P, Maher CG. Diagnostic triage for low back pain: a practical approach for primary care. *Med J Aust*. 2017;206(6):268-73.
6. Petersen T, Laslett M, Juhl C. Clinical classification in low back pain: best-evidence diagnostic rules based on systematic reviews. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):188.
7. Casazza BA. Diagnosis and treatment of acute low back pain. *Am Fam Physician*. 2012;85(4):343-50.
8. Knoop J, Rutten G, Lever C i sur. Lack of consensus across clinical guidelines regarding the role of psychosocial factors within low back pain care: a systematic review. *J Pain*. 2021; 22(12):1545-59.
9. Nieminen LK, Pyysalo LM, Kankaanp MJ. Prognostic factors for pain chronicity in low back pain: a systematic review. *Pain Rep*. 2021;6(1):e919.
10. Bailly F, Trouvin A-P, Bercier S i sur. Clinical guidelines and care pathway for management of low back pain with or without radicular pain. *Joint Bone Spine* 2021;88(6):105227.
11. Lheureux A, Berquin A. Comparison between the STarT Back Screening Tool and the Örebro Musculoskeletal Pain Screening Questionnaire: Which tool for what purpose? A semi-systematic review. *Ann Phys Rehabil Med*. 2019;62(3):178-88.
12. Lauder TD, Dillingham TR, Andary M i sur. Effect of history and exam in predicting electrodiagnostic outcome among patients with suspected lumbosacral radiculopathy. *Am J Phys Med Rehabil*. 2000;79:60-8.
13. Dillingham TR, Annaswamy TM, Plastaras CT. Evaluation of persons with suspected lumbosacral and cervical radiculopathy: Electrodagnostic assessment and implications for treatment and outcomes (Part I). *Muscle Nerve*. 2020;62:462-73.
14. Dillingham TR, Annaswamy TM, Plastaras CT. Evaluation of persons with suspected lumbosacral and cervical radiculopathy: Electrodagnostic assessment and implications for treatment and outcomes (Part II). *Muscle Nerve*. 2020;62:474-84.
15. Clement RC, Welander A, Stowell C i sur. A proposed set of metrics for standardized outcome reporting in the management of low back pain. *Acta Orthop*. 2015;86(5):523-33.
16. Stienen MN, Ho AL, Staartjes VE i sur. Objective measures of functional impairment for degenerative diseases of the lumbar spine: a systematic review of the literature. *Spine J*. 2019;19(7):1276-93.
17. Jakobsson M, Gutke A, Mokkink LB, Smeets R, Lundberg M. Level of evidence for reliability, validity, and responsiveness of physical capacity tasks designed to assess functioning in patients with low back pain: A Systematic review using the COSMIN standards. *Phys Ther*. 2019;99(4):457-77.

LIJEKOVI U LIJEČENJU BOLESNIKA S KRIŽOBOLJOM

Frane Grubišić¹, Dubravka Bobek², Vedran Brnić¹

¹Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju,

Referentni centar za spondiloartritise

Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske, KBC Sestre Milosrdnice Zagreb

²Zavod fizikalnu medicinu i rehabilitacijsku medicinu s reumatologijom, KB Dubrava, Zagreb

Odabir lijeka, način primjene i doza razlikuju se kod bolesnika s akutnom u usporedbi s kroničnom križoboljom, a osnovni je cilj liječenja postizanje kontrole boli i shodno tome poboljšanje kvalitete života i funkcionalnosti, te smanjenje onesposobljenosti. U nastavku slijedi pregled prema pojedinim skupinama lijekova.

U pogledu primjene paracetamola, u sustavnom pregledu Saragiotto i sur., na temelju visoko kvalitetnih dokaza, zaključuju kako paracetamol (doza 4 grama dnevno) nije ništa bolji u usporedbi s placebom u kratkoročnom ili srednjoročnom praćenju kod akutne križobolje te da nema učinka na poboljšanje kvalitete života ili kvalitete sna. Isti autori navode kako nema istraživanja kod bolesnika sa subakutnom ili kroničnom križoboljom (1). Provedenom meta-analizom, paracetamol u dozi 4 grama/dan u liječenju akutne križobolje nema učinka u smislu smanjenja intenziteta boli, smanjenja stupnja onesposobljenosti. Štetni učinci nisu bili dokazani.

U opsežnom pregledu Cochrane sustavnih pregleda iz 2017. god., Derry i sur. su zaključili kako nema dovoljno čvrstih dokaza za primjenu topičkih analgetika (NSAR, kapsaicin, lidokain) u većini kroničnih koštano-mišićnih stanja zbog vrlo niske kvalitete dokaza uslijed vrlo malog broj ispitanika u nekim istraživanjima (2,3).

U Cochrane preglednom radu iz 2020. god. autori zaključuju kako su nesteroidni antireumatici (NSAR) učinkovitiji od placeba za kratkotrajno smanjenje boli, smanjivanje onesposobljenost, uz upitnu kliničku relevantnost zbog veličine uzorka. Nije dokazana jasna razlika u kratkotrajnom smanjenju boli pri usporedbi selektivnih COX-2 inhibitora s neselektivnim NSAR-ima niti je dokazana razlika u pojavnosti nuspojava NSAR-a usporedno s placebom i selektivnih COX-2 inhibitora nasuprot neselektivnim NSAR-a (4).

Recentni sustavni pregled Migliorinija i sur. istraživana je učinkovitost različitih lijekova u postizanju ublažavanja boli i smanjenju onesposobljenosti u pacijenata s kroničnim križoboljom. Prema objavljenim dokazima prve razine

pokazalo se da samo NSAR, duloksetin, opijati i baklofen smanjuju stupanj boli i onesposobljenosti u osoba s križoboljom (5). Učinkovitost NSAR za smanjenje boli u osoba s lumboischialgijom nije dokazana, te je potrebno razmotriti omjer rizika i koristi prije propisivanja ove skupine lijekova (6).

Prema britanskim i francuskim smjernicama primjenu slabih opioida (sa ili bez paracetamola) u akutnoj križobolji treba razmotriti samo ako su NSAR kontraindicirani, ne toleriraju se ili su neučinkoviti. Sustavni pregled i meta-analiza Petzkea i sur. ukazuje na dobar učinak opioida na smanjenje boli i onesposobljenosti u dobro odabranih bolesnika unutar 4-15 tjedna križobolje (7). Boya i sur. su u meta-analizi uspoređivali opioide u kroničnoj križobolji. Najučinkovitijim se pokazao oksimorfon, a najbolji sigurnosni profil je imao hidrokodon (8). U meta-analizi Migliorinija i sur. analizirani su podaci za fentanil, morfin, tapentadol, oksikodon, buprenorf, oksimorfon i tramadol te su se najučinkovitijima u kroničnoj križobolji pokazali oksimorfon, tapentadol i fentanil (9).

Britanske i francuske smjernice ne preporučuju primjenu selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotoninina (SSRI), selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotoninina i noradrenalina (SNRI) ili tricikličkih antidepresiva (TCA) u križobolji bez radikulopatije. Iako ne postoje dokazi o njihovoj učinkovitosti u radikulopatiji, autori navode da kliničko iskustvo sugerira moguću korist kod određenih bolesnika te smatraju da je potencijalna štetnost manja nego kod dugotrajne terapije opioidima (10).

U sustavnom pregledu i meta-analizi Ferreira i sur. pronađen je mali, iako klinički nedovoljno značajan učinak SNRI na bol i onesposobljenost kod križobolje, dok ostali antidepresivi nisu imali učinka (11).

Obzirom na mehanizam djelovanja, izbor duloksetina bila bi razumna terapijska opcija u liječenju bolesnika s kroničnom križoboljom. U sustavnom pregledu i meta-analizi Wenga i sur. duloksetin je pokazao slabi do umjereni učinak u smislu smanjena boli, poboljšanja funkcionalnosti i kvalitete života (12). Prema francuskim smjernicama ne preporučuje se primjena miorelaksanasa u križobolji zbog nepovoljnog omjera koristi i rizika (13).

Prema britanskim smjernicama ne preporučuje se primjena benzodiazepina za križobolju s radikulopatijom, a nema preporuka ni za ostale miorelaksanse (13,14).

Britanske smjernice ne preporučuju primjenu oralnih glukokortikoida za križobolju s Radikulopatijom, jer ne postoji dovoljno dokaza o korisnosti, a postoje dokazi o povećanju rizika od neželjenih dogadaja (10,15).

Literatura:

1. Saragiotto BT, Machado GC, Ferreira ML i sur. Paracetamol for low back pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016 (6): CD012230.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Osteoarthritis: Care and management in adults. NICE clinical guideline 177 (guidance.nice.org.uk/cg177). London: Royal College of Physicians, 2014.
3. Derry S, Wien PJ, Kalso EA i sur. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults - an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database Syst. Rev. 2017, Issue 5. Art. No.: CD008609.
4. Van der Gaag WH, Roelofs PD, Enthoven WT, van Tulder MW, Koes BW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. Cochrane Database Syst. Rev. 2020 Apr 16;4(4):CD013581..
5. Migliorini F, Maffulli N, Eschweiler J i sur. The pharmacological management of chronic lower back pain. Expert Opin Pharmacother. 2021;22(1):109-19.
6. Rasmussen-Barr E, Held U, Grooten WJ i sur. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for sciatica. Cochrane Database Syst Rev. 2016;10(10):CD012382.
7. Petzke F, Klose P, Welsch P, Sommer C, Hauser W. Opioids for chronic low back pain: An updated systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks of double-blind duration. Eur J Pain. 2020;24(3):497-517.
8. Boya C, Bansal D, Kanakagiri S, Ghai B. Efficacy and Safety of Opioid Analgesics for the Management of Chronic Low Back Pain: An Evidence from Bayesian Network Meta-Analysis. Pain Physician. 2021;24(1):73-82.
9. Migliorini F, Maffulli N, Baroncini A i sur. Opioids for chronic low back pain management: a Bayesian network meta-analysis. Expert Rev Clin Pharmacol. 2021;14(5): 635-41.
10. National Guideline Centre (UK). Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016 Nov. Na: www.nice.org.uk/guidance/ng59 Pristup: 16.09.2022.
11. Ferreira GE, McLachlan AJ, Lin CC i sur. Efficacy and safety of antidepressants for the treatment of back pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2021 ;372:m4825.
12. Weng C, Xu J, Wang Q, Lu W, Liu Z. Efficacy and safety of duloxetine in osteoarthritis or chronic low back pain: a Systematic review and meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage. 2020;28(6):721-34.
13. Cashin AG, Folly T, Bagg MK i sur. Efficacy, acceptability, and safety of muscle relaxants for adults with non-specific low back pain: systematic review and meta-analysis. BMJ 2021; 374: n1446.
14. Schreijenberg M, Koes BW, Lin CC. Guideline recommendations on the pharmacological management of non-specific low back pain in primary care - is there a need to change? Expert Rev Clin Pharmacol 2019;12(2):145-57.
15. Bailly F, Trouvin AP, Bercier S i sur. Clinical guidelines and care pathway for management of low back pain with or without radicular pain. Joint Bone Spine. 2021;88(6):105227.

MEDICINSKE VJEŽBE, HIDROTERAPIJA I BALNEOTERAPIJA U LIJEČENJU BOLESNIKA S KRIŽOBOLJOM

Tea Schnurrer Luke Vrbanic¹, Tomislav Nemcic², Diana Balen²

¹Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, KBC Rijeka, Rijeka

²Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KBC Sestre Milosrdnice, Zagreb

Metodama mrežnih pretraga po ključnim riječima medicinska vježba, hidroterapija i balneoterapija u liječenju bolesnika s križoboljom od ukupno 35 meta-analiza, sistematičnih revija i randomiziranih kontroliranih studija izdvojili smo njih 7. Ostale nismo uzeli u obzir zbog kliničke heterogenosti uzorka bolesnika, nekonzistentno primijenjene metodologije i limitiranosti/pristranosti rezultata i zaključaka.

Medicinska vježba je temeljna procedura fizikalne terapije u liječenju križobolje koju smjernice kliničke prakse preporučuju kao prvu liniju liječenja. Međutim, postoje ograničeni dokazi koja vrsta vježbe ili specifičnog programa vježbanja je bolja u odnosu na drugu. Zbog navedenog razloga većina kliničara koriste različite vrste vježbi u istog bolesnika s ciljem ostvarivanja kumulativnog učinka smanjenja boli i poboljšanja funkcije.

Prije razmatranja propisivanja medicinske vježbe, hidroterapije i balneoterapije mora se postaviti medicinska dijagnoza mehaničke križobolje te se treba sa sigurnošću otkloniti ostale ozbiljne uzroke (konsenzus stručnjaka; KS). (1, 2)

Fokus liječenja je na edukaciji bolesnika, tehnikama samo-pomoći i provođenja zdravog životnog stila (razina znanstvenih dokaza iz literature stupanj 2, stupanj preporuke B). (1, 2)

Grupni sastanci bolesnika s križoboljom, tzv „Back schools“ provode edukaciju bolesnika o samoj bolesti i edukaciju o vježbama i pasivnim procedurama fizikalne terapije (niska kvaliteta dokaza, stupanj 4, stupanj preporuke C). (2)

Vježbe kod akutne križobolje nisu učinkovitije od nečinjenja ili preporuke da se ostane aktivan. Nasuprot navedenog, postoje brojni klinički dokazi o učinkovitosti vježbe kod kronične križobolje. (2)

Vrste vježbi uz aktivno sudjelovanje bolesnika a koje se preporučuju s ciljem smanjenja boli, poboljšanja funkcije i skraćenja bolovanja su slijedeće: vježbe istezanja, vježbe snaženja, vježbe izdržljivosti, kardiovaskularne vježbe ili njihova kombinacija s ciljem stabilizacije i motoričke kontrole LS segmenta. (1, 2)

Sistematična revija Hydena i sur. (2021) uključuje 217 randomiziranih kontroliranih ispitivanja s 20 969 sudionika i 507 liječenih skupina. Većina vrsta vježbi bila je učinkovitija od primjene minimalnog liječenja u smanjenju боли i ograničenja funkcije. Rezultati mrežne meta-analize pokazali su umjerene i klinički važne učinke primjene pilatesa, McKenzie terapije i funkcijskih vježbi (učinak na bol) i vježbi fleksibilnosti (učinak na funkciju) u usporedbi s minimalnim tretmanom, drugim učinkovitim tretmanima i drugim vrstama vježbi.

No, također se ističe da bolesnike sa kroničnom križoboljom treba poticati na izvođenje vježbi čiji izbor ovisi o njihovim željama, sklonostima i mogućnostima a s ciljem zadržavanja adherencije na vježbu. (kvaliteta dokaza 2 / stupanj preporuke B). (3) Nadalje meta-analiza Hydena i sur. iz 2019. godine na uzorku od 3514 bolesnika iz 27 randomiziranih kliničkih studija registrira dva glavna modifikatora učinka liječenja medicinskom vježbom a to su uimanje lijekova protiv боли i neavljenje teškim fizičkim poslom. Navedeno je bilo povezano sa superiornijim rezultatima vježbanja. Također, niži indeks tjelesne mase je bio povezan s boljim rezultatima u vježbanju (kvaliteta dokaza 2 / stupanj preporuke B). (4) Zaključci još jedne mrežne meta-analize 89 studija na 5578 bolesnika potvrđuju rezultate meta-analize Haydена i sur., te posebno ističu da su pilates, vježbe stabilizacije i motoričke kontrole, vježbe s otporom te aerobne vježbe najučinkovitiji postupci u liječenju križobolje, a vježbanje može biti učinkovitije od terapeutskog manualnog („hands-on“) tretmana, (kvaliteta dokaza 2 / stupanj preporuke B). (5)

Glede,istočnjačke filozofije i načina vježbanja (Yoga, Tai Chi), navedene vježbe su jednako učinkovite kao i ostale vrste vježbi (kvaliteta dokaza 4 / stupanj preporuke C). (2)

Učinkovita prevencija razvoja križobolje bazira se na vježbanju, sa ili bez edukacije što potvrđuju rezultati pregleda sistematičnih revija Sowaha i sur. dok ortopedski ulošci, lumbalne ortoze i edukacija bez vježbanja nemaju preventivni učinak. (kvaliteta dokaza 2 / stupanj preporuke B). (6)

Nadalje, pasivne procedure fizikalne terapije ne smiju se koristiti bez vježbi jer nemaju učinak na poboljšanje križobolje (KS). (1)

Nuspojave vježbanja kod bolesnika s križoboljom su rijetko prijavljivane, te se vježba smatra sigurnim oblikom liječenja (kvaliteta dokaza 2 / stupanj preporuke B). (2)

Hidroterapija, balneoterapija i peloidi su terapijski modaliteti koji se provode pod nadzorom u toplicama, imaju brojne koristi a predstavljaju drevni način liječenja „reume“ i mišićno-koštanih poremećaja koji mogu ublažiti бол и poboljšati funkciju (snaga preporuka, stupanj B). (2)

Meta-analiza Shi-ja i sur. navodi da vježbe u vodi mogu statistički značajno smanjiti bol i poboljšati tjelesnu funkciju u bolesnika s križoboljom te bi se hidroterapija mogla preporučiti kao dio programa vježbanja u bolesnika s križoboljom, (kvaliteta dokaza 4 / stupanj preporuke C). (7)

Nadalje, meta-analiza 12 randomiziranih kontroliranih istraživanja pokazala je učinkovitost trotjednog liječenja bolesnika s kroničnom križoboljom u toplicama (balneoterapija, balneoterapija i ljekovito blato ili balneoterapija i fizioterapija) u pogledu značajnog kratkotrajnog smanjenja intenziteta boli, te poboljšanja pokretljivosti slabinske kralježnice, funkcionskog kapaciteta i kvalitete života bolesnika, bez zabilježenih neželjenih pojava. Prema dizajnu uključenih istraživanja, balneoterapija bi trebala trajati dulje od 30 minuta s temperaturom vode višom od 38°C. (kvaliteta dokaza 4 / stupanj preporuke C). (8)

Literatura:

1. Bailly F, Trouvin AP, Bercier S i sur. Clinical guidelines and care pathway for management of low back pain with or without radicular pain. JB Spine. 2021;88(6):105-227. DOI:10.1016/j.jbcpin.2021.105227.
2. Barr KP, Standaert CJ, Johnson SC, Sandhu NS. Low Back disorders. U: Cifu DX, urednik. Braddom's Physical Medicine and Rehabilitation. Philadelphia: Elsevier; 2019. p.668-70.
3. Hayden JA, Elis J, Ogilvie R i sur. Some types of exercise are more effective than others in people with chronic low back pain: a network meta-analysis. J Physiother. 2021;67:252-62.
4. Hayden JA, Wilson MN, Stewart S i sur. Exercise treatment effect modifiers in persistent low back pain: an individual participant data meta-analysis of 3514 participants from 27 randomised controlled trials. Br J Sports Med. 2019;0:1-16. doi:10.1136/bjsports-2019-101205.
5. Owen PJ, Miller CT, Mundell NM i sur. Which specific modes of exercise training are most effective for treating low back pain? Network meta-analysis. Br J Sports Med. 2020;54:1279-87.
6. Sowah D, Bojko R, Antle D i sur. Occupational interventions for the prevention of back pain: overview of systematic reviews. J Safety Res. 2018; 66:39-59.
7. Shi Z, Zhou H, Lu L i sur. Aquatic exercises in the treatment of low back pain: a systematic review of the literature and meta-analysis of eight studies. Am J Phys Med Rehabil. 2018;97(2):116-22.
8. Bai R, Li C, Xiao Y, Sharma M, Zhang F, Zhao Y. Effectiveness of spa therapy for patients with chronic low back pain: An updated systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019;98(37):e17092.

METODE FIZIKALNE TERAPIJE U LIJEČENJU BOLESNIKA S KRIŽOBOLJOM

Tatjana Nikolić¹, Tonko Vlak², Dubravka Sajković¹, Petra Kovačević¹

¹ Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

² Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju s reumatologijom, KBC Split, Split

Samo je mali broj studija koje su istraživale krioterapiju kod bolesnika s kroničnom križoboljom (KK) (1,2). Dostupne studije su slabe metodološke kvalitete te se ne mogu izvući nikakvi zaključci o korištenju kod KK (2).

Mali broj studija je ispitivao primjenu površinske termoterapije u bolesnika s križoboljom. Uključene studije bile su vrlo niske kvalitete i heterogene, te nije moguće donijeti zaključak za primjenu (2). Nekoliko kliničkih ispitivanja pokazalo je da kontinuirana terapija niskom razinom topline, korištena sama ili kao dio multimodalnog pristupa, može ublažiti bol, poboljšati mišićnu snagu i fleksibilnost te omogućiti povratak uobičajenim aktivnostima bolesnika s akutnom ili KK(3).

Interferentne struje (IFS) imaju pozitivan i trenutni učinak na ublažavanje boli kod bolesnika s KK, ali se ne preporučuje primjena kao monoterapije (4). U kombinaciji s drugim terapijama dovode do ublažavanja boli kod akutne i kronične mišićno-koštane boli u usporedbi s neliječenjem ili placeboom (5). NICE smjernice ne preporučuju primjenu IFS kod križobolje (6).

Meta-analize (MA) za perkutanu električnu nervnu stimulaciju (PENS) su pokazale malo dokaza na smanjenje intenziteta boli u kratkom, ali ne i srednjoročnom praćenju, dok jasni učinci na onesposobljenost nisu uočeni (7,8). Nađeno je značajno poboljšanje mišićno-koštane boli, ali je križobolja bila povezana s heterogenim rezultatima (7). Primjena PENS-a je poboljšala funkcionalni ishod u kratkoročnom praćenju (8). NICE smjernice ne preporučuju primjenu PENS-a kod križobolje (6).

Rezultati MA sugeriraju da transkutana električna nervna stimulacija (TENS) ne smanjuje intenzitet boli u bolesnika s križoboljom te da su druge vrste nervne stimulacije u tom smislu bile učinkovitije. TENS je bio učinkovitiji od kontrolnog tretmana u poboljšanju funkcionalnih sposobnosti u praćenju do 6 tjedana (9). NICE smjernice ne preporučuju primjenu TENS-a kod križobolje (6). Usporedba TENS-a i IFS pokazala je slične učinke na akutnu i kroničnu bol (10).

MA o učinku (EMG) biofeedback-a u KK pokazala je povoljne učinke poboljšanja u smislu intenziteta boli, depresije, kognitivnog suočavanja i smanjenja mišićne napetosti, kratkoročno i dugoročno, osim u domeni onesposobljenosti. Zbog malog broja studija nije jasno predstavljaju li rezultati klinički značajno poboljšanje. Biofeedback može biti obećavajući kao samostalna ili dodatna intervencija za KK (11). Sustavni pregled iz 2018 g. o učinku EMG biofeedback-a kod KK pokazuje smanjenje razine napetosti paraspinalnih mišića u stojećem položaju, ali bez čvrstih podataka koji podupiru izravan analgetski učinak (12).

Cochraneova analiza terapijskog ultrazvuka (UZV) nije dokazala učinak na smanjenje boli kod bolesnika s nespecifičnom KK. Postoje dokazi vrlo niske razine u smislu poboljšanja funkcionalnog statusa u usporedbi s placebom. Trenutačni dokazi ne podržavaju upotrebu UZV-a u liječenju KK (13). U sustavnom pregledu iz 2020. g., zbog malog broja studija i proturječnih rezultata, ne preporučuje se upotreba UZV-a kao jedine procedure za liječenje KK (14). NICE smjernice ne preporučuju primjenu UZV-a kod križobolje (6).

Laserska terapija niskog i visokog intenziteta može imati kratkoročni učinak na smanjenje boli i funkcionalno poboljšanje u bolesnika s nespecifičnom KK, dok su dokazi za lasersku akupunkturu nedostatni. Dokazi ne podržavaju dugoročnu korist laserske terapije, a niti mogu pouzdano odrediti idealnu doza ili vrstu lasera (15).

Rezultati MA upućuju da bi pulsna magnetoterapija mogla imati povoljan učinak na smanjenje boli u bolesnika s KK, za razliku od neučinkovitosti na akutnu križobolju i poboljšanje funkcionalnog statusa (16).

Postoje ograničeni dokazi da kratkovalna dijatermija (KV) može dovesti do poboljšanja u smanjenju boli kod bolesnika s KK. Postoje dokazi da kontinuirana primjena rezultira većim učinkom na kronična stanja, dok pulni način ima bolji učinak na akutni stadij. Dokazi sugeriraju da se primjena KV ne bi trebala primjenjivati kao monoterapija i da nema dovoljno dokaza za primjenu KV u bolesnika s KK (17).

Postoje dokazi niske do umjerene kvalitete da je udarni val kao mono- ili adjuvantna terapija za KK učinkovita u ublažavanju boli nakon jednomjesečnog praćenja te u poboljšanju onesposobljenosti nakon tromjesečnog praćenja u usporedbi s kontrolom (18).

Literatura:

1. Caldas VVA, Maciel DG, Cerqueira MS i sur. Effect of pain education, cryotherapy, and transcutaneous electrical nerve stimulation on the pain, functional capacity, and quality of life in patients with nonspecific chronic low back pain: a single-blind randomized controlled trial. Am J Phys Med Rehabil. 2021;100:243-9.

2. French SD, Cameron M, Walker BF, Reggars JW, Esterman AJ. Superficial heat or cold for low back pain. Cochrane Database Syst Rev. 2006, Issue 1. Art. No.:CD004750.
3. Freiwald J, Magni A, Fanlo-Mazas P i sur. A role for superficial heat therapy in the management of non-specific, mild-to-moderate low back pain in current clinical practice: a narrative review. *Life (Basel)*. 2021;11(8):780.
4. Lytras D, Iakovidis P, Kottaras A, Fotios Tsimerakis A, Myrogiannis IS. A review on interferential current analgesic effects in individuals with chronic lowback pain. *Int J Phy Educ Sports Health*. 2021;8:01-04.
5. Rampazo ÉP, Liebano RE. Analgesic effects of interferential current therapy: A narrative review. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(1):141.
6. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. NICE guideline [NG59]. 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng59> (pristupljeno: 15.09.2022.)
7. Plaza-Manzano G, Gómez-Chiguano GF, Cleland JA, Arías-Buría JL, Fernández-de-Las-Peñas C, Navarro-Santana MJ. Effectiveness of percutaneous electrical nerve stimulation for musculoskeletal pain: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain*. 2020;24:1023-44.
8. Nascimento PRCD, Costa LOP, Araujo AC, Poitras S, Bilodeau M. Effectiveness of interventions for non-specific low back pain in older adults. A systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy*. 2019;105:147-62.
9. Wu LC, Weng PW, Chen CH, Huang YY, Tsuang YH, Chiang CJ. Literature review and meta-analysis of transcutaneous electrical nerve stimulation in treating chronic back pain. *Reg Anesth Pain Med*. 2018;43:425-33.
10. Almeida CC, Silva VZMD, Júnior GC, Liebano RE, Durigan JLQ. Transcutaneous electrical nerve stimulation and interferential current demonstrate similar effects in relieving acute and chronic pain: a systematic review with meta-analysis. *Braz J Phys Ther*. 2018;22:347-54.
11. Sielski R, Rief W, Glombiewski JA. Efficacy of biofeedback in chronic back pain: a meta-analysis. *Int J Behav Med*. 2017;24(1):25-41.
12. Vitoula K, Venneri A, Varrassi G i sur. Behavioral therapy approaches for the management of low back pain: A up-to-date systematic review. *Pain Ther*. 2018;7:1-12.
13. Ebadi S, Henschke N, Forogh B i sur. Therapeutic ultrasound for chronic low back pain. Cochrane Database Syst Rev 2020, Issue 7. Art. No.: CD009169.
14. Noori SA, Rasheed A, Aiyer R i sur. Therapeutic ultrasound for pain management in chronic low back pain and chronic neck pain: A systematic review. *Pain Med*. 2020;21(7):1482-93.
15. Chen YJ, Liao CD, Hong JP, Hsu WC, Wu CW, Chen HC. Effects of laser therapy on chronic low back pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rehabil*. 2022;36(3):289-302.
16. Sun X, Huang L, Wang L i sur. Efficacy of pulsed electromagnetic field on pain and physical function in patients with low back pain: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2022;36(5):636-49.
17. Paladini LH, Almeida N, Korelo RIG i sur. Short-wave diathermy in patients with chronic low back pain: a systematic review. *Coluna/Columna*. 2020;19:218-22.
18. Yue L, Sun MS, Chen H, Mu GZ, Sun HL. Extracorporeal shockwave therapy for treating chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int*. 2021;2021:5937250.

OSTALE METODE KONZERVATIVNOG LIJEČENJA BOLESNIKA S KRIŽOBOLJOM (MANUALNA TERAPIJA, TRAKCIJA, MASAŽA, MIOFASCIJALNO OPUŠTANJE, EDUKACIJA, KINESIOTAPING, AKUPUNKTURA, ERGOTERAPIJA, ORTOZE I DRUGA POMAGALA)

Porin Perić¹, Dubravka Šalić Herjavec²

¹ Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb, Zagreb

² Klinički zavod za rehabilitaciju i ortopedska pomagala, KBC Zagreb, Zagreb

Učinci manualne terapije u akutnoj križobolji nisu bolji od prirodnog tijeka bolesti i drugih nespecifičnih činitelja. Učinci manualne terapije u kroničnoj križobolji na poboljšanje opsega pokreta, smanjenje uporabe lijekova, skraćenje perioda odsutnosti s posla, bolesnikovog zadovoljstva i cost- benefita su nejasni. Nisu zabilježeni ozbiljni štetni događaji ali se manualna terapija u kroničnoj križobolji ne preporuča ništa više u odnosu na ostale komplementarne i alternativne metode (1-3). Rezultati iz australiske studije (De Oliveira RF i sur. 2020.) nisu pokazali klinički značajne razlike između direktnе manipulacije najbolnijeg lumbalnog dijela u odnosu na opću manipulaciju lumbalne kralježnice u bolesnika s kroničnom križoboljom (4).

Masaža može imati kratkoročne terapijske učinke u akutnoj, subakutnoj i kroničnoj križobolji, ali dugoročni učinci nedostaju ili nisu jasni (2,5).

Miofascijalno opuštanje (engl.myofascial release technique-MFR) može poboljšati učinke fizičke terapije ili samo terapijskog vježbanja, te se može koristiti kao dodatna terapija. Meta-analiza iz 2021.g. (Chen Z i sur.) pokazala je značajne učinke MFR na smanjenje nesposobnosti vezano uz križobolju, bez značajnih učinaka na smanjenje boli, poboljšanje kvalitete života te poboljšanje pokretljivosti lumbalne kralježnice (2,6).

Japanske smjernice iz 2019.g. i neki noviji radovi pokazuju da dosadašnje provedene studije nemaju dovoljno dokaza za preporuku trakcije u bolesnika s križoboljom (uključivo i ishijalgiju) (1,7). S druge strane u radu talijanskih autora iz 2021.g., koji su analizirali nekoliko manje kvalitetnih studija (ukupno 8 odabranih) trakcija u supinaciji pokazuju kratkoročni učinak na bol i

nesposobnost kao dodatak intervenciji fizioterapeuta u liječenju križobolje s radikulopatijom (Vanti C i sur. 2021.) (8).

Kinesiotaping je jednostavan i neinvazivan tretman u liječenju mišićno-kostanih poremećaja, koji smanjujući pritisak na potkožne mehanoreceptore, a time i nociceptivni podražaj, dovodi do redukcije bola i poboljšanja lokalne cirkulacije. Da Luz Junior i sur. 2018.g. uz vrlo nisku razinu dokaza ne nalaze značajnu razliku kratkoročnog učinka na bol i onesposobljenost u bolesnika s kroničnom križoboljom (KK) u usporedbi kinesiotapinga s kontrolom (bez tretmana, placebo, fizikalna terapija), dok kineski autori 2020.g. uz nisku snagu dokaza i visoku heterogenost utvrđuju umjereni učinak na bol i onesposobljenost (9,10).

Akupunktura je široko prihvaćena metoda u liječenju bola, ali do sada nije utvrđen optimalan protokol za tretiranje osoba s križoboljom. Prema Cochrane sustavnom pregledu iz 2020.g. akupunktura u odnosu na kontrolu (lažna akupunktura, bez tretmana, fizikalna terapija), uz vrlo nisku do nisku razinu dokaza, smanjuje bol i poboljšava onesposobljenost u bolesnika s KK odmah nakon tretmana i kratkoročno, ali bez kliničke značajnosti (11). Za akutnu i subakutnu križobolju nije opisana učinkovitost akupunkture (12).

Postoje sugestije da se potporno-rasteretna ortoze za kralježnicu može koristiti u akutnoj križobolji (1), ali s obzirom na ograničene dokaze o učinkovitosti, prema francuskim, NICE i smjernicama Japanskog ortopedskog društva, ne preporučuje se u liječenju akutne, subakutne i kronične križobolje, kao niti ortopedski ulošci te ortoze za stopalo, ali se potiče povratak na posao i uobičajenim aktivnostima dnevnog života (1,2,13).

U cilju smanjivanja visokih troškova vezanih uz liječenje križobolje, trenutačna strategija prevencije križobolje i izostajanja s posla uključuje: edukaciju, ortoze, ortopedske uloške, vježbe i ergonomsku prilagodbu radnog mjesta (14). Dosadašnja istraživanja pokazala su da su jedino vježbe (samostalno ili u kombinaciji s edukacijom) učinkovite u prevenciji križobolje, dok za ostale intervencije, uz vrlo nisku do umjerenu razinu dokaza, nije potvrđena učinkovitost (14,15).

Literatura:

1. Shirado O, Yoshiyasu A, Tetsuhiro I i sur. Formulation of Japanese Orthopaedic Association (JOA) clinical practice guideline for the management of low back pain - the revised 2019 edition. *J Orthop Sci.* 2022;27(1):3-30.
2. Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management, NICE guideline objavljeno 30. studenog 2016., dostupno na www.nice.org.uk/guidance/ng59.
3. Rubinstein SM, Terwee CB, Assendelft WJ, de Boer MR, van Tulder MW. Spinal manipulative therapy for acute low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012:CD008880.

4. De Oliveira RF, Costa LOP, Nascimento LP, Rissato LL. Directed vertebral manipulation is not better than generic vertebral manipulation in patients with chronic low back pain: a randomised trial. *J Physiothe.* 2020; 66(3):174-9.
5. Miake-Lye IM, Mak S, Lee J i sur. Massage for Pain: An Evidence Map. *J Altern Complement Med.* 2019; 25(5):475-502.
6. Chen Z, Wu J, Wang X i sur. The effects of myofascial release technique for patients with low back pain: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2021; 59:102737.
7. Cheng YH, Hsu CY, Lin YN. The effect of mechanical traction on low back pain in patients with herniated intervertebral discs: a systemic review and meta-analysis. *Clin Rehabil.* 2020; 34(1):13-22.
8. Vanti C, Panizzolo A, Turone L i sur. Effectiveness of mechanical traction for lumbar radiculopathy: a systematic review and meta-analysis. *Phys Ther.* 2021; 101(3): 1-13.
9. Da Luz Junior MA, De Almeida MO, Santos RS i sur. Effectiveness of kinesio taping in patients with chronic nonspecific low back pain a systematic review with meta-analysis. *Spine.* 2018; 44(1):68-78.
10. Lin S, Zhu B, Huang G i sur. Short-term effect of kinesiotaping on chronic nonspecific low back pain and disability: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Phys Ther.* 2020; 100:238-54.
11. Mu J, Furlan AD, Lam WY i sur. Acupuncture for chronic nonspecific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;12:CD013814.
12. Gianola S, Bargeri S, Del Castillo G i sur. Effectiveness of treatments for acute and subacute mechanical non-specific low back pain: a systematic review with network meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2022; 56:41-50.
13. Bailly F, Trouvin AP, Dadoun S i sur. Clinical guidelines and care pathway for management of low back pain with or without radicular pain. *Joint Bone Spine.* 2021; 88(6):105227.
14. Huang R, Ning J, Chuter VH i sur. Exercise alone and exercise combined with education both prevent episodes of low back pain and related absenteeism: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials (RCTs) aimed at preventing back pain. *Br J Sports Med.* 2020; 54:766-70.
15. Steffens D, Maher CG, Pereira LSM i sur. Prevention of low back pain a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2016; 176(2):199-208.

KIRURŠKO LIJEČENJE BOLESNIKA S KRIŽOBOLJOM

Darko Perović¹, Vide Bilić², Stjepan Dokuzović², Dominik Romic³, Stipe Čorluka², Boris Božić⁴

¹Zavod za traumatologiju i ortopediju, Klinika za kirurgiju, KB Dubrava, Zagreb

²Zavod za kirurgiju kralježnice, Klinika za traumatologiju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

³Klinika za neurokirurgiju, KB Dubrava, Zagreb

⁴KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

DISCEKTOMIJA je operacija odstranjenja nukleusa kod hernije diska. Kirurške tehnike: perkutana endoskopska lumbalna discektomija (PELD), mikrotubularna discektomija (MED) i konvencionalna mikrodiscektomija (KMD).

Usporedba discektomije prema konzervativnom liječenju (KL): praćenje 2 tj.-3 mj. smanjena nesposobnost (ODI), radikularna bol (VASr) i bol leđa (VASK); praćenje 1-2 god. smanjena ODI, a nema razlike VASr i VASK; praćenje > 2 god. nema razlike ODI, VASr i VASK. Preporuka razine C za discektomiju nakon neuspješnog KL 6-12 tj. (1). Usporedba kirurških tehnika: PELD i MED prema KMD - manji operacijski rez, manji gubitak krvi, kraći boravak u bolnici, nema razlike ODI, VASr i VASK. Nedostatak PELD duže vrijeme fluoroskopije i veći broj rehernijacija. Preporuka: individualni izbor tehnike discektomije (2). Usporedba rediscektomije i rediscektomija s fuzijom kod rehernijacije: nema prednosti fuzije osim smanjena VASK. Preporuka: samo rediscektomija (3).

SPINALNA DEKOMPRESIJA je operacija proširenja spinalnog kanala kod lumbalne spinalne stenoze (LSS). Kirurške tehnike: klasična dekompresivna laminektomija (DL), bilateralna dekompresija unilateralna laminotomija (BDUL), dekompresija pomoću tubularnih retraktora (MED), perkutana endoskopska dekompresija (PED).

Studije niske razine dokaza potvrđuju prednost dekompresije prema KL LSS u praćenju 1-2 god. Preporuka razine C za dekompresiju nakon neuspješnog konzervativnog liječenja > 3 mj. (4). Usporedba kirurških tehnika BDUL, MED i PED prema DL: manji gubitak krvi, ranija mobilizacija pacijenta i kraća hospitalizaciju, jednak udio komplikacija, a nema razlike u ODI i trajanju operacije. Preporuka: individualni izbor najprikladnije tehnike prema stanju pacijenta (5). Usporedba dekompresije i dekompresije s fuzijom kod LSS: nema razlike u ishodima. Preporuka razine C protiv fuzije kod LSS (6).

SPINALNA FUZIJA je operacija koštanog spajanja vertebralnog dinamičkog segmenta (VDS) kod nestabilnosti i/ili deformacije. Kirurške tehnike:

posteriorolateralna fuzija (PLF), PLF s fiksacijom (PFL+PF), transforaminalna lumbalna interkorporalna fuzija (TLIF), minimalno invazivni TLIF (MIS-TLIF), kosa lumbalna interkorporalna fuzija (OLIF) i endoskopska lumbalna interkorporalna fuzija (ENDO-LIF).

Križobolja kod degenerativne bolesti iv. diska (DBD): prednost fuzije manji VASk, četiri puta veće zadovoljstvo operiranih. Preporuka razine C za liječenje diskogene križobolje fuzijom kod individualno izabralih pacijenata (7). Degenerativna spondilolistea (DS): prednosti fuzije manji VASk, manji VASr, dva puta veće zadovoljstvo operiranih i manje reoperacija nego kod dekomprezije. Preporuka razine B za operacijsko liječenje spondilolisteze (7). Usporedba kirurških tehnika fuzije. Prednosti PLF+PF i TLIF prema PLF: uspješnija fuzija. Prednosti MIS-TLIF prema TLIF: manji gubitak krvi i kraći boravak u bolnici. Prednosti OLIF: kraće operacijsko vrijeme, manji gubitak krvi, veća visina iv. prostora, manje utonuće umetka (subsidence). Prednosti ENDO-LIF: nema. Usporedba svih novih tehnika fuzije s klasičnom PLF: nema razlike u ODI i VAS ishodima (8, 9, 10). Robotska asistencija pri postavljanju implantata. Prednost: značajno bolja pozicija vijaka (11). Usporedba koštanih nadomjestaka: koštani morfogenetski protein (BMP) i autologni koštani transplantat iz kriste ili jake (ICBG). Prednosti BMP: bolja fuzija, kraće operacijsko vrijeme, manji gubitak krvi i kraća hospitalizacija. Preporuka za primjenu BMP (12).

POTPUNA ZAMJENA LUMBALNOG IV. DISKA (TDR) je operacija kod mikronestabilnosti vertebralnog segmenta (alternativa spinalnoj fuziji). Kriteriji izbora: mlađi bolesnici do 55 god., kronična križobolja kod DBD, nakon 6 mjeseci konzervativnog liječenja bez poboljšanja (13). Objektivni prediktori su prisutnost Modic 1 ili 2 promjena operiranog segmenta (14). Usporedba TDR prema interdisciplinarnoj rehabilitaciji: TDR pruža veću stopu poboljšanja. Usporedba TDR i fuzije: klinička superiornost nije dokazana. Prednost TDR je 6 puta manja vjerojatnost operacije susjednog segmenta nego nakon spinalne fuzije. Preporuka razine B za operaciju TDR u izabranoj skupini bolesnika (15).

Literatura:

1. Arts MP, Kursumovic A, Miller LE i sur. Comparison of treatments for lumbar disc herniation: Systematic review with network meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019;98(7):e14410.
2. Bai X, Lian Y, Wang J i sur. Percutaneous endoscopic lumbar discectomy compared with other surgeries for lumbar disc herniation: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2021;100(9):e24747.
3. Kerezoudis P, Goncalves S, Cesare JD i sur. Comparing outcomes of fusion versus repeat discectomy for recurrent lumbar disc herniation: A systematic review and meta-analysis. Clin Neurol Neurosurg. 2018;171:70-8.
4. Zaina F, Tomkins-Lane C, Carragee E, Negrini S. Surgical versus non-surgical treatment for lumbar spinal stenosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2016:CD010264.

5. Ma H, Hai B, Yan M, Liu X, Zhu B. Evaluation of effectiveness of treatment strategies for degenerative lumbar spinal stenosis: a systematic review and network meta-analysis of clinical studies. *World Neurosurg.* 2021;152:95-106.
6. Wu J, Zhang J, Xu T i sur. The necessity or not of the addition of fusion to decompression for lumbar degenerative spondylolisthesis patients: A PRISMA compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(14):e24775.
7. Yavin D, Casha S, Wiebe S i sur. Lumbar fusion for degenerative disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg.* 2017;80(5):701-15.
8. Levin JM, Tanenbaum JE, Steinmetz MP, Mroz TE, Overley SC. Posterolateral fusion (PLF) versus transforaminal lumbar interbody fusion (TLIF) for spondylolisthesis: a systematic review and meta-analysis. *Spine J.* 2018;18(6):1088-98.
9. Qin R, Liu B, Zhou P i sur. Minimally invasive versus traditional open transforaminal lumbar interbody fusion for the treatment of single-level spondylolisthesis grades 1 and 2: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg.* 2019;122:180-9.
10. Zhang QY, Tan J, Huang K, Xie HQ. Minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion versus oblique lateral interbody fusion for lumbar degenerative disease: a meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):802.
11. Naik A, Smith AD, Shaffer A i sur. Evaluating robotic pedicle screw placement against conventional modalities: a systematic review and network meta-analysis. *Neurosurg Focus.* 2022;52(1):E10.
12. Mariscal G, Nunez JH, Barrios C, Domenech-Fernandez P. A meta-analysis of bone morphogenetic protein-2 versus iliac crest bone graft for the posterolateral fusion of the lumbar spine. *J Bone Miner Metab.* 2020; 38(1):54-62.
13. Furunes H, Storheim K, Brox J i sur. Total disc replacement versus multidisciplinary rehabilitation in patients with chronic low back pain and degenerative discs: 8-year follow-up of a randomized controlled multicenter trial. *The Spine J.* 2017;17:1480-8.
14. Furunes H, Hellum C, Brox J i sur. Lumbar total disc replacement: predictors for long-term outcome. *Eur Spine J.* 2018;27:709-18.
15. Cui XD, Li HT, Zhang W, Zhang LL, Luo ZP, Yang HL. Mid- to long-term results of total disc replacement for lumbar degenerative disc disease: a systematic review. *J Orth Surg Res.* 2018; 13:326.

INTERVENCIJSKE METODE U LIJEČENJU BOLESNIKA S KRIŽOBOLJOM

Ivan Radoš¹, Karlo Houra², Dražen Kvesić³

¹Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, KBC Osijek, Osijek

²Specijalna bolnica Aksis, Zagreb

³Specijalna bolnica Arithera, Zagreb

Epiduralna steroidna injekcija je dobro poznata i etabirana procedura u liječenju radikularne boli uzrokovane hernijacijom lumbalnog diska. Postoje jaki dokazi (razine I) da je injekcija kortikosteroida i lokalnog anestetika značajno efikasnija u kontroli radikularne boli od injekcije fiziološke otopine, u periodu praćenja od 1, 3, 6 i 12 mjeseci. (1,2).

Transforaminalna epiduralna steroidna injekcija (TFESI) je pokazala značajno bolji učinak u smanjenju radikularne boli na kraći period (do 1 mjesec) i nešto bolji učinak na smanjenje boli kroz duži period (4-6 mjeseci), u odnosu na interlaminarnu epiduralnu steroidnu injekciju (ILESI). TFESI je također pokazala nešto bolje funkcionalno poboljšanje na kraći i duži period, u odnosu na ILESI. Dokazi su umjereno jaki (razine II) (3,4).

Ako se uspoređuje TFESI sa kaudalnom ESI, metaanaliza je pokazala bolju efikasnost TFESI u kontroli radikularne boli. Vjerojatni razlog je mogućnost da TFESI aplicira lijek u ciljano područje i u prednji epiduralni prostor. Zbog nepreciznosti i malog uzorka u studijama, dokazi su razine (5).

Postoje prilično jaki dokazi (razine III) da su partikulirani i nepartikulirani kortikosteroidi (otopine), aplicirani transforaminalnim pristupom u epiduralni prostor, podjednako efikasni u kontroli radikularne boli. Poznato je 13 prijavljenih slučajeva ishemije leđne moždine nakon vratne TFESI i 19 prijavljenih slučajeva infarkta leđne moždine nakon lumbalne TFESI i svi su povezani sa injekcijom partikuliranih kortikosteroida. Zbog podjednake djelotvornosti i izbjegavanja katastrofalnih komplikacija, većina autora danas preporuča, kao prvi izbor kod TFESI upotrebu nepartikuliranih kortikosteroida (otopina) - stupanj preporuke B. (6).

Postoje čvrsti (razina I) dokazi da je perkutana biakuplastika učinkovita u liječenju kronične, refraktorne diskogene boli (7).

Biakuplastika se može smatrati metodom izbora za liječenje kronične, refraktorne diskogene boli. Dokazi su razine III, ili umjereni, da je IDET učinkovit u liječenju kronične, refraktorne diskogene boli (7). Ograničeni su dokazi (razina

V), da je discTRODE učinkovit u liječenju kronične, refraktorne diskogene boli (7).

Rezultati dvije randomizirane kontrolne studije (RCT), četiri opservacijske studije te pet studija za meta-analizu pokazali su dokaze razine II za kratkoročno i dugoročno smanjenje boli i poboljšanje funkcije kod primjene perkutane adheziolize u liječenju središnje lumbalne spinalne stenoze (8).

Postoje dokazi razine I za učinkovitost perkutane adheziolize u liječenju kronične križobolje i radikularne boli u nogama povezanih s postlaminektomijskim sindromom (9).

Postoji razina dokaza II kod lumbalne radikularne boli za pulsnu radiofrekventnu blokadu ganglia dorzalnog roga., a razina dokaza II za radiofrekventno liječenja intervertebralnog diska zbog diskogene boli u križima. Također postoje jaka razina dokaza (razina dokaza I) za učinkovitost stimulacije kralježnične moždine kod lumbosakralne radikularne boli (10).

Literatura:

1. Lee, JH, Kim DH, Kim DH i sur. Comparison of clinical efficacy of epidural injection with or without steroid in lumbosacral disc herniation: a systematic review and meta-analysis. *Pain Physician.* 2018; 21:449-67.
2. Manchikanti L, Knezevic NN, Boswell MV, Kaye AD, Hirsch JA. Epidural injections for lumbar radiculopathy and spinal stenosis: a comparative systematic review and meta-analysis. *Pain Physician.* 2016; 19:E365-E410.
3. Lee JH, Shin K, Park SJ i sur. Comparison of clinical efficacy between transforaminal and interlaminar epidural injections in lumbosacral disc herniation: a systematic review and meta-analysis. *Pain Physician.* 2018; 21:433-48.
4. Wei G, Liang J, Chen B i sur. Comparison of transforaminal versus interlaminar epidural steroid injection in low back pain with lumbosacral radicular pain: a meta-analysis of the literature. *Int Orthop.* 2016; 40:2533-45.
5. Lee JH, Shin K, Bahk SJ i sur. Comparison of clinical efficacy of transforaminal and caudal epidural steroid injection in lumbar and lumbosacral disc herniation: A systematic review and meta-analysis. *Spine J.* 2018;18:2343-53.
6. Mehta P, Syrop I, Singh JR, Kirschner J. Systematic review of the efficacy of particulate versus nonparticulate corticosteroids in epidural injections. *PM R.* 2017;9: 502-12.
7. Helm Ii S, Simopoulos TT, Stojanovic M, Abdi S, El Terany MA. Effectiveness of thermal annular procedures in treating discogenic low back pain. *Pain Physician.* 2017;20:447-70.
8. Manchikanti L, Knezevic NN, Sanapati MR, Boswell MV, Kaye AD, Hirsch JA. Effectiveness of percutaneous adhesiolysis in managing chronic central lumbar spinal stenosis: A systematic review and meta-analysis. *Pain Physician.* 2019;22:E523-50.
9. Manchikanti L, Knezevic NN, Sanapati SP, Sanapati MR, Kaye AD, Hirsch JA. Is percutaneous adhesiolysis effective in managing chronic low back and lower extremity pain in post-surgery syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Curr Pain Headache Rep.* 2020;24:30.
10. Huygen F, Kallewaard JW, Van Tulder M i sur. Evidence-based interventional pain medicine according to clinical diagnoses: Update 2018. *Pain Pract.* 2019;19(6): 664-75.

PSIHOSOCIJALNO, MULTIDISCIPLINARNO I MULTIMODALNO LIJEČENJE BOLESNIKA S KRIŽOBOLJOM

Nadica Laktašić Žerjavić¹, Branka Aukst Margetić², Dalibor Karlović²

¹Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb, Zagreb

²Klinika za psihijatriju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

Biopsihosocijalni i multidisciplinarni pristup bolesniku s križoboljom

Biopsihosocijalni pristup bolesniku s križoboljom uzima u obzir ne samo biološke (npr. objektivne patofiziološke promjene), već i psihološke (npr. osobine ličnosti, emocionalni i kognitivni status, obrasce ponašanja i sl.) i socijalne čimbenike (npr. obiteljska, radna i društvena okolina). Provodi se kroz multidisciplinarni pristup (uključivanje brojnih zdravstvenih i nezdravstvenih stručnjaka) i multimodalno liječenje (istovremenu primjenu različitih modaliteta liječenja). (1,2)

Komunikacijske i edukacijske strategije u kroničnoj križobolji

Cilj im je poboljšanje prijenosa ideja ili koncepata između pružatelja zdravstvene skrbi i bolesnika s ciljem poboljšanja pridržavanja liječenja i ishoda liječenja u bolesnika s kroničnom križoboljom (eng. chronic low back pain, CLBP). Edukacija se provodi po biomedicinskom modelu uz objašnjenje etiologije, razloga kroničnosti tegoba i načina liječenja mišićno-koštane boli i po biopsihosocijalnom modelu, a koji uključuje stupnjevano izlaganje (eng. gradual exposure) i poduprto stupnjevanu aktivnost (eng. operant graded activity) prema principima kognitivno-bihevioralne terapije (eng. cognitive behavioural therapy, CBT), uvjeravanje/ohrabrivanje (eng. reassurance), tehnike svjesnog umanjenja stresa (eng. mindfulness-based stress reduction, MBSR), treniranje/savjetovanje (eng. coaching - metoda obuke, savjetovanja ili upućivanja kako razviti određene vještine i znanja), zdravstvenu pismenost, samoupravljanje/samozbrinjavanje (eng. self-management) i obrazovanje o znanosti o boli (neurofiziologiji boli). (3) Sve komunikacijske i edukacijske strategije dio su multimodalne terapije CLBP, a snaga preporuka u smjernicama kreće se od slabe do snažne, obzirom na heterogenost dizajna studija i rezultata.

1. Multimodalno liječenje utječe na kognitivnu percepciju CLBP. (3)
 2. Edukacija o neurofizilogiji боли pozitivno utječe на бол, katastrofično poimanje stanja, izvođenje specifičnih zadataka и funkcionalnu sposobnost te на invaliditet/sudjelovanje. (3,4,5)
 3. CBT, visoko strukturirana terapija koja kroz promjenu osjećaja i stavova mijenja ponašanje (ne otklanja uzrok križobolje, no pomaže pacijentu nositi se s križoboljom) uz očekivani pozitivni učinak на бол (umanjuje strah od боли и poboljšava prihvatanje боли), uz nemirenost и depresiju, funkcionalnu sposobnost, tjelesnu aktivnost и kvalitetu života. (6,7) CBT-a и njena podvrsta tzv. kognitivno funkcionalna terapija (CFT) pokazale су se učinkovitijima od manualne terapije и vježbanja u poboljšanju funkcionalne sposobnosti. (8,9) CBT je manje učinkovita od operativne tehnike totalne zamjene intervertebralnog diska ili fuzije kralježaka. (9) CBT u kombinaciji с fizioterapijom и vježbama pozitivno utječe на modifikaciju promijenjenog ponašanja bolesnika. (3)
 4. Treniranje može statistički značajno poboljšati fizičku funkciju te suradljivost и adherenciju bolesnika u izvođenju vježbi. (3)
 5. MBSR (metoda meditacije) dovodi do boljeg prihvatanja боли и poboljšane funkcionalne sposobnosti. (3,8,10)
 6. Samoupravljanje/samozbrinjavanje kroz online edukaciju u starijih bolesnika pozitivo utječe на emocionalno zdravlje и umanjenje umora, а kontaktni program značajno poboljšava izvođenje individualno važnih oblika tjelesne aktivnosti. (3)
 7. Joga, oblik duhovno-tjelesnog vježbanja, мало до умјерено poboljšava funkciju леђа, а клинички nesignifikantno уманjuje бол. (11)
- Edukacijske и komunikacijske tehnike u svrhu prevencije križobolje и njezinih socioekonomskih posljedica
- Preventivne mjere (ergonomска prilagodba radnog mjesta, edukacija о ergonomiji, primjena lumbalnih steznika и drugih pomagala, edukacija kroz školu križobolje ili pisane и druge medijske edukacijske materijale, CBT, vježbanje) utječu pozitivno на бол, strah od aktivnosti, upotrebu pomagala, prevalenciju bolovanja, dok су rezultati о utjecaju na smanjenje rizika od novih epizoda križobolje heterogeni. (12,13,15,16)

Literatura:

1. Depreitere B, Jonckheer P, Coeckelberghs E, Desomer A, van Wambeke P. The pivotal role for the multidisciplinary approach at all phases and at all levels in the national pathway for the management of low back pain and radicular pain in Belgium. Eur J Phys Rehabil Med. 2020;56(2):228-36.

2. Corp N, Mansell G, Stynes S i sur. Evidence-based treatment recommendations for neck and low back pain across Europe: A systematic review of guidelines. *Eur J Pain.* 2021;25(2):275-95.
3. Barbari V, Storari L, Ciuro A, Testa M. Effectiveness of communicative and educative strategies in chronic low back pain patients: A systematic review. *Patient Educ Couns.* 2020;103(5):908-29.
4. Louw A, Diener I, Butler DS, Puentedura EJ. The effect of neuroscience education on pain, disability, anxiety, and stress in chronic musculoskeletal pain. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011;92(12):2041-56.
5. Clarke CL, Ryan CG, Martin DJ. Pain neurophysiology education for the management of individuals with chronic low back pain: systematic review and meta-analysis. *Man Ther.* 2011;16(6):544-9.
6. Williams ACC, Fisher E, Hearn L, Eccleston C. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8):CD007407.
7. Petrucci G, Papalia GF, Russo F i sur. Psychological approaches for the integrative care of chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;19(1):60.
8. Vibe Fersum K, O'Sullivan P, Skouen JS i sur. Efficacy of classification-based cognitive functional therapy in patients with non-specific chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Eur J Pain.* 2013;17:916-28.
9. Rihn JA, Radcliff K, Norvell DC i sur. Comparative effectiveness of treatments for chronic low back pain: a multiple treatment comparison analysis. *Clin Spine Surg.* 2017;30(5):204-25.
10. Polaski AM, Phelps AL, Smith TJ i sur. Integrated meditation and exercise therapy: a randomized controlled pilot of a combined nonpharmacological intervention focused on reducing disability and pain in patients with chronic low back pain. *Pain Med.* 2021;22(2):444-458.
11. Wieland LS, Skoetz N, Pilkington K, Vempati R, D'Adamo CR, Berman BM. Yoga treatment for chronic non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 12;1(1):CD010671.
12. Sowah D, Boyko R, Antle D, Miller L, Zakhary M, Straube S. Occupational interventions for the prevention of back pain: Overview of systematic reviews. *J Safety Res.* 2018;66:39-59.
13. Stevens ML, Boyle E, Hartvigsen J i sur. Mechanisms for reducing low back pain: a mediation analysis of a multifaceted intervention in workers in elderly care. *Int Arch Occup Environ Health.* 2019;92(1):49-58.
14. Steffens D, Maher CG, Pereira LS i sur. Prevention of low back pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2016;176(2):199-208.
15. de Campos TF, Maher CG, Fuller JT, Steffens D, Attwell S, Hancock MJ. Prevention strategies to reduce future impact of low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2021;55(9):468-76.
16. Russo F, Papalia GF, Vadalà G i sur. The effects of workplace interventions on low back pain in workers: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(23):12614.

NAPUTCI AUTORIMA

CILJ I SVRHA

Fizikalna i rehabilitacijska medicina službeni je recenzirani časopis Hrvatskog društva za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu Hrvatskog liječničkog zbora. Časopis objavljuje preglede članke, originalne radove, preliminarna izvješća i prikaze slučajeva koji izvještavaju o važnim trendovima u fizikalnoj medicini i rehabilitaciji, interdisciplinarnim područjima rehabilitacije i njihovu razvoju te o novostima u kliničkom i nekliničkom djelokrugu rada. Čitatelju pruža bitne informacije u svezi s terapijskom primjenom fizikalnih i farmakoloških čimbenika u pružanju sveobuhvatne skrbi osobama s oštećenjima i kroničnim bolestima. Također, u časopisu se periodično objavljaju dodatci sa sažetcima ili cjelovitim tekstom izloženim na kongresu ili simpoziju, te informacije o Hrvatskom društvu za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, njihovim članovima u Hrvatskoj i u inozemstvu, kao i aktivnostima Europskog društva za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, te Sekcije i Odbora za Fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu Europske unije medicinskih specijalista. Časopis je dio europske mreže časopisa iz fizikalne i rehabilitacijske medicine.

PREDAJA RADA/OBJAVA RUKOPISA

Objavljaju se članci na hrvatskom jeziku (sa sažetkom, ključnim riječima, naslovom i legendom tablica i slika na engleskom) ili na engleskom jeziku (sa sažetkom, ključnim riječima, naslovom i legendom tablica i slika na hrvatskom). Upute autorima sukladne su s člankom: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N Engl J Med 1997; 336:309-15. i s uputama autorima koje se mogu pronaći na web stranici: <http://www.icmje.org>.

Radovi se dostavljaju na papiru u tri identična primjerka, na kompaktnom disku (CD) ili e-poštom (potreban je prethodni dogovor s glavnim urednikom), u običajeno korištenim formatima za obradu teksta na: Uredništvo, Fizikalna i rehabilitacijska medicina, Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradarska 29, HR-10 000 Zagreb, Hrvatska. (e-adresa: franegrubisic@gmail.com)

AUTORSTVO

Sve osobe određene kao autori trebaju se kvalificirati za autorstvo. Svaki autor treba dostatno sudjelovati u izradi rada kako bi preuzeo javnu odgovornost za odgovarajući dio sadržaja rada. Svi autori trebaju preuzeti odgovornost za cjelokupan rad od početka rada do njegove objave. Svi ostali koji su sudjelovali u radu, a nisu autori trebaju biti spomenuti u zahvalama. Uz rad treba priložiti pismo koje potpisuju svi autori i izjave da rad nije prethodno bio objavljen ili ponuđen/prihvaćen za objavu u nekom drugom časopisu, da su ga pročitali i odobrili svi autori, te izjavom da ne postoji financijski ili bilo kakav drugi sukob interesa. Također, uz rad treba priložiti i izjavu o prijenosu autorskih prava na časopis.

PRIPREMA RADA/RUKOPISA

Tekst mora biti otiskan na bijelom papiru formata A4 samo s jedne strane s dvostrukim proredom, uključujući i naslovnu stranicu, sažetak, tekst, zahvale, izjavu o sukobu interesa, reference, tablice i legende. Lijeva margina široka je 35 mm, a desna margina te gornji i donji rub 25 mm. Sve stranice, uključujući naslovnu, moraju imati redni broj u donjem desnom kutu.

Tekst znanstvenog ili stručnog rada treba sadržavati: naslovnu stranicu, sažetak i ključne riječi, uvod, metode, rezultate, raspravu, zahvale, izjavu o sukobu interesa, reference, tablice, legende i slike.

Znanstveni i stručni radovi te pregledni radovi ne smiju biti duži od 18 stranica (uključujući tablice i slike). Prikazi slučajeva i pisma uredniku ne smiju biti duži od 10 stranica (uključujući tablice i slike).

NASLOVNA STRANICA

Naslovna stranica treba sadržavati: naslov članka (koji bi trebao biti sažet ali informativan) i kratki radni naslov rada; puno ime autora (jednog ili više njih), zajedno s akademskim titulama i nazivom ustanove u kojoj je (su) autor(i) zaposlen(i); adresa autora koji je odgovoran za dopisivanje u vezi s radom.

SAŽETAK I KLJUČNE RIJEČI

Druga stranica treba sadržavati sažetak (do 300 riječi): cilj studije ili istraživanja, temeljne postupke, najvažnija otkrića te osnovne zaključke. Trebalo bi naglasiti nove i bitne aspekte studije ili opservacije. Ispod sažetka autori trebaju navesti tri do 10 ključnih riječi ili kratki fraza koje će pomoći pri indeksiranju članka i mogu se objaviti uz sažetak. Za ključne riječi trebaju se koristiti pojmovi iz Medical Subject Headings (MeSH) popisa Index Medicusa.

UVOD

Navedite svrhu članka i razlog provođenja studije ili opservacije. Navedite samo relevantne reference, bez podataka ili zaključaka iz rada koji predstavljate.

METODE

Opisite odabir i jasno navedite sve važne karakteristike ispitanika koji su studirani ili opservirani ili laboratorijskih životinja. Pažljivo specificirajte značenje deskriptora te objasnite kako su prikupljeni podatci. Identificirajte metode, aparate (s nazivom proizvođača, u zagradi), te postupke s dovoljno detalja kako bi se rezultati mogli reproducirati. Navedite reference za metode i statističku obradu. Opisite nove ili one metode koje su značajnije modificirane, navedite razlog njihova korištenja i procijenite njihova ograničenja. Navedite generičke nazive svih korištenih lijekova i sve kemikalije. Sva mjerena trebaju biti izražena u SI jedinicama.

ETIKA/ETIČKI STANDARDI

U radovima koji se bave eksperimentima na ljudima jasno treba navesti da su postupci provedeni sukladno etičkim standardima institucijskog ili regionalnog odbora odgovornog za izvođenje eksperimenta na ljudima, te u skladu s Helsinškom deklaracijom iz 1975., revidiranom 1983. U radovima koji se bave eksperimentima na životinjama treba navesti da je poštovan institucionalni ili nacionalni pravilnik o brizi o laboratorijskim životinjama i njihovu korištenju.

STATISTIČKA OBRADA

Iscrpno opišite statističke metode kako biste omogućili obrazovanom čitatelju koji ima pristup originalnim podatcima da potvrdi navedene rezultate. Gdje god je to moguće kvantificirajte zaključke i prezentirajte odgovarajućim indikatorima pogreške ili odstupanja od mjerena. Specificirajte korišteni računalni program.

REZULTATI

Izložite rezultate logičnim slijedom u tekstu, tablicama i ilustracijama. Ne ponavljate u tekstu sve podatke iz tablica ili ilustracija; naglasite ili sažmite samo bitna opažanja.

RASPRAVA

Naglasite nove i bitne aspekte studije, te zaključke koji proistječu iz nje. Ne ponavljajte detaljne podatke ni bilo koje druge materijale koji su navedeni u uvodnom ili u dijelu s rezultatima. U dio za raspravu uključite važnost dobivenih rezultata i njihova ograničenja, uključujući i implikacije vezane uz buduća istraživanja, ali izbjegavajte izjave i zaključke koji nisu potpuno potvrđeni dobivenim podatcima. Povežite zaključke iz svoje studije s ostalim relevantnim studijama. Kad je potrebno, navedite nove hipoteze i jasno naglasite da su nove.

TABLICE

Tablice se pišu s dvostrukim proredom na posebnoj stranici. Nemojte slati fotografije tablica. Svaka tablica mora imati redni broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu i naslov. Svaki stupac treba imati kratki naslov.

ILUSTRACIJE

Ilustracije trebaju biti profesionalno nacrtane ili snimljene. Pazite da slova, brojevi i simboli budu čitljivi i u smanjenom obliku u kojem će se objaviti. Svaka fotografija treba imati broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu, ime autora i označenu gornju stranu. Fotografije osoba mogu se objavljivati samo uz pismeno dopuštenje osobe na fotografiji ili moraju biti neprepoznatljive.

Sve ilustracije mogu se predati i na kompaktnom disku, u uobičajeno korištenom formatu i s minimalnom rezolucijom 300 dpi. Preferirani formati su PSD, TIFF i JPG, premda se može prihvatiti bilo koji format za opću upotrebu koji nije specifičan za aplikaciju.

KRATICE

Služite se samo standardnim kraticama. Puni pojam za koji se koristi kratica treba biti naveden pri prvom korištenju kratice u tekstu, osim ako se ne radi o standardnim kraticama mjernih jedinica. Izbjegavajte korištenje kratica u naslovu rada.

ZAHVALE

Popišite sve suradnike koji nisu zadovoljili kriterije za autorstvo, poput osoba koje su pružile tehničku podršku, pomoći pri pisanju, ili predstojnika koji su pružili opću podršku. Financijska i materijalna potpora također se treba navesti.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA

Autori moraju izjaviti postoji li finansijski odnos između njih i organizacije koja je sponsorizirala istraživanje. Ova bilješka se mora dodati u odvojenom odjeljku prije popisa literaturе. Ako nema sukoba interesa autor trebaju napisati: „Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa“.

LITERATURA

Literatura se navodi rednim brojem, prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu. Literaturu u tekstu, tablicama i legendi treba navoditi sukladno alfanumeričkom sustavu u zagradama. Literaturu treba navoditi prema Index Medicusu. Naslovi časopisa trebaju se skraćivati na način uobičajen za Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov>). Pri navođenju prihvaćenih, ali još neobjavljenih radova treba ih se navesti kao „u tisku“. Autori trebaju dobiti pismeno odobrenje za citiranje takvog rada zajedno s potvrdom da je rad prihvaćen za objavu.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

AIM AND SCOPE

Fizikalna i rehabilitacijska medicina (Physical and Rehabilitation Medicine) is the official peer-reviewed journal of the Croatian Society of Physical and Rehabilitation Medicine, Croatian Medical Association. Its coverage of topics regarding the specialty of Physical and Rehabilitation Medicine also extends to interdisciplinary field of rehabilitation. The journal publishes reviews and original articles, preliminary reports and case reports that report on important trends and developments in the field, and to inform professionals in Physical Medicine and Rehabilitation of developments that affect them in the clinical and nonclinical aspect of their practices. It brings readers relevant information on the therapeutic utilization of physical and pharmaceutical agents in providing comprehensive care for persons with disabilities and chronically ill individuals. Periodically supplements with abstracts or fulltexts presented at the congresses or symposia are published, too, as well as information regarding activities of the Croatian Society of Physical and Rehabilitation Medicine and its members in Croatia and abroad, as well as on activities of European Society of Physical and Rehabilitation Medicine and European Union of Medical Specialists PRM Section and Board. The journal is part of European PRM Journal Network initiative.

SUBMITTING OF A MANUSCRIPT

The articles are published in Croatian (with the Abstract, Key words, Title and Legends of Tables and Figures in English) or in English (with the Abstract, Key words, Title and Legends of Tables and Figures also in Croatian, preferably). Instructions to authors are in accordance with the text: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N Engl J Med 1997; 336:309-15., and with Instructions to authors that can be found on web page: <http://www.icmje.org>.

Submit manuscript in triplicate accompanied by a manuscript on a compact disk or by E-mail (previous agreement with Editor-in-chief is necessary) in generally used word processing formats to: Editorial Office, Physical and Rehabilitation Medicine (Fizikalna i rehabilitacijska medicina), University Department for Rheumatology, Physical and Rehabilitation Medicine, Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Vinogradnska 29, HR-10 000 Zagreb, Croatia. (E-mail: franegrubisic@gmail.com)

AUTHORSHIP

All persons designated as authors should qualify for authorship. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content. All authors should take responsibility for the integrity of the whole work, from inception to published article. All others who contributed to the work who are not authors should be named in the Acknowledgments. Manuscripts should be accompanied by a covering letter signed by all authors including a statement that the manuscript has not been published or submitted for publishing elsewhere, a statement that the manuscript has been read and approved by all the authors, and a statement about any financial or other conflict of interest. A statement of copyright transfer to the journal must accompany the manuscript, too.

PREPARATION OF MANUSCRIPT

Type or print out the manuscript on white bond paper ISO A4 (212 × 297 mm), with left margin of 35 mm, and right margin, top margin and bottom margin of 25 mm. Type or print on only one side of the paper. Use double spacing throughout, including the title page, abstract, text, acknowledgments, conflict of interest statement, references, individual tables, and legends. Number pages consecutively, beginning with the title page. Put the page number in the lower

right-hand corner of each page. The text of the professional or scientific manuscript should be divided into sections: Title page, Abstract and Key words, Introduction, Methods, Results, Discussion, Acknowledgment, Conflict of interest statement, References, Tables, Legends and Figures. Scientific and Professional manuscripts, as well as Reviews should not be longer than 18 pages (including Tables and Figures). Case reports and Letters to the editor should not be longer than 10 pages (including Tables and Figures).

The title page should carry: the title of the article (which should be concise but informative) and a short running title of the manuscript; full name of author(s), with academic degree(s) and institutional affiliation; the name and address of the author responsible for correspondence about the manuscript including his/her E-mail address.

ABSTRACT AND KEY WORDS

The second page should carry an abstract (of no more than 300 words). The abstract should state the purposes of the study or investigation, basic procedures, main findings, and the principal conclusions. It should emphasize new and important aspects of the study or observations. Below the abstract authors should provide 3 to 10 key words or short phrases that will assist indexers in cross-indexing the article and may be published with the abstract. Terms from the Medical Subject Headings (MeSH) list of Index Medicus should be used for key words.

INTRODUCTION

State the purpose of the article and summarize the rationale for the study or observation. Give only strictly relevant references and do not include data or conclusions from the work being reported.

METHODS

Describe selection and identify all important characteristics of the observational or experimental subjects or laboratory animals clearly. Specify carefully what the descriptors mean, and explain how the data were collected. Identify the methods, apparatus with the manufacturer's name and address in parentheses, and procedures in sufficient detail to allow other workers to reproduce the results. Provide references to established methods and statistical methods used. Describe new or substantially modified methods, give reasons for using them, and evaluate their limitations. Identify precisely all drugs and chemicals used. Use only generic name of drugs. All measurements should be expressed in SI units.

ETHICS

Papers dealing with experiments on human subjects should clearly indicate that the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the institutional or regional responsible committee on human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 1983. Never use patients' names especially in illustrative material. Papers dealing with experiments on animals should indicate that the institution's or a national research council's guide for the care and use of laboratory animals was followed.

STATISTICS

Describe statistical methods with enough detail to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. Whenever possible, quantify findings and present them with appropriate indicators of measurement error or uncertainty. Specify any general-use computer programmes used.

RESULTS

Present your results in logical sequence in the text, tables, and illustrations. Do not repeat in the text all the data in the tables or illustrations; emphasize or summarize only important observations.

DISCUSSION

Emphasize the new and important aspects of the study and the conclusions that follow from them. Do not repeat in detail data or other material given in the Introduction or the Results section. Include in the Discussion section the implications of the findings and their limitations, including implications for future research, but avoid unqualified statements and conclusions not completely supported by the data. Relate the observations from your study to other relevant studies. State new hypotheses when warranted, but clearly label them as such.

TABLES

Type or print out each table with double spacing on a separate sheet of paper. Do not submit tables as photographs. Number tables consecutively in the order of their first citation in the text and supply a brief title for each. Give each column a short heading.

FIGURES

Figures and illustrations should be professionally drawn and photographed. Make sure that letters, numbers, and symbols should be legible even when reduced in size for publication. Each figure should have a label pasted on its back indicating the number of the figure, author.s name, and top of the figure. Figures should be numbered. consecutively according to the order in which they have been first cited in the text. If photographs of people are used, either the subjects must not be identifiable or their pictures must be accompanied by written permission to use the photograph.

All illustrations and figures could be submitted on compact disk in generally used picture formats. The preferred formats are PSD, TIFF and JPG, although any format in general use that is not application-specific is acceptable. Make sure that minimum resolution should be 300 dpi.

ABBREVIATIONS

Use only standard abbreviations. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text unless it is a standard unit of measurement. Avoid using abbreviations in the Title of the article.

ACKNOWLEDGMENTS

List all contributors who do not meet the criteria for authorship, such as a person who provided technical help, writing assistance, or a department chair who provided general support. Financial and material support should also be acknowledged.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

Authors must indicate whether or not there is a financial relationship between them and the organization that sponsored the research. This note should be added in a separate section previous to the reference list. If no conflict exists, authors should state: The authors declare that there is no conflict of interest.

REFERENCES

References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. Identify references in text, tables, and legends by Arabic numerals in the brackets. References should be cited in the style based on the formats used by the Index Medicus. The titles of journals should be abbreviated according to the style used in Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov>). References to papers accepted but not yet published should be designated as "in press". Authors should obtain written permission to cite such papers as well as verification that they have been accepted for publication.

Arthryl® 1500 mg

glukozaminsulfat

Potpuno drugačiji lijek za ublažavanje simptoma osteoartritisa koljena

Arthryl 1500 mg prašak za oralnu otopinu

glukozaminsulfat

Lijek se izdaje bez recepta, u ljekarni.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet: Mylan Hrvatska d.o.o., Koranska 2, 10000 Zagreb

Broj odobrenja za stavljanje lijeka u promet: HR-H-027063889

Ovaj promotivni materijal sadrži bitne podatke o lijeku istovjetne onima iz Sažetka opisa svojstava lijeka, sukladno članku 15. Pravilnika o načinu oglašavanja o lijekovima ("Narodne novine" 43/15).

Prije propisivanja lijeka **Arthryl 1500 mg prašak za oralnu otopinu**, molimo pročitate odobrene Sažetak opisa svojstava lijeka / Uputu o lijeku, uključujući detaljne informacije o indikacijama, kontraindikacijama, nuspojavama, mjerama opreza te doziranju i načinu primjene o lijekovima ("Narodne novine" 43/15).

Samo za zdravstvene radnike.

Terapijske indikacije: Ublažavanje simptoma blagog do umjerenoj osteoartritisa koljena u odraslih. Doziranje: Odrasli: Preporučena doza iznosi 1500 mg (jedna vrećica) jednom dnevno. Glukozamin nije indiciran za liječenje akutne боли. Olakšanje simptoma, posebice боли, obično nastupa nakon nekoliko tjedana neprekidanog liječenja. Ako se ublažavanje simptoma ne osjeti niti nakon 2-3 mjeseca, nastavak liječenja treba ponovno razmotriti. Pedijatrijska populacija: Djelotvornost i sigurnost primjene glukozamina u mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema podataka o primjeni u osobama mlađim od 18 godina. Stariji: Nisu provedena posebna ispitivanja u starijih osobama, ali prema kliničkom iskustvu, prilagodba doze za liječenje inače zdravim, starijim bolesnicima nije potrebna. Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre i/ili bubrega: U predmetnih bolesnika ne mogu se dati preporuke za doziranje jer nema dostupnih podataka. Način primjene: Lijek se primjenjuje kroz usta. Sadržaj jedne vrećice treba otopiti u časi vode (250 ml) i popiti, najbolje uz obrok kako bi se smanjio rizik od gastrointestinalnih nuspojava.

Nakon otapanja praška nastaje bistra i bezbojna otopina. Kontraindikacije: Preosjetljivost na glukozamin ili neku od pomoćnih tvari. Arthryl se ne smije davati bolesnicima koji su alergični na morske beskrješnjake (školjkaše, rakove i glavonošce) jer se djelatna tvar dobiva iz morskih raka. Posebna upozorenja i mјere opreza pri uporabi: Prije primjene lijeka potreban je liječnički pregled kako bi se isključila prisutnost bolesti zglobova za koju je potrebno razmotriti drugačije liječenje. Osobe s alergijom na morske beskrješnjake mogile bi biti predisponirane za razvoj alergijske reakcije, te je primjena lijeka u tih osoba. Glukozamin se ne preporučuje u djece i adolescenata mlađih od 18 godina, budući da sigurnost i djelotvornost nisu još utvrđene. U bolesnika s oštećenom tolerancijom glukoze preporučuje se prije početka liječenja i povremeno tijekom liječenja nadzirati razinu glukoze u krvi te, kada je to indicirano, razmotriti potrebu za inzulinom. Nisu provedena posebna ispitivanja u bolesnika s insuficijencijom jetre i bubrega. Toksičološki i farmakokinetički profil lijeka ne upućuje na potrebu ograničenja preporučene doze lijeka u ovih bolesnika. Ipk, primjena u bolesnika s teškom insuficijencijom jetre ili bubrega treba se provoditi pod liječničkim nadzorom. U bolesnika sa kardiovaskularnim faktorima rizika preporučuje se praćenje razina lipida u krvi jer su zabilježeni slučajevi hipercolesterolemije u bolesnika liječenih glukozaminom. Opisani su slučajevi pogoršanja simptoma postojće astme u bolesnika koji su uzimali glukozaminsulfat (simptomi su se povukli nakon prekida liječenja), stoga je potreban oprez. Arthryl sadrži sorbitol. Bolesnici s našlidnim nepodnošenjem fruktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Lijek sadrži 2,5 mg aspartama u jednoj vrećici, što odgovara 0,63 mg/g vrećice. Aspartam je izvor fenilalanina. Može biti štetan za osobe koje boluju od fenilketonurije. Lijek sadrži 151 mg natrija po vrećici, što odgovara 7,5 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g. Na prema preporukama SZO za odraslu osobu. O tome treba voditi računa u bolesnika s ograničenjem unosa Na. Plodnost: trudnoća i dojenje - Trudnoća: Nema odgovarajućih podataka o primjeni glukozamina u trudnici. Dostupni podaci o teratogenosti, te reproduktivnosti i razvojnoj toksičnosti iz ispitivanja na životinjama nisu dovoljni za procjenu sigurnosti primjene glukozamina u trudnici. Glukozamin se ne preporučuje koristiti u trudnici, niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Dojenje: Nema dostupnih podataka o izlučivanju glukozamina u mještino mlijeko. Primjena glukozamina za vrijeme dojenja se stoga ne preporučuje, jer nema podataka o sigurnosti za dojenje. Plodnost: Nema dostupnih podataka o utjecaju glukozamina na plodnost. Dostupni podaci iz ispitivanja na životinjama nisu dovoljni za procjenu utjecaja na plodnost. Nuspojave: Najčešće nuspojave povezane s oralnom primjenom glukozamina su mučnina, abdominalni bolovi, dispepsiјa, flatulencija, konstipacija i proljev. Pored toga zabilježene su i glavobolja, umor, pospanost. Zabilježene nuspojave uglavnom su blage i prolazne. Za detaljnije informacije o svim nuspojavama te opisu nuspojava molimo pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka.