Izvorni radovi
Original articles

UČESTALOST ISTODOBNE PRIMJENE STATINA S INHIBITORIMA CITOKROMA P 450 U HRVATSKOJ

CONCOMITANT USE OF STATINS AND CYTOCHROME P 450 INHIBITORS IN CROATIA

ŽELJKO REINER, MAJA GALIĆ, MIROSLAV HANŽEVAČKI, EUGENIA TEDESCHI-REINER*

Deskriptori: Citokrom P 450 enzimski sustav – antagonisti i inhibitori, primjena i doziranje; Hidroksimetilglutaril koenzim A reduktaze – primjena i doziranje; Interakcije lijekova; Kombinirana farmakoterapija

Sažetak. Poznato je da istodobno uzimanje statina i nekih lijekova koji inhibiraju citokrom P 450 može kočiti katabolizam statina ovisan o tom enzimskom sustavu zbog čega dolazi do povećane koncentracije statina u krvi, a time i povećanog rizika od nekih nuspojava, osobito miopatije. Cilj je ovog ispitivanja bio prvi put pronaći koliko bolesnika u Hrvatskoj uz statine uzima još neke druge lijekove te koji su to lijekovi. Cilj je bio također odrediti i koliko se često statini kombiniraju s lijekovima inhibitorima citokroma P 450, tj. koliko je bolesnika na statinima u povećanom riziku od interakcija, odnosno nuspojava. Podaci su prikupljani retrospektivno iz zdravstvenih kartona u ambulantama opće i obiteljske medicine na području cijele Hrvatske tijekom srpnja i kolovoza 2004. godine. Analizirani su podaci bolesnika kojima je u razdoblju od 1. 6. 2003. do 1. 6. 2004. propisan neki statin. Od ukupno 882 bolesnika čiji su kartoni analizirani, 446 su bile žene (50,6%), 422 muškarci (47,8%), a 14 (1,6%) bilo je nepoznata spola. Prosječna dob žena na statinima bila je 65±9,52 godine, dok je prosječna dob muškaraca na statinima bila 60±10,37 godina. Od 882 bolesnika čak su 722 bolesnika (82%) uz statin uzimala još barem jedan drugi lijek. Od njih je 24% uz statin dobivalo još jedan lijek, 20% je uzimalo još dva lijeka, 16% tri lijeka, 10% četiri lijeka, 8% pet lijekova, a 3% šest lijekova. Prosječan broj drugih lijekova propisanih uz statin bio je u muškaraca 2,1±1,59, a u žena 2,2±1,71 i ta razlika nije bila statistički značajna. Prosječna dob bolesnika kojima je uz statin propisan i neki drugi lijek nije se značajnije razlikovala od one bolesnika koji dobivaju samo statin. Uočeno je da postoje regionalne razlike u broju lijekova propisanih uz statin. U Osijeku je prosječan broj lijekova propisanih uz statin 2,4±1,8, u Zagrebu 2,2±1,64, u Rijeci 2,0±1,60, a u Splitu 1,8±1,44. Broj lijekova propisanih uz statin u ruralnim sredinama je 2,0±1,58, u urbanim 2,1±1,63, a u semiurbanim 2,8±1,85. Najčešće propisana terapijska skupina lijekova uz statine u Hrvatskoj su ACE-inhibitori i njihove fiksne kombinacije (32%), zatim blokatori beta-receptora i njihove fiksne kombinacije (23%), pa onda selektivni blokatori kalcijevih kanala (18%), anksiolitici (18%), vazodilatatori i organski nitrati (16%), antireumatici (11%), oralni antidijabetici (11%), antagonisti vitamina K, analgoantipiretici, diuretici (10%), antibiotici (8%), antagonisti angiotenzina II i njihove fiksne kombinacije (5%), dok su svi ostali lijekovi činili manje od 5%. 4% bolesnika uz statine uzima i lijekove inhibitore citokroma P 450. Najčešće su to verapamil, kombinacija verapamila s trandolaprilom, klaritromicin i diltiazem. Slijedom toga u opasnosti od interakcija je 3% muškaraca i 5% žena. Ova razlika među spolovima nije statistički značajna. Bolesnici u životnoj dobi od 70 do 74 godine u najvećoj su opasnosti od interakcija jer ih čak 8% uz statin uzima i neki od inhibitora citokroma P 450.

Descriptors: Cytochrome P-450 enzyme system – antagonists and inhibitors, administration and dosage; Hydroxymethylglutaryl CoA reductases – administration and dosage; Drug interactions; Drug therapy, combination

Summary. It is known that coadministration of a statin and certain drugs that inhibit cytochrome P-450 may inhibit catabolism of statin, resulting in an increased concentration of statin in the blood and consequently, increased risk of certain side effects, e.g. myopathy. The aim of this study was to establish, for the first time, how many patients in Croatia concomitantly take statins with other drugs, and which drugs. Also, the aim was to determine how often statins are administered concomitantly with cytochrome P-450 inhibitors, and how many patients taking statin are therefore at increased risk of interactions and/or side effects. The data were collected from general practitioners' health records all over Croatia during July and August 2004. The data for patients who were prescribed any statin between June 1, 2003 and June 1, 2004 were analysed. The records of 882 patients were analysed, 446 (50.6%) women, 422 (47.8%) men and 14 (1.6%) of unidentified sex. The average age of women on statin was 65 years and of men 60 years. Of 882 patients, 772 patients (82%) were taking at least one more drug concurrently with statin. Of that number, 24% of patients concomitantly were taking one more drug, 20% two more drugs, 16 % three more drugs, 10% four more drugs, 8% five more drugs and 3% six more drugs. The average number of other drugs prescribed together with statin was 2.1±1.59 in men and 2.2±1.71 in women. The average age of patients who were taking another drug together with a statin did not significantly differ from that of patients receiving only statin. There were regional differences in the number of drugs prescribed together with a statin. In Osijek, the average number of drugs prescribed with a statin was 2.4±1.80, in Zagreb 2.2±1.64, in Rijeka 2.0±1.60, and in Split 1.8±1.44. The number of drugs prescribed with a statin in rural areas was 2.0±1.58, in urban areas 2.1±1.63 and in semi-urban areas 2.8±1.85. The therapeutic groups of drugs that are most frequently prescribed with a statin in Croatia are ACE inhibitors and their fixed combinations (32%), beta-receptor blockers

* **Klinika za unutrašnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb** (prof. dr. sc. Željko Reiner, dr. med.), **Belupo lijekovi i kozmetika d.d. Koprivnica** (Maja Galić, mr. pharm.; mr. sc. Miroslav Hanževački, dr. med.), **Klinika za očne bolesti Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (doc. dr. sc. Eugenia Tedeschi-Reiner, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Ž. Reiner, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 23. prosinca 2004., prihvaćeno 27. svibnja 2005.

and their fixed combinations (23%), selective calcium channel blockers (18%), anxiolytics (18%), vasodilators and organic nitrates (16%), antirheumatic drugs (11%), oral antidiabetics (11%), vitamin K antagonists, analgesics-antipyretics, diuretics (10%), antibiotics (8%), and angiotensin II antagonists and their fixed combinations (5%). All other drugs accounted for less than 5 %. Four percent of the patients take cytochrome P-450 inhibitors concomitantly with a statin. The most frequently used drug is verapamil, combination of verapamil and trandolapril, clarithromycin and diltiazem. Consequently, 3% of men and 5% of women are at increased risk of side effects. This sex difference is, however, not statistically significant. Patients between 70 and 74 years of age taking statins are in Croatia at the highest risk of interactions because 8% of them take concomitantly cytochrome P 450 inhibitors.

Liječ Vjesn 2005;127:65–68

Uporaba inihibitora HMG-CoA reduktaze – statina u svijetu, pa tako i u Hrvatskoj, u velikom je porastu. Danas je potpuno neupitna uloga tih lijekova ne samo u uklanjanju jednog od najvažnijih čimbenika rizika za aterosklerozu – povišene koncentracije ukupnog i LDL-kolesterola u krvi, već se zna da oni imaju i niz drugih protuaterosklerotskih učinaka te su stoga ključni i u primarnoj i u sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti, ali sve više i cerebrovaskularne bolesti.[1] Na hrvatskome tržištu od statina imamo lovastatin, fluvastatin, simvastatin, atorvastatin i pravastatin. Procjena je da oko 140.000 ljudi danas u Hrvatskoj prima statinsku terapiju.

Česta tema, iako ne baš i opravdana, vezana za statine jesu njihove nuspojave. Osim povećanja aktivnosti serumskih aminotransferaza, jedina ozbiljna nuspojava statina je miopatija, odnosno miozitis. Miopatija češće nastaje ako se statini daju istodobno s lijekovima koji koče citokrom P 450.[2] Statini se, međutim, često primjenjuju zajedno s drugim lijekovima jer mnogi bolesnici koji ih moraju uzimati nerijetko imaju i druge bolesti. Osobitu pozornost treba obratiti na istodobno davanje statina s lijekovima koji su inhibitori citokroma P 450 jer zbog kočenja aktivnosti tog enzima koji je ključan za katabolizam statina, može doći do povećanja koncentracije statina u krvi te se time povećava rizik od nuspojava.[3] Inhibitori citokroma P 450 koji se najčešće daju jesu verapamil, diltiazem, amiodaron, klaritromicin, omeprazol, fluoksetin, paroksetin i cimetidin. Od statina jedino se pravastatin djelomice ne metabolizira preko sustava citokroma P 450 pa zato neki autori navode da je rizik od njegovih interakcija s drugim lijekovima koji se metaboliziraju putem tog sustava manji,[4,5] iako ima i drugačijih mišljenja[6] (tablica 1).

Ovo je istraživanje imalo za cilj na reprezentativnom uzorku odrediti koliko bolesnika u Hrvatskoj uzima statine u kombinaciji s drugim lijekovima, a posebice koliko ih uzima statine istodobno s inhibitorima citokroma P 450, pa zbog toga u njih rizik od eventualnih neželjenih nuspojava statina može biti povećan.

Bolesnici i metode

Podaci su prikupljani retrospektivno iz zdravstvenih kartona u ambulantama opće i obiteljske medicine na području cijele Hrvatske. Okvir uzorka ambulanta bio je popis ambulanta opće i obiteljske medicine Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iz ožujka 2004. Okvir uzorka bolesnika bili su zdravstveni kartoni bolesnika kojima je u razdoblju od 1. 6. 2003. do 1. 6. 2004. propisan bilo koji statin.

Uzorak je bio višeetapni (a) stratificirani (prema županiji, veličini mjesta i broju osiguranika) slučajni uzorak ambulanta, (b) sustavni uzorak prvih 10 bolesnika kojima je tijekom protekle godine (gore spomenuto razdoblje) propisan neki statin, prema redoslijedu zdravstvenih kartona unutar slučajno odabranoga početnog slova prezimena osiguranika određene ambulante.

Urbaniziranost mjesta je definirana ovako. Kao ruralno: mjesta do 2.000 stanovnika, kao semiurbano: mjesta s više od 2.000 a manje od 10.000 stanovnika (i sva sa statusom grada), a kao urbano: mjesta s više od 10.000 stanovnika

Obrađeni su podaci 882-ju bolesnika kojima je tijekom 12 mjeseci barem jedanput propisan statin.

Za svakog su ispitanika prikupljeni ovi podaci: spol, godina rođenja, bračno stanje (tijekom većeg dijela praćenog razdoblja), radni status (tijekom većeg dijela praćenog razdoblja), osnova zdravstvenog osiguranja**,** datum pregleda, medicinska šifra dijagnoza (naziv verificirane dijagnoze za one kod kojih nije upisana šifra), datum posljednjeg mjerenja ukupnog kolesterola prije propisivanja lijeka, posljednja poznata vrijednost ukupnog kolesterola, datum posljednjeg određivanja kompletnoga lipidnog profila, posljednja poznata vrijednost LDL-kolesterola, posljednja poznata vrijednost HDL-kolesterola, posljednja poznata vrijednost triglicerida, podaci o svakome propisanom lijeku na svakom pregledu, tržišni nazivi lijekova te oblik, doza i režim doziranja.

Tablica 1. *Klinički važni inhibitori citokroma P 450*[1]
Table 1. *Clinically important cytochrome P 450 inhibitors*

1A2	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4,5,7
cimetidin/ cimetidine fluorokinoloni/ fluoroquinolons fluvoksamin/ fluvoxamine tiklopidin/ ticlopidine	fluoksetin/ fluoxetine fluvoksamin/ fluvoxamine ketokonazol/ ketoconazole lanzoprazol/ lansoprazole omeprazol/ omeprazole tiklopidin/ ticlopidine	amiodaron/ amiodarone flukonazol/ fluconazole izonijazid/ isoniazid tiklopidin/ ticlopidine	amiodaron/amiodarone klorfeniramin/chlorpheniramine cimetidin/cimetidine klomipramin/klomipramine fluoksetin/fluoxetine haloperidol metadon/methadone mibefradil paroksetin/paroxetine kinidin/quinidine ritonavir	disulfiram	indinavir nelfinavir ritonavir sakvinavir/saquinavir amiodaron/amiodarone cimetidin/cimetidine klaritromicin/clarithromycin eritromicin/erithromycin fluoksetin/fluoxetine fluvoksamin/fluvoxamine sok od grejpa/grapefruit juice itrakonazol/itrakonazole ketokonazol/ketoconazole mibefradil nefazodon/nefazodone troleandomicin/troleandomycin

U obradi rezultata rabljeni su sljedeći statistički testovi:

– Mann-Whitney i Kolmogorov-Smirnovljev test – neparametrijski testovi hipoteze da dva neovisna uzorka potječu iz iste populacije. Korišteni su umjesto analize varijance kada je Leveneov test upućivao na statistički značajno različite varijance uzoraka. Kruskal-Wallisov test – neparametrijski test hipoteze za više neovisnih uzoraka bez prirodnog, apriornog rangiranja, koji potječu iz iste populacije. Korišteni su umjesto analize varijance kada je Leveneov test upućivao na statistički značajno različite varijance uzoraka;

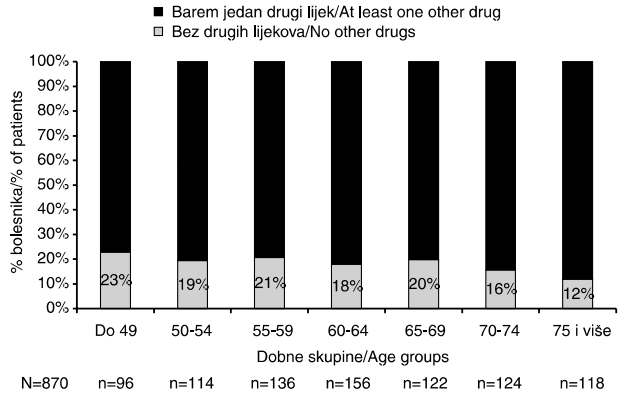
– hi-kvadrat test;

– jednostruka, parametrijska analiza varijance.

Rezultati

Od ukupno 882 bolesnika čiji su kartoni analizirani, 446 (51%) bile su žene, 422 (48%) muškarci i 14 (2%) nepoznata spola.

Prosječna dob žena na liječenju statinima (65±9,52 godine) razlikuje se statistički značajno od prosječne dobi muškaraca na statinima (60±10,37 godina) (F=74,610, dbf=1, dfw=862, p<0,0001).



Slika 1. *Dobne razlike bolesnika s obzirom na broj lijekova propisanih uz statine*

Figure 1. *Patients' age difference regarding the number of drugs prescribed with statins*

Tek je 160 bolesnika (18%) uzimalo samo statine, dok su 722 bolesnika (82%) uz statin imalo propisan još barem jedan drugi lijek. Od ta 722 bolesnika 24% je uz statin dobivalo još jedan drugi lijek, 20% je primalo još dva lijeka, 16% tri lijeka, 10% četiri lijeka, 8% pet lijekova, a 3% čak šest lijekova. Razlika proporcije bolesnika koji uz statin dobivaju određeni broj drugih lijekova statistički je vrlo značajna (χ^2=198.857, df=6, p<0,0001). Ispitivanjem nije dokazana statistički značajna razlika u spolu bolesnika kojima je uz statin propisan još jedan ili više drugih lijekova (χ^2=0,314, df=1, p=0,575).

Prosječan broj drugih lijekova propisanih uz statin u muškaraca je bio 2,1±1,59, a u žena 2,2±1,71. Spolne razlike u broju ostalih lijekova propisanih uz statin nisu statistički značajne (Kolmogorov-Smirnov Z=1,05 p=0,221; Mann-Whitney U= 92038 Z=−0,570, p=0,569).

Prosječna dob bolesnika na statinima kojima je propisan i neki drugi lijek (63±10,47 godina) statistički je značajno veća od prosječne dobi bolesnika koji dobivaju samo statin (61± 10,01 godina). Kliničko značenje te razlike je zanemarivo (Kolmogorov-Smirnov Z=1,238 p=0,093; Mann-Whitney U=49782 Z=−2,264, p=0,024).

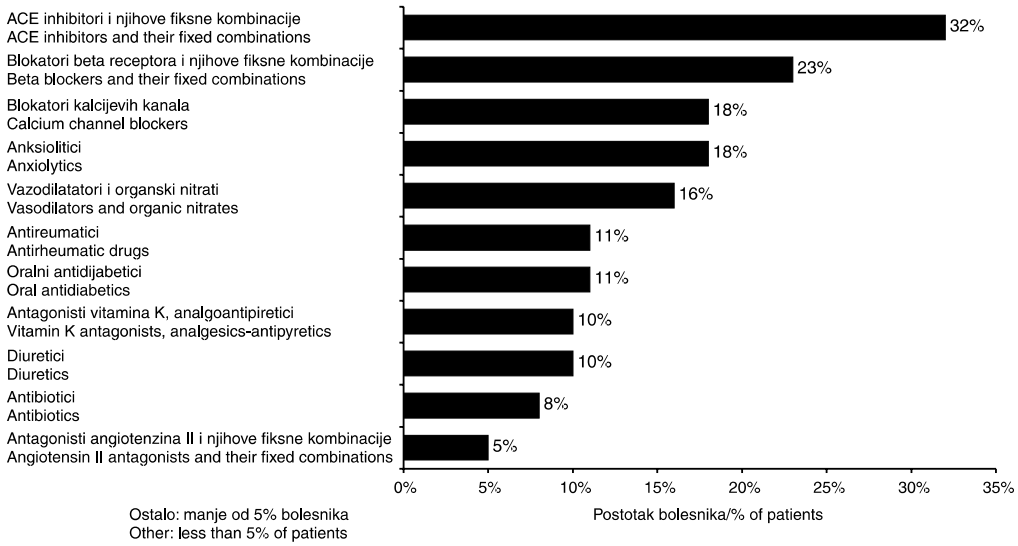
Dobne razlike u broju lijekova propisanih uz statine nisu statistički značajne (χ^2=5,993; df=6; p=0,424) (slika 1).

Ispitivanjem je uočeno da postoje regionalne razlike u broju lijekova propisanih uz statin. U Osijeku je prosječan broj ostalih lijekova 2,4±1,80, u Zagrebu 2,2±1,64, u Rijeci 2,0±1,60, a u Splitu 1,8±1,44 (Kruskal-Wallis χ^2=12,002; df=3; p=0,007).

S obzirom na razliku u urbaniziranosti naselja postoji statistički značajna razlika u prosječnom broju ostalih lijekova propisanih uz statin, pa je tako taj broj u ruralnim mjestima 2,0±1,58, u urbanim 2,1±1,63, a u semiurbanim 2,8±1,85 (Kruskal-Walis χ^2=15,69; df=3; p=0,007).

Najčešće propisana terapijska skupina lijekova uz statine su ACE-inhibitori i njihove fiksne kombinacije (32%), zatim po učestalosti dolaze blokatori beta-receptora i njihove fiksne kombinacije (23%), selektivni blokatori kalcijevih kanala (18%), anksiolitici (18%), vazodilatatori i organski nitrati (16%), antireumatici (11%), oralni antidijabetici (11%), antagonisti vitamina K, analgoantipiretici, diuretici (10%), antibiotici (8%), antagonisti angiotenzina II i njihove fiksne kombinacije (5%) te ostalo (manje od 5%) (slika 2).

Opasnost od interakcija potencijalno postoji kod primjene statina istodobno s inhibitorima citokroma P 450. U ovom je ispitivanju pokazano da 4% bolesnika uz statine uzima i inhi-



Slika – Figure 2. *Terapijske skupine lijekova propisane uz statin* / Therapeutic groups of drugs prescribed with statin

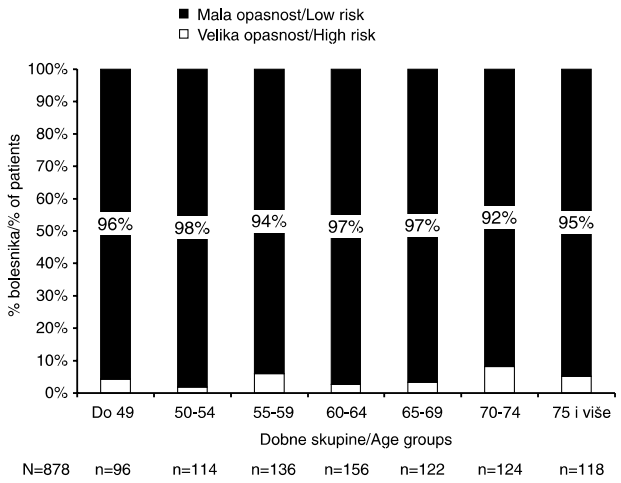
bitore citokroma P 450. Najčešće su to verapamil, fiksna kombinacija verapamila s trandolaprilom, klaritromicin i diltiazem.

Slijedom dobivenih podataka u nas je u većoj opasnosti od interakcija 3% muškaraca i 5% žena koji uzimaju statine. Ova razlika među spolovima nije statistički značajna (χ^2=2,119; df=1, p<0,146).

Bolesnici životne dobi od 70 do 74 godine koji uzimaju statine u najvećoj su opasnosti od interakcija jer u toj skupini čak 8% uz statin uzima i neki inhibitor citokroma P 450 (slika 3).

Rasprava

Poznato je da uzimanje nekog drugog lijeka, a posebno lijeka iz skupine inhibitora citokroma P 450,[7] uz statine povećava rizik od interakcija, odnosno nuspojava statina.[8,9] Naime, još je prije osam godina uočeno da davanje lovastatina, ali i simvastatina istodobno sa snažnim inhibitorom citokroma P 450



Slika 3. *Opasnost od interakcija između statina i inhibitora citokroma P 450 prema dobi*

Figure 3. *Risk of interactions between statins and cytochrome P 450 inhibitors by age*

antimikotikom itrakonazolom dovodi do povećanja koncentracije statina u krvi i povećane opasnosti od rabdomiolize.[3,10] Istodobno davanje tih statina s nekim drugim inhibitorima citokroma P 450 CYP3A4 kao što su ciklosporin i eritromicin također je povećavalo koncentraciju statina u krvi, a time i rizik od mijalgije i rabdomiolize.[11] Ubrzo je uočeno da su i drugi lipofilni statini, osim pravastatina koji je hidrofilan, supstrati za glavni jetreni izoenzim citokroma P 450 CYP3A4 zbog čega istodobno davanje tih lijekova s drugim lijekovima koji inhibiraju taj enzimski sustav utječe na metabolizam i statina i tih drugih lijekova.[12] Fluvastatin pak inhibira jednu drugu podskupinu citokroma P 450 nazvanu CYP2C pa zbog toga dolazi do povećane koncentracije tog statina u krvi ako se on daje istodobno s diklofenakom koji se poglavito metabolizira preko CYP2C.[13]

Do ovog istraživanja nije bilo podataka o tome koliko bolesnika u našoj zemlji uz statine uzima i neke druge lijekove, koji su to lijekovi i koliko često bolesnici u nas uz statine uzimaju lijekove koji spadaju u skupinu inhibitora citokroma P 450. Naši rezultati pokazuju da u Republici Hrvatskoj oko 82% bolesnika kojima je tijekom 2003. i 2004. godine propisan neki statin, uzima uz statin još i neki drugi lijek. To je očekivan rezultat s obzirom na činjenicu da primjerice više od dvije trećine bolesnika s hiperlipidemijom istodobno ima i povišen arterijski tlak. Više od 20% bolesnika dobiva uz statin četiri i više lijekova pa se to vrlo vjerojatno odražava i na redovitost uzimanja statina, ali i tih drugih lijekova.

Pri tom ne postoje razlike između muškaraca i žena, a povezanost dobi i broja lijekova propisanih uz statine postoji, ali nije izrazita i njezina klinička važnost vjerojatno nije velika. Ovo je možda ponešto iznenađujući rezultat s obzirom na teorijsko očekivanje porasta komorbiditeta, a posljedično i polipragmazije, s povećanjem životne dobi bolesnika. Čini se ipak da broj drugih lijekova koje bolesnici uzimaju uz statine s porastom životne dobi ne raste linearno. Treba, međutim, istaknuti da u dobi od 70 do 74 godina čak 8% bolesnika uz statin uzima i neki inhibitor citokroma P 450 pa su u povećanom riziku od interakcija.

Prosječna dob bolesnika na statinima u nas tijekom 2003. i 2004. godine bila je 63±10,47 godina. Proporcije žena i muškaraca potpuno odgovaraju spolnoj raspodjeli populacije, no bolesnice na statinima u prosjeku su 5 godina starije od muškaraca na statinima. To je donekle i očekivano jer postoji uobičajena predodžba da su žene u generativnom razdoblju zaštićene od kardiovaskularnih bolesti pa im se stoga u nas statini propisuju najčešće tek u postmenopauzi.

Prosječan broj ostalih lijekova koji se uzimaju uz statine nešto je veći u osječkoj, a nešto manji u splitskoj regiji. U semiurbanim sredinama broj drugih lijekova propisanih uz statine značajno je veći nego u ruralnim i urbanim, a objašnjenje za to, kao ni za spomenutu regionalnu razliku u propisivanju lijekova, nemamo.Od svih bolesnika na statinima, u Hrvatskoj 4% dobiva verapamil, klaritromicin ili diltiazem, dakle lijekove kod kojih postoji veća opasnost od interakcija sa statinima. Nisu uočene spolne ili dobne razlike u uzimanju tih lijekova uz statine, no čini se da je primjena tih triju lijekova u bolesnika na statinima nešto veća u riječkoj regiji nego u ostatku zemlje.

LITERATURA

1. *Reiner Ž*. Statini u primarnoj i sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti. Medicus 2003;12:85–90.
2. *Segaert MF, De Soete C, Vandewiele I, Verbanck J*. Drug interaction-induced rhabdomyolysis. Nephrol Dial Transplant 1996;11:1864–67.
3. *Neuvonen PJ, Jalava KM*. Itraconazole drastically increases plasma concentrations of lovastatin and lovastatin acid. Clin Pharmacol Ther 1996; 60:54–61.
4. *Transon C, Leemann T, Dayer P*. In vitro comparative inhibition profiles of major human drug metabolizing cytochrome P 450 isozymes (CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4) by HMG-CoA reductase inhibitors. Eur J Clin Pharmacol 1996;50:209–15.
5. *Neuvonen PJ, Kantola T, Kivisto KT*. Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole. Clin Pharmacol Ther 1998;63:332–41.
6. *Blum CB*. Comparison of properties of four inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. Am J Cardiol 1994;73:3D–11D.
7. http://www.theberries.ns.ca/Archives/cyp450.html
8. *Gruer PJK, Vega M, Mercuri MF*. Concomitant use of cytochrome P 450 3A4 inhibitors and simvastatin. Am J Cardiol 1999;84:811–15.
9. *Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN*. ACC/AHA/NHLBI Clinical advisory on the use and safety of statins. J Am Coll Cardiol 2002;40: 567–72.
10. *Horn M*. Coadministration of itraconazole with hypolipemic agents may induce rhabdomyolysis in healthy individuals. Arch Dermatol 1996;132: 1254–9.
11. *Norman DJ, Illingworth DR, Munson J, Hosenpud J*. Myolysis and failure in a heart transplant recipient receiving lovastatin. N Engl J Med 1988; 318:46–7.
12. *Ikeda T, Ishigami T, Komai T, Yamazoe Y*. Inhibition of hepatic cytochrome P450 isoform, CYP3A, by 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) reductase inhibitors. Atherosclerosis 1997;134:135–141.
13. *Transon C, Leemann T, Vogt N, Dayer P*. In vivo inhibition profile of cytochrome P450TB (CYP2C9) by fluvastatin. Clin Pharmacol Ther 1995;58:412–417.

PRIMARNI USPJEH I 6-MJESEČNI ISHOD BOLESNIKA S AKUTNIM INFARKTOM MIOKARDA SA ST-ELEVACIJOM U KBC-u ZAGREB KOD KOJIH JE PRIMIJENJENA METODA DIREKTNOG STENTINGA

ACUTE RESULTS AND 6 MONTH FOLLOW UP IN PATIENTS WITH DIRECT STENTING DURING PRIMARY ANGIOPLASTY IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST ELEVATION IN KBC ZAGREB

MAJA STROZZI, IGOR GOŠEV, ALEKSANDER ERNST, EDUARD MARGETIĆ, KREŠIMIR PUTAREK*

Deskriptori: Infarkt miokarda – liječenje; Implantacija proteza za krvne žile – metode; Stentovi; Ishod liječenja

Sažetak. Metoda primarne stentske angioplastike primjenjuje se u svih bolesnika s akutnim infarktom miokarda sa ST-elevacijom, hospitaliziranih u našoj ustanovi unutar 6 sati od početka boli s vrlo dobrim primarnim rezultatom. Kod 30 bolesnika koji su bili pogodni primijenjena je metoda direktnog stentinga. Kako se radilo o selekcioniranoj grupi, primarni uspjeh postignut je u 100% slučajeva. Ova grupa činila je 36,2% bolesnika s akutnim infarktom u tom razdoblju. U svih bolesnika postignut je TIMI 2-3 protok, postignuta je djelomična ili kompletna rezolucija elevacije ST-segmenta. U hospitalnom periodu mortalitet je iznosio 3,3%, bez drugih komplikacija. Direktni stenting u primarnoj angioplastici sigurna je i efikasna procedura, s visokim primarnim uspjehom u selekcioniranim slučajevima te s malim brojem proceduralnih i hospitalnih komplikacija, kao i tijekom 6-mjesečnog kliničkog praćenja. Rezultati su jednaki onima u standardnoj intervenciji, uz prednost kraće procedure, manje ionizirajućeg zračenja i uštedi na materijalu, što posebno u našim uvjetima smatramo izuzetno važnim.

Descriptors: Myocardial infarction – therapy; Blood vessel prosthesis implantation – methods; Treatment outcome

Summary. We perform primary angioplasty in all acute myocardial infarction patients with ST elevation in the first 6 hours, with good results. In 30 selected patients (36.2% of all primary angioplasty patients in this period) we used the method od direct stenting with 100% primary success. In all patients we achieved TIMI 2-3 flow, and complete or partial ST elevation resolution. The early mortality rate was 3.3%, and no other complications arose. Direct stenting in primary coronary angioplasty is a safe and effective procedure, with high primary result in selected cases, and low complication rate during procedure and incidence of MACE (Mayor Adverse Cardiac Events) during hospital stay and after 6 month follow up. The results are comparable with standard interventional procedure in acute myocardial infarction, with the advantage of shorter procedure, lower radiation exposure and less material use.

Liječ Vjesn 2005;127:69–72

Metoda primarne stentske angioplastike (mehaničke rekanalizacije okludirane arterije uz postavljanje stenta) u akutnom infarktu miokarda s ST-elevacijom više nije sporna.[1,2] Ova se metoda smatra superiornom u usporedbi s fibrinolitičkom terapijom,[3,4] kao i u odnosu na balonsku primarnu angioplastiku. Primarni uspjeh postiže se u 98% intervencija, mortalitet je reduciran na 4–6% ako se izuzmu bolesnici s kardiogenim šokom.[5,6] Unatrag 2 godine metoda se primjenjuje u svih bolesnika s akutnim infarktom miokarda sa ST-elevacijom, hospitaliziranih u našoj ustanovi unutar 6 sati od početka boli s vrlo dobrim primarnim rezultatom. Najčešća intervencijska metoda koja se primjenjuje, pa tako i u akutnome koronarnom sindromu, jest balonska angioplastika nakon koje u većini slučajeva slijedi implantacija koronarnog stenta, zbog boljeg primarnog rezultata, ali i zbog manjeg postotka restenoze u dugoročnom praćenju.[7] Posljednjih nekoliko godina, zbog fleksibilnijih stentova užeg profila uvriježila se i metoda direktnog stentinga, tj. postavljanja stenta u leziju bez balonske predilatacije.[8] Prednost ove metode u elektivnim slučajevima sastoji se u redukciji trajanja procedure, količine rendgenskog zračenja te uštedi na materijalu.[9,10] Dugoročni rezultati bili su sukladni onima sa standardnim postupkom.[11,12] Nedavno je započela upotreba ove metode i u akutnome koronarnom sindromu s dobrim primarnim rezultatom.[13] Metoda se pokazala efektivnom i sigurnom, a čini se da osim uštede na vremenu i materijalu ima i povoljan utjecaj na smanjenje mikrovaskularnog oštećenja redukcijom distalne embolizacije tromba, izazvane balonskom dilatacijom.[14]

Tehnika direktnog stentinga

Nakon standardne punkcije femoralne arterije, perkutanom metodom uvede se u ušće ciljne koronarne žile tzv. vodeći kateter i uz primjenu nefrakcioniranog heparina, koronarnom žicom pokuša se rekanalizirati okluzija. Nakon prolaska žice obično se uspostavi protok u distalni dio arterije što pratimo injekcijama jodnog kontrasta pod rendgenskom kontrolom. Preko koronarne žice uvodi se zatim balonski kateter s premontiranim koronarnim stentom, postavi u područje stenoze, odnosno ranije okluzije i inflacijom balona tlakom od 10 do 14 atmosfera ekspandira stent. Ako na angiografskoj kontroli protok zadovoljava, postupak je završen. U akutnom infarktu izbjegava se postdilatacija balonom zbog mogućnosti distalne embolizacije. U slučaju vidljivog tromba u arteriji intrakoronarno se primjenjuje bolus antagonista glikoproteina IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), koji se intravenskim putem nastavlja nekoliko sati nakon intervencije.[14]

Metoda

Od 1. 9. 2001. do 1. 6. 2002. u našoj ustanovi hospitalizirano je 78 pacijenata s akutnim infarktom miokarda sa ST-ele-

* **Klinika za bolesti srca i krvnih žila, KBC Zagreb** (mr. sc. Maja Strozzi, dr. med.; Igor Gošev, dr. med.; prof. dr. sc. Aleksander Ernst, dr. med.; mr. sc. Eduard Margetić, dr. med.; Krešimir Putarek, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Strozzi, Klinika za bolesti srca i krvnih žila, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 2. srpnja 2003., prihvaćeno 25. siječnja 2005.

Tablica 1. *Karakteristike grupe*
Table 1. *Characteristics of the group*

	N	%
Dob / Age	63	
Spol / Sex		
Muškarci / Males	19	42,9
Žene / Females	11	57,1
Hipertenzija / Hypertension	18	60
Šećerna bolest / Diabetes mellitus	9	30
Vrijeme od početka / Time from onset	4,0 h	
Dijafragmalni / Inferior	18	60
Anteroseptalni / Anteroseptal	12	40

Tablica 2. *Angiografske i proceduralne karakteristike*
Table 2. *Angiographic and procedural characteristics*

	N	%
Žila / Vessel		
LAD	11	33,30
LCX / LCx	7	23,30
RCA	12	40,00
Segment žile / Segment of the vessel		
Proksimalni / Proximal	15	50,00
Srednji / Medial	13	40,00
Distalni / Distal	2	6,70
Veličina žile / Vessel size	3,41 mm	
Tlak otpuštanja / Nominal pressure	15,37 atm	
Doza zračenja / Irradiation dose	6439 cGy	
Trajanje procedure Duration of procedure	38,2 min	
GP IIB/IIIA	16	53,30

Tablica 3. *Neposredni rezultati i 6-mjesečni ishod s obzirom na značajne kardiološke događaje (mortalitet, reinfarkt, revaskularizacija – MACE)*
Table 3. *Acute results and 6 month follow up for MACE (mortality, reinfarction and revascularisation rate)*

	N	%
TIMI protok / TIMI flow		
3	26	86,7
2	4	13,3
1	0	0
CPK-MB	278,22 µmol/L	
Rezolucija ST-spojnice ST-segment resolution	30	100
MACE bolnica / Hospital MACE		
Mortalitet / Death	1	3,3
Reinfarkt / Reinfarction	0	0
re-PTCA / Repeated PTCA	0	0
CABG	0	0
MACE nakon 6 mj. / MACE after 6 months		
Mortalitet / Death	1	3,3
Reinfarkt / Reinfarction	1	3,3
re-PTCA / Repeated PTCA	4	13,4
CABG	2	6,7

vacijom kod kojih je učinjena primarna angioplastika. Sve su intervencije izvršene na aparatu GE Advantx, standardnom perkutanom tehnikom. Kod 30 bolesnika koji su bili pogodni primijenjena je metoda direktnog stentinga. U bolesnika s akutnim infarktom miokarda, pogodnim za metodu direktnog stentinga smatraju se bolesnici kod kojih je nakon rekanalizacije koronarnom žicom jasno vidljiv uredan distalni segment arterije. Grupu je činilo 19 muškaraca i 11 žena, prosječne dobi 63 godine. Hipertenziju je imalo 18 bolesnika, a 9 šećernu bolest. Grupu je činilo 12 bolesnika s anteroseptalnim infarktom i 18 bolesnika s dijafragmalnim infarktom. Intervencija je izvršena prosječno 4 sata nakon početka boli. U 11 bolesnika radilo se o okluziji prednje lijeve silazne arterije (LAD), u 12 o okluziji desne koronarne arterije (RCA) te u 7 bolesnika o okluziji cirkumfleksne arterije (CX) ili veće marginalne grane. Prosječna širina žile bila je 3,41 mm. U 15 se slučajeva radilo o proksimalnoj lokalizaciji, u 13 o srednjem, a u 2 o distalnom segmentu arterije. U 16 bolesnika primijenjeni su antagonisti GP IIb/IIIa. Prosječno trajanje procedure bilo je 38,2 min. Upotrijebljena doza zračenja bila je prosječno 6439 mGy. Bolesnici su praćeni 6 mjeseci od intervencije.

Rezultati

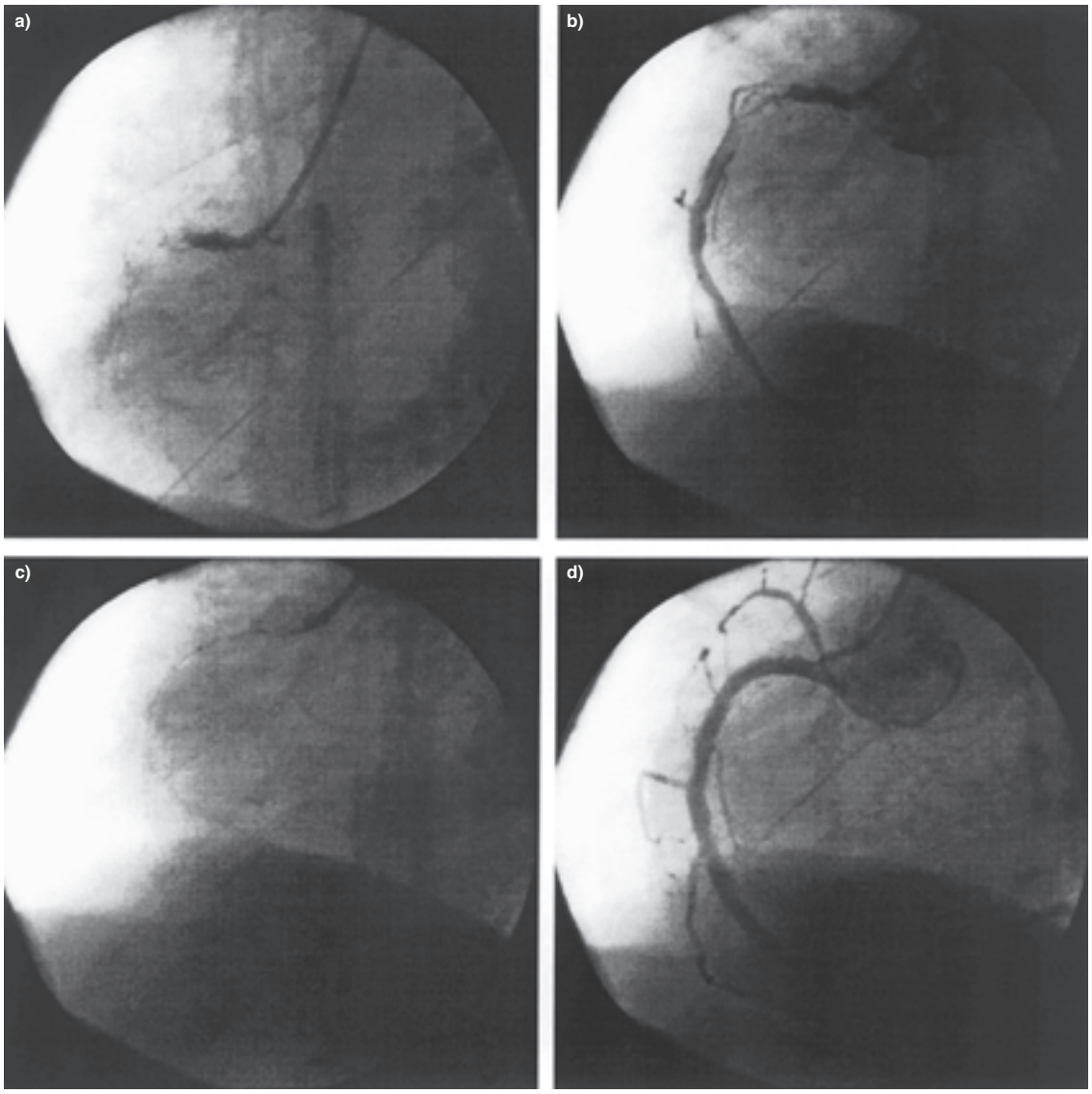
Budući da se radilo o selekcioniranoj grupi kod koje je metoda primijenjena prema preferenciji operatera, primarni uspjeh postignut je u 100% slučajeva. Od ukupnog broja bolesnika s akutnim infarktom miokarda u istom razdoblju koji je iznosio 78, metoda je primjenjena u 30 (36,2%). U 26 bolesnika postignut je TIMI 3 protok, dok je u 4 bolesnika TIMI 2 protok prihvaćen kao zadovoljavajući rezultat. Tijekom hospitalnog perioda jedan je bolesnik umro (3,3%). U ovoj grupi nije bilo drugih značajnih komplikacija. U svih je bolesnika došlo do djelomične ili kompletne rezolucije ST-segmenta nakon intervencije, unatoč relativno kasnoj revaskularizaciji (4,0 h). Prosječni maksimalni porast kreatin-fosfataze (CPK-MB) nakon intervencije bio je 278,22 µmol/I. Nakon 6 mjeseci pacijenti su kontaktirani direktno ili telefonski. Ni jedan bolesnik nije umro (ukupni mortalitet stoga je 3,3%). Jedan bolesnik prebolio je akutni reinfarkt. U četiri bolesnika učinjena je koronarna perkutana intervencija (od toga u dva slučaja na drugoj arteriji), a dva su bolesnika podvrgnuta operaciji aortokoronarnog premoštenja (CABG). U oba se slučaja radilo o višežilnoj bolesti, a u jednog je bolesnika registrirana angiografska restenoza na mjestu intervencije.

Rasprava

Razne studije su do sada razmatrale metodu direktnog stentinga u elektivnim perkutanim angioplastikama, osobito kod jednostavnih, nesubokluzivnih, nekalcificiranih lezija.[2,8–11] Zaključci tih nerandomiziranih studija u kojima je direktni stenting primijenjen prema procjeni operatera u za to povoljnim lezijama, pokazuju da je metoda sigurna te da je učestalost komplikacija niska, a da je prednost metode prema konvencionalnoj u kraćem vremenu procedure, pa tako i ishemije, jeftinijoj proceduri zbog smanjene upotrebe balona, manjoj količini zračenja. U bazičnim studijama smanjena je i učestalost restenoza zbog manje traume stijenke krvne žile,[16] što u kliničkim studijama nije potvrđeno. U randomiziranim studijama[12,14] u kojima teže lezije nisu isključene iz ispitivanja, rezultati su bili slični, osim činjenice da je određen broj bolesnika morao biti premješten u grupu s predilatacijom zbog tehničkih teškoća.

U elektivnim dilatacijama neki su autori opazili određene negativne posljedice direktnog stentinga,[10] u prvom redu teškoće s preciznim postavljanjem stenta. Ova je činjenica teško održiva, jer je nakon balonske dilatacije katkad još teže utvrditi dužinu lezije, a u DISCO studiji nađena je i značajno veća dužina implantiranih stentova u grupi s predilatacijom, zbog disekcije uzrokovane balonom.[12] U tzv. nedilatabilnih lezija spominje se moguća nedovoljna ekspanzija stenta,[17] a i mogućnost periferne embolizacije.

U radu Herza i sur.[18] izveden je upravo suprotan zaključak, odnosno dokazana je prednost metode direktnog stentinga upravo u dilatacijama degeneriranih venskih presadaka kod kojih je opasnost od distalne embolizacije izrazito velika. Ovaj rad bio je ishodište za primjenu metode u akutnome koronarnom



Slika 1. *a) injekcija kontrasta u okludiranu desnu koronarnu arteriju; b) uspostavljen protok uvođenjem koronarne žice; c) postavljanje stenta; d) nakon ekspanzije stenta normalni protok, bez vidljivih tromba u rekaniliziranoj arteriji*

Figure 1. *a) contrast injection in the occluded right coronary artery; b) with coronary wire introduction coronary flow restored; c) positioning of the stent, d) normal flow after stent deployment, without thrombus formation in the recanalised artery*

sindromu,[13] gdje se metoda pokazala sigurna, s prednostima koje su već dokazane u elektivnom stentingu (skraćenje vremena procedure i ishemije, manje zračenja za bolesnika i osoblje, jeftinija procedura). Na žalost nisu nađene razlike u incidenciji komplikacija te restenozi.

U prvoj randomiziranoj studiji direktnog stentinga u akutnom infarktu miokarda[14] potvrđene su sve prednosti metode, pokazao se i trend bolje rezolucije ST-segmenta u EKG-u. Ova važna činjenica shvaćena je kao posljedica bolje mikrocirkulacije nakon rekanalizacije metodom direktnog stentinga, a ona je posljedica smanjene distalne embolizacije nakon otvaranja trombotske okluzije. Ovaj je rad služio kao osnova za uvođenje ove metode u našu ustanovu.

U svom smo radu htjeli prikazati mogućnost primjene metode u našoj ustanovi. lako se ne radi o usporednoj studiji, rezultati i učestalost komplikacija u skladu su s našim rezultatima konvencionalnom tehnikom, kao i onima iz literature. Općenito je prihvaćena činjenica da se metoda direktnog stentinga treba koristiti gdje je to moguće s obzirom na anatomiju, a osobito u akutnome koronarnom sindromu odnosno u lezijama s mogućom distalnom embolizacijom. Prednost metode još je veća u bolesnika u kojih je ušteda na vremenu ishemije značajna, kao što su npr. bolesnici s lošom funkcijom lijeve klijetke ili velikom masom miokarda u opasnosti.

Zaključak

Direktni stenting u primarnoj angioplastici u akutnom infarktu miokarda sigurna je i efikasna procedura, s visokim primarnim uspjehom u selekcioniranim slučajevima te s malim brojem proceduralnih komplikacija. Niska je incidencija značajnih kardioloških događaja (mortalitet, reinfarkt, potreba ponovne revaskularizacije) u ranom postoperativnom praćenju kao i tijekom 6-mjesečnog kliničkog praćenja. U svih je bolesnika postignuta djelomična ili potpuna rezolucija ST-elevacije, što je znak da je došlo do reperfuzije u infarciranom području čak i kod bolesnika kod kojih je postignut samo TIMI 2 koronarni protok. Ovi rezultati sukladni su onima kod stan-

dardnog postupka intervencije u akutnom infarktu, uz poznatu prednost kraće procedure, manje izloženosti rendgenskom zračenju i uštedi na materijalu, što posebno u našim uvjetima smatramo izuzetno važnim.

LITERATURA

1. *Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ i sur*. Prospective, multicenter study of the safety and feasibility of primary stenting in acute myocardial infarction: in-hospital and 30-day results of the PAMI stent pilot trial. J Am Coll Cardiol 1998;31:23–30.
2. *Suryapranata H, Hof AWJ, Hoorntje JCA, de Boer MJ, Zijlstra F*. Randomized comparison of coronary stenting with balloon angioplasty in selected patients with acute myocardial infarction. Circulation 1998;97: 2502–5.
3. *Grines CL, Browne KF, Marco J i sur*. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993;328:673–9.
4. *Weaver WD, Simes RJ, Ellis SG i sur*. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. JAMA 1997;278:2093–8.
5. *Grines CL, Cox DA, Stone GW i sur*. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1999; 341:1949–56.
6. *Maillard L, Hamon M, Khalife K i sur*. A comparison of systematic stenting and conventional balloon angioplasty during primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000;35:1729–36.
7. *Macaya C, Serruys PW, Ruygrok P i sur*. Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: One year follow-up of BENESTENT trial. J Am Coll Cardiol 1996;27:255–61.
8. *Pentousis D, Guerin Y, Funck F i sur*. Direct stent implantation without predilatation using the MultiLink stent. Am J Cardiol 1998;82:1437–40.
9. *Briguori C, Sheiban I, De Gregorio J i sur*. Direct coronary stenting without predilatation. J Am Coll Cardiol 1999;34:1910–5.
10. *Wilson SH, Berger PB, Mathew V i sur*. Immediate and late outcome after direct stent implantation without balloon predilatation. J Am Coll Cardiol 2000;35:937–43.
11. *Carrie D, Khalife K, Citron B i sur*. Comparison od direct coronary stenting with and without balloon predilatation in patients with stable angina pectoris. Am J Cardiol 2001;87:693–8.
12. *Elbal LM, Ruiz-Nodar JM, Zueco J i sur*. Direct coronary stenting versus stenting with balloon predilatation: immediate and follow-up results of a multicentre, prospective, randomized study. Eur Heart J 2002;23:633–40.
13. *Atmaca Y, Altin T, Osdol C, Gulec S, Pamir G, Oral D*. Direct stent implantation in acute coronary syndrome. J Invas Cardiol 2002;14:308–12.
14. *Loubeyre C, Morice MC, Lefevre T, Piechaoud JF, Louvard Y, Dumas P*. A randomized comparison of direct stenting with conventional stent implantation in selected patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2002;39:15–21.
15. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risc coronary angioplasty. N Engl J Med 1994;330:956–61.
16. *Rogers C, Parikh S, Seifert P, Edelman ER*. Endogenous Cell Seeding. Circulation 1996;94:2909–14.
17. *Laarman G, Muthusamy TS, Swart H i sur*. Direct coronary stent implantation: safety, feasibility and predictors of success of the strategy of direct coronary stent implantation. Cathet Cardiovasc Intervent 2001;2: 443–8.
18. *Herz I, Assali A, Adler Y i sur*. Coronary stent deployment without predilatation: prevention of complications of venous graft angioplasty. Angiology1998;49:613–7.

ANTIBIOTSKA PROFILAKSA INFEKCIJSKOG ENDOKARDITISA U STOMATOLOGIJI – KARDIOLOŠKA PRAKSA

ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS OF INFECTIVE ENDOCARDITIS IN STOMATOLOGY – A SURVEY OF CARDIOLOGISTS

DARKO MACAN, TOMISLAV ĆABOV, DAMIR ŠNJARIĆ, BERISLAV PERIĆ, JASNA ŠPIČEK, DAVOR BRAJDIĆ*

Deskriptori: Bakterijski endokarditis – prevencija; Antibiotska profilaksa; Stomatologija

Sažetak. Epidemiološka izvješća pokazuju da je 14–20% slučajeva infekcijskog endokarditisa (IE) povezano s ranijim stomatološkim zahvatima (oralnokirurški zahvati, zahvati tijekom parodontološke i konzervativno-endodontske terapije te intraligamentarna anestezija) koji imaju za posljedicu tranzitornu bakteriemiju u trajanju od 10 do 15 minuta. U rizičnih bolesnika ova kratkotrajna bakteriemija dovoljna je za razvoj infekcijskog endokarditisa. Svakodnevno se susrećemo s bolesnicima s rizikom od nastanka IE upućenim na oralnokirurški zahvat (najčešće ekstrakciju zuba) u Klinički zavod za oralnu kirurgiju Klinike za kirurgiju lica, čeljusti i usta Kliničke bolnice Dubrava. Većini ovih bolesnika određujemo profilaksu IE prema posljednjim preporukama AHA. Za neke bolesnike prethodno tražimo konzultaciju s kardiologom zbog osnovne bolesti i u pravilu se ovi bolesnici vraćaju i s uputama kardiologa o profilaksi IE. Primijetili smo da se stavovi i preporuke kardiologa o profilaksi IE bitno razlikuju. Pojedini kardiolozi već godinama preporučuju istu »profilaksu« koja nije u skladu s uputama AHA. Na osnovi kardiološke dokumentacije, analizirali smo preporučenu antibiotsku profilaksu IE u rizičnih kardioloških bolesnika, prije oralnokirurških zahvata preporučenu od specijalista kardiologa iz četiri zagrebačke bolnice tijekom 2003. godine. Skupili smo ukupno 17 preporuka propisanih od 12 kardiologa. Nažalost, ni jedna preporuka nije bila u skladu s preporukama AHA iz 1997. godine. Samo šest od ukupno 17 preporuka odgovara zastarjelim uputama iz 1994. godine, što

* **Klinika za kirurgiju lica, čeljusti i usta, Klinička bolnica »Dubrava«, Stomatološki fakultet, Zagreb** (prof. dr. sc. Darko Macan, dr. stom.; doc. dr. sc. Berislav Perić, dr. stom.; mr. sc. Davor Brajdić, dr. stom.), **Medicinski fakultet Rijeka, Studij stomatologije, Katedra za oralnu kirurgiju, Rijeka** (dr. sc. Tomislav Ćabov, dr. stom.), **Medicinski fakultet Rijeka, Studij stomatologije, Katedra za bolesti zuba, Rijeka** (Damir Šnjarić, dr. stom.), **Klinika za plućne bolesti »Jordanovac«, Klinika za torakalnu kirurgiju, Odjel za anesteziologiju i intenzivno liječenje, Zagreb** (Jasna Špiček, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. D. Macan, Klinika za kirurgiju lica, čeljusti i usta, Klinička bolnica »Dubrava«, Av. G. Šuška 6, 10000 Zagreb

Primljeno 11. ožujka 2004., prihvaćeno 14. siječnja 2005.

također zabrinjava. Stoga smo smatrali vrijednim prikazati takve slučajeve s nadom da će možda potaknuti raspravu o zajedničkim smjernicama na dobrobit bolesnika s rizikom od nastanka IE.

Descriptors: Endocarditis, bacterial – prevention and control; Antibiotic prophylaxis; Dentistry

Summary. According to epidemiological reports; 14–20% of infectious endocarditis (IE) are associated with previous stomatological procedures (oral surgery, procedures during periodontal and conservative endodontic therapy and intra-ligament anesthesia) which cause transitory bacteriemia for 10–15 minutes. In patients at risk, such short lasting bacteriemia is sufficient for the development of infectious endocarditis. In everyday practice we encounter patients at risk for IE referred to oral surgery (most often tooth extraction) at the Oral Surgery Division, Department of Facial, Maxillary and Oral Surgery, Dubrava University Hospital. Majority of these patients are given IE prophylaxis according to the latest AHA recommendations. For some patients we first consult a cardiologist due to the underlying disease, and as a rule these patients return with cardiologist's advice on IE prophylaxis. We noticed that these recommendations differ between cardiologists. Some cardiologists have for years been recommending the same »prophylaxis« which is not in accord with AHA guidelines. From the available cardiac records we analyzed antibiotic IE prophylaxis before oral surgery in cardiac patients at risk recommended by cardiologists in four Zagreb hospitals in 2003. We collected in total 17 recommendations prescribed by 12 cardiologists. Regretfully, none was in accord with valid AHA guidelines from 1997. Only 6 out of 17 recommendations are in agreement with the outdated guidelines from 1994, which also raises concern. Therefore, we thought it was worthwhile to present these cases, hoping this will stimulate discussion on common guidelines for the benefit of patients at risk for IE.

Liječ Vjesn 2005;127:72–76

Infekcijski endokarditis (IE) srčana je bolest bakterijskog, gljivičnog ili virusnog podrijetla koja uzrokuje oštećenje srčanih zalistaka. Mikroorganizmi se najčešće zadržavaju na valvularnim, mitralnim i septalnim defektima, a posljedica njihova nakupljanja i aktivnosti stvaranje je koloniziranih trombocitno-fibrinskih nakupina, tzv. vegetacija.[1] IE se dijeli prema brzini razvoja i tijeku bolesti na akutni, subakutni i kronični. U zadnje je vrijeme sve češća podjela prema uzročniku budući da je mikrobiološka analiza krvi i izolacija uzročnika presudna za plan liječenja.[2,3] Godišnje od ove bolesti obolijeva 1–5/100.000 osoba te 1/1000 hospitaliziranih bolesnika uz stopu mortaliteta od 10 do 20%. Broj oboljelih osoba zadnjih je godina u porastu i češće pogađa stariju populaciju,[4] a u mlađoj populaciji najugroženiji su teški ovisnici.[5]

Epidemiološka izvješća pokazuju da je 14–20% slučajeva IE povezano s ranijim stomatološkim zahvatima.[6,7] Oralnobakterijski uzročnici u 80% slučajeva su *Streptococcus spp.* (*Streptococcus viridans*)[8] i *Staphylococcus spp.* (*Staphylococcus aureus*).[9] Od ostalih valja navesti *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacter spp.*, *Bacteroides spp.*, a u zadnje vrijeme su u porastu slučajevi izazvani gram-negativnim bakterijama podrijetlom iz oralne flore. Mnogi stomatološki zahvati, kao što su oralnokirurški zahvati, parodontološko i konzervativnoendodontsko liječenje te intraligamentarna anestezija, imaju za posljedicu tranzitornu bakteriemiju u trajanju od 10 do 15 minuta. U rizičnih bolesnika ova kratkotrajna bakteriemija dovoljna je za razvoj infekcijskog endokarditisa. Stoga je nužno da doktor stomatologije prepozna rizična stanja i rizične stomatološke zahvate

Tablica 1. *Antibiotska profilaksa bakterijskog endokarditisa pri zahvatima u usnoj šupljini, na zubima, gornjem dijelu dišnoga sustava i jednjaka*[10]
Table 1. *Antibiotic prophylaxis of bacterial endocarditis for procedures in oral cavity, teeth, upper respiratory tract, and oesophagus*[10]

Vrsta profilakse/Type of prophylaxis	Antibiotik/Antibiotic	Doza/Dosage
Standardna Standard	Amoksicilin Amoxicillin	Odrasli: 2 g; Djeca: 50 mg/kg peroralno jedan sat prije zahvata Adults: 2 g; Children: 50 mg/kg p.o. one hour before procedure
Nije moguća peroralna primjena Oral administration is not possible	Ampicilin Ampicillin	Odrasli: 2 g im. ili iv.; Djeca: 50 mg/kg im. ili iv. unutar pola sata prije zahvata Adults: 2 g i.m. or i.v.; Children: 50 mg/kg i.m. or i.v. within 30 min before procedure
Alergični na penicilin Allergic to penicillin	Klindamicin ILI Cefaleksin ili cefadroksil ILI Azitromicin ili klaritromicin Clindamycin OR Cephalexin or cefadroxil OR Azithromycin or clarithromycin	Odrasli: 600 mg; Djeca: 20 mg/kg peroralno jedan sat prije zahvata Odrasli: 2 g; Djeca: 50 mg/kg peroralno jedan sat prije zahvata Odrasli: 500 mg; Djeca: 15 mg/kg peroralno jedan sat prije zahvata Adults: 600 mg; Children: 20 mg/kg p.o. one hour before procedure Adults: 2 g; Children: 50 mg/kg p.o. one hour before procedure Adults: 500 mg; Children: 15 mg/kg p.o. one hour before procedure
Alergični na penicilin koji ne mogu uzimati lijek peroralno Allergic to penicillin who cannot take the drug p.o.	Klindamicin ILI Cefazolin Clindamycin OR Cefazolin	Odrasli: 600 mg; Djeca: 20 mg/kg iv. unutar pola sata prije zahvata Odrasli: 1 g; Djeca: 25 mg/kg im. ili iv. unutar pola sata prije zahvata Adults: 600 mg; Children: 20 mg/kg i.v. within 30 min before procedure Adults: 1 g; Children: 25 mg/kg i.m. or i.v. within 30 min before procedure

Ukupna dječja doza ne smije biti viša od doze za odrasle/Total dosage for children should not exceed dosage for adults.
Cefalosporine ne smiju uzimati osobe koje su imale urtikariju, angioedem ili anafilaksu na penicilin
Cephalosporins should not be taken by individuals with history of urticaria, angioedema or anaphylaxis to penicillin

Tablica – Table 2. *Preporučena antibiotska profilaksa IE / Recommended antibiotic prophylaxis of IE**

	Bolnica 1/Hospital 1	Bolnica 2/Hospital 2	Bolnica 3/Hospital 3	Bolnica 4/Hospital 4
Kardiolog 1 Cardiologist 1		Preporuka 1: Klavocin 4×625 mg dan ranije i 2×625 mg nakon 6 h Preporuka 2: Klavocin 3 g 1 h ranije i 1 g nakon 6 h Preporuka 3: Ceporex 1,5 g 1 h ranije i 1 g nakon 1 h Recommendation 1: Klavocin 4×625 mg day before and 2×625 mg after 6 h Recommendation 2: Klavocin 3 g 1 h before and 1 g after 6 h Recommendation 3: Ceporex 1.5 g 1 h before and 1 g after 1 h		
Kardiolog 2 Cardiologist 2			Preporuka 4: Amoxil 3 g 1 h ranije i 1,5 g nakon 6 h Recommendation 4: Amoxil 3 g 1 h before and 1.5 g after 6 h	
Kardiolog 3 Cardiologist 3			Preporuka 5: 1,2 mil IJ extencillin Recommendation 5: Extencilin 1.2 mil IU	
Kardiolog 4 Cardiologist 4				Preporuka 6: Amoxil 3×500 mg, 3 dana ranije i 3 dana kasnije Preporuka 7: Klavocin 3×1 g 3 dana prije i 3 dana nakon Recommendation 6: Amoxil 3×500 mg 3 days before and 3 days after Recommendation 7: Klavocin 3×1 g 3 days before and 3 days after
Kardiolog 5 Cardiologist 5		Preporuka 8: Amoxil 3 g 1,5–2 h ranije i 1,5 g nakon 6 h Preporuka 9: Klavocin 3 g 1 h ranije i 1 g nakon 6 h Preporuka 10: Klavocin 2,4 g iv. pola sata prije i 1,2 g nakon 6 h Recommendation 8: Amoxil 3 g 1.5–2 h before and 1.5 g after 6 h Recommendation 9: Klavocin 3 g 1 h before and 1 g after 6 h Recommendation 10: Klavocin 2.4 g i.v. 30 min before and 1.2 g after 6 h		
Kardiolog 6 Cardiologist 6			Preporuka 11: Amoxil 3 g 1 h prije i 1,5 g nakon 6 h Recommendation 11: Amoxil 3 g 1 h before and 1.5 g after 6 h	
Kardiolog 7 Cardiologist 7	Preporuka 12: Amoxil 1 g 1 h prije i po 1 g nakon 8 i 24 h Recommendation 12: Amoxil 1 g 1 h before and 1 g after 8 and 24 h			
Kardiolog 8 Cardiologist 8		Preporuka 13: Amoxil 3 g 1 h ranije i 1,5 g nakon 6 h Recommendation 13: Amoxil 3 g 1 h before and 1.5 g after 6 h		
Kardiolog 9 Cardiologist 9			Preporuka 14: Amoxil 3 g 2 h prije i još 1 dan 3×500 mg Recommendation 14: Amoxil 3 g 2 h before and one more day 3×500 mg	
Kardiolog 10 Cardiologist 10	Preporuka 15: Klavocin 3×625 mg 24 sata ranije i 48 h nakon Recommendation 15: Klavocin 3×625 mg 24 before and 48 h after			
Kardiolog 11 Cardiologist 11			Preporuka 16: Amoxil 3 g 1 h prije i 1,5 g nakon 6 h Recommendation 16: Amoxil 3 g 1 h before and 1.5 g after 6 h	
Kardiolog 12 Cardiologist 12	Preporuka 17: Amoxil 3 g 1 h ranije i 1,5 g nakon 6 h Recommendation 17: Amoxil 3 g 1 h before and 1.5 g after 6 h			

* U tekstu su navedena zaštićena imena preparata kao što je bilo navedeno u izvornim preporukama koje su analizirane (op. ured.).

te poduzima mjere prevencije, koje obuhvaćaju održavanje dobre oralne higijene i zdravlja stomatognatog sustava te primjenu antibiotske profilakse.

Od 1964. godine, u različitim razdobljima, *American Heart Association (AHA)* i *British Society of Antimicrobial Chemotherapy (BSAC)* definiraju rizične skupine bolesnika i daju upute za antibiotsku profilaksu IE. Ove upute namijenjene su i doktorima stomatologije i doktorima medicine. Zadnja uputa AHA objavljena je 1997. godine i trebala bi biti standard profilakse IE[10] (tablica 1). Ipak, iznenađujuće je velik broj tera-

peuta slabo upoznat s uputama ili ih ne primjenjuje. Istraživanje iz 1989. godine pokazuje da se samo 39% doktora stomatologije i 27% doktora medicine pridržavalo tada valjanih uputa.[11] Također, nedovoljna je suradnja liječnika stomatologa, liječnika opće medicine i specijalista kardiologa.

Svrha istraživanja i postupak

Objavljeni su brojni radovi o znanju liječnika stomatologa i liječnika opće medicine o prevenciji IE i njihovu pridržavanju preporuka o prevenciji.[12] Nažalost, nismo upoznati sa sličnim izvješćem o specijalistima kardiolozima.

Svakodnevno se susrećemo s bolesnicima s rizikom od nastanka IE upućenim na oralnokirurški zahvat (najčešće ekstrakciju zuba) u Klinički zavod za oralnu kirurgiju Klinike za kirurgiju lica, čeljusti i usta Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu. Većini ovih bolesnika određujemo profilaksu IE prema posljednjim preporukama AHA. Za neke bolesnike prethodno tražimo konzultaciju kardiologa zbog osnovne bolesti i u pravilu se ovi bolesnici vraćaju i s uputama kardiologa o profilaksi IE. Primijetili smo da se stavovi i preporuke kardiologa o profilaksi IE bitno razlikuju. Pojedini kardiolozi već godinama preporučuju istu »profilaksu« koja nije u skladu s uputama AHA. Stoga smo smatrali vrijednim prikazati takve slučajeve s nadom da će možda potaknuti raspravu o zajedničkim smjernicama na dobrobit bolesnika s rizikom od nastanka IE.

Na osnovi kardiološke dokumentacije, analizirali smo preporučenu antibiotsku profilaksu IE u rizičnih kardioloških bolesnika prije oralnokirurških zahvata, preporučenu od specijalista kardiologa iz četiri zagrebačke bolnice tijekom 2003. godine.

Rezultati i rasprava

Prikazujemo 17 preporuka propisanih od 12 kardiologa. Bolnice i liječnike obilježili smo brojevima (tablica 2).

Brojna su neslaganja u znanstvenim i stručnim krugovima oko profilaktičke primjene antibiotika u rizičnih bolesnika. Uzročna uloga oralne flore u nastanku infekcijskog endokarditisa i primjena antibiotske profilakse za visokorizične pacijente teme su složene i kontroverzne rasprave već više od 85 godina.[13]

Iako je antibiotska terapija znatno reducirala morbiditet i mortalitet, činjenica je da i danas umire 10–20% oboljelih od IE. Visoki mortalitet objašnjava se većom učestalošću uzročnika nozokomijalnih infekcija koje su razmjerno rezistentne na antibiotike, ali i kasnom dijagnozom bolesti zbog relativno blagih i nespecifičnih početnih simptoma. Ove činjenice upućuju na potrebu aktivnije kemoprofilakse.

Opravdanje i potpora za primjenu antibiotske kemoprofilakse IE zasniva se na pretpostavci da će se bakteriemija javiti tijekom određenih dijagnostičkih ili terapijskih postupaka u bolesnika kod kojih postoji kardiovaskularna anomalija s rizikom od IE te da se očekivani patogen smatra osjetljivim na preporučenu profilaktičku terapiju koja treba biti sigurna i djelotvorna.[14]

Ekstrakcija zuba je stomatološki zahvat koji najčešće izaziva prolaznu bakteriemiju, iako incidencija varira između 10%[15] i 100%[16] u različitim studijama. Ostali stomatološki klinički postupci nakon kojih je utvrđena prolazna bakteriemija uključuju gotovo sve zahvate na parodontnim tkivima, te uklanjanje šavova i neke ortodontske zahvate. Dodatno, nekoliko neovisnih studija upućuju na pojavu bakteriemije i nakon postupaka oralne higijene, kao što su četkanje zuba ili čišćenje zubnom svilom u 16 do 68% slučajeva, ovisno o studiji. Debelian i sur.[17] upozoravaju na pojavu tranzitorne bakteriemije zbog instrumentacije tijekom endodontske terapije, no isti autori upozoravaju da je pravodobna antibiotska profilaksa presudna u incidenciji i trajanju bakteriemije.

Kontroverzni stavovi o primjeni antibiotske profilakse posljedica su rizika od uporabe antibiotika. Problemi koji se javljaju pri odlučivanju o kemoprofilaksi uključuju alergijske reakcije na antibiotike i opasnosti koje donose anafilaktičke reakcije. Ipak, Wynn i sur.[18] u preglednom radu o prevenciji IE nisu našli izvješće o anafilaktičkoj reakciji na jednokratnu dozu od 2 g amoksicilina u bolesnika koji nisu bili alergični na penicilin. Ništa manji problem nije ni opasnost od razvoja rezistentnih mikroorganizama.[12] Rezultati našeg istraživanja idu u prilog ovim kontroverzama budući da su neki anibiotici propisani u neadekvatnim dozama (preporuka 1, 6, 7, 15).

Rezultati prikazani na tablici 2. također pokazuju i razočaravajući podatak da ni jedna preporuka nije u skladu s preporukama AHA iz 1997. godine. Samo šest od ukupno 17 preporuka odgovara zastarjelim uputama iz 1994. godine, što također zabrinjava. Profilaksa je, po definiciji, postupak koji činimo prije određenih zahvata radi sprječavanja bolesti. Stoga je neopravdana uporaba antibiotika nakon oralnokirurških zahvata, što je u našem istraživanju bila gotovo redovita pojava (od jedan sat do tri dana poslije zahvata). AHA je 1997. godine,[10] a BSAC još 1982. godine[19] preporučila jednokratnu dozu od 2 odnosno 3 g amoksicilina, tj. izostavili su drugu dozu 6 sati nakon zahvata.

Ne treba zaboraviti ni pravne aspekte profilakse i terapije IE, gdje recepti izdani od liječnika imaju sudskomedicinsko značenje. Naglašavamo stoga potrebu za što žurnijim konsenzusom znanstvenih i stručnih tijela o ovom pitanju.

Postoji široki spektar mišljenja i preporuka o antibiotskoj profilaksi koja prethodi i stomatološkim zahvatima u bolesnika s brojnim bolestima i stanjima, posebice za one s umjetnim zglobovima, vaskularnim presacima i neutropenijom kao posljedicom kemoterapije, što je rezultat dodatnog nedostatka jasnoga znanstvenog stava koji je osnova kliničkoj praksi.[20]

Za kraj treba istaknuti da je najdjelotvornija dugoročna profilaksa IE kvalitetna oralna higijena te pravodobno liječenje bolesnih zuba. Stoga svakog bolesnika s utvrđenom rizičnom lezijom srca treba uputiti liječniku stomatologu, ali i obratno, svakoga rizičnog stomatološkog pacijenta uputiti kardiologu.

LITERATURA

1. *Wahl MJ, Wahl PT*. Prevention of infective endocarditis: an update for clinicians. Quintessence Int 1993;24:171–5.
2. *Netzer RO, Zollinger E, Seiler C, Cerny A*. Infective endocarditis: clinical spectrum, presentation and outcome. An analysis of 212 cases 1980–1995. Heart 2000;84:25–30.
3. *Horstkotte D*. Endocarditis: Epidemiology, diagnosis and treatment. Z Kardiol 2000;89Suppl4:2–11.
4. *Hogevik H, Olaison L Andersson R, Lindberg J, Alestig K*. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. Medicine (Baltimore) 1995;74:324–39.
5. *Banks T, Fletcher R, Nayab A*. Infective endocarditis in heroin addicts. Am J Med 1973;55:441–51
6. *Sandre RM, Shafran SD*. Infective endocarditis. Review of 135 cases over 9 years. Clin Infect Dis 1996;22:276–86.
7. *Sekido M, Takano T, Takayama M, Hakayama H*. Survey of infective endocarditis in the last 10 years: analysis of clinical, microbiological and therapeutic features. J Cardiol 1999;33:209–15.
8. *Herzberg MC, Meyer MW*. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. J Periodontol 1996;67:1138–42.
9. *Sanabria T, Alpert J, Goldberg R, Pape LA, Cheeseman SH*. Increasing Frequency of staphylococcal infective endocarditis. Arch Intern Med 1990;150:1305–9.
10. *Dajani AS, Taubert KA, Wilson W i sur*. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. JADA 1997; 128:1142–51.
11. *Pallasch TJ*. A critical appraisal of antibiotic prophylaxis. Int Dent J 1989; 39:183–96.
12. *Carmona IT, Diz Dios P, Scully C*. An update on the controversies in bacterial endocarditis of oral origin. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002;93:660–70.
13. *Lockhart PB, Schmidtke MA*. Antibiotic considerations in medically compromised patients. Dent Clin N Am 1994;38:381–402.

14. *Šušković T, Vukičević-Baudoin D, Planinc D*. Značenje kemoprofilakse endokarditisa odontogenog podrijetla. Acta Stomatol Croat 1994;28:155–60.
15. *Okabe K Nakagawa K, Yamamoto E*. Factors affecting the occurence of bacteriemia associated with tooth extraction. Int J Oral Maxillofac Surg 1995;24:239–42.
16. *Lockhart PB*. An analysis of bacteriemias: a double-blind, placebo-controlled study of chlorhexidine. Arch Intern Med 1996;156:513–20.
17. *Debelian GJ, Olsen I, Tronstad L*. Anaerobic bacteriemia and fungemia in patients undergoing endodontic therapy: an overview. Ann Periodontol 1998;3:281–7.
18. *Wynn RL, Meiller TF, Crossley H, Overholser CD*. Recent reports calling for reduction of antibiotic prophylaxis in dental procedures. A response. Gen Dent 1999;47:124–30.
19. Working party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. The antibiotic prophylaxis of infective endocarditis. Lancet 1982;2: 1323–6.
20. *Lockhart PB, Brennan MT, Fox PC, Norton HJ, Jernigan DB, Strausbaugh LJ*. Decision-making on the use of antimicrobial prophylaxis for dental procedures: a survey of infectious disease consultants and review. Clin Infect Dis 2002;34:1621–6.

Vijesti
News

Croatian Pediatric Orthopaedic Society of Croatian Medical Association
&
Department of Orthopaedic Surgery, School of Medicine and
Clinical Hospital Center, Zagreb University

under auspices of:
Pediatric **O**rthopaedic **S**ociety of **N**orth **A**merica

are organizing

CROATIA – POSNA OUTREACH COURSE

Cavtat/Dubrovnik – Hotel Croatia

September 18 – 21, 2005

Organizing Committee:
Doc. Dr. Darko Antičević (Croatia), Dr. Marko Bergovec (Croatia), Dr. Tomislav Đapić (Croatia), Prof. Dr. Dubravko Orlić (Croatia), Prof. Mario Turi, MD (USA), Sanja Vukov-Colić, B. Sc. Econ. (Croatia)

Topics:
Skeletal Dysplasia, Foot, Hip, Cerebral Palsy, Congenital Limb Anomalies, Spine, Bone Tumours, Trauma

Course objective:
- to provide a forum for exchange the best available knowledge in selected areas of pediatric orthopaedics,
- to create stimulating and learning environmental for all participants,
- to disseminate current concepts in the care and treatment for children with orthopaedic problems,
- to bring together distinguished speakers from both sides of the Atlantic

Who should attend?
- residents in orthopaedic surgery,
- fellow in pediatric orthopaedics,
- young orthopaedic surgeons,
- all orthopaedic surgeons who have interest in pediatric subspeciality.

Faculty:
Doc. Darko Antičević – University of Zagreb, School of Medicine and Clinical Hospital Center, Zagreb, CROATIA
Prim. Dr. Boštjan Baebler – University of Ljubljana, University Medical Center, Ljubljana, SLOVENIA
Prof. Pavel Dungl – Orthopaedic Clinic Bulovka, Prague, CZECH REPUBLIC
Dr. Tomislav Đapić – University of Zagreb, School of Medicine and Clinical Hospital Center, Zagreb, CROATIA
Prof. Franz Grill – Orthopaedic Hospital Speising, Vienna, AUSTRIA
Prof. Kamal Ibrahim, MD – Loyola University, Chicago ILL. USA
Prof. Wallace B. Lehman, MD – New York University School of Medicine, NY.NY. USA
Prof. Joško Marušić, Special Guest (non-medical lecture), Academy of Fine Arts, Zagreb, CROATIA
Prof. Dubravko Orlić – University of Zagreb, School of Medicine and Clinical Hospital Center, Zagreb, CROATIA
Prof. Kit M. Song, MD – Children's Hospital & Medical Center, Seattle, WA, USA
Prof. Mario Turi, MD – Eastern Tennessee State University, School of Medicine, Johnson City, TN, USA

Information and registration:
»SPEKTAR HOLIDAYS«, Tkalčićeva 15, 10000 Zagreb, CROATIA,
Phone: + 385 1 4819 300, + 385 1 4840 803, Fax: + 385 1 4839 982, E-mail: pco1@spektar-holidays.hr

UČINKOVITOST MOKSIFLOKSACINA U LIJEČENJU RESPIRATORNIH INFEKCIJA: HRVATSKO POSTMARKETINŠKO ISTRAŽIVANJE

EFFICACY OF MOXIFLOXACIN IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS: THE CROATIAN POST-MARKETING STUDY

ILIJA KUZMAN, VLADKA KINCL-BRODNJAK, SONJA ERMAKORA, DAVOR KOVAČEVIĆ, TOMISLAV KUZMAN*

Deskriptori: Kinoloni – terapijska upotreba; AZA spojevi – terapijska upotreba; Antibakterijska sredstva – terapijska upotreba; Infekcije dišnog sustava – farmakoterapija; Postmarketinški nadzor; Hrvatska

Sažetak. U ovom istraživanju ispitivana je i analizirana klinička učinkovitost i podnošljivost moksifloksacina, novoga kinolonskog antibiotika, u ambulantnome liječenju bakterijskih respiratornih infekcija – akutne egzacerbacije kronične opstruktivne plućne bolesti (AE-KOPB), pneumonije i akutnog sinusitisa. Istraživanje je postmarketinško i opservacijsko, a provedeno je nakon registracije i stavljanja u promet moksifloksacina u Hrvatskoj. U istraživanju su sudjelovala 84 liječnika iz svih dijelova Hrvatske. Uključeno je 440 bolesnika, 231 s klinički postavljenom dijagnozom AE-KOPB, 103 sa pneumonijom i 46 s akutnim sinusitisom. Prema ocjeni liječnika 96,8% bolesnika je izliječeno. Poboljšanje je registrirano u prosjeku nakon 3,2 dana, a izlječenje 6,4 dana nakon početka liječenja. Neželjeni događaji (48 nuspojava) registrirani su u 40 bolesnika, a najčešće su bile blaže probavne tegobe (mučnina, proljev). Nije zabilježena ni jedna teža nuspojava (fototoksičnost, teže oštećenje jetre, kardiotoksičnost). Podnošljivost moksifloksacina i suradljivost bolesnika pri liječenju ocijenjeni su vrlo dobrim u tri četvrtine bolesnika. Liječnici bi za 415, odnosno 94,3% bolesnika ponovno propisali moksifloksacin.

Descriptors: Quinolines – therapeutic use; AZA compounds – therapeutic use; Anti-bacterial agents – therapeutic use; Respiratory tract infections – drug therapy; Product surveillance, postmarketing; Croatia

Summary. In this study, we investigated and analysed clinical efficacy and tolerability of moxifloxacin, a new quinolone antibiotic, for the outpatient treatment of bacterial respiratory infections – acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AE-COPD), pneumonia and acute sinusitis. The study was post-marketing and observational, and was conducted after the registration and listing of moxifloxacin in commercial distribution in Croatia. A total of 84 physicians throughout Croatia participated in this study that included 440 patients, 231 with clinically confirmed diagnosis of AE-COPD, 103 with pneumonia and 46 with acute sinusitis. According to physicians' evaluation, 96.8% of the patients were cured. The improvement was recorded on the average after 3.2 days and cure after 6.4 days from the beginning of treatment. Adverse events (48 side effects) were recorded in 40 patients, most commonly suffering from milder gastrointestinal symptoms (nausea, diarrhoea). Serious adverse events were not recorded (phototoxicity, severe hepatic impairment, cardiotoxicity). Moxifloxacin tolerability and patient compliance during treatment were rated as excellent in three-quarters of the patients. Physicians stated they would again prescribe moxifloxacin in 415 or 94.3% of the patients.

Liječ Vjesn 2005;127:77–81

Iako su virusi najčešći uzročnici akutnih respiratornih infekcija (ARI) gornjeg dijela dišnog sustava, u odrasloj su populaciji akutni sinusitis, pneumonija i akutna egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti (AE-KOPB) uglavnom povezani s bakterijskim uzročnicima i najvažniji su razlog za propisivanje antibiotika uopće.[1–3] Unatoč svim naprecima u dijagnosticiranju i liječenju, ove bolesti i danas sudjeluju s velikim postotkom u ukupnom pobolu i smrtnosti pučanstva širom svijeta. Liječnici se stalno susreću s brojnim problemima u liječenju ARI – kao što je sve brže rastuća rezistencija uzročnika na antibiotike, pritisak bolesnika za nepotrebno propisivanje antibiotika, nemogućnost točnog i brzog razlikovanja bakterijskih od virusnih infekcija, sve veći troškovi liječenja itd.[1,2,4] Većina bolesnika s ARI liječi se ambulantno, a obično se propisuju beta-laktamski antibiotici i makrolidi za peroralnu primjenu.[1,4]

Moksifloksacin, novi fluorokinolonski antibiotik s pravom je nazvan respiratorni antibiotik, jer ima vrlo dobru učinkovitost na sve najvažnije bakterijske uzročnike respiratornih infekcija. Uz dobro djelovanje na *Streptococcus pneumoniae*, uključujući i sojeve koji su rezistentni na penicilin te druge beta-laktamske antibiotike i makrolide, moksifloksacin ima vrlo dobru učinkovitost i na gram-negativne bakterije *(Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis)*, djelujući i na sojeve koji luče beta-laktamaze te na intracelularne uzročnike atipičnih pneumonija *(Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia spp.*, *Legionella pneumophila* i *Coxiella burnetii)*.[5,6]

Moksifloksacin se uspješno primjenjuje u ambulantnom i bolničkome liječenju svih triju najvažnijih bakterijskih respiratornih sindroma u odraslih: AE-KOPB, pneumonija stečenih izvan bolnice i akutnog sinusitisa.

* **Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević« Zagreb** (prof. dr. sc. Ilija Kuzman, dr. med.), **Bayer Pharma, d. o. o. Ljubljana/Zagreb** (Vladka Kincl-Brodnjak, mr. pharm.; Sonja Ermacora, mr. pharm.; Davor Kovačević, mr. pharm.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (Tomislav Kuzman, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. I. Kuzman, Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«, Mirogojska 8, 10000 Zagreb

Primljeno 10. kolovoza 2004., prihvaćeno 17. ožujka 2005.

Bolesnici s KOPB imaju svake godine 2–5 akutnih egzacerbacija.[7,8] U bolesnika s AE-KOPB antibiotici skraćuju trajanje simptoma i produljuju vrijeme do sljedeće egzacerbacije, odnosno smanjuju broj egzacerbacija.[9–11] U svakodnevnom se praktičnome radu antimikrobno liječenje AE-KOPB, u pravilu, provodi empirijski, rukovodeći se saznanjem o najčešćim bakterijskim uzročnicima, a to su *H. influenzae*, *S. pneumoniae* i *M. catarrhalis*. U brojnim komparativnim kliničkim istraživanjima pri liječenju AE-KOPB uobičajenom dozom moksifloksacina (1×400 mg, peroralno, 5–10 dana) postignuto je kliničko izlječenje i bakteriološka eradikacija u više od 90% bolesnika.[12–15]

Iako je *S. pneumoniae* i danas najvažniji uzročnik pneumonija, sljedeća tri uzročnika po učestalosti jesu atipične bakterije (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*), a slijede ih *H. influenzae* i *M. catarrhalis*.[2,16,17] Zato suvremeni algoritmi za empirijsko liječenje pneumonija i za ambulantne i za hospitalizirane bolesnika preporučuju antibiotik koji ima dobar učinak na sve navedene najvažnije uzročnike, odnosno koji djeluje i na atipične bakterije, na koje beta-laktamski antibiotici nemaju učinka. To je izbor novog makrolidnog antibiotika za najlakše oblike pneumonija koje se liječe ambulantno, odnosno kombinacija beta-laktamskog antibiotika s makrolidom ili samo novi fluorokinolon za bolesnike s poticajnim stanjima. Za hospitalizirane bolesnike sa pneumonijom preporučuje se beta-laktamski antibiotik u kombinaciji s makrolidom ili samo novi fluorokinolonski antibiotik.[16–18] Dakle, novi kinolonski antibiotik uspješno zamjenjuje kombinaciju beta-laktamskog antibiotika i makrolida. U brojnim komparativnim kliničkim istraživanjima dokazana je jednaka ili bolja klinička učinkovitost i uspješnija bakterijska eradikacija pri liječenju pneumonija moksifloksacinom u odnosu na beta-laktamske antibiotike i makrolide.[15,19–22]

Računa se da u SAD-u svake godine 16% odraslih ljudi oboli od akutnog sinusitisa.[23] Dijagnoza akutnog sinusitisa najčešće se postavlja samo na osnovi kliničke slike. Ako se akutni sinusitis ne liječi, ili se liječi nepravilno, može nastati kronični oblik ove bolesti, koji se liječi dugotrajno, a povezan je s brojnim komplikacijama.[23] Najvažniji uzročnici akutnog sinusitisa jesu *S. pneumoniae* i *H. influenzae* te *M. catarrhalis.* U više kliničkih istraživanja dokazana je izvrsna učinkovitost moksifloksacina u liječenju akutnog sinusitisa i u bakteriološkoj eradikaciji.[24,25]

Novi 8-metoksifluorokinolon, moksifloksacin, jedini je novi kinolon registriran u Hrvatskoj, za sada samo za peroralnu primjenu u liječenju bakterijskih respiratornih infekcija u odraslih. Primjenjuje se u jednoj dnevnoj dozi od 400 mg tijekom 5 do 10 dana.

Cilj istraživanja

Ovo postmarketinško istraživanje provedeno je radi stjecanja vlastitih iskustava o učinkovitosti i podnošljivosti moksifloksacina u svakodnevnom liječenju ambulantnih bolesnika s bakterijskim infekcijama dišnog sustava. Također su istraživani suradljivost bolesnika te zadovoljstvo bolesnika i liječnika primjenom moksifloksacina.

Bolesnici i metode

Ovim istraživanjem obuhvaćeno je 440 bolesnika iz svih dijelova Hrvatske s kliničkim dijagnozama AE-KOPB, pneumonija i akutni sinusitis. U istraživanju su sudjelovala 84 liječnika (66 liječnika opće/obiteljske medicine, 17 specijalista pulmologa i jedan infektolog). Istraživanje je provedeno u studenome i prosincu 2002. te u siječnju, veljači i ožujku 2003. godine. U istraživanje su uključeni bolesnici stariji od 18 godina s uobičajenom kliničkom praksom postavljanja dijagnoze, a liječeni su ambulantno peroralnom primjenom jedne tablete moksifloksacina od 400 mg na dan (Avelox®). Preporučeno trajanje liječenja za AE-KOPB bilo je 5 do10 dana, za pneumoniju 10 dana, a za akutni sinusitis sedam dana.

Ovo postmarketinško, opservacijsko, prospektivno, nekomparativno istraživanje provedeno je nakon registracije i stavljanja u promet peroralnog oblika moksifloksacina u Hrvatskoj. Istraživana je klinička učinkovitost, trajanje, odnosno povlačenje simptoma i znakova bolesti, te podnošljivost moksifloksacina. Pri uključivanju u istraživanje, uz iscrpne anamnestičke podatke i klinički pregled, bolesnici su na osnovi brojnosti, težine i trajanja simptoma razvrstani u skupinu s teškim, srednje teškim ili lakim oblikom bolesti. U bolesnika su tijekom liječenja praćeni i registrirani svi klinički parametri još najmanje jedanput te drugi put nakon završetka liječenja, u razdoblju do 45 dana od uključivanja u istraživanje.

Za svakog bolesnika ispunjen je upitnik s općim i demografskim podacima, uključujući dob, spol, zanimanje, visinu, težinu, naviku pušenja i zlouporabe alkohola te dijagnozu aktualne upalne bolesti dišnog sustava i procjenu težine bolesti, zatim trajanje simptoma pri uključivanju, druge kronične (prateće) bolesti, prethodno liječenje antiobioticima te podatke o liječenju moksifloksacinom i kontrolnim pregledima. Bilježeni su i po težini kategorizirani ovi simptomi i znakovi bolesti: tjelesna temperatura, umor, kašalj, iskašljavanje, zaduha, bol u prsištu, grlobolja, hunjavica i auskultacijski nalaz pluća. Registrirani su i analizirani podaci o kliničkoj učinkovitosti (poboljšanje, izlječenje, neuspjeh liječenja) moksifloksacina. Evidentirani su i posebno analizirani svi neželjeni događaji za vrijeme liječenja i praćenja bolesnika te zadovoljstvo bolesnika i liječnika primjenom lijeka.

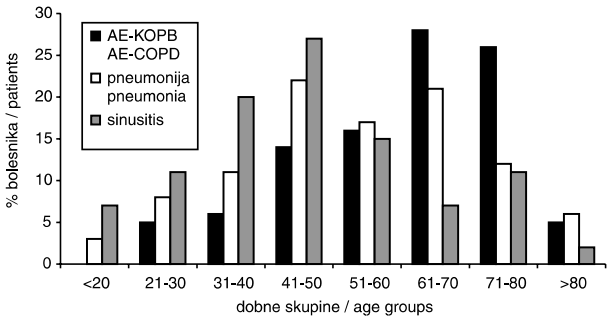
Liječnici su nakon kompletiranja istraživanja vratili upitnike. Svi su upitnici pažljivo pregledani i provjereni, a dodatne konzultacije zatražene su od trećine (27/84) liječnika, odnosno za 108/440 bolesnika. Svi podaci iz upitnika obrađeni su na osobnom računalu, a u statističkoj analizi upotrijebljena je deskriptivna metoda s grafičkim prikazima.

Rezultati

Najviše je bolesnika (291), odnosno dvije trećine bilo s dijagnozom AE-KOPB, što upućuje na veliku učestalost KOPB-a i njegovih egzacerbacija u našoj populaciji. U istraživanje su uključena 103 (23,4%) bolesnika sa pneumonijom i 46 (10,5%) s akutnim sinusitisom. U ukupnom broju od 440 bolesnika bilo je neznatno više žena (227) nego muškaraca (213). Ujednačena je spolna distribucija i prema pojedinim kliničkim dijagnozama.

Prosječna dob svih bolesnika bila je 56,4 godine (muškarci 57,3, žene 55,6 godina). Najmlađi su bili bolesnici s akutnim sinusitisom (44,7 godina), zatim oni sa pneumonijom (52,1 godina), a znatno stariji bolesnici s AE-KOPB (59,9 godina). Najzastupljenije su dobne skupine od 61 do 70 i od 71 do 80 godina. Starijih od 40 godina bilo je čak 368 ili 83,6%, a starijih od 60 godina 220 ili 50,0%. Zato je prema zanimanju među našim bolesnicima najviše bilo umirovljenika, 244 ili 55,5%. Raspodjelu bolesnika s AE-KOPB, pneumonijom i sinusitisom po dobnim skupinama prikazuje slika 1. Iako je izričito preporučena primjena moksifloksacina samo u odraslih bolesnika starijih od 18 godina, u istraživanje su uključena i četiri bolesnika mlađa od 18 godina.

Više od polovice bolesnika (57,5%) bili su nepušači, a aktualnih je pušača bilo 28,6%. Pridružene kronične bolesti dišnog sustava registrirane su u čak 72,0% bolesnika, odnosno u svih (291) s AE-KOPB, ali i u 26 bolesnika sa pneumonijom. Kardiovaskularne bolesti zabilježene su u 40,9% bolesnika, a slijede mišićno-koštane u 19,3%. Prema kliničkoj procjeni



Slika 1. *Raspodjela bolesnika po dobnim skupinama i kliničkim dijagnozama*

Figure 1. *Distribution of patients according to age groups and clinical diagnoses*

liječnika gotovo tri četvrtine bolesnika imale su srednje težak oblik bolesti (tablica 1).

Posljednja AE-KOPB liječena je antibioticima u 225 bolesnika, a za ostale nema pouzdanih podataka. Najčešće su primjenjivani penicilinski antibiotici (u 58, odnosno 25,8% bolesnika), zatim makrolidi u 50 (22,2%), cefalosporini u 44 (19,6%) te tetraciklini u 28 (12,4%) bolesnika.

Simptomi sadašnje bolesti pojavili su se u prosjeku 6,6 dana prije uključivanja u istraživanje i početka liječenja moksifloksacinom. U bolesnika s akutnim sinusitisom bolest je prije uključivanja prosječno trajala 5,5 dana, u bolesnika s AE-KOPB

Tablica 1. *Težina bolesti, pridružene kronične bolesti i pušenje u 440 bolesnika*

Table 1. *Severity of disease, comorbidity and smoking in 440 patients*

Značajke / Characteristics	Broj / Number	%
Težina bolesti / Severity of disease		
blaga / mild	37	8,4
srednje teška / moderate	319	72,5
teška / severe	84	19,1
Kronične bolesti / Comorbidity		
plućne / pulmonary	317	72,0
srčano-žilne / cardiovascular	180	40,9
mišićno-koštane / musculosceletal	85	19,3
urogenitalne / urogenital	56	12,7
Pušenje / Smoking		
nepušači / non-smokers	253	57,5
pušači / smokers	126	28,6
bivši pušači / former smokers	61	13,9

Tablica 2. *Neželjeni događaji (48) u 40 bolesnika liječenih moksifloksacinom*

Table 2. *Adverse events (48) in 40 patients treated with moxifloxacin*

Neželjeni događaj / Adverse event	Broj / Number	%
Proljev / Diarrhoea	14	3,2
Mučnina / Nausea	12	2,7
Vrtoglavica / Dizziness	5	1,1
Opća slabost / Fatigue	3	0,6
Povraćanje / Vomiting	2	0,4
Trnci u nogama / Tingle in leggs	2	0,4
Glavobolja / Headache	2	0,4
Mialgije / Myalgias	1	0,2
Tahikardija / Tachycardia	1	0,2
Povišenje tlaka / Hypertension	1	0,2
Aritmija / Arrhythmia	1	0,2
Osip / Rash	1	0,2
Pospanost / Drowsiness	1	0,2
Pritisak u prsima / Chest pain	1	0,2
Kolpitis / Colpitis	1	0,2

6,2 dana, a u onih sa pneumonijom prosječno čak 8,3 dana. Sadašnja bolest prije uključivanja u istraživanje liječena je antibioticima u 114 (25,9%) bolesnika, a tri četvrtine bolesnika (326 ili 74,1%) nisu primale antibiotike.

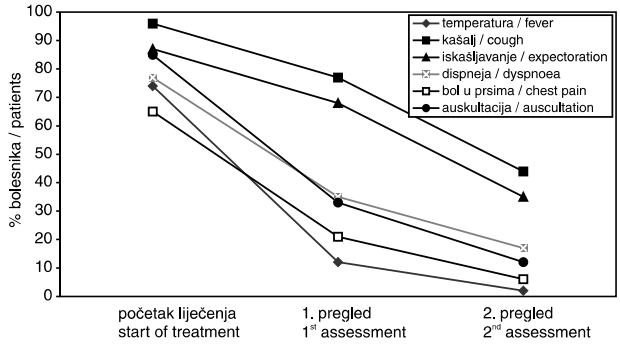
Bolesnici s AE-KOPB liječeni su moksifloksacinom u prosjeku 5,8 dana, oni s akutnim sinusitisom također 5,8 dana, a bolesnici sa pneumonijom 8,1 dan. Unatoč preporučenom 10-dnevnom liječenju pneumonija, 23 bolesnika liječena su samo pet dana. Nije zabilježena razlika u učinkovitosti i u brzini nestanka simptoma, odnosno u nastupu poboljšanja i izlječenja u odnosu na bolesnike sa pneumonijom koji su liječeni 10 dana.

Poboljšanje bolesti nastupilo je u većine bolesnika već drugi ili treći dan (u prosjeku nakon 3,2 dana), a izlječenje u prosjeku 6,4 dana nakon početka liječenja moksifloksacinom. Povlačenje najvažnijih simptoma i znakova bolesti pri liječenju moksifloksacinom prikazuje slika 2.

Liječenje moksifloksacinom prema planu istraživanja provedeno je u 410, odnosno 93,2%, od ukupno 440 uključenih bolesnika, a liječenje je prekinuto ili nije provedeno po protokolu u 30 (6,8%) bolesnika. Izlječenje je zabilježeno u 397, odnosno 96,8% od 410 bolesnika u kojih je moguća procjena.

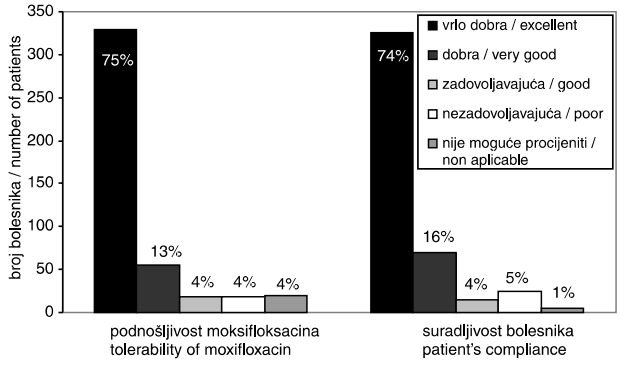
Liječnici su podnošljivost moksifloksacina ocijenili izvrsnom ili vrlo dobrom u 88,4% bolesnika, a suradljivost izvrsnom ili vrlo dobrom u 90,6% bolesnika. Slika 3. prikazuje i ostale ocjene podnošljivosti moksiflokascina i suradljivost bolesnika. Na pitanje o budućoj (ponovnoj) primjeni moksifloksacina liječnici su odgovorili da bi ovaj antibiotik ponovno propisali za 415, osnosno 94,3% bolesnika.

Za vrijeme liječenja i praćenja bolesnika ukupno je registrirano 48 neželjenih događaja (nuspojava) u 40 bolesnika. Za



Slika 2. *Povlačenje simptoma i znakova bolesti pri liječenju moksifloksacinom*

Figure 2. *Regression of symptoms and signs of illness during the moxifloxacin treatment*



Slika 3. *Ocjena podnošljivosti i suradljivost bolesnika pri liječenju moksifloksacinom*

Figure 3. *Assessment of tolerability and patient's compliance during the moxifloxacin treatment*

18 (4,1%) nuspojava zabilježena je vjerojatna povezanost s moksifloksacinom, a za ostale je povezanost procijenjena kao moguća (16), nije vjerojatna (3), nema povezanosti (6) i nije ju moguće procijeniti (5). Najčešće su registrirane prolazne probavne tegobe (mučnina i proljev), a ozbiljne nuspojave nisu zabilježene (tablica 2). Ni jedan bolesnik nije umro tijekom liječenja i kasnijeg praćenja do 45 dana.

Rasprava

Brojna epidemiološka i klinička istraživanja potvrđuju da su broj i težina ARI, osobito AE-KOPB-a i pneumonija u stalnom porastu. Ove dvije bolesti su mnogo učestalije i teže, a nerijetko i pogibeljne u starijih bolesnika, posebno u onih s drugim poticajnim stanjima (kroničnim bolestima).[1,3,7,8] Antimikrobno liječenje ovih respiratornih infekcija, uključujući i akutni sinusitis, najčešće se provodi empirijski, jer ne postoji mogućnost za brzo i točno dijagnosticiranje brojnih uzročnih mikroorganizama.[1,4,9,10]

Zbog sve učestalije rezistencije pneumokoka na penicilin i makrolide te pojave sve većeg broja sojeva *H. influenzae* i *M. catarrhalis* koji luče beta-laktamaze i čine amoksicilin neučinkovitim, novi kinoloni, zbog širine spektra (uključujući i atipične uzročnike) te djelovanja i na rezistentne bakterije zauzimaju sve važnije mjesto u empirijskom liječenju respiratornih infekcija.[4–6,13] Novi fluorokinolon moksifloksacin u stvarnosti je prvi kinolon s potpunim djelovanjem na *S. pneumoniae* pa se stoga naziva respiratornim i antipneumokoknim antibiotikom.[5,6]

Nakon vrlo dobrih rezultata u kontroliranim kliničkim istraživanjima s više od 7.000 bolesnika[12,13,15,19–22,24,25] i više desetaka tisuća izliječenih bolesnika u brojnim postmarketinškim istraživanjima,[26–29] moksifloksacinom je do sada uspješno liječeno više od 30 milijuna ljudi u više od 100 zemalja širom svijeta.[4,14] Moksifloksacin je registriran i nalazi se u kliničkoj uporabi i u Hrvatskoj od 2002. godine, no za sada samo njegov peroralni oblik.

Rezultati brojnih komparativnih kliničkih istraživanja pokazuju da je moksifloksacin učinkovit u jednakom ili višem postotku u odnosu na usporedne antibiotike, a izlječenje se redovito postiže u više od 90% bolesnika u liječenju AE-KOPB, pneumonija i akutnog sinusitisa.[12,13,19,22,24,25] Pri tome je vrlo važno brzo povlačenje većine simptoma, odnosno brzi nastup poboljšanja stanja – u većine bolesnika u prva 2–4 dana od početka liječenja.[13,15,25,26,29] Redovito se postiže i znatno bolja eradikacija bakterija u usporedbi s drugim antibioticima.[13,14,19,22,24,25]

Rezultati našega postmarketinškog istraživanja pokazuju da je moksifloksacin bio klinički učinkovit u izlječenju 96,8% bolesnika. Osobito je važno istaknuti brzo poboljšanje stanja bolesnika. Za pet osnovnih simptoma zabilježeno je znatno poboljšanje, odnosno povlačenje u gotovo 80% bolesnika u prva tri dana nakon početka liječenja. Utvrđena je i vrlo dobra podnošljivost, a uobičajene nuspojave karakteristične za antibiotike, najčešće mučnina i proljev registrirane su u 4,1% bolesnika. Nije bilo teških (ozbiljnih) nuspojava (fototoksičnost, teže oštećenje jetre, kardiotoksičnost, ruptura tetiva).

Naši su rezultati vrlo slični nalazima drugih postmarketinških istraživanja.[26–29] U istraživanju Landena i sur. u Njemačkoj, od 16.000 bolesnika s AE-KOPB i pneumonijom izlječenje je zabilježeno u 96,3%, a nuspojave samo u 2,3% bolesnika.[26] U španjolskome postmarketinškom istraživanju izlječenje je postignuto u 93,0% bolesnika s AE-KOPB, a nuspojave su registrirane u 3,5%.[29]

Pri liječenju respiratornih infekcija moksifloksacinom, zbog brzog nestanka simptoma i bržeg povratka normalnim aktivnostima te dobre podnošljivosti i jednostavnog doziranja, zadovoljstvo su iskazali i naši bolesnici i liječnici. Prema ocjeni liječnika, učinkovitost, odnosno brzo izlječenje bolesnika vrlo dobro korelira sa stupnjem suradljivosti i zadovoljstva bolesnika primjenom moksifloksacina (90,8%) i odlukom da ponovno ordiniraju ovaj antibiotik svojim bolesnicima.[94,3%]

Zaključak

Rezultati našega postmarketinškog istraživanja potpuno se slažu s rezultatima brojnih kontroliranih kliničkih i drugih postmarketinških istraživanja koja pokazuju da je moksifloksacin u jednoj dnevnoj dozi od 400 mg, tijekom 5–10 dana, vrlo učinkovit u ambulantnome liječenju AE-KOPB, pneumonija i akutnog sinusitisa. Liječenje moksifloksacinom karakterizirano je brzim povlačenjem simptoma i dobrom podnošljivošću. Zaključno, zbog širine spektra djelovanja, farmakokinetskih osobina, brzoga kliničkog učinka i bakteriološke eradikacije te sigurnosti primjene i jednostavnog doziranja, moksifloksacin je važan i atraktivan antibiotik za liječenje bakterijskih respiratornih infekcija, posebno u vremenu sve brže rastuće rezistencije bakterija na druge antibiotike.

Zahvala

Bayer Pharma, d.o.o. Ljubljana/Zagreb i glavni istraživač (prof. dr. sc. Ilija Kuzman) zahvaljuju se svim liječnicima koji su sudjelovali u ovom istraživanju.

LITERATURA

1. *Macfarlane J, Holmes W, Gard P i sur*. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. Thorax 2001;56:109–14.
2. *Kuzman I*. Učestalost pneumonija u općoj populaciji. U: Kuzman I, ur. Pneumonije – uzročnici, dijagnostika, liječenje. Zagreb: Medicinska naklada, 1999;19–27.
3. *Höffken G*. Epidemiology of respiratory tract infection. Eur Respir Rev 2000;10:149–55.
4. *Lode H*. Current approaches to optimising treatment for respiratory tract infections. Clin Drug Invest 2001;21:797–9.
5. *Blondeau J*. Expanded activity and utility of the new fluoroquinolons: a review. Clin Ther 1999;21:3–40.
6. *Nightingale CH*. Moxifloxacin, a new antibiotic designed to treat community-acquired respiratory tract infections: a review of microbiologic, pharmacokinetic and pharamacodynamic considerations. Pharmacotherapy 2000;20:245–56.
7. *Hurd S*. The impact of COPD on lung health worldwide. Chest 2000; 117Suppl:1S–4S.
8. *Wilson L, Devine EB, So K*. Direct medical costs of chronic obstructive pulmonary disease: chronic bronchitis and emphysema. Resp Med 2000; 94:204–13.
9. *Ball P, Chodosh S, Grossman R, Tillotson G, Wilson R*. Causes, epidemiology and treatment of bronchial infections. Inf Med 2000;17:186–98.
10. *Adams S, Melo J, Luther M, Anzueto A*. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. Chest 2000:117:1345–52.
11. *Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW i sur*. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 1987;106:196–204.
12. *DeAbate CA, Mathew CP, Warner JH, Heyd A, Church D*. The safety and efficacy of short course (5 day) moxifloxacin vs azithromycin in the treatment of patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. Respir Med 2000;94:1029–37.
13. *Wilson R, Allegra L, Huchon G i sur*. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. Chest 2004;125:953–64.
14. *Miravitlles M, Torres A*. No more equivalence trials for antibiotics in exacerbations of COPD, please. Chest 2004;125:811–3.
15. *Balfour JA, Lamb HM*. Moxifloxacin: a review of its clinical potential in the management of community-acquired respiratory tract infections. Drugs 2000;59:115–39.
16. *Niederman MS, Mandell L, Anzueto A i sur*. Guidelines for the management of adults with comunity-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. Am Respir Crit Care Med 2001;163:1730–54.
17. *Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM, Musher DM, Fine MJ*. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2000;31:347–82.

18. *Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH*. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: An evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. Clin Infect Dis 2000;31:383–421.
19. *Fogarty C, Grossman C, Williams J, Haverstock D, Church D*. Efficacy and safety of moxifloxacin vs clarithromycin for community-acquired pneumonia. Infect Med 1999;16:748–63.
20. *Patel T, Pearl J, Williams J, Haverstock D, Church D*. Efficacy and safety of ten day moxifloxacin 400 mg once daily in the treatment of patients with community-acquired pneumonia. Respir Med 2000;94:97–105.
21. *Petitpretz P, Arvis P, Marel M, Moita J, Urueta J*. Oral moxifloxacin vs high-dosage amoxicillin in the treatment of mild-to-moderate, community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. Chest 2001; 119:185–95.
22. *Drummond MF, Becker DL, Hux M i sur*. An economic evaluation of sequential IV/po moxifloxacin therapy compared to IV/po co-amoxiclav with or without clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. Chest 2003;124:526–35.
23. *Kankam CG, Sallis R*. Acute sinusitis in adults. Difficult to diagnose, essential to treat. Postgrad Med 1997;102:252–8.
24. *Burke T, Villanueva C, Mariano H i sur*. Comparison of moxifloxacin and cefuroxim axetil in the treatment of acute maxillary sinusitis. Clin Ther 1999;21:1664–77.
25. *Rakkar S, Roberts K, Towe BF i sur*. Moxifloxacin versus amoxicillin clavulanate in the treatment of acute maxillary sinusitis: a primary care experience. Int J Clin Pract 2001;55:309–15.
26. *Landen H, Möller M, Tillotson GS, Kubin R, Höffken G*. Clinical experience in Germany of treating community-acquired respiratory infections with the new 8-methoxyfluoroquinolone, moxifloxacin. J Int Med Res 2001;29:51–60.
27. *Lorenz J, Busch W, Thate-Waschke I-M*. Moxifloxacin in acute exacerbations of chronic bronchitis: clinical evaluation and assessment by patients. Int J Med Res 2001;29:61–73.
28. *Landen H, Bauer T*. Efficacy, onset of action and tolerability of moxifloxacin in patients with community-acquired pneumonia. Results of a postmarketing surveillance study. Clin Drug Invest 2001;21:801–11.
29. *Miravitlles M, Ros F, Cobos A, Kubin R, Tillotson G*. The efficacy of moxifloxacin in acute exacerbations of chronic bronchitis: A Spanish physician and patient experience. Int J Clin Pract 2001;55:437–41.

Vijesti
News

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
HRVATSKO DRUŠTVO ZA ATEROSKLEROZU

organizira

PETI HRVATSKI KONGRES O ATEROSKLEROZI

s međunarodnim sudjelovanjem

u Zadru od 21. do 24. rujna 2005. godine

Glavne teme Kongresa:

- Epidemiologija koronarne i cerebrovaskularne bolesti
- Hiperlipidemije i dislipidemije u odraslih i djece i njihovo liječenje
- Šećerna bolest, pretilost i metabolički sindrom
- Hipertenzija
- Infekcija i ateroskleroza
- Prehrana i rizik ateroskleroze
- Način života i kardiovaskularne bolesti
- Estrogeni, menopauza i hormonsko nadomjesno liječenje
- Zatajenje srca
- Angiografija, CT, MR u procjeni ateroskleroze
- Nuklearna kardiologija
- Perkutana angioplastika, stentovi itd.
- Antiagregacijsko i trombolitičko liječenje
- Kirurško liječenje ateroskleroze koronarnih arterija
- Kirurško liječenje ateroskleroze perifernih žila
- Ateroskleroza i cerebrovaskularna bolest

KRAJNJI ROK ZA PRIMITAK SAŽETAKA JE 31. SVIBANJ 2005. GODINE.

Sažeci se šalju na adresu: Prof. dr. sc. Željko Reiner, Klinički bolnički centar Zagreb, 10000 Zagreb, Šalata 2, odnosno na e-mail: zreiner@kbc-zagreb.hr

Prijava i rezervacija hotela: TOPTOURS, 10000 Zagreb, Mesnička 3, tel. 01/4847-604, 4847-606; faks 01/48-47-606, e-mail: top-tours@zg.htnet.hr

Sudjelovanje na Kongresu biti će vrednovano najvećim brojem bodova Hrvatske liječničke komore.

Pregledi
Reviews

ENDOTELNA FUNKCIJA U KLINIČKOJ PRAKSI

ENDOTHELIAL FUNCTION IN CLINICAL PRACTICE

JURE MIRAT*

Deskriptori: Vaskularni endotel – patofiziologija, ultrasonografija; Arterioskleroza – patofiziologija; Kardiovaskularne bolesti – prevencija

Sažetak. Disfunkcija endotela ključna je pojava u ranoj fazi aterogenog procesa, koja upućuje na prve funkcionalne poremećaje krvožilnog sustava na razini endotela. Određivanjem endotelne disfunkcije mogu se selektirati osobe s povećanim rizikom od kardiovaskularnih incidenata u pretkliničkoj fazi. Neinvazivno određivanje endotelne funkcije ultrazvučnim testom nova je neinvazivna metoda koja je omogućila određivanje, praćenje i ponavljanje, bez ograničenja i rizika, a sve u okviru primarne i sekundarne prevencije kardiovaskularnih bolesti.

Descriptors: Endothelium, vascular – physiopathology, ultrasonography; Arteriosclerosis – physiopathology; Cardiovascular diseases – prevention and control

Summary. Endothelial dysfunction is the essential occurrence in an early phasis of atherogenic process, pointing at the first functional disturbances of cardiovascular system at endothelial level. By the assessment of endothelial dysfunction, subjects with the increased risk for cardiovascular incidents in preclinical phasis, can be selected. Non-invasive assessment of endothelial function with ultrasound test is the new non-invasive measurement that has enabled the assessment, observation and the repeated tests without any limit or risk for the patient, and all in a frame of primary and secondary prevention of cardiovascular diseases.

Liječ Vjesn 2005;127:82–85

Unutarnji sloj krvnih arterija čini *tunica intima* koja je u kontaktu s lumenom krvne žile. Sastoji od tankog 0,5–1 μm sloja endotelnih stanica, postavljenih u jednome sloju, vezivnog tkiva i bazalne membrane. Na ovaj sloj naslanja se *tunica media,* koja je odvojena od *intime* elastičnim slojem koji čini *lamina interna*. Medija se sastoji od glatkih mišićnih stanica, elastina i kolagena. Razlike u njihovu sastavu dijele arterije na elastične i muskularne. Velike arterije imaju više elastičnog i fibroznog tkiva, dok manje imaju više muskularnog tkiva. Elastični sloj se smanjuje prema periferiji, a povećava se sloj glatke muskulature i relativno zadebljenje zida. Tako se povećava odnos između zadebljanja i radijusa. Mehaničko ponašanje perifernih arterija pod jakim je utjecajem glatke muskulature i njezine aktivacije. S vanjske strane medija je odvojena od adventicije tankim slojem koji čini *lamina externa*. Vanjski sloj *adventitia* sastoji se od krutih kolagenih vlakana. U njoj se nalaze vasa vasorum koji opskrbljuju mediju krvlju te limfni kanali i inervacijska mreža.

Robert Furchgott je u svome povijesnom eksperimentu 1978. godine ustanovio da aorta na acetilkolin reagira vazokonstrikcijom. To je bila neočekivana pojava, ali se utvrdilo da je endotel samim postupkom u eksperimentu bio uništen. Nakon toga eksperiment je ponovljen, ali postupkom kojim je endotel bio očuvan i dobila se očekivana vazodilatacijska reakcija krvne žile. Na osnovi toga autori su pretpostavili postojanje EDRF (*endothelium-derived relaxing factor*).[1] Naknadno je 1986. godine utvrđeno da je EDRF u stvari dušični oksid (NO). Za to otkriće Robert Furchgott dobio je Nobelovu nagradu.[2]

NO proizveden i otpušten u endotelu snažan je vazodilatator i ima ključnu ulogu za normalnu funkciju endotela, odnosno za održavanje tonusa krvnih žila. Dušični oksid sintetizira se od aminokiseline arginina, a proces katalizira NOS (*nitric-oxide sintetase*). Poluživot mu je vrlo kratak, nekoliko sekundi. Reagira sa slobodnim radikalima, koji utječu na njegovu degradaciju i na taj način remete endotelnu funkciju. Vazodilatacijski efekt NO ide preko stimulacije adenilat ciklaze, u glatkoj muskulaturi medije, koja proizvodi cGMP, odgovoran za vazodilataciju. Treba spomenuti i druge učinke NO, u prvom redu njegov antiagregacijski, antiathezivni i antiaterogeni učinak (slika 1).[1,2]

Njegova uloga u homeostazi vaskularnog tonusa od izuzetne je važnosti. Normalna produkcija, kao i brzina degradacije moraju biti u ravnoteži. Pokazalo se da čimbenici rizika kardiovaskularnih bolesti remete metabolizam dušičnog oksida i na taj način dovode do poremećaja funkcije endotela.[2,3]

Tekuća krv u lumenu krvne žile djeluje na stijenku dvjema silama, s ortogonalnim djelovanjem. Prva je frikcijska sila, koja djeluje tangencijalno na jedinicu površine stijenke krvne žile, poznata kao tzv. »*shear*« stres. Distenzijska sila poznata kao normalni stres djeluje okomito na stijenku i u biti odgovara krvnomu tlaku. Učinak hemodinamskih sila stvara trenje sa stijenkom, a pritiskom na luminalnu površinu i rastezanje bazalne membrane. Endotelne stanice imaju sposobnost prepoznavanja hemodinamskih promjena i prilagođavanja njima.[4]

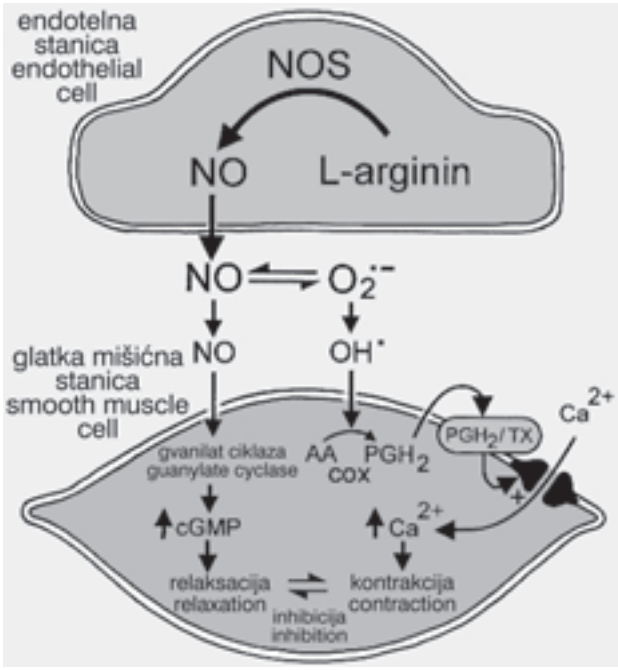
Arterije doživljavaju dramatične adaptacijske promjene kao odgovor na akutne i kronične promjene u krvnome protoku.[4] Odgovor na »*shear*« stres počinje gotovo trenutačno s promjenama u strukturi membrane, staničnoj organizaciji i biokemijskim procesima u endotelnim stanicama.[5–7]

Regulacija vaskularnog tonusa rezultat je balansiranja između vazodilatacijskih i vazokonstrikcijskih tvari koje luči endotel kao odgovor na različite mehaničke podražaje (*shear stres*, rastezanje), metaboličke situacije (npr. parcijalni tlak kisika), trombocitne i koagulacijske produkte (npr. trombin), receptorske agoniste (npr. acetilkolin, bradikinin, serotonin, *P supstance*). Vazodilatacijski čimbenici uglavnom imaju antitrombogeni i antiproliferativni učinak. Najvažniji relaksacijski čim-

* **Zavod za kardiovaskularne bolesti, Klinika za unutarnje bolesti, Opća bolnica Sveti Duh** (doc. dr. sc. Jure Mirat, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. Jure Mirat, Klinika za unutarnje bolesti, OB Sveti Duh, Sveti Duh 64, 10000 Zagreb

Primljeno 26. srpnja 2004., prihvaćeno 14. siječnja 2005.



Slika 1. *Prikaz metabolizma NO u endotelu i apokrini učinak u stanici glatke muskulature gdje se stimulira guanilat ciklaza i stvaranje cGMP, odgovornog za relaksaciju krvne žile*

Figure 1. *NO metabolism in endothelium and apocrine effects in smooth muscle cell, where guanylate cyclase is stimulated and cGMP, responsible for vascular relaxation, is created*

benik je NO. Sekundarni vazodilatatori su prostaciklin i EDHF *(endothelium-derived hyperpolarizing factor)* koji se luče kao odgovor na iste podražaje kao i NO. S druge strane endotel luči i neke vazokonstrikcijske čimbenike, uključujući endotelin 1, tromboksan A_2, prostaglandin H_2, slobodne radikale kisika kao superoksid anion i angiotenzin II (Ang II) putem angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE). Endotelne stanice proizvode jedan od tri izoformna endotelina. Kod malih koncentracija endotelin 1 je vazodilatator, ali kod viših koncentracija postaje snažan vazokonstriktor. Možemo reći da je regulacija vaskularnog tonusa endotelom, uglavnom, balansirana s NO na jednoj strani, kao glavnim vazodilatatorom i endotelinom 1 i Ang II kao glavnim vazokonstriktorima.[8]

Specifičnom blokadom dušičnog oksida putem inhibitora L-N^G-monometil arginina (L-NMMA) blokira se do 70% vazodilatacijskog učinka, izazvanog reaktivnom hiperemijom i stvara vazokonstrikcija. Nasuprot tomu, aspirin (inhibitor cikloksigenaze) ne utječe na FMD.[9]

Invazivna procjena endotelne disfunkcije kvantitativnom angiografijom

Nakon otkrića uloge endotela u kontroli vaskularne reaktivnosti, brzo se počelo s ocjenjivanjem endotelne funkcije kod ljudi. Ispitivanjem endotelne funkcije putem kvantitativne angiografije ocjenjuje se vazodilatacijski odgovor nakon infuzije vazoaktivnih tvari kao što su acetilkolin i nitroglicerin. Ako postoje oštećenja endotela, pojavljuje se paradoksalna vazokonstrikcija na acetilkolin.[10] Ova metoda s obzirom na invazivnost nije reproducibilna niti široko primjenjiva.

Neinvazivna procjena endotelne funkcije visokorezolucijskim ultrazvukom

Neinvazivnu metodu u određivanju endotelne disfunkcije uz pomoć visokorezolucijskog ultrazvuka uveo je David Celermajer 1992. godine.[11,12] U ovome testu, umjesto intraarterijskog davanja infuzije s vazoaktivnom tvari, koja čini metodu invazivnom, primijenjen je stimulus, koji izaziva reaktivnu hiperemiju i nitroglicerin primijenjen sublingvalno. Neinvazivnim tehnikama koronarne arterije još nisu pristupačne. Test je ograničen za ispitivanje velikih i srednje velikih površinskih arterija kao što su brahijalna, femoralna i radijalna.

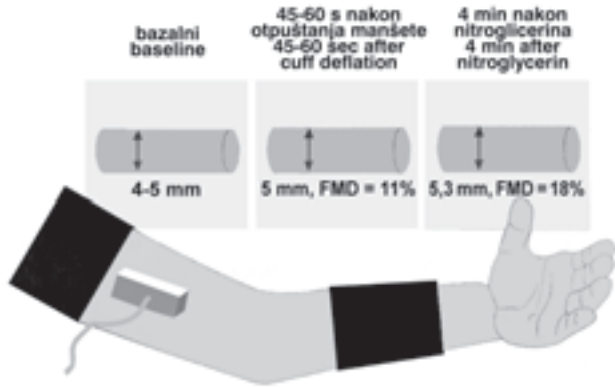
Stupanj izazvane vazodilatacije obrnuto je proporcionalan stupnju disfunkcije endotela. Razlika između bazalnog promjera arterije i promjera za vrijeme reaktivne hiperemije predstavlja *dilataciju ovisnu o protoku (FMD: flow-mediated dilation)* koja se izražava u postotku kao indeks FMD i predstavlja funkciju endotela (tablica 1).

Tablica 1. *Karakteristike dilatacije ovisne (FMD) i neovisne (NTGL) o protoku. Morfometrijsko ispitivanje vaskularne reaktivnosti brahijalne arterije putem reaktivne hiperemije*

Table 1. *Characteristics of flow-mediated dilation (FMD) and non-mediated dilation (NTGL). Morphometric examination of brachial artery vascular reactivity by reactive hyperemia*

Dilatacija ovisna (FMD) o protoku Flow dependent dilation
– Ovisna o endotelu Endothelium dependent
– Posredovana lučenjem NO Mediated by secretion of NO
– Upućuje na endotelnu (dis)funkciju Pointing at endothelial (dys)function
Dilatacija na nitroglicerin (NTGL) Nitric oxide mediated dilation (NTGL)
– Neovisna o endotelu Endothelium non-mediated
– Neovisna o protoku Flow non-mediated
– Ovisna o mediji Media dependent

Reaktivna hiperemija inducira se otpuštanjem manšete sfigmomanometra na nivou podlaktice nakon 5 minuta kompresije. Za vrijeme reaktivne hiperemije povećava se protok i *sheare* stres stimulira lučenje NO iz endotela. Ako nema čimbenika koji remete endotelnu funkciju, normalno je lučenje NO, kao i vazodilatacijska reakcija. Ako su prisutni čimbenici rizika kardiovaskularnih bolesti, poremećeni su metabolizam i lučenje NO u endotelu, a FMD je smanjena. Maksimalne promjene promjera za vrijeme reaktivne hiperemije događaju se 1. minutu nakon otpuštanja manšete sfigmomanometra i 3 minute nakon primjene nitroglicerina sublingvalno (slika 2).[13]



Slika 2. *Shema ultrazvučnog prikaza brahijalne arterije s dvije mogućnosti pozicioniranja manžete i mjestom postavljanja ultrazvučne sonde*

Figure 2. *Scheme of ultrasonic image of brachial artery with two possibilites of cuff positioning and ultrasonic probe placement*

Svrha je testa ispitivanje funkcionalog stanja endotela i reverzibilnosti promjena s obzirom na to da se može ponavljati bez neželjenih posljedica za ispitanika. Izražava sistemsko stanje endotela i korelira s endotelnim statusom koronarnih arterija.

Reproducibilnost na farmakološke stimuluse kod kvantitativne angiografije nije rađena. Neinvazivnom tehnikom, putem visokorezolucijskog ultrazvuka omogućeno je promatranje vremenskih varijacija endotelne reaktivnosti. U ispitivanju FMD kod 40 ljudi 4 je puta ponavljan test u razmaku od 1 do 2 dana, 1–2 tjedna i 2–4 mjeseca, a koeficijent varijacije bio je 1,8% (1,6% za žene i 1,9% za muškarce). Kod 34 od 40 ispitanika (85%) sve vrijednosti bile su unutar 2,5% od ukupne srednje vrijednosti. Analiza varijance pokazala je male varijacije između tjedana i mjeseci.[14]

Čimbenici koji utječu na endotelnu funkciju

Dijametar krvne žile. Krvne žile većeg promjera imaju manju sposobnost dilatacije u odnosu na krvne žile manjeg promjera. Arterije dijametra većeg od 6 mm šire se minimalno na podražaj reaktivne hiperemije. Karotide i femoralne arterije uglavnom prelaze dijametar od 5 do 6 mm i zbog toga se ne rabe u odraslih. Brahijalna arterija je lako pristupačna u nadlaktici, pa je uzeta kao standard. FMD kod brahijalne arterije normalno je između 5–15%.[8] Međutim, kod djece se rabi i femoralna arterija.[11,13,15]

Hormonske promjene. Kod žena postoje promjene s obzirom na menstrualni ciklus. FMD se povećava za vrijeme folikulske i lutealne faze kada su vrijednosti serumskog estradiola više. Međutim, bazalne vrijednosti dijametara ostaju iste.[16]

Postprandijalne promjene. Tranzitorno smanjenje FMD za 50% primijećeno je nakon ekstremno masnog obroka. Izgleda da su ove promjene povezane s akutnim povećanjem nivoa triglicerida.[17]

Fizička aktivnost. Nakon 10-tjedne tjelovježbe FMD se povećava u zdravih osoba.[18] Sat vremena nakon 30-minutne ergometrije FMD se gotovo udvostruči. Zbog toga se preporučuje izbjegavanje fizičkih naprezanja i 30-minutni odmor prije ispitivanja.[11]

Sistemsko značenje endotelne disfunkcije – korelacija između brahijalne arterije i koronarnih arterija

Smatra se da ocjena endotelne funkcije na nivou brahijalne, radijalne ili femoralne arterije predstavlja sistemsko stanje kardiovaskularnog sustava, da dobro korelira s funkcijom endotela na nivou koronarnih krvnih žila, a može predstavljati surogat onoga što se događa na koronarnim krvnim žilama.[11]

Koronarna vazoreaktivnost na acetilkolin uspoređivana je s brahijalnom vazoreaktivnošću na reaktivnu hiperemiju te je nađena uska korelacija između dvije arterije.[19]

Kod bolesnika upućenih na koronarografiju, pozitivna prediktivna vrijednost endotelne disfunkcije brahijalne arterije bila je 95%. Nije poznato postoji li slična korelacija u mladih zdravih osoba, gdje su prisutne abnormalnosti brahijalne arterije u pogledu endotelne disfunkcije.[11]

U studiji koja je uspoređivala ergometriju s endotelnom disfunkcijom brahijalne arterije putem ultrazvuka u predikciji koronarne bolesti, dokazane koronarnom angiografijom, nađena je nešto niža osjetljivost ultrazvučne metode (71,3%) u odnosu na ergometriju (82,4%), dok je specifičnost ultrazvuka bila veća (81%) u odnosu na ergometriju (57,1%).[20]

Dokazano je da postoji korelacija između brahijalne ateroskleroze i koronarnih arterija, kao i arterija karotida te korelacija u težini aterosklerotskih promjena. U jednom ispitivanju kod 52 koronarna bolesnika nađene su promjene i na karotidama u 51 ispitanika (98%) te na brahijalnim arterijama u 39 ispitanika (75%). Može se, dakle, reći da je brahijalna arterija dobar pokazatelj onoga što se događa na koronarnim krvnim žilama.[11,21]

Endotelna funkcija u kliničkoj praksi

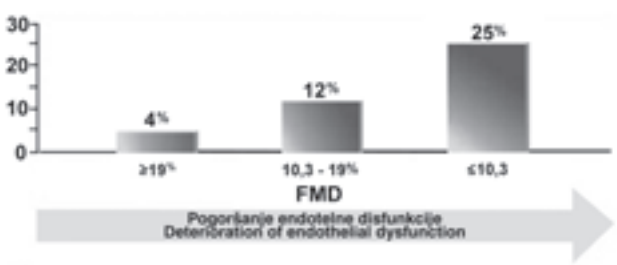
Neinvazivno određivanje endotelne funkcije putem ultrazvuka novija je neinvazivna metoda, koja je omogućila određivanje, praćenje i ponavljanje bez ograničenja i rizika za bolesnika u okviru primarne i sekundarne prevencije kardiovaskularnih bolesti.

Disfunkcija endotela ključni je događaj u ranoj fazi aterogenog procesa, koja upućuje na prve funkcionalne poremećaje krvožilnog sustava na nivou endotela. Određivanjem endotelne disfunkcije mogu se selektirati osobe s povećanim rizikom od kardiovaskularnih incidenata u pretkliničkoj fazi.[22,23] Dokazan je poremećaj endotelne funkcije u prisutnosti čimbenika rizika od kardiovaskularnih bolesti, kao što su hiperkolesterolemija, hipertenzija, pušenje, te ostalih rizičnih čimbenika.[24–28]

Određivanje endotelne funkcije može dati korisnu prognostičku informaciju i kod bolesnika koji već imaju promjene na krvnim žilama, dakle, poodmaklu fazu ateroskleroze. Primjerice, u ispitivanju Scächingera i sur. kod 147 bolesnika koji su bili podvrgnuti invazivnim procedurama, učinjeno je mjerenje endotelne funkcije. Tijekom sedam godina praćena je eventualna pojava bilo kakvoga neželjenog vaskularnog događanja, uključujući: naglu srčanu smrt, infarkt miokarda, nestabilnu anginu pektoris, moždani ishemički inzult, intervencijske zahvate na koronarnim krvnim žilama (perkutanu transluminalnu angioplastiku, aortokoronarnu revaskularizaciju), kao i na perifernim krvnim žilama. Pokazalo se da je kod onih kod kojih je endotelna funkcija pokazivala najbolje rezultate (FMD≥19%) incidencija neželjenih događanja bila 4%. Onima koji su imali srednje vrijednosti FMD 10,3–19% učestalost se povećala na 12%, dok je kod onih sa smanjenjem endotelne funkcije (FMD≤ 10,3) učestalost neželjenih događanja bila 25% (slika 3).[29]

Gocke i sur. su određujući endotelnu funkciju putem FMD na razini brahijalne arterije u bolesnika podvrgnutih kirurškim zahvatima uočili značajno veću učestalost neželjenih događanja u 30-dnevnom postoperacijskom periodu.[30]

U petogodišnjem praćenju Neunteufel i sur. dokazali su da je kod bolesnika podvrgnutih koronarnim invazivnim procedurama, ako su imali FMD<10%, postotak neželjenih događanja bio 37% u odnosu prema 7% onih koji su imali bolji nalaz (FMD>10%). Nakon kardiokirurških zahvata aortokoronarnih premoštenja bolesnici koji su imali FMD<10% nisu imali neželjenih događanja, a oni s FMD>10% imali su 15% neželjenih događanja, koja su uključivala infarkt miokarda ili potrebu za ponavljanjem koronarne angioplastike ili aortokoronarnog premoštenja.[31]



Slika 3. *Koronarna endotelna disfunkcija i vaskularni incidenti*[29] *(FMD = dilatacija ovisna o protoku)*

Figure 3. *Coronary endothelial dysfunction and vascular events*[29] *(FMD = flow-mediated dilatation)*

Ove studije pokazuju da ocjena endotelne funkcije ima svoje mjesto i u sekundarnoj prevenciji predikcijom rizika novih kardiovaskularnih incidenata.

Reverzibilnost endotelne disfunkcije

Dokazana je reverzibilnost endotelne disfunkcije različitim terapijskim postupcima. Pokazalo se da korekcijom čimbenika rizika dolazi do poboljšanja endotelne funkcije.[32–36] Raste interes za ocjenjivanje i praćenje endotelne funkcije prilikom primjene različitih lijekova. Pokazala se učinkovitost statina i ACE-inhibitora u poboljšanju endotelne disfunkcije, kao i razlike između pojedinih lijekova te njihova učinka, ovisno o dozi lijeka.[37–42]

Međutim, nije dokazano da li s poboljšanjem endotelne funkcije slijedi smanjenje mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti.

Nameće se pitanje uvođenja rutinske pretrage u kliničku praksu i sagledavanja učinkovitosti primijenjene terapije. Tako su 2002. god. *American College of Cardiology* i *American Heart Association* objavili upute za mjerenje endotelne disfunkcije pomoću ultrazvučne metode ocjenjivanja dilatacije ovisne o protoku (FMD) kako bi se metoda standardizirala te odredile njezine indikacije, mjesto u kliničkoj praksi i kompetentnost provođenja.[43]

LITERATURA

1. *Furchgott RF, Zawadzki JV*. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980;288: 373–6.
2. *Kinlay S, Selwyn A, Ganz P.* Endothelium as a target of the risk factors in cardiovascular disease. U: Panza J, Cannon RO, ur. Endothelium, nitric oxide, and atherosclerosis. New York: Futura Publishing Co, 1999:227–41.
3. *Vane JR, Änggård EE, Botting RM.* Regulatory function of the vascular endothelium. N Engl J Med 1990;323:27–36.
4. *Resnick N, Wolfovitz E, Zilberstein S.* Endothelial gene regulation by fluid shear forces. U: Lelkes, ur. Mechanical forces and the endothelium. Milwaukee: Harwood Academic Publisher 1999:127–47.
5. *Davies PF.* Flow mediated endothelial mechanotransduction. Physiol Rev 1995;75:519–60.
6. *Davies PF*. Mechanisms involved in endothelial response to hemodynamic forces. Atherosclerosis 1997;131:S7015.
7. *Isales C, Rosales O, Sumpio BE.* Mediators and mechanisms of cyclic strain and shear stress-induced vascular responses. U: Sampio BE, ur. Hemodynamic forces and vascular cell biology. Austin: RG Landes Co., 1993: 90–115.
8. *Vogel RA*. Nitric oxide availability in hypercholesterolaemia. U: Panza J, Cannon III RO, ur. Endothelium, nitric oxide, and atherosclerosis. New York: Futura Publishing Co,1999:163–84.
9. *Joannides R, Haefely W, Linder L i sur.* Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. Circulation 1995;91:1314–9.
10. *Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL i sur.* Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med 1986;315:1046–51.
11. *Sorensen KE, Dørup I, Celermajer DS.* Noninvasive assessment of endothelial vasomotor function. U: Born, Schwartz, ur. Vascular endothelium. Stuttgart: Schattauer, 1997, str. 373–84.
12. *Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM i sur.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992;340:1111–5.
13. *Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ i sur*. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. A Report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. J Am Coll Cardiol 2002;39:257–65.
14. *Sorensen K, Celermajer DS, Spiegelhalter D i sur.* Non-invasive measurement of endothelium dependent arterial responses in men: accuracy and reproducibility. Br Heart J 1995;74:247–53.
15. *Adams MR, Robinson J, Sorensen KE, Deanfield JE, Celermajer DS.* Normal ranges for brachial artery flow-mediated dilatation: a non-invasive ultrasound test of arterial endothelial function. J Vasc Invest 1996;2: 146–50.
16. *Hashimoto M, Akishita M, Eto M i sur.* Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. Circulation 1995;92:3431–5.
17. *Plotnik GD, Corretti MC, Vogel RA.* Transient impairment of endothelium-dependent brachial artery vasoactivity following a fatty meal. J Am Coll Cardiol 1996;27:287A.
18. *Clarkson P, Montgomery H, Donald A i sur.* Exercise training enhances endothelial function in young men. J Am Coll Cardiol 1996;27:288A.
19. *Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD i sur.* Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation. J Am Coll Cardiol 1995;26:1235–41.
20. *Schroder S, Enderle MD, Meisner C i sur.* The ultrasonic measurement of the endothelial function of the brachial artery in suspected coronary heart disease. Dtsch Med Wochenschr 1999;124:886–90.
21. *Sorensen KE, Kristensen IB, Celermajer DS.* Atherosclerosis in the human brachial artery. J Am Coll Cardiol 1997;29:318–22.
22. *Ross R.* The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature 1993;362:801–9.
23. *Anggard E.* Nitric oxide: mediator, murderer and medicine. Lancet 1994; 343:1199–206.
24. *Panza J, Quyyumi A, Brush J, Epstein S.* Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. N Engl J Med 1990;323:22–7.
25. *Vogel R, Coretti M, Plotnick G.* Changes in flow-mediated brachial artery vasoactivity with lowering of desirable cholesterol levels in healthy middle-aged men. Am J Cardiol 1996;77:37–40.
26. *Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P i sur.* Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. N Engl J Med 1996;334:150–4.
27. *Goodfellow J, Ramsey MW, Luddington LA i sur.* Endothelium and inelastic arteries: an early marker of vascular dysfunction in non-insulin dependent diabetes. Br Med J 1996;312:744–5.
28. *Tawakol A, Omland T, Gerhard M, Wu JT, Creager MA.* Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. Circulation 1997;95:1119–21.
29. *Scächinger V, Britten MB, Zeiher AM.* Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. Circulation 2000;101:1899–906.
30. *Gocke N, Keaney JF, Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA.* Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function. A Prospective Study. Circulation 2002; 105:1567–1572.
31. *Neunteufl T, Heher S, Prager G i sur.* Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. Am J Cardiol 2000;86:207–10.
32. *Celermajer DS.* Endotelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? J Am Coll Cardiol 1977;30:325–33.
33. *Agwwall S, Wright S, Doughty RN, Whalley GA, Duxbury M, Sharpe N.* Does a glass of red wine improve endothelial function. Eur Heart J 2000; 21:74–8.
34. *O'Driscoll G, Green D, Taylor R*. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. Circulation 1997;95:1126–31.
35. *Plotnik GD, Corretti MC, Vogel RA.* Effect of antioxidant vitamins an the transient impairment of endothelium dependent brachial artery vasoactivity following a single high-fat meal. JAMA 1997;278:1682–6.
36. *Mullen MJ, Clarkson P, Donald A i sur.* Effect of enalapril on endothelial function in young insulin-dependent diabetic patients: A randomized, double-blind study. J Am Coll Cardiol 1998;31:1330–5.
37. *Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F.* Comparative Study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANF Study). J Am Coll Cardiol 1999;35:60–66.
38. *Deedwania P.* Endothelium: A new target for cardiovascular therapeutics. Editorial comment. J Am Coll Cardiol 1999;35:67–70.
39. *Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C i sur*. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The Trend Study. Circulation 1996;94:258–265.
40. *Prasad A, Narayanan S, Mincemoyer R i sur.* Acute and long-term effects of angiotensin type I receptor inhibition endothelial dysfunction in atherosclerosis. Circulation 1998;98:Suppl1;607.
41. *Creager MA, Roddy MA*. Effect of captopril and enalapril on endothelial function in hypertensive patients. Hypertension 1994;24:499–505.
42. *Rajagopalan S, Harrison DG.* Reversing endothelial dysfunction with ACE inhibitors; A new trend? Circulation 1996;94:240–3.
43. *Anderson TJ, Hubacek J, Wyse G, Knudtson ML*. Effect of chelation therapy on endothelial function in patients with coronary artery disease: Patch study. J Am Coll Cardiol 2003;41:420–5.

MJESTO I ULOGA KARDIOLOŠKE REHABILITACIJE U SUVREMENOJ KARDIOLOGIJI

PLACE AND ROLE OF CARDIAC REHABILITATION IN MODERN CARDIOLOGY

NENAD LAKUŠIĆ, FRANJO BABORSKI, DUŠKO CEROVEC, TAHIR RAMQAJ, NEDELJKO CIGLENEČKI, ROMANO KURNIK, VLATKA JAPEC, MARCEL MAJSEC*

Deskriptori: Kardiovaskularne bolesti – rehabilitacija, prevencija

Sažetak. Aterosklerotska kardiovaskularna bolest vodeći je uzrok smrtnosti osoba srednje i starije životne dobi u većini razvijenih zemalja svijeta. Brojni čvrsti dokazi u stručnoj i znanstvenoj literaturi pokazuju da redoviti aerobni tjelesni trening, odnosno mjere i postupci tijekom provedbe kardiološke rehabilitacije dovode do znatne redukcije rizičnih čimbenika i smrtnosti kardioloških bolesnika. Ipak, danas se u većini europskih zemalja manje od 1/3 bolesnika pogodnih za programe kardiološke rehabilitacije upućuje na njezinu provedbu. U radu su pregledno prikazane dosadašnje spoznaje »temeljene na dokazima« o brojnim pozitivnim učincima mjera i postupaka kardiološke rehabilitacije sa svrhom promocije njezine veće provedbe u svakodnevnome kliničkom radu.

Descriptors: Cardiovascular diseases – rehabilitation, prevention and control

Summary. Atherosclerotic cardiovascular disease is the major cause of death in middle-aged and older adults in most developing countries in the world. Numerous strong evidences in professional and scientific literature showed that regular aerobic exercise training and cardiac rehabilitation programmes lead to significant reduction in the risk profile and mortality of cardiac patients. However, less than 1/3 of patients eligible for cardiac rehabilitation currently participate in formal rehabilitation programmes in most European countries. In this review, we present today's »evidence-based« knowledge about many positive effects of cardiac rehabilitation with purpose to promote its greater use in daily clinical work.

Liječ Vjesn 2005;127:86–88

Aterosklerotska kardiovaskularna bolest vodeći je uzrok smrtnosti osoba srednje i starije životne dobi u većini razvijenih zemalja svijeta.[1] Uznapredovala aterosklerotska, poglavito koronarna bolest, rezultira invalidnošću i smanjenjem, odnosno gubitkom radne sposobnosti te sposobnosti samostalnog funkcioniranja u svakodnevnom životu, što nadalje dovodi do znatnog povećanja troškova zdravstvene i socijalne skrbi, poglavito u kontekstu sve dužeg očekivanog trajanja života. Zdravstveni sustavi razvijenih zemalja istražuju i promoviraju mjere i postupke sa svrhom smanjenja rizika obolijevanja i smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti. Brojni čvrsti dokazi u stručnoj i znanstvenoj literaturi pokazuju da redoviti aerobni tjelesni trening, odnosno mjere i postupci tijekom kardiološke rehabilitacije dovode do znatne redukcije rizičnih čimbenika i smrtnosti kardioloških bolesnika.[2,3]

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, kardiološka rehabilitacija obuhvaća skup mjera i postupaka sa svrhom postizanja najboljega mogućeg fizičkog, psihičkog i socijalnog stanja tako da bolesnici nakon akutne epizode kardiovaskularne bolesti, znatnim dijelom svojim osobnim snagama, očuvaju odnosno ponovno zauzmu mjesto u zajednici i nastave s dotadašnjim aktivnim životom.[4]

Povijesno, programi kardiološke rehabilitacije počeli su se razvijati i provoditi 60-ih godina prošlog stoljeća. Tjelesni trening bio je osnova tih programa, a preporučivan je većinom osobama tek nekoliko mjeseci nakon akutne faze srčanog infarkta tijekom koje nije bilo težih komplikacija. Danas tjelesni trening i dalje čini osnovni dio rehabilitacije, ali, za razliku od prošlih vremena, preporučuje se već od rane faze srčanog infarkta ili kardiokirurškog zahvata, također bolesnicima s teškim oblicima bolesti (nakon komplicirane kirurške revaskularizacije miokarda, transplantacije srca, bolesnicima sa značajno sniženom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke i dr.). Kardiološka rehabilitacija podijeljenja je u nekoliko faza: *Prva ili rana faza* – započinje ubrzo nakon perakutne faze bolesti ili kirurškog zahvata, a provodi se već u jedinicima intenzivnog liječenja te zatim na kliničkim odjelima. Obuhvaća vježbe disanja i razgibavanja u bolesničkome krevetu te postupnu »vertikalizaciju« bolesnika uz šetnje hodnikom. Također, ova faza obuhvaća i početnu edukaciju bolesnika i njegove uže obitelji o uzrocima, prirodi i tijeku nastale bolesti, rizičnim čimbenicima te mogućnostima i potrebi njihove korekcije. U ovoj fazi rehabilitacije sudjeluju liječnik, medicinska sestra i fizioterapeut, a u pravilu završava ranim ergometrijskim testom intenziteta 50 W u trajanju do 5 minuta.

Druga (konvalescentna) faza kardiološke rehabilitacije – slijedi neposredno nakon ili nekoliko tjedana nakon akutne faze bolesti. Ova faza rehabilitacije provodi se ambulantno (u trajanju do 8 tjedana) ili u stacionarnim ustanovama specijaliziranim za provođenje programa kardiološke rehabilitacije (trajanja 3–5 tjedana). U našoj zemlji ova se faza u pravilu provodi stacionarno, u dvije ustanove koje se nalaze u Krapinskim Toplicama i Opatiji u prosječnom trajanju od 3 tjedna. Postupcima tijekom ove faze, nakon inicijalne evaluacije kliničkog stanja bolesnika, pokušava se u najvećoj mogućoj mjeri prevenirati invalidnost zbog nastale srčane bolesti, poglavito kod osoba starije životne dobi i fizičkih djelatnika, povećati kapacitet fizičke aktivnosti, zatim korigirati, odnosno poboljšati profil rizičnih čimbenika, po potrebi optimizirati medikamentnu terapiju, što u konačnici dovodi do poboljšanja kvalitete življenja, boljeg socijalnog funkcioniranja te smanjenja broja novih incidenata, komplikacija i hospitalizacija uz smanjenje stope smrtnosti.[5] Multidisciplinarni tim koji je uključen u ovu fazu rehabilitacije sastoji se, uz samog bolesnika, od liječnika različitih specijalnosti (kardiolozi, fizijatri, psihijatri i dr.), medicinskih sestara, fizioterapeuta, psihologa, dijetetičara i ostalog treniranog osoblja.

* **Odjel za bolesti srca i krvnih žila, Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice** (Nenad Lakušić, dr. med.; doc. dr. sc. Franjo Baborski, dr. med.; Duško Cerovec, dr. med.; mr. sc. Tahir Ramqaj, dr. med.; Nedeljko Ciglenečki, dr. med.; Vlatka Japec, dr. med.; prim. mr. sc. Marcel Majsec, dr. med.), **Jedinica intenzivnog liječenja, Opća bolnica Zabok** (Romano Kurnik, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. N. Lakušić, Odjel za bolesti srca i krvnih žila, Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju, Gajeva 2, 49 217 Krapinske Toplice

Primljeno 21. travnja 2004., prihvaćeno 14. siječnja 2005.

Treća (kasna) faza rehabilitacije – nastavlja se na drugu fazu i u načelu traje doživotno. Naučene vježbe bolesnici provode u vlastitome domu ili u specijaliziranim klubovima ambulantno, u pravilu svakodnevno ili barem tri puta na tjedan u trajanju od 30 minuta. Bolesnik je pod kontrolom liječnika primarne zdravstvene zaštite uz kontrole i konzultacije nadležnog kardiologa.[6]

Kardiološka rehabilitacija nije indicirana samo za bolesnike s izraženim smanjenjem funkcionalnog kapaciteta već za sve bolesnike s preboljelim srčanim infarktom, onima podvrgnutim intervencijskom zahvatu na koronarnoj/im arteriji/ama (PCI – engl. percutaneous coronary intervention), kirurškoj revaskularizaciji miokarda (CABG – engl. coronary artery bypass grafting), operaciji srčanih zalistaka, zatim bolesnicima kod kojih je učinjena transplantacija srca te bolesnicima s kroničnom srčanom insuficijencijom, stabilnom anginom pektoris itd. U užem smislu, stacionarna kardiološka rehabilitacija preferira se za bolesnike srednjeg rizika, zatim one s kompliciranim tijekom u akutnoj fazi bolesti, PCI ili kirurškog zahvata, bolesnike s perzistirajućom kliničkom nestabilnosti i velikim rizikom od novih incidenata, bolesnike s izraženom srčanom insuficijencijom, poglavito one koji su kandidati za transplantaciju srca, kao i za bolesnike nakon transplantacije srca ili implantacije kardioverter-defibrilatora (ICD – engl. implantable cardioverter-defibrillator).[3,6,7,8]

Prednosti stacionarne kardiološke rehabilitacije su višestruke: može početi neposredno nakon akutne faze bolesti, uključuje bolesnike srednjeg i visokog rizika, odnosno klinički nestabilnije bolesnike, kao i one s težim funkcionalnim deficitom te starije bolesnike, što olakšava tranziciju iz hospitalne faze do stabilnijega kliničkog stanja i mogućnosti održavanja neovisnosti kod kuće. Nadalje, bolesnici takvog profila imaju povećanu potrebu prolongirane kardiološke skrbi, kliničke pomoći i psihološke potpore nakon akutne faze bolesti.[6]

Kontraindikacije za provedbu rehabilitacije srčanih bolesnika su nestabilna angina pektoris ili značajna ishemija miokarda pri malom tjelesnom opterećenju (ekvivalentna opterećenja na ergometrijskom testu ≤50 W), izražene nekontrolirane aritmije, umjerena do teška aortna stenoza, klinički nestabilna i medikamentno neadekvatno kontrolirana sistolička disfunkcija lijevog ventrikula u smislu javljanja simptoma u mirovanju ili malom fizičkom naporu, zatim različite komplikacije nakon kardiokirurškog zahvata kao infekcija u području operativnog reza, nestabilni sternum, endokarditis, nedavni cerebrovaskularni inzult te drugi važni komorbiditet.[6]

Ciljevi kardiološke rehabilitacije su višestruki i mogu se podijeliti na a) *fizičke* – upoznavanje s fizičkim ograničenjima, učenje daljnjeg življenja sa somatskim invaliditetom, optimiziranje tolerancije napora, kao i evaluacija uzroka ograničenosti tolerancije napora, b) *psihološki* – pobijediti strah od fizičkih opterećenja, obnoviti emocionalnu stabilnost te živjeti sa srčanom bolesti u konstruktivnom obliku, *socijalni* ciljevi – održavanje neovisnog stila življenja, povratak poslu i svakodnevnim dužnostima, kao i obnavljanje obiteljskih i društvenih uloga.[6]

Kontinuirani tjelesni trening, koji čini osnovu programa i sadržaja kardiološke rehabilitacije, dovodi do brojnih pozitivnih učinaka koji su dobro dokumentirani u literaturi. Još su Oldridge N.B. i sur.[9] prije 15-ak godina pregledom i metaanalizom do tada provedenih randomiziranih studija našli da bolesnici s preboljelim srčanim infarktom koji su bili uključeni u program redovitoga tjelesnog treninga, odnosno kardiološke rehabilitacije, imaju niži ukupni mortalitet kao i mortalitet od kardiovaskularnih bolesti u odnosu na kontrolnu skupinu bolesnika koji nisu bili uključeni u rehabilitacijske programe. Ovakve spoznaje potvrdili su i rezultati recentne metaanalize 51 randomizirane studije[10] o učincima tjelesnog treninga, odnosno kardiološke rehabilitacije na preživljenje koronarnih bolesnika kojom je nađeno sniženje ukupnog mortaliteta od 27%, odnosno kardiovaskularnog mortaliteta od 31% u bolesnika podvrgnutih redovitomu tjelesnom treningu u odnosu na kontrolnu skupinu bolesnika koji nisu provodili tjelesni trening, dok nije bilo razlika u incidenciji novoga nefatalnog srčanog infarkta između promatranih skupina bolesnika. Sniženje stope smrtnosti bez značajnog utjecaja na incidenciju novih nefatalnih srčanih infarkta u bolesnika uključenih u rehabilitacijske programe vjerojatno se može objasniti time da tjelesni trening, uz ostale pozitivne učinke, poboljšava autonomnu srčanu regulaciju i električnu stabilnost srca čime se smanjuje učestalost smrtnih ishoda tijekom novih koronarnih zbivanja u treniranih koronarnih bolesnika.[11,12,13] Tjelesni trening dovodi do sniženja, odnosno bolje regulacije vrijednosti arterijskog tlaka, smanjuje inzulinsku rezistenciju i poboljšava metabolizam glukoze uz sniženje razina ukupnog i LDL-kolesterola te triglicerida, odnosno povišenje serumske koncentracije HDL-kolesterola, poboljšava funkcionalni kapacitet bolesnika i povoljno utječe na kvalitetu daljnjeg života srčanih bolesnika.[14,15] Više je studija potvrdilo da tjelesni trening poboljšava oštećenu[16] endotelnu funkciju bolesnika s kroničnom srčanom insuficijencijom[17] i koronarnom bolesti[18] čime se poboljšava perfuzija miokarda i povećava koronarna rezerva. Nadalje, redoviti tjelesni trening dovodi do smanjenja promjera lijeve klijetke na kraju dijastole uz povećanje udarnog volumena i istisne frakcije lijeve klijetke bolesnika s kroničnom srčanom insuficijencijom.[19,20] Također, Adachi H. i sur.[21] nalaze da u bolesnika s preboljelim srčanim infarktom tjelesni trening većeg intenziteta dovodi do poboljšanja sistoličke funkcije lijeve klijetke, dok Otsuka Y. i sur.[22] u svojoj recentnoj studiji izvještavaju da kod bolesnika s preboljelim srčanim infarktom u ranoj fazi oporavka i umjereno do teško oštećenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke tjelesni trening dovodi do poboljšanja funkcionalnog kapaciteta, a bez utjecaja ili pogoršanja remodeliranja lijeve klijetke. Štoviše, Gianuzzi P. i sur.[23] nalaze da redoviti tjelesni trening smanjuje nepovoljno remodeliranje lijeve klijetke u bolesnika nakon srčanog infarkta.

Rezultati više prospektivnih, randomiziranih studija s periodom praćenja bolesnika od jedne do šest godina,[24,25,26,27] pokazuju da redoviti tjelesni trening uz promjenu životnih navika, odnosno intenzivnu, dugotrajnu korekciju rizičnih čimbenika dovodi do usporenja i regresije prethodno angiografski kvantificiranih aterosklerotskih promjena u koronarnim arterijama. Nadalje, Belardinelli R. i sur. su provedbom ETICA studije[28] pokazali da redoviti, umjereni tjelesni trening poboljšava funkcionalni kapacitet i kvalitetu života koronarnih bolesnika podvrgnutih PCI uz smanjenje broja rehospitalizacija u periodu praćenja.

Važno je naglasiti da se osobe starije životne dobi nerijetko nedovoljno potiču i da se neopravdano ne uključuju u programe kardiološke rehabilitacije jer rezultati brojnih studija pokazuju da su ti programi sigurni te da izazivaju brojne pozitivne učinke i kod osoba unutar ove dobne skupine (≥70, odnosno 75 godina).[29,30,31,32] Također, ne treba zaboraviti da znatan udio bolesnika nakon akutnoga koronarnog zbivanja ili kardiokirurškog zahvata trpi od različitih oblika anksio-depresivnih psihičkih poremećaja, što nerijetko produžava oporavak i troškove liječenja, a što se također dobrim dijelom može korigirati mjerama i postupcima tijekom kardiološke rehabilitacije, poglavito redovitom fizičkom aktivnosti i tjelesnim treningom uz potporu psihologa i drugog educiranog osoblja.[33]

Danas kada suvremenom kardiologijom dominiraju sve aktivniji načini liječenja akutnoga srčanog infarkta, poglavito PCI, uz unapređenje kirurško-anesteziooloških tehnika tijekom kardijalnih operacija, te s druge strane (barem u Hrvatskoj) još uvijek ograničenim kapacitetima i velikim pritiskom na kliničke ustanove gdje se takvo liječenje provodi, jasno je da

postoji kontinuirani trend sve kraćih hospitalizacija bolesnika tijekom akutne faze bolesti. Takav pristup nerijetko ne ostavlja dovoljno vremena za provođenje sveobuhvatne stratifikacije rizičnih čimbenika, kao i usvajanja adekvatnog preventivnog edukacijskog programa od bolesnika. To nerijetko dovodi do toga da se bolesnici otpuštaju iz bolnica nakon akutne faze nedovoljno informirani o svojoj bolesti i potrebi korekcije životnih navika, odnosno postojećih rizičnih čimbenika, kao i važnosti daljnjih kontinuiranih kardioloških kontrola te redovitog uzimanja propisane medikamentne terapije. Zbog tih razloga potrebno je uputiti bolesnika u jedan od centara gdje se provodi kardiološka rehabilitacija jer je ona danas, prema suvremenim shvaćanjima, optimalan nastavak akutnog liječenja i intenzivna sekundarna prevencija.[3] Prema našem iskustvu i rezultatima,[34] iako je učestalost ozbiljnih komplikacija tijekom stacionarne kardiološke rehabilitacije niska, kada do njih dođe, zahtijevaju hitno i kvalitetno liječenje, što rezultira minimalnom smrtnošću, znatno nižom od opće smrtnosti nerehabilitiranih koronarnih bolesnika.

Kao što je već rečeno, kardiovaskularna bolest je vodeći uzrok smrtnosti u suvremenome svijetu.[1] S obzirom na sve prethodno navedeno, provođenje programa kardiološke rehabilitacije je vjerojatno najefikasniji[3] i za društvo ekonomski isplativ[10] pristup u smanjenju kardiovaskularnog rizika i promociji »zdravog« načina života čime se dugoročno smanjuju troškovi daljnjeg liječenja i skrbi za ovu skupinu bolesnika.[35] Kako se manje od 1/3 bolesnika pogodnih za programe kardiološke rehabilitacije upućuje na provedbu njezinu u većini europskih zemalja[36,37] pa tako vjerojatno i u Hrvatskoj, svrha ovog pregleda bila je podsjetiti kliničare na brojne pozitivne učinke tjelesnog treninga i drugih mjera kardiološke rehabilitacije, a sve s ciljem da svojim bolesnicima nakon akutne faze, kad god je to opravdano, preporuče te ih upute na provedbu daljnjih faza kardiološke rehabilitacije.

LITERATURA

1. World Health Organisation. World health statistics annual. Geneva: WHO; 2002.
2. *Gianuzzi P, Mezzani A, Saner H i sur.* Physical activity for primary and secondary prevention. Position paper of the Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. Eur J Cardiovasc Prevention Rehab 2003;10:319–27.
3. *Gianuzzi P, Saner H, Bjornstad H i sur*. Secondary prevention through cardiac rehabilitation. Position paper of the Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2003;24:1273–8.
4. Rehabilitation after cardiovascular diseases, with special emphasis on developing countries: report of a WHO Committee. World Health Organ Tech Rep Ser 1993;831:1–122.
5. *Balady GJ, Ades PA, Comoss P i sur*. Core components of cardiac rehabilitation / secondary prevention programs. A statement for health care professionals from the American Heart Association and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Circulation 2000;102:1069–73.
6. *Turkulin K*. Rehabilitacija bolesnika s ishemijskom bolesti srca i postinfarktnim stanjima. U: Čustović F, Goldner V, Čikeš I, ur. Klinička kardiologija. Zagreb: Medicinska naklada, 1995:549–60.
7. *Ades PA*. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. N Engl J Med 2001;345:892–902.
8. *Cobelli F, Tavazzi L*. Relative role of ambulatory and residential rehabilitation. J Cardiovasc Risk 1996;3:172–5.
9. *Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA*. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. JAMA 1988;260:945–50.
10. *Joliffe JA, Rees K, Taylor RS i sur*. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease (Cochrane review). The Cochrane Library, Issue 1, 2003.
11. *Lucini D, Milani RV, Constantino G, Lavie CJ, Porta A, Pagani M*. Effects of cardiac rehabilitation and exercise training on autonomic regulation in patients with coronary artery disease. Am Heart J 2002;143:977–83.
12. *Billman GE*. Aerobic exercise conditioning: a non-pharmacological antiarrhythmic intervention. J Appl Physiol 2002;92:446–54.
13. *Iellamo F, Legramante JM, Massaro M, Raimondi G, Galante A*. Effects of a residential exercise training on baroreflex sensitivity and heart rate variability in patients with coronary artery disease. A randomised, controlled study. Circulation 2000;102:2588–92.
14. *Thompson PD, Buchner D, Pina IL i sur*. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. A Statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). Circulation 2003;107:3109–16.
15. *Carlsson R*. Serum cholesterol, lifestyle, working capacity and quality of life in patients with coronary artery disease. Experiences from a hospital-based secondary prevention programme. Scand Cardiovasc J 1998; 50:1–20.
16. *Kubo SH, Rector TC, Williams RE, Heifritz SM, Bank AJ*. Endothelium dependent vasodilatation is attenuated in patients with heart failure. Circulation 1991;84:1589–6.
17. *Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C i sur*. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. Circulation 1998;98:2709–15.
18. *Hambrecht R, Adams V, Erbs S i sur*. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. Circulation 2003;107:3118–20.
19. *Erbs S, Linke A, Gielen S i sur*. Exercise training in patients with severe chronic heart failure: impact on left ventricular performance and cardiac size. A retrospective analysis of the Leipzig Heart Failure Training Trial. Eur J Cardiovasc Prevention Rehab 2003;10:336–44.
20. *Hambrecht R, Gielen S, Linke A i sur.* Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: a randomized trial. JAMA 2000;283:3095–101.
21. *Adachi H, Koike A, Obayashi T i sur*. Does appropriate endurance exercise training improve cardiac function in patients with prior myocardial infarction? Eur Heart J 1996;17:1511–21.
22. *Otsuka Y, Takaki H, Okano Y i sur*. Exercise training without ventricular remodeling in patients with moderate to severe left ventricular dysfunction early after acute myocardial infarction. Int J Cardiol 2003;87:237–44.
23. *Gianuzzi P, Temporelli P, Corra U, Gattone M, Giordano P, Tavazzi L*. Attenuation of unfavourable remodelling by exercise training in postinfarction patients with left ventricular dysfunction. Results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction (ELVD) Trial. Circulation 1997;96: 1790–7.
24. *Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH i sur*. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. JAMA 1998;280:2001–7.
25. *Niebauer J, Hambrecht R, Velich T i sur*. Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years multifactorial risk intervention: role of physical execise. Circulation 1997;96:2534–41.
26. *Haskell WL, Alderman EL, Fair JM i sur*. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). Circulation 1994;89:975–90.
27. *Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW i sur*. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. Lancet 1990;336:129–33.
28. *Belardinelli R, Paolini I, Cianci G, Piva R, Georgiou D, Purcaro A*. Exercise training intervention after coronary angioplasty: the ETICA trial. J Am Coll Cardiol 2001;37:1891–900.
29. *Williams MA, Fleg JL, Ades PA i sur.* Secondary prevention of coronary heart disease in the elderly (with emphasis on patients ≥75 years of age). An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. Circulation 2002;105:1735–43.
30. *Lakušić N, Mahović D, Cerovec D, Majsec M*. Do patients with coronary heart disease older than seventy benefit from cardiac rehabilitation? Acta Clin Croat 2002;41:69–72.
31. *Stahle A, Mattsson E, Ryden L, Unden A, Nordlander R*. Improved physical fitness and quality of life following training of elderly patients after acute coronary events. A 1 year follow-up randomized controlled study. Eur Heart J 1999;20:1475–84.
32. *Lavie CJ, Milani RV.* Effects of cardiac rehabilitation and exercise training programs in patients > or = 75 years of age. Am J Cardiol 1996;78:675–7.
33. *Pollock KM*. Exercise in treating depression: broadening the psychotherapist's role. J Clin Psychol 2001;57:1289–300.
34. *Cerovec D, Ciglenečki N, Fučkar K i sur*. Ozbiljne komplikacije i smrtnost bolesnika tijekom kardiološke stacionarne rehabilitacije – petogodišnji rezultati. V. kongres Hrvatskoga kardiološkog društva. Opatija. Liječ Vjesn 2004;126 (Supl. 1):9.
35. *Ades PA, Huang D, Weaver SO*. Cardiac rehabilitation participation predicts lower rehospitalization cost. Am Heart J 1992;123:916–21.
36. *Vanhees L, McGee HM, Dugmore LD i sur*. On behalf of the Carinex Working Group. A representative study of cardiac rehabilitation activities in European Union Member States: the Carinex Survey. J Cardiol Rehabil 2002;22:264–72.
37. EUROASPIRE II Study Group. EUROASPIRE II. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Eur Heart J 2001;22:554–72.

NAJNOVIJE SPOZNAJE O GENSKOJ OSNOVI MELANOMA

NEW INSIGHTS ON GENETICS OF MALIGNANT MELANOMA

MARTINA ŽIGMUND, TAMARA NIKUŠEVA-MARTIĆ, MIRJANA ČAČIĆ, NIVES PEĆINA-ŠLAUS*

Deskriptori: Melanom – genetika; Kožni tumori – genetika

Sažetak. U ovom radu opisujemo novije spoznaje o genskoj osnovi inicijacije i progresije melanoma. Geni CDKN2A i CDK4 na kromosomima 9p21 i 12q14 te geni MC1R na lokusu 16q24 glavni su kandidati za razvoj melanoma. Ovi geni i putovi prijenosa signala u koje su uključeni ponajprije su promijenjeni u nasljednome melanomu. Novija istraživanja pokazala su da su mutacije gena BRAF, RAS, c-MET te tumor-supresorskoga gena PTEN karakteristične za sporadični melanom. Današnja saznanja o genetici melanoma uključuju različite gene i promjene nekoliko signalnih putova. Istraživanja serije uzastopnih genetičkih događanja u nastanku i progresiji melanoma vrlo su dinamično područje znanosti koje se svakodnevno nadopunjuje otkrićima novih gena.

Descriptors: Melanoma – genetics; Skin neoplasms – genetics

Summary. This review seeks to bring novel findings of genetic basis of melanoma. CDKN2A and CDK4 genes residing on chromosomes 9p21 and 12q14, as well as MC1R gene located at 16q24 are main candidates responsible for melanoma development and progression. These genes together with signal transduction pathways in which they are implied are primarily changed in hereditary melanoma. Moreover, changes of genes: BRAF, RAS, c-MET and PTEN characterize sporadic forms of melanoma. Today's knowledge on melanoma genetics is rather inconsistent and involves different genes and signalling pathways. Series of consecutive genetic events that lead to melanoma progression is a very dinamic scientific field in medicine.

Liječ Vjesn 2005;127:89–93

Još 1820. godine William Noris,[1] liječnik opće prakse, uočio je obiteljsku predispoziciju za melanom, posebice kod osoba sa svijetlom kosom i blijedom puti. Opisujući maligni melanom, Norris je napisao: *'It is remarkable that this gentleman's father, about thirty years ago, died of a similar disease. A surgeon of this town attended him, and he informed me that a number of small tumours appeared between the shoulders... This tumour, I have remarked, originated in a mole, and it is worth mentioning, that not only my patient and his children had many moles on various parts of their bodies, but also his own father and brothers had many of them. The youngest son had one of these marks exactly in the same place where the disease in his father first manifested itself. These facts, together with a case that has come under my notice, rather similar, would incline me to believe that this disease is hereditary.' Gotovo dva stoljeća kasnije, počinjemo otkrivati gensku osnovu i razumijevati spregu gena i faktora okoliša u patogenezi melanoma.*

Molekularni mehanizmi vezani uz inicijaciju i progresiju tumora polje su intenzivnog istraživanja u klinici i patologiji zloćudnih bolesti. Produkti pojedinih onkogena odgovorni su za neoplastičnu transformaciju stanice, a nedostatak funkcionalnih produkata tumor-supresorskih gena također igra ključnu ulogu u razvoju karcinoma.[2–6]

Istraživanja serije uzastopnih genetičkih i epigenetičkih događaja koji se mogu pratiti napredovanjem bolesti od ranih faza do metastaza vrlo su dinamično područje znanstvenih istraživanja koje se svakodnevno nadopunjuje otkrićima uloga novih gena i njihovih proteinskih produkata.[7,8]

Maligni melanom pripada skupini najzloćudnijih tumora kože. Karakterizira ga izrazita i brza progresija te metastaziranje pri lezijama debljine svega nekoliko milimetara.[9–12] Melanom nastaje zloćudnom preobrazbom melanocita. Za nastanak i razvoj melanoma odgovorni su genski faktori, ali i faktori iz okoliša. Incidencija melanoma ovisi o pigmentaciji određene populacije, ali i o zemljopisnim parametrima, zemljopisnoj širini i dužini na kojoj populacija živi, što upućuje na činjenicu da je UV zračenje jedan od osnovnih promotora nastanka melanoma.[12] Incidencija na 100 000 stanovnika SAD-a i Australije iznosi 4–12 novootkrivenih slučajeva na godinu,[13] što predstavlja 4% svih tumora kože. Odgovoran je za 78% smrti uzrokovanih kožnim neoplazmama.[14] Učestaliji je kod kavkazoidne (bijele) populacije, a manje učestao u negroidne populacije te u stanovnika sjevernijih zemljopisnih područja. Povećani rizik od melanoma osim genske predispozicije u koju spada i svijetla put s crvenom kosom, također uključuje učestale opekline od sunca u djetinjstvu i adolescenciji te prisutnost brojnih benignih ili displastičnih nevusa. Naše razumijevanje genske podloge navedenih faktora rudimentarno je i nedovoljno istraženo. Stoga u ovom pregledu opisujemo novija saznanja o genskoj podlozi tumorigeneze melanoma.

Današnje spoznaje o genetici melanoma i uključenosti pojedinih gena u nastanak i razvoj melanoma ponajprije se odnose na nasljedni melanom. Neki nasljedni sindromi uvelike su pridonijeli razjašnjavanju genske osnove nasljednih i sporadičnih karcinoma, pa tako i melanoma.[12,15] Nasljedni ili obiteljski melanom predstavlja 8–12% svih melanoma.[16] Analize rodoslovlja melanomskih obitelji rezultirale su otkrivanjem dvaju gena odgovornih za nastanak ove bolesti, to su geni CDKN2A i CDK4, na kromosomima 9p21 i 12q14.[17–19] Osim njih nedavno je otkrivena i uključenost još jednoga gena vezanog uz tipičan visokorizičan fenotip (crvena kosa, blijeda put, sklonost sunčanim pjegama i nemogućnost tamnjenja kože).[20] Radi se o genu za receptor za melanokortin 1 (MC1R), smještenom na kromosomu 16q24.3. Genetika melanoma raznolika je i ne uključuje promjene jedinstvenoga gena ili signalnog puta kao što je npr. slučaj za karcinom debelog crijeva i odgovornosti tumor-supresorskog gena APC.[21] Lista genskih kandidata i signalnih putova koji igraju ulogu u pojedinim fazama nastanka i progresije melanoma sve je veća i kompliciranija.[22,23] Nedav-

* **Klinika za ginekologiju i porodiljstvo, KB Merkur, Zagreb** (Martina Žigmund, dr. med.), **Zavod za biologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (Tamara Nikuševa-Martić, dipl. ing. ekol.; doc. dr. sc. Nives Pećina-Šlaus, dr. med.), **Klinički zavod za patologiju Rebro, KBC Zagreb** (dr. sc. Mirjana Čačić, dr. med.)

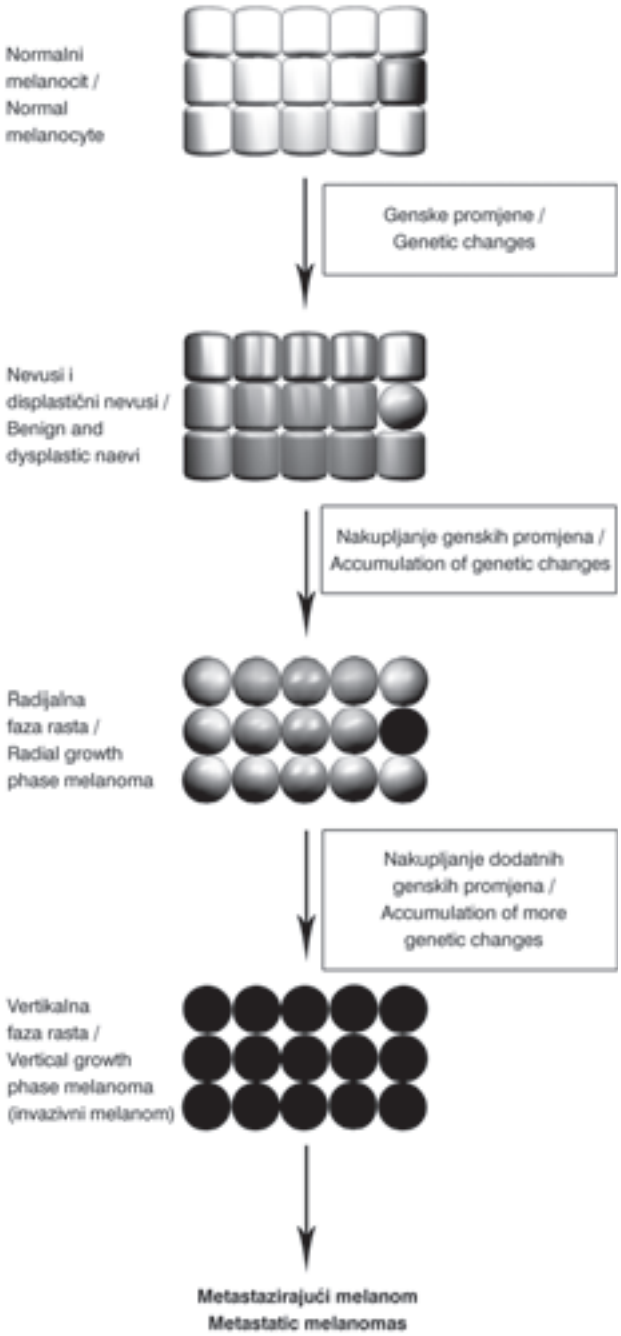
Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. N. Pećina-Šlaus, Zavod za biologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, 10000 Zagreb

Primljeno 11. listopada 2004., prihvaćeno 10. ožujka 2005.

no su otkrivene brojne mutacije gena BRAF u transformiranim melanocitima,[24] što upućuje na uključenost signalnog puta – RAS-RAF-ERK.[25,26] Studije provedene na mišu pokazale su da je i gubitak PTEN tumor-supresorskoga gena odgovoran za nastanak i progresiju melanoma.[27]

Kromosomska nestabilnost melanoma

Tumorigeneza melanoma uključuje niz nedovoljno razjašnjenih kromosomskih delecija, koje uključuju kromosome 1p, 6q, 9p, ili 10q, 11q, 12q i 17q. Trent i suradnici[28] još su 1983. objavili promjene koje uključuju deleciju i translokaciju dugog kraka kromosoma 6, specifično u regiji 6q15-q23, što su potvrdili i Becher i suradnici[29] koji su osim ovih promjena uočili i duplikaciju u jednom od ispitanih slučajeva. Trenutna otkrića pokazuju da pretvorba iz normalnog melanocita u benigni nevus ili displastični nevus nedvojbeno uključuje gubitak gena na 1p (1p36) ili 9p i/ili 10q kromosomskim regijama (slika 1). Daljnja evolucija melanoma uključuje dodatne gubitke gena na 9p, 10q i 6q, dok svoj metastatski potencijal melanom zahvaljuje sukcesivnim gubitcima gena na 1p, 11q i 17q.[30]



Slika 1. *Inicijacija i progresija melanoma. Model tumorigeneze zasnovan na višestupnjevnom procesu kod kojeg svaki uzastopni korak uključuje akumulaciju novih genskih promjena*

Figure 1. *Initiation and progression of melanoma. Melanoma tumorigenesis model based on the multistep process that requires sequential accumulation of additional genetic alterations*

Nađene kromosomske nestabilnosti pružile su podlogu za otkrivanje potencijalnih genskih kandidata smještenih na ovim regijama[31] odgovornih za nastanak i progresiju nasljednog i sporadičnog melanoma.

Geni uključeni u nasljedni melanom

Lokus 9p21. Genski lokus CDKN2A na kromosomu 9p21 otkriven je zbog njegove česte homozigotne delecije u stanicama brojnih karcinoma.[32] Karakterizacija CDKN2A kao lokusa odgovornog za nastanak nasljednog melanoma uslijedila je nakon što su pronađene mutacije ovoga gena u bolesnika s nasljednim melanomom.[12,17,33]

Genski lokus CDKN2A vrlo je kompleksne genske organizacije i kodira dva različita tumor-supresorska proteina, INK4A (poznatiji pod imenom p16) te ARF protein (poznatiji pod imenom p14).[34] Prisutnost mutacija CDKN2A u zametnoj lozi osoba s obiteljskim melanomom,[35,36] posebice mutacije eksona 1-alfa koji kodira p16 supresorski protein, definitivan je dokaz o važnosti supresije nastanka melanoma putem funkcionalne molekule INK4A. Učestalost mutacija CDKN2A u nasljednome melanomu iznosi 25–40%.[37,38] Iako CDKN2A danas smatramo genom za predispoziciju na melanom, činjenica da znatan udio nasljednog melanoma ne posjeduje mutacije gena INK4A otvara mogućnost da lokus 9p21 sadržava dodatne gene odgovorne za nasljedni melanom. S obzirom na to da mutacije u regiji CDKN2A dokidaju funkciju i INK4A i ARF supresorskog proteina, upravo se ARF nameće kao glavni kandidat. Osim somatskih mutacija koje specifično pogađaju protein ARF i koje detaljnije opisujemo kasnije u tekstu, otkrivene su i nasljedne mutacije u bolesnika s melanomom.[39] Opisana su dva slučaja nasljednih mutacija. U prvome je dokazana 14-kb delecija eksona 1 beta koji specifično kodira upravo za protein ARF, u zametnoj lozi obitelji u kojoj četiri člana boluju od melanoma.[40] Ova delecija očigledno pošteđuje INK4A i INK4B genske produkte na što upućuje i njezin udaljeni smještaj, tj. 2.7 kb uzvodno od promotora za ekspresiju INK4A. Drugi slučaj opisuje inserciju od 16 pb u eksonu 1 beta u bolesnika s brojnim melanomima. Ova mutacija nađena u zametnoj lozi bolesnika stvara pomak okvira čitanja (frame shift mutaciju) rezultirajući nefunkcionalnim ARF proteinskim produktom.[41] Unutar lokusa 9p21 nalazi se i gen CDKN2B koji kodira INK4B (još jedan molekularni član INK obitelji ciklin-ovisnih inhibitora kinaza). Unatoč srodstvu s INK4A, INK4B nema važniju ulogu u supresiji nastanka nasljednog melanoma.[12]

Lokus 12q14. Na ovom lokusu smješten je gen CDK4.[42] Gen kodira za ciklin-ovisnu kinazu koja predstavlja jedan od glavnih regulatora staničnog ciklusa u sisavaca. Otkrića nasljednih i sporadičnih mutacija gena CDK4 svrstavaju ga, također, u gene odgovorne za nasljedni melanom. Zuo i suradnici[18] otkrili su supstituciju/*missense* mutaciju kodona 24 Arg- u -Cys (nukleotidi cCGT-TGTA) u nasljednom melanomu ispitanih bolesnika. Supstitucija Arg24Cys detektirana je kao mutacija zametne loze u dvije melanomske obitelji koje nisu imale zametne mutacije INK4A. Druga *missense* mutacija Arg24Hys

otkrivena je u istome kodonu gena CDK4. Soufir i suradnici[43] otkrili su supstituciju CGT-CAT u jednoj francuskoj obitelji u kojoj je više članova oboljelo od melanoma. Analizirajući čitavu kodirajuću regiju gena CDK4 u 56 sporadičnih malignih melanoma, Guldberg i suradnici[44] identificiraju novu *missense* mutaciju u kodonu 41, točnije Asn41Ser. Ta mutacija također je nađena u zametnoj lozi bolesnika koji nema pozitivnu obiteljsku anamnezu na melanom. Rezultati mutacijske analize 131 probanda s poviješću obiteljskog melanoma iz Australije[45] donose još jednu dodatnu supstituciju unutar kodona 52 gena CDK4. Radi se o *missense* mutaciji Ser-Asn (AGC-AAC).

Posljedice ovih supstitucija na proteinskoj razini onemogućuju vezanje INK4A s molekulom CDK4 te tako ometaju normalnu regulaciju staničnog ciklusa CDK4-kinazom, što ponovo upućuje na relevantnost inaktivirajućih INK4A mutacija u patogenezi melanoma.

Kada govorimo o genetici nasljednog melanoma, važno je ukratko opisati i putove prijenosa signala u koje su proteinski produkti gena CDKN2A i CDK4 uključeni. Protein p16 važan je regulator staničnog ciklusa i jedna je od ključnih molekula signalnog puta INK4A – CDK4 – RB.[46,47] Alternativni proteinski produkt lokusa CDKN2A, protein ARF, snažan je supresor staničnog rasta uključen u drugi signalni put. Radi se o putu prijenosa signala koji u konačnici onemogućuje ubikvinilaciju i razgradnju molekule p53.[48] Oba produkta lokusa CDKN2A negativno reguliraju (inaktiviraju) RB i p53 stanični put prijenosa signala, što znači da njihov funkcionalni gubitak predisponira razvoj u melanoma.[18]

Lokus 16q24.3 Gen za receptor za melanokortin 1 (gen MC1R od engl. melanocortin 1 receptor) smješten je na ovoj kromosomskoj regiji.[49,50] Ovaj gen odgovoran je za tzv. »fenotip crvene kose« koji karakteriziraju crvena kosa, blijeda put, sklonost sunčanim pjegama i nemogućnost tamnjenja kože.[20] Opisane pigmentne osobine pokazale su se kao neovisni faktor pojačanog rizika od svih tumorskih lezija kože, pa tako i od melanoma. Gen MC1R pokazuje izrazit polimorfizam u ljudskoj populaciji. Varijacije alela na ovom lokusu odgovorne su, u većoj mjeri, za fenotipsku raznolikost pigmentiranosti i kategorizaciju kožnih fototipova.[51] MC1R čovjeka transmembranski je protein vezan uz G-proteine, sastoji se od sedam transmembranskih domena i veličine je 34705 Da. Specifično je eksprimiran u melanocitima epidermisa. Ligand za ovaj receptor je hormon MSH (melanocyte-stimulating hormone), a tandem ovih dviju molekula ključna je odrednica pigmentnih procesa u sisavaca.

Dva su tipa melanina prisutna u koži čovjeka, to su crvenožuti pigment feomelanin i crnosmeđi eumelanin. Dok eumelanin štiti od ultraljubičastog zračenja, feomelanin, osim što ima smanjenu sposobnost zaštite od UV-a, ujedno stvara mutagene i citotoksične metabolite – slobodne radikale. Osobe s »fenotipom crvene kose« pokazuju smanjenu sposobnost sinteze eumelanina. Ovaj nerazmjer u omjeru eumelanina i feomelanina mogao bi objasniti zašto teško tamne i zašto im epidermis ima znatno smanjenu sposobnost obrane od UV oštećenja.[52]

Valverde i suradnici[51] pronašli su varijabilnost sekvencije gena MC1R u čak 80% osoba s »fenotipom crvene kose«, ali samo u 20% osoba sa smeđom ili crnom kosom te u 4% osoba koje izrazito lako crne. Najčešći polimorfizmi (varijacije) ovoga gena i proteina jesu Arg151Cys, Arg160Trp i Asp294His (R151C, R160W i D294H). Sva tri polimorfizma karakteristična su za fenotip crvene kose. Osobe koje imaju samo jedan od navedenih polimorfizama u sekvenciji MC1R pokazuju smanjenu sposobnost zaštite od oštećenja izazvanih UV-om.[53–57]

Iako polimorfizam gena MC1R određuje tip pigmentacije, pojačani rizik od razvoja melanoma ne može se potpuno pripisati samom polimorfizmu. Izgleda da genske varijante gena MC1R modificiraju penetrantnost mutacija drugoga genskog lokusa – CDKN2A. U studiji provedenoj na 15 melanomskih obitelji iz Australije, Hayward i suradnici[58] pokazali su da prisutnost samo jednog MC1R-polimorfizma povećava penetrantnost CDKN2A-mutacija s 50% na 80%, što je ujedno praćeno smanjenjem srednje vrijednosti dobi bolesnika s melanomom s 58 na 37 godina života. Molekularna osnova ove interakcije dvaju gena nije jasna i vjerojatno će biti žarište budućih biokemijskih i genetičkih istraživanja.

Somatske mutacije u melanomu

Incidencija mutacija gena CDKN2A u melanomskim obiteljima varira od 25 do 40%, dok samo 0,2–2% sporadičnih slučajeva melanoma (kod kojih pozitivna obiteljska anamneza nije utvrđena) pokazuje mutacije ovoga gena.[59]

Somatske mutacije unutar eksona 2 gena ARF opisane su u melanomima čovjeka.[39] Također je opisana delecija ARF – specifičnog eksona 1-beta, identificirana u dvije metastazirajuće stanične linije melanoma.[40]

Usprkos dokazanim ulogama u nasljednome melanomu, mutacije gena CDKN2A i CDK4 nađene su samo u dijelu nasljednih i sporadičnih melanoma. Stoga moraju postojati dodatni geni relevantni za razvoj melanoma.[60–62] Brojne molekularne analize uzoraka melanoma i staničnih linija predlažu razne kandidate za ulogu u nastanku i progresiji melanoma. Iako se rezultati tih analiza temelje ponajprije na promjeni ekspresije proteina u ispitanim melanomima, direktna genska podloga i razjašnjenje signalnih putova još uvijek ostaju nepoznati. Usprkos nekonzistentnosti objavljenih rezultata, uloga pojedinih gena i putova sve je očitija u razvoju sporadičnog melanoma te smo odlučili detaljnije ih opisati u ovome radu.

MAPK signalna kaskada. Put prijenosa signala MAPK (od engl. mitogen -activated-protein kinase) aktivira se uzastopnim fosforiliranjem brojnih kinaza s ciljem brze promjene staničnog ponašanja uvjetovane promjenama uvjeta okoliša.[63] U ovaj put prijenosa signala uključene su između ostalih i molekule: RAS, RAF i ERK. Izvanstanični stimuli aktiviraju RAS porodice protoonkoproteina (NRAS, HRAS i KRAS), koji dalje aktiviraju porodice serin/treoninskih kinaza RAF (c-RAF1, BRAF i ARAF) poznatijih pod imenom MAPK kinaznih kinaza (MKKK). RAF u konačnici aktivira i kinaze ERK1 i ERK2.[25] Aktivirajuće mutacije gena RAS otkrivene su u melanomu, a učestalost im je niska (10–15%), ali konstantno prisutna.[64] Aktivirajuće točkaste mutacije gena NRAS ima 56% nevusa, 33% primarnih melanoma i 26% metastazirajućih melanoma.[12] Mutacije ovoga gena rijetko su međutim nađene u displastičnim nevusima. Mutacije onkogena HRAS uključuju amplifikaciju kromosoma 11p, gdje se upravo i nalazi HRAS genski lokus. Točkasta mutacija ovako amplificiranog HRAS gena nađena je u Spitzinu nevusu.[65] Nedavno su otkrivene brojne mutacije gena BRAF u transformiranim melanocitima.[24] Šezdeset i šest posto ispitanih uzoraka melanoma čovjeka ima mutacije gena BRAF.[66] U novije vrijeme BRAF-mutacije nađene su i u benignim i displastičnim nevusima.[67] Upravo ovakva visoka učestalost mutacija gena BRAF, glavni je dokaz o odgovornosti signalnog puta RAS-RAF-ERK[25,26] za nastanak sporadičnog melanoma. Pripisana mu je uloga u inicijaciji transformacije melanocita.

Signalni put HGF/SF-MET. HGF/-SF (faktor rasta hepatocita, od engl. hepatocyte growth factor/scatter factor) svoje djelovanje ostvaruje putem proteinskog receptora c-MET.[68] Ovaj receptor pokazuje aktivnost tirozin-proteinske kinaze i prisutan je na površini epitelnih stanica i melanocita. Dokazano je da HGF/SF stimulira proliferaciju i pokretljivost ljudskih melanocita u kulturi stanica. Osim ovog učinka, razara i atheziju između melanocita i keratinocita tako što smanjuje ekspre-

siju E-katherina i dezmogleina 1.[69] Odvajanje melanocita od keratinocita deregulira proliferaciju i *scattering* (šetanje, slobodan prijevod autora) melanocita. Aktivacija MET-a putem HGF/SF također je dokazana u progresiji melanoma.[70] Povećana ekspresija c-MET proteina te dodatak 7q33 lokusa gdje se nalazi gen za c-MET, događaji su koji se pripisuju kasnijem razvoju melanomske progresije.[12]

Tumor-supresorski gen PTEN. Gubitak heterozigotnosti (LOH, od engl. loss of heterozygosity) te rearanžmani kromosomske genske regije 10q24-26 često su prisutni u širokom spektru karcinoma pa tako i melanoma. Između 30–50% ispitanih slučajeva melanoma čovjeka pokazuje LOH na poziciji 10q.[27] Iako opisana delecija zahvaća veliku kromosomsku regiju, jedan od tumor-supresorskih gena koji se u njoj nalazi upravo je PTEN.[71] Gubitak alela ili mutacije samoga gena PTEN opisan je u 5–15% melanoma i njegovih metastaza, ali i u 30–40% uspostavljenih staničnih linija melanoma.[72,73] Naposljetku, ektopična ekspresija PTEN-proteina u stanicama melanoma s izgubljenim tumor-supresorskim genom PTEN zaustavlja rast, tumorigenost i metastaziranje stanica. Stoga pretpostavljamo da je gubitak tumor-supresorskoga gena PTEN također odgovoran za nastanak i progresiju melanoma.[27]

Navedeni geni i signalni putovi sažeto su prikazani na tablici 1.

Tablica 1. *Geni i signalni putovi odgovorni za nastanak i progresiju melanoma*

Table 1. *Genes and signal pathways responsible for development and progression of melanoma*

- CDKN2A na 9p21 učestalo mutiran u nasljednome melanomu
  Kodira za proteine INK4A (p16) i ARF (p14).
  CDKN2A at 9p21 frequently mutated in hereditary melanoma
  Encodes for proteins INK4A (p16) and ARF (p14).
- CDK4 na 12q14 mutiran u nasljednom i sporadičnome melanomu
  Kodira za ciklin-ovisnu kinazu.
  CDK4 at 12q14 mutated in hereditary and sporadic melanoma
  Encodes for cyclin dependent kinase.
- MC1R na 16q24.3 odgovoran za tzv. »fenotip crvene kose«,
  faktor pojačanog rizika od melanoma. Kodira receptor za melanokortin 1.
  MC1R at 16q24.3 responsible for so called »red hair fenotype«,
  factor of increased risk for melanoma. Encodes receptor for melanocortin-1.
- Visoka frekvencija mutacija gena BRAF u sporadičnome melanomu
  pokazuje aktivaciju signalnog puta RAS-RAF-ERK tijekom nastanka melanoma.
  High frequency of BRAF gene mutation in sporadic melanoma
  shows activation of signal pathway RAS-RAF-ERK during melanoma development.
- Signalni put HGF/SF-MET aktiviran je u progresiji melanoma.
  Signal pathway HGF/SF-MET is activated in melanoma progression.
- Tumor-supresorski gen PTEN na 10q24-26. Gubitak alela
  ili mutacije ovoga gena česte su u sporadičnome melanomu
  Tumor suppressor gen PTEN at 10q24-26. Loss of allele
  or mutations of this gene are frequent in sporadic melanoma.

Uz navedene signalne putove koji bi mogli imati ulogu u nastanku i progresiji melanoma, jedan od novijih radova[74] nudi i nove. Koristeći se Affymetrix microarray tehnologijom za otkrivanje globalnih razlika u ekspresiji gena između normalnih ljudskih melanocita i staničnih linija uzgojenih iz uznapredovalih melanomskih lezija, Hoek i suradnici [74] otkrili su sljedeće promjene u stanicama melanoma: aktivaciju NOTCH signalnog puta, pojačanu ekspresiju regulatora transkripcije Twist, aktivaciju karcinomskog testisnog antigena, smanjenu regulaciju signalnog puta IFN te smanjenu ekspresiju nekoliko gena uključenih u membranski transport.

Zaključak

Iz svega navedenog vidljivo je da je genetika melanoma raznolika i ne uključuje promjene jedinstvenoga gena ili signalnog puta. Patogeneza melanoma uvjetovana je i genskim ali i faktorima okoliša. Pojavu bolesti pospješuje tip pigmentacije, izloženost UV-u te zemljopisno mjesto na kojem pojedinac živi. Brojni su genetički događaji, međutim, podjednako važni u nastanku ove neoplazme. Radi se ponajprije o genima: CDKN2A i CDK4 te genu MC1R uključenom u nasljedni melanom. Nedostatak konzistentnosti opisanih genetičkih nalaza potkrepljuje i činjenica da znatan postotak nasljednog melanoma nema mutacije u genu za p16. Također je trenutno nejasno značenje inaktivacija p53 u melanomima čovjeka s obzirom na to da su brojne studije pokazale nedostatak ili vrlo nisku frekvenciju točkastih mutacija i gubitka alela gena p53 u uzorcima primarnih i metastazirajućih melanoma. Stoga moraju postojati dodatni geni relevantni za razvoj melanoma. Novija istraživanja pokazala su da su mutacije gena BRAF, RAS, c-MET te tumor-supresorskoga gena PTEN karakteristične za sporadični melanom.

Genetička, epidemiološka i istraživanja genoma otkrivaju spektar specifičnih mutacija odgovornih za nastanak melanoma. Iako broj znanstvenih radova i informacija koji se bavi problematikom genetike melanoma trenutno podsjeća na džunglu, vrednovanje patogene važnosti pojedinih gena i mutacija isfiltrirat će u bliskoj budućnosti potpuniju i razumljiviju sliku nastanka i progresije ove bolesti. To je dakako nužan preduvjet za razvoj učinkovitih lijekova na molekularnoj razini.

Opadajući trend pojave melanoma u prošlih nekoliko godina zabilježen je u Australiji, što se može zahvaliti preventivnoj edukaciji stanovništva u smanjivanju izloženosti kože suncu.

Zahvala

Rad je financiran s projekta 0108 215 Ministarstva znanosti i tehnologije Republike Hrvatske.

LITERATURA

1. *Norris W*. A case of fungoid disease. Edinburg Medicine and Surgery 1820;16:562–5.
2. *Kinzler KW, Vogelstein B*. Lessons from hereditary colorectal cancer. Cell 1996;87:159–70.
3. *Guilford P*. E-cadherin downregulation in cancer: fuel on the fire? Mol Med Today 1999;5:172–7.
4. *McGary EC, Lev DC, Bar-Eli M*. Cellular adhesion pathways and metastatic potential of human melanoma. Cancer Biol Ther 2002;1:459–65.
5. *Pećina-Šlaus N*. E-cadherin role in normal and malignanat cells. Cancer Cell International 2003;3:17. [http://www.cancerci.com/content/3/1/17)].
6. *Polsky D, Cordon-Cardo C*. Oncogenes in melanoma. Oncogene 2003;22: 3087–91.
7. *Pećina-Šlaus N, Gall-Trošelj K, Šlaus M, Radić K, Nikuševa-Martić T, Pavelić K*. Genetic changes of the E-cadherin and APC tumour suppressor genes in clear cell renal cell carcinoma. Pathology 2004;36:145–51.
8. *Piepkorn M*. Genetic and molecular pathology of melanoma. U: Barnhill RL, Piepkorn M, Busam KJ, ur. Pathology of melanocytic nevi and malignant melanoma. New York: Springer; 2004, str. 20–36.
9. *Oberman B, Ljubešić N*. Elektronska mikroskopska istraživanja melanotičnog i amelanotičnog melanoma hrčka. Liječ Vjesn 1969;91:947–53.
10. *Albino AP, Shea CR, McNutt NS*. Oncogenes in melanomas. J Dermatol 1992;19:853–67.
11. *Newton Bishop JA*. Molecular pathology of melanoma. Cancer Metastasis Rev 1997;16:141–54.
12. *Chin L*. The genetics of malignant melanoma: lessons from mouse and man. Nature Rev 2003;3:559–70.
13. *Armstrong, BK, Kricker A*. The epidemiology of UV induced skin cancer. J Photochem Photobiol B 2001;63:8–18.
14. *Boni R, Schuster C, Nehrhoff B, Burg G*. Epidemiology of skin cancer. Neuroendrocrinology Lett 2002;2:48–51.
15. *Basset-Seguin N, Dereure O, Guillot B*. Genetic bases of cutaneous tumors. Ann Dermatol Venereol 1995;122:217–25.
16. *Fountain JW, Bale SJ, Housman DE, Dracopoli NC*. Genetics of melanoma. Cancer Surv 1990;92:457–62.
17. *Kamb A, Shattuck-Eidens D, Eeles R i sur*. Analysis of the p16 gene (CDKN2) as a candidate for the chromosome 9p melanoma susceptibility locus. Nature Genet 1994;8:23–6.
18. *Zuo L, Weger J, Yang Q i sur*. Germline mutations in the p16INK4a binding domain of CDK4 in familial melanoma. Nature Genet 1996;12:97–9.

19. *Stott FJ, Bates S, James MC, McConnell BB*. The alternative product from the human CDKN2A locus, p14(ARF), participates in a regulatory loop with p53 and MDM2. EMBO J1998;17:5001–14.
20. *Sturm RA.* Skin colour and skin cancer: MC1R, the genetic link. Melanoma Res 2002;12:405–16.
21. *Sieber OM, Tomlison IP, Lamlum H*. The adenomatous polyposis coli (APC) tumour suppressor – genetics, function and disease. Mol Med Today 2000;6:462–9.
22. *Halachmi S, Gilchrest BA*. Update on genetic events in the pathogenesis of melanoma. Curr Opin Oncol 2001;13:129–36.
23. *Schaffer JV, Rigel DS, Kopf AW, Bolognia JL*. Cutaneous melanoma-past, present, and future. J Am Acad Dermatol 2004;51Suppl 1:65–9.
24. *Dong J, Phelps RG, Qiao R i sur*. BRAF oncogenic mutations correlate with progression rather than initiation of human melanoma. Cancer Res 2003;63:3883–5.
25. *Aguirre-Ghiso JA, Estrada Y, Liu D, Ossowski L*. ERK (MAPK) activity as a determinant of tumor growth and dormancy; regulation by p38 (SAPK). Cancer Res 2003;63:1684–95.
26. *Spugnardi M, Tommasi S, Dammann R, Pfeifer GP, Hoon DS*. Epigenetic inactivation of RAS association domain family protein 1 (RASSF1A) in malignant cutaneous melanoma. Cancer Res 2003;63:1639–43.
27. *Wu H, Goel V, Haluska FG*. PTEN signaling pathways in melanoma. Oncogene 2003;22:3113–22.
28. *Trent JM, Rosenfeld SB, Meyskens FL*. Chromosome 6q involvement in human malignant melanoma. Cancer Genet Cytogenet 1983;9:177–80.
29. *Becher R, Gibas Z, Sandberg AA*. Chromosome 6 in malignant melanoma. Cancer Genet Cytogenet 1983;9:173–5.
30. *Hussein MR*. Genetic pathways to melanoma tumorigenesis. J Clin Pathol 2004;57:797–801.
31. *Copeman MC*. The putative melanoma tumor-suppressor gene on human chromosome 6q. Pathology 1992;24:307–9.
32. *Kamb A, Gruis NA, Weaver-Feldhaus J i sur*. A cell cycle regulator potentially involved in genesis of many tumor types. Science 1994;264:436–40.
33. *Bogenrieder T, Landthaler M, Stolz W*. p16(INK4A)/CDKN2-the »melanoma gene«? Status of research and outlook. Hautarzt 1998;49:91–100.
34. *Quelle DE, Zindy F*. Alternative reading frames of the INK4a tumor suppressor gene encode two unrelated proteins capable of inducing cell cycle arrest. Cell 1995:83:993–1000.
35. *Hussussian C*. Germline p16 mutations in familial melanoma. Nature Genet 1994;8:15–21.
36. *Whiteman DC, Milligan A, Welch J, Green AC, Hayward NK*. Germline CDKN2A mutations in childhood melanoma. J Natl Cancer Inst 1997; 89:1460.
37. *Aitken J, Welch J, Duffy D i sur*. CDKN2A variants in a population-based sample of Queensland families with melanoma. J Natl Cancer Inst 1999;91:446–52.
38. *Levanat S, Šitum M, Crnić I i sur*. Alterations in CDKN2A locus as potential indicator of melanoma predisposition in relatives of non-familial melanoma cases. Croat Med J 2003;44:418–24.
39. *Piccinin S, Doglioni C, Maestro R i sur*. 16/CDKN2 and CDK4 gene mutations in sporadic melanoma development and progression. Int J Cancer 1997;74:26–30.
40. *Kumar R, Sauroja I, Punnonen K, Jansen C, Hemminki K*. Selective deletion of exon 1 beta of the p19ARF gene in metastatic melanoma cell lines. Genes Chromosomes Cancer 1998;23:273–7.
41. *Rizos H, Puig S, Badenas C i sur.* A melanoma-associated germline mutation in exon 1 beta inactivates p14ARF. Oncogene 2001;20:5543–7.
42. *Demetrick DJ*. Chromosomal mapping of human CDK2, CDK4, and CDK5 cell cycle kinase genes. Cytogenet Cell Genet 1994;66:72–4.
43. *Soufir N, Avril MF, Chompret A i sur*. Prevalence of p16 and CDK4 germline mutations in 48 melanoma-prone families in France: the French Familial Melanoma Study Group. Hum Molec Genet 1998;7:209–16.
44. *Guldberg P, Kirkin AF, Gronbaek K, thor Straten P, Ahrenkiel V, Zeuthen J*. Complete scanning of the CDK4 gene by denaturing gradient gel electrophoresis: a novel missense mutation but low overall frequency of mutations in sporadic metastatic malignant melanoma. J Int J Cancer 1997; 72:780–3.
45. *Holland EA, Schmid H, Kefford RF, Mann GJ*. CDKN2A (P16(INK4a)) and CDK4 mutation analysis in 131 Australian melanoma probands: effect of family history and multiple primary melanomas. Genes Chromosomes Cancer 1999;25: 339–48.
46. *Serrano M, Hannon GJ, Beach D*. A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D/CDK4. Nature 1993;366: 704–7.
47. *Sviderskaya EV, Gray-Schopfer VC, Hill SP i sur*. p16/cyclin-dependent kinase inhibitor 2A deficiency in human melanocyte senescence, apoptosis, and immortalization: possible implications for melanoma progression. J Natl Cancer Inst 2003;95:723–32.
48. *Kamijo T, Weber JD, Zambetti G, Zindy F, Roussel MF, Sherr CJ*. Functional and physical interactions of the ARF tumor suppressor with p53 and Mdm2. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:8292–7.
49. *Gantz I, Yamada T, Tashiro T i sur*. Mapping of the gene encoding the melanocortin-1 (alpha-melanocyte stimulating hormone) receptor (MC1R) to human chromosome 16q24.3 by fluorescence in situ hybridization. Genomics 1994;19:394–5.
50. *Magenis RE, Smith L, Nadeau JH, Johnson KR, Mountjoy KG, Cone RD*. Mapping of the ACTH, MSH, and neural (MC3 and MC4) melanocortin receptors in the mouse and human. Mammalian Genome 1994;5:503–8.
51. *Valverde P, Healy F, Jackson I, Rees JL, Thody AJ*. Variants of the melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. Nature Genet 1995;11:328–30.
52. *Healy E, Flannagan N, Ray A i sur*. Melanocortin-1-receptor gene and sun sensitivity in individuals without red hair. Lancet 2000;355:1072–3.
53. *Smith R, Healy E, Siddiqui S i sur*. Melanocortin 1 receptor variants in an Irish population. J Invest Derm 1998;111:119–22.
54. *Flanagan N, Healy E, Ray A i sur*. Pleiotropic effects of the melanocortin 1 receptor (MC1R) gene on human pigmentation. Hum Mol Genet 2000;9:2531–7.
55. *Palmer JS, Duffy DL, Box NF i sur*. Melanocortin-1 receptor polymorphisms and risk of melanoma: is the association explained solely by pigmentation phenotype? Am J Hum Genet 2000;66:176–86.
56. *Bastiaens M, ter Huurne J, Gruis N i sur*. The melanocortin-1-receptor gene is the major freckle gene. Hum Mol Genet 2001;10:1701–8.
57. *Box NF, Duffy DL, Chen W i sur*. MC1R genotype modifies risk of melanoma in families segregating CDKN2A mutations. Am J Hum Genet 2001;69:765–73.
58. *Hayward NK*. Genetics of melanoma predisposition. Oncogene 2003;22: 3053–62.
59. *Dracopoli NC, Fountain JW*. CDKN2 mutations in melanoma. Cancer Surv 1996;26:115–32.
60. *Cruz J, Reis-Filho JS, Silva P, Lopes JM*. Expression of c-met tyrosine kinase receptor is biologically and prognostically relevant for primary cutaneous malignant melanomas. Oncology 2003;65:72–82.
61. *Medrano EE*. Repression of TGF-beta signaling by the oncogenic protein SKI in human melanomas: consequences for proliferation, survival, and metastasis. Oncogene 2003;22:3123–9.
62. *Nyormoi O, Bar-Eli M*. Transcriptional regulation of metastasis-related genes in human melanoma. Clin Exp Metastasis 2003;20:251–63.
63. *Johnson GL, Lapadat R*. Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases. Science 2002;298:1911–2.
64. *Jafari M, Papp T, Kirchner S i sur*. Analysis of ras mutations in human melanocytic lesions: activation of the ras gene seems to be associated with the nodular type of human malignant melanoma. J Cancer Res Clin Oncol 1995;121:23–30.
65. *Bastian BC, Kashani-Sabet M, Hamm H i sur*. Gene amplifications characterize acral melanoma and permit the detection of occult tumor cells in the surrounding skin. Cancer Res 2000;60:1968–73.
66. *Saldanha G, Purnell D, Fletcher A, Potter L, Gillies A, Pringle JH*. High BRAF mutation frequency does not characterize all melanocytic tumor types. Int J Cancer 2004;111:705–10.
67. *Pollock PM, Harper UL, Hansen KS i sur*. High frequency of BRAF mutations in nevi. Nat Genet 2003;33:19–20.
68. *Bottaro DP, Rubin JS, Faletto DL i sur*. Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the c-met proto-oncogene product. Science 1991;251:802–4
69. *Li G, Schaider H, Satyamoorthy K, Hanakawa Y, Hashimoto K, Herlyn M*. Downregulation of E-cadherin and desmoglein 1 by autocrine hepatocyte growth factor during melanoma development. Oncogene 2001;20: 8125–35.
70. *Natali PG, Nicotra MR, Di Renzo MF i sur*. Expression of the c-Met/HGF receptor in human melanocytic neoplasms: demonstration of the relationship to malignant melanoma tumour progression. Br J Cancer 1993; 68:746–50.
71. *Li J, Yen C, Liaw D i sur*. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. Science 1997; 275:1943–7.
72. *Guldberg P, Thor Straten P, Birck A, Ahrenkiel V, Kirkin AF, Zeuthen J*. Disruption of the MMAC1/PTEN gene by deletion or mutation is a frequent event in malignant melanoma. Cancer Res 1997;57:3660–3.
73. *Teng DH, Hu R, Lin H i sur*. MMAC1/PTEN mutations in primary tumor specimens and tumor cell lines. Cancer Res 1997;57:5221–5.
74. *Hoek K, Rimm DL, Williams KR i sur*. Expression profiling reveals novel pathways in the transformation of melanocytes to melanomas. Cancer Res 2004;64:5270–82.

SMJERNICE ZA HORMONSKO LIJEČENJE U ŽENA U PERIMENOPAUZI I POSTMENOPAUZI

Stajalište Izvršnog povjerenstva Međunarodnog društva za menopauzu

GUIDELINES FOR HORMONE TREATMENT OF WOMEN IN THE MENOPAUSAL TRANSITION AND BEYOND

Position Statement by the Executive Committee of the International Menopause Society

F. NAFTOLIN, H. P. G. SCHNEIDER I D. W. STURDEE za radnu skupinu Međunarodnog društva za menopauzu uz doprinos ostalih članova Izvršnog povjerenstva: M. BIRKHÄUSER, M. P. BRINCAT, M. GAMBACCIANI, A. R. GENAZZANI (ex officio), K. K. LIMPAPHAYOM, S. O'NEIL, S. PALACIOS, A. PINES, N. SISELES, D. TAN I H. G. BURGER (ex officio)

Liječ Vjesn 2005;127:94–96

Novija priopćenja u vezi s hormonskom terapijom u postmenopauzi i njezinim efektima na rizike od krvnožilnih bolesti i raka dojke te fiziologiju mozga zbunila su i zabrinula ne samo korisnice terapije i medije već i medicinske profesionalce. Reagirajući na objavu podataka iz istraživanja Women's Health Initiative (WHI) i Million Women Study (MWS),[1–4] dodatnu zabrinutost potencirale su svojim priopćenjima Američka agencija za hranu i lijekove (U.S. Food and Drug Administration, FDA) i Europska agencija za lijekove (European Medicines Agency, EMEA). Izvršno povjerenstvo Međunarodnog društva za menopauzu (International Menopause Society, IMS) razmatralo je navedena priopćenja predstavljena na IV. radionici IMS-a u prosincu 2003. g. Nakon analize svih trenutno dostupnih informacija iz opservacijskih studija, randomiziranih kontroliranih ispitivanja i pretkliničkih istraživanja Izvršno povjerenstvo IMS ističe:

• Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) odnosi se na primjenu hormona u žena sa simptomima nedostatka estrogena, kao što su one u opservacijskim studijama. Primjena hormona u žena bez simptoma, primjerice onih u nedavnim randomiziranim kontroliranim ispitivanjima, naziva se hormonskim liječenjem (HL),[5,6] a perimenopauzalno hormonsko liječenje (PHL) odnosi se općenito na primjenu hormona u žena u perimenopauzi.

• Studija WHI najnovije je od nekoliko randomiziranih kontroliranih ispitivanja čiji je cilj provjera kardioprotektivnog učinka HNL-a koji su pokazale opservacijske studije. Istraživanja Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) te Estrogen Replacement and Atherosclerosis Study (ERAS) rabe isti hormonski pripravak kao u studiji WHI. Zajednička karakteristika dizajna svih navedenih istraživanja jest početak hormonskog liječenja znatno nakon menopauze. Zato ovaj dokument razmatra vrijednost usporedbe zaključaka iz randomiziranih kontroliranih studija (HL) s onima koji su izvedeni iz opservacijskih (HNL) te procjenjuje rezultate Million Women Study[4] koja je pokazala povišenu pojavnost raka dojke u ispitanica koje su uzimale HNL. Predložene su i smjernice za kliničku praksu za žene u razdoblju nakon perimenopauzalne tranzicije.

• WHI je randomizirano kontrolirano ispitivanje učinaka HL-a u žena u dobi 50–79 godina. Samo je manji broj ispitanica bio u ranoj postmenopauzi. Potpuni rezultati ispitivanja nisu objavljeni i neće biti dostupni još neko vrijeme. Na kraju pete godine ispitivanja nezavisno je Povjerenstvo za praćenje sigurnosti liječenja zaustavilo granu ispitivanja u kojoj je davana kombinacija estrogena i gestagena zbog očiglednog povećanja rizika od raka dojke te nepovoljnoga globalnog (sveukupnog) indeksa. Uz povećani rizik od raka dojke, čimbenici koji određuju globalni indeks bili su: povećanje učestalosti tromboembolije, koronarne srčane bolesti, moždanog udara i plućne embolije. *Analiza (u petoj godini istraživanja) estrogensko-gestagenske grane studije WHI pokazala je neobjašnjivo prolazno smanjenje pojavnosti događaja (koji određuju globalni indeks) u placebnoj grupi, prije negoli povećanje njihova broja u skupini koja je dobivala estrogen i gestagen.*[1,7] U svakom slučaju, male razlike u apsolutnom broju događaja između skupina čine zaključivanje u vezi s mogućom vrijednosti HL-a vrlo nesigurnim i obezvređuju ili čine manje vrijednim zaključke koji su početno objavljeni i iz kojih je bilo izvedeno toliko kliničkih zaključaka.

• Granu ispitivanja sa samim estrogenima u žena nakon histerektomije zaustavio je u sedmoj godini američki Državni institut za zaštitu zdravlja (National Institute for Health, NIH), a ne prije spomenuto Povjerenstvo za praćenje sigurnosti liječenja u studiji. Odluka je donesena, kao i u estrogensko-gestagenskoj grani, zbog nedostatka dokaza o kardioprotektivnosti i većoj učestalosti moždanog udara. U suprotnosti s tom granom ispitivanja, žene koje su uzimale samo estrogene imale su 23 posto manju učestalost invazivnog raka dojke u usporedbi sa skupinom na placebu ($p<0,06$).[8]

• Razmotrena je i općenita primjenjivost rezultata iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja poput WHI, HERS i ERAS.[9,10] *U ispitivanju WHI istaknuto je kako je, na osnovi dizajna ispitivanja, udio žena sa simptomima bio ograničen na 10 posto od ukupnoga broja ispitanica.*[11] *Prosječna dob žena u ispitivanjima WHI, HERS i ERAS bila je 63, 67 odnosno 65 godina.*[1,8–10] *Rezultati dobiveni na takvim populacijama ne mogu i ne smiju biti generalizirani i nisu primjenjivi za žene u ranoj postmenopauzi.* Žene iz grane ispitivanja s kombinacijom estrogena i gestagena bile su srednje dobi 63,3 godine i prosječno dvanaest godina u postmenopauzi (trinaest godina nakon zadnje mjesečnice). Ispitanice koje su dobivale samo estrogen bile su iste prosječne dobi, no nepoznato je koliko je vremena proteklo nakon histerektomije (s ovariektomijom ili bez nje). One su na početku imale ponešto veću učestalost bolesti srca i predisponirajućih čimbenika, što možda odražava dulje razdoblje života sa smanjenom razinom estrogena. Samo mali broj (oko 10%) tih žena bio je u kritičnim prvim godinama nakon menopauze.[12]

• Istraživanje Million Women Study (MWS) britanska je opservacijska studija u kojoj su sudjelovale ispitanice koje su se dobrovoljno odazvale nacionalnom programu probira za rak

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Ivan Fistonić, Ginekološka ordinacija, Preradovićeva 10, 10000 Zagreb

dojke. Rezultati studije pokazali su kako svi tipovi HL-a uzrokuju povećanje rizika od raka dojke, *počevši od prve godine uzimanja.* Uz to, rizik nestaje 1–5 godina nakon prestanka uzimanja HL-a. Pojava znatnog povećanja rizika u prvoj godini liječenja snažno sugerira kako je povećanje broja karcinoma dojke proisteklo iz tzv. opservacijske pristranosti i nije uzrokovano hormonima.[4,7,13]

• U razmatranju očiglednih razlika između kardioprotektivnosti u opservacijskim ispitivanjima, koja su nadahnula provođenje nedavnih randomiziranih prospektivnih ispitivanja u kojima su utvrđeni »negativni« nalazi, Izvršni je odbor IMS-a uočio bitne razlike između istraživanih populacija u te dvije vrste studija. *U opservacijskim su studijama hormoni propisivani ženama u perimenopauzi, većina je imala simptome, a prosječna je dob u trenutku početka liječenja bila manja od 55 godina. Nasuprot tomu, u tri randomizirana kontrolirana ispitivanja HL je u 89% žena započeto u dobi višoj od 55 godina.*[8,11,12] Općenito, žene u opservacijskim studijama bile su uglavnom u perimenopauzalnoj tranziciji i tražile su pomoć zbog simptoma nedostatka estrogena, dok su u randomizirana kontrolirana ispitivanja regrutirane žene koje su većinom bile asimptomatske i u kasnijoj postmenopauzi, *što upućuje na narušen fiziološki status koji je mogao biti povezan s različitim ishodima. Ovo nesuglasje će možda razriješiti dvije nedavno objavljene randomizirane kontrolirane studije u kojima je istraživano djelovanje HNL-a na ublažavanje simptomatologije u skupini mlađih postmenopauzalnih ispitanica. Ni u HNL-u ni u placebnoj grupi nije došlo do povećanja broja kardiovaskularnih incidenata.*[14] To je u skladu s nalazima studije WHI da je pojava venske tromboembolije ovisna o dobi.[15]

• *Dob i zdravstveni status ispitanica uključenih u studiju WHI ne podupiru tvrdnju da je ona istraživala primarnu prevenciju kardiovaskularnih ishoda, ili da je ona istraživala HNL onako kako je to bilo u opservacijskim studijama.* WHI je, zapravo, randomizirano kontrolirano ispitivanje posebnoga kontinuirano-kombiniranog estrogensko-gestagenskog ili samo estrogenskog režima liječenja (a ne cikličkog, karakterističnog za perimenopauzu), u starijih žena od kojih su mnoge imale supkliničku vaskularnu ili kardiovaskularnu bolest u doba kada su ušle u istraživanje.[11,16] To je glavna razlika između opservacijskih studija koje su pokazale kardioprotektivni učinak HNL-a i randomiziranih kontroliranih ispitivanja u kojima kardioprotektivnost HL-a nije pokazana.

• Analiza grane ispitivanja WHI s kombinacijom estrogena i gestagena pokazala je kako je ona deseterostruko manje statističke snage za detekciju ranoga kardioprotektivnog učinka estrogena u odnosu na statističku snagu koja proizlazi iz dizajna opservacijskog istraživanja poznatog kao Nurses' Health Study.[12,17] Stoga nije ni vjerojatno da bi navedena grana studije WHI mogla imati dovoljno snage da otkrije statistički značajnu razliku između HT-a i placeba u žena koje su počele liječenje tijekom menopauzalne tranzicije.[12] Usprkos tomu, analiza ispitanica, koje su počele liječenje uz pomoć samih estrogena u dobi od 50 do 59 godina, sugerirala je drukčiji učinak s trima slučajevima koronarne bolesti *manje* i samo jednim dodatnim slučajem venske tromboembolije te 0,1 moždanim udarom na deset tisuća žena. Studija WHI također jasno pokazuje korelaciju između dobi i broja venskih tromboembolija.[15]

• Rezultati studije WHI ne mogu se primijeniti na populacije za čije istraživanje ta studija nije bila dizajnirana, odnosno uspoređivati s rezultatima opservacijskih istraživanja na perimenopauzalnoj populaciji žena koje zbog simptoma estrogenskog deficita uzimaju HNL. *Stoga u procjeni kardioprotektivnosti perimenopauzalnoga hormonskog liječenja (PHL) trenutno jedinu vrijednost imaju epidemiološka i opservacijska istraživanja. Njihovi su rezultati sukladni onima iz laboratorijskih animalnih modela, upućujući na kardioprotektivnost estrogena čija je primjena započeta u razdoblju perimenopauzalne tranzicije.*

Istraživanja WHI i MWS nisu razjasnila mogućnost da vremenski ograničeno perimenopauzalno hormonsko liječenje (PHL) uzrokuje povećanje rizika od raka dojke.[1–3,8]

Zaključno, randomizirana kontrolirana ispitivanja s HL-om do danas nisu pokazala je li vremenski ograničena primjena estrogena ili kombinacije estrogena i gestagena započeta tijekom prirodne perimenopauzalne tranzicije ili inducirane postmenopauze (većinom riječ je o HNL-u) učinkovita u primarnoj prevenciji kardiovaskularne bolesti ili drugih dugoročnih posljedica nedostatka spolnih steroida.

Imajući na umu navedene činjenice, Povjerenstvo predlaže smjernice za konzultacije sa ženama u klimakteriju.

I. Danas dostupni rezultati randomiziranih kontroliranih ispitivanja s hormonskim liječenjem (HL) nemaju statističku snagu za procjenu ishoda hormonskog liječenja započetog tijekom perimenopauzalne tranzicije (PHL). *U nedostatku novih, relevantne informacije o HNL-u započetom u vrijeme perimenopauze (pozitivni rezultati iz estrogenske grane studije WHI u mlađoj skupini žena), Izvršno povjerenstvo preporučuje nastavak trenutno prihvaćene prakse u svijetu: koristiti se kombinacijama estrogena i gestagena (ili samih estrogena u žena koje su histerektomirane) za ublažavanje menopauzalnih i urogenitalnih tegoba, izbjegavanje propadanja kostiju i koštanih prijeloma te atrofije vezivnog tkiva i epitela.* Mogući povoljni klinički učinci u prevenciji kardiovaskularne bolesti i zaštita živčanog sustava čine se vjerojatnim, ali ih treba još potvrditi.

II. *Ne postoje novi razlozi koji nalažu ograničenje trajanja liječenja kao ni prekid HNL-a u žena koje su započele s liječenjem tijekom perimenopauze i koje su, zahvaljujući hormonima, bile bez simptoma.* S obzirom na ubrzanu stopu pojavnosti kardiovaskularnih incidenata nakon prerane menopauze i nestanka kardioprotektivnosti nakon prekida perimenopauzalnog hormonskog liječenja (PHL), odluka o prekidu terapije može biti štetna.[17–19] Protuslovlje podataka iz studije WHI o učestalosti raka dojke ne pojašnjavaju ovo područje.

III. *Tijekom svake konzultacije moraju se raspraviti saznanja o rizicima i povoljnim učincima HNL-a tako da zainteresirana osoba može donijeti primjerenu, informiranu, individualnu odluku o nastavku ili prekidu liječenja.* Takva bi odluka morala biti dio godišnje procjene odnosa koristi i rizika HNL-a koju treba raspraviti sa svakom pacijenticom u kontekstu redovitih protokola za probir.

IV. *Rizik od komplikacija perimenopauzalnog hormonskog liječenja (PHL) i dalje je važno kliničko pitanje. Nema općenito primjenjivih smjernica, osim onih koje pokazuju da je kombinirano estrogensko-gestagensko i samo estrogensko perimenopauzalno hormonsko liječenje (PHL) povezano s malim apsolutnim povećanjem broja slučajeva duboke venske tromboze, s posljedičnim moždanim udarom i plućnom embolijom. Ispitivanje WHI nastavlja trend suprotnih učinaka na rak dojke (malo apsolutno povećanje u grani s kombinacijom estrogena i gestagena te smanjen rizik u grani sa samim estrogenima) i smanjenje rizika od kolorektalnog raka, prijeloma kostiju, uključujući prijelome kuka.*[1,3,8] Ta pitanja ostaju temom razgovora između pacijenta i liječnika. Nijedan od tih općenitih zaključaka ne smije unaprijed isključiti redovite preglede odgovarajućih organskih sustava, neovisno o odluci hoće li se perimenopauzalno hormonsko liječenje (PHL) započeti ili nastaviti. *Rak, metaboličke bolesti, krvožilne bolesti i moždana distrofija nisu samo briga žena koje rabe perimenopauzalno hormonsko liječenje (PHL), nego su univerzalna briga svih žena nakon razdoblja reprodukcije.*

V. Uporaba hormona/hormonskih nadomjestaka, kao dijela skrbi za populaciju koja stari, bit će od povećane važnosti za oba spola.

Načela za produljenje trajanja i kvalitetu života:

(a) *Prevencija umjesto liječenja osnovno je načelo.* Uporaba hormona/hormonskih nadomjestaka treba biti dio opće strategije koja uključuje prilagodbe načina života i druge preven-

tivne mjere, poglavito prekid pušenja i prekomjerna uzimanja alkohola.[20]

(b) *Nema dokaza da HL ima povoljan učinak na srčanu bolesti ili demenciju, ali početak primjene HNL-a tijekom perimenopauze, izgleda, pruža zaštitu od komplikacija klimakterija kao što su prijelomi, srčana bolest i bolest mozga.*[21–23] Budući da ni u jednom randomizirano kontroliranom ispitivanju nisu primjereno obuhvaćene žene koje s liječenjem započinju tijekom menopauzalne promjene, prethodni je zaključak utemeljen na opservacijskim i pretkliničkim istraživanjima.[24] Zaključci studije WHI vezani uz demenciju ne smatraju se vrijednima s obzirom na kasni početak hormonskog liječenja, nedostatak promjena u minimalnoj kognitivnoj disfunkciji i mogućnost da se u žena iz skupine sklone tromboemboliji pojavila vaskularna demencija prije negoli Alzheimerova bolesti.[15,25]

(c) *Za svaki sustav koji je potrebno zaštititi/liječiti potrebno je odrediti odgovarajuće i učinkovite doze. Dozu HNL-a treba individualizirati.* Starije žene u perimenopauzi i žene u postmenopauzi općenito zahtijevaju niže doze nego mlađe žene.

(d) *Pitanje puta primjene HNL-a ostaje i dalje otvorenim.* Izbjegavanje učinka prvog prolaza oralnog liječenja može biti prednost poglavito u žena s povećanim čimbenicima rizika od venske tromboze. Potrebno je više podataka iz dugotrajnih istraživanja kliničkih ishoda pri neoralnim putovima primjene.

(e) Različiti tipovi i vrste HNL-a nemaju nužno iste tkivne i metaboličke učinke i ne smiju se svrstavati u zajedničku skupinu s istim učinkom. Idealno, kvalitetne podatke trebalo bi prikupiti za svaki hormonski pripravak, ali kako to nije moguće, nedostatak takve informacije ne znači da rezultati istraživanja nekih pripravaka trebaju biti automatski preneseni na druge.

(f) *Progesteron/gestageni nužni su samo za zaštitu endometrija.* Taj povoljni efekt treba biti u ravnoteži s drugim tkivnim i metaboličkim učincima. Sustavi koji izravno oslobađaju aktivnu tvar u genitalne organe mogu imati neke prednosti. Potrebno je dalje istraživati uloge progesterona/gestagena i različitih putova njihove primjene.

(g) Kombinacija hormona s ostalim načinima liječenja može biti korisna.

(h) *Dokazi izvedeni iz rezultata populacijskih studija ne mogu se izravno primijeniti na svaku korisnicu HT-a.* Ipak, takvi se dokazi mogu iskoristiti kao opće smjernice u kliničkom donošenju odluke, pri čemu naglasak treba biti na apsolutnom, a ne relativnom riziku.

Istraživanja (opservacijska i randomizirana) treba podupirati u svrhu poboljšanja kliničke prakse. *Čak i u najvećim randomiziranim kontroliranim ispitivanjima kvaliteta dizajna istraživanja je ključni čimbenik u prosudbi primjenjivosti rezultata.*[13] Zato Izvršno povjerenstvo IMS-a predlaže da se što prije omogući neovisni uvid u bazu podataka iz estrogensko-gestagenske grane WHI i MWS.

IMS posebno podupire proširenje istraživanja hormonskih učinaka na krvožilni, mišićno-koštani i živčani sustav, kao i na ulogu hormona i tvari nalik hormonima u karcinogenezi i njezinoj prevenciji. Suočavamo se s rastućim brojem žena i muškaraca u postreprodukcijskoj dobi. *Uz promjene u načinu života i prehrani, HNL je i dalje glavno oruđe u prevenciji bolesti i održanju kvalitete života.* Stoga ono mora biti predmetom stalnoga znanstvenog interesa.

13. veljače 2004, revizija 15. listopada 2004.

Izvorni pozicijski članak IMS-a objavljen u časopisu *Climacteric* 2004;7:8–11. Revidirani pozicijski članak objavljen je u časopisu *Climacteric* 2004;7:333–7.

Preveo i obradio: *I. Fistonić*
tajnik Hrvatskoga društva za menopauzu HLZ-a

LITERATURA

1. *Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL i sur.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. J Am Med Assoc 2002;288:321–33.
2. *Manson JE, Hsia J, Johnson KC i sur.* Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 2003;349:523–34.
3. *Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD i sur.* Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Women's Health Initiative Randomized Trial. J Am Med Assoc 2003;289:3243–53.
4. *Million Women Study Collaborators.* Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003;362:419–27.
5. *Sturdee DW, MacLennan A.* HT or HRT, that is the question? Climacteric 2003;6:1.
6. *Gambacciani M, Genazzani AR.* The missing R. Gynecol Endocrinol 2003;17:91–4.
7. *Kuhl H.* Is the elevated breast cancer risk observed in the WHI study an artifact? Climacteric 2004;7:319–22.
8. *The Women's Health Initiative Steering Committee.* Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. J Am Med Assoc 2004;291:1701–12.
9. *Hulley S, Grady D, Bush T i sur.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary disease in postmenopausal women. J Am Med Assoc 1998;280:605–13.
10. *Herrington DM, Reboussin DR, Brosnihan KB i sur.* Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. N Engl J Med 2000;343:522–9.
11. *Hays J, Ockene JK, Brunner RL i sur.* Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. N Engl J Med 2003;348:1839–54.
12. *Naftolin F, Taylor HS, Karas R.* Early initiation of hormone therapy and clinical cardioprotection: the Women's Health Initiative (WHI) could not have detected cardioprotective effects of starting hormone therapy during the menopausal transition. Fertil Steril 2004;81:1498–501.
13. *Shapiro S.* Effects of HRT on the risks of breast cancer and cardiovascular disease: the validity of the epidemiological evidence. U: Schneider HPG, Naftolin F, ur. Climacteric Medicine – Where Do We Go? Proceedings of the 4th Workshop of the International Menopause Society. London, New York: Parthenon Publishing, 2004:166–74.
14. *Lobo RA.* Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy, early postmenopausal women: results from two large clinical trials. Arch Intern Med 2004;64:482–4.
15. *Cushman M, Kuller LH, Prentice R i sur.* Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. J Am Med Assoc 2004;292:1573–80.
16. *Karas RH, Clarkson TB.* Considerations in interpreting the cardiovascular effects of hormone replacement therapy observed in the WHI: timing is everything. Menopausal Med 2003;10:8–12.
17. *Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ.* A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. Ann Intern Med 2000;133:933–41.
18. *Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA i sur.* Postmenopausal hormone treatment and mortality. N Engl J Med 1997;336:1769–75.
19. *Joakimsen O, Bønaa KH, Stensland-Bugge E, Jacobsen BK.* Population-based study of age at menopause and ultrasound assessed carotid atherosclerosis. J Clin Epidemiol 2000;53:525–30.
20. *Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE i sur.* Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. N Engl J Med 2000;343:530–7.
21. *Mack WJ, Hameed AB, Xiang M i sur.* Does elevated body mass modify the influence of postmenopausal estrogen replacement on atherosclerosis progression: results from the estrogen in the prevention of atherosclerosis trial. Atherosclerosis 2003;168:91–8.
22. *Tang MX, Jacobs D, Stern Y i sur.* Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. Lancet 1996;348:429–32.
23. *Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL i sur.* Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. J Am Med Assoc 2002;88:2123–9.
24. *Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB i sur.* Inhibition of coronary atherosclerosis by 17β-estradiol in ovariectomized monkeys: lack of an effect of added progesterone. Arteriosclerosis 1990;10:1051–7.
25. *Shumakers SA, Legault C, Kuller i sur.* Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. J Am Med Assoc 2004;291:2947–58.

SISTEMATSKA PREVENTIVNA DERATIZACIJA: POVEZANOST MODELA FINANCIRANJA I VISINE OBUHVATA

SYSTEMATIC PREVENTIVE RODENTS CONTROL: CORRELATION BETWEEN MODE OF FINANCE AND LEVEL OF COVERAGE

MIROSLAV VENUS*

Deskriptori: Deratizacija – ekonomija, metode

Sažetak. Svrha rada bila je utvrditi povezanost između načina financiranja sistematske preventivne deratizacije i visine obuhvata, provedbom metode stručnog nadzora na području Virovitičko-podravske županije. Dobiveni rezultati pokazuju osjetnu raznolikost u visini obuhvata između jedinica lokalne samouprave. U pojedinim slučajevima tretmanom je obuhvaćeno svega 18% domaćinstava, dok je u drugima obuhvat maksimalan te doseže 100%. Možemo zaključiti da vodeći ljudi pojedinih jedinica lokalne samouprave ne prepoznaju važnost sistematske preventivne deratizacije kao važne javnozdravstvene mjere. Dobar dio tretmana provedenih uz stručni nadzor rezultira niskim obuhvatom zbog modela financiranja. Financiranje sistematske preventivne deratizacije nužno je potpuno osigurati iz proračunskih sredstava jedinica lokalne samouprave, čime se postiže zadovoljavajući obuhvat te učinkovitost provedene preventivne mjere.

Descriptors: Rodent control – economics, methods

Summary. The aim of this article was to define correlation between the mode of financing systematic prventive rodents control and the level of coverage, by method of professional supervision in the area of Virovitica-Podravina county. Obtained results show significant diversity in the level of coverage between local self management units. In some cases, only 18% of households were covered by treatment, while in some other, where coverage was maximal, it reached 100%. We can conclude that community leaders of some local self management units do not recognize the importance of systematic preventive rodents control as a major public health measure. A portion of treatments executed under professional supervision results with low coverage because of mode of finance. Systematic preventive rodents control must be financed completely from budget resources of local self management units, which results in satisfying coverage and efficacious prevetive measure.

Liječ Vjesn 2005;127:97–100

Virovitičko podravska županija sastoji se od šesnaest jedinica lokalne samouprave, i to od tri grada: Virovitice, Slatine, i Orahovice, te trinaest općina: Pitomače, Špišić Bukovice, Lukača, Gradine, Suhopolje, Voćina, Sopja, Čađavice, Nove Bukovice, Mikleuša, Čačinaca, Zdenaca i Crnca (slika 1). Prema Zakonu o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti, provođenje sistematske preventivne deratizacije u njihovoj je nadležnosti.[1,2] Prva organizirana deratizacija kod nas provedena je u Zagrebu 1946. godine te je od tada uobičajeno da se organizirane akcije deratizacije nazivaju sistematskim (sustavnim) deratizacijama.[2] Sistematska prevetivna deratizacija smatra se vrlo važnom preventivnom, općezdravstvenom mjerom u sprečavanju nastanka brojnih zaraznih bolesti čiji su vektori (biološki ili mehanički) štetni glodavci.[3,4] Za uspješnu deratizaciju važan je izbor rodenticida, formulacija i pravilna uporaba.[5] Stručni nadzor nad provedbom u nadležnosti je županijskih zavoda za javno zdravstvo te Zavoda za javno zdravstvo grada Zagreba, a prema Pravilniku o uvjetima kojima moraju udovoljavati pravne i fizičke osobe koje obavljaju dezinfekciju, dezinsekciju i deratizaciju kao mjeru za sprečavanje i suzbijanje zaraznih bolesti pučanstva.[6] Međusobni odnos između pojedinih jedinica lokalne samouprave kao naručitelja posla i Zavoda za javno zdravstvo kao provoditelja stručnog nadzora regulira se i Ugovorom o provođenju stručnog nadzora koji se zaključuje za svaku kalendarsku godinu, a kojim su obuhvaćena oba tretmana (proljetni i jesenski).

U okviru stručnog nadzora kontrolira se oglašavanje svake pojedine akcije putem lokalnih radiopostaja i/ili oglašavanjem putem plakata, pridržavanje zadanih provedbenih rokova prema Planu i programu provođenja mjera DDD-a način postavljanja i količina zatrovanih meka te visina obuhvata.[7] Pod obuhvatom se razumijeva broj tretiranih domaćinstava u odnosu na ukupan broj, za svaku jedinicu lokalne samouprave, uključivo i napuštene ili razrušene objekte te tretman javnih površina poput parkova, obala vodotokova, područja škola i sl. Jedan od bitnih momenata u procjeni obuhvata je i provedba tretmana deponija smeća te kanalizacijskog sustava ondje gdje postoji.

Model financiranja sistematske preventive deratizacije često se razlikuje od jedne do druge jedinice lokalne samouprave.

Cilj rada bio je utvrditi povezanost između modela financiranja pojedinih tretmana i visine obuhvata te utvrditi važnost provedbe stručnog nadzora.

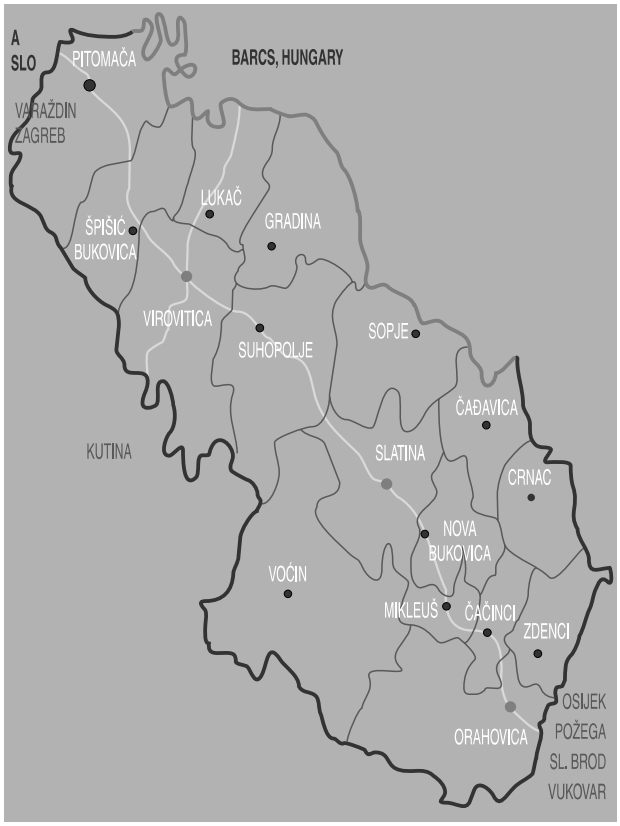
Materijal i metode

Stručni nadzor nad sistematskom preventivnom deratizacijom provođen je tijekom sedam godina, i to od 1996. do 2002. godine, na području jedinica lokalne samouprave Virovitičko-podravske županije. Sistematsku preventivnu deratizaciju u navedenom periodu obavljale su pravne osobe ovlaštene za provođenje tretmana.

* **Zavod za javno zdravstvo »Sveti Rok« Virovitičko-podravske županije** (Miroslav Venus, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Venus, Djelatnost za epidemiologiju i DDD, Zavod za javno zdravstvo »Sveti Rok« Virovitičko-podravske županije, Ljudevita Gaja 21, 33 000 Virovitica

Primljeno 23. rujna 2003., prihvaćeno 13. svibnja 2004.



Slika 1. *Virovitičko-podravska županija s označenim jedinicama lokalne samouprave*

Figure 1. *Virovitica-Podravina county with marked local self management units*

ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO
»SVETI ROK«
VIROVITIČKO-PODRAVSKE ŽUPANIJE
Djelatnost za epidemiologiju i DDD
Virovitica, Lj. Gaja 21
tel. + 385 33 727031, fax. + 385 33 727032
www.zzjzvpz.hr

ANKETNI LISTIĆ

Sastavljen zbog provedbe stručnog nadzora nad sistematskom preventivnom deratizacijom za Općinu/Grad:

_____

- IZVOĐAČ: _____
- vrsta meke: rasuta / kruta (parafinizirana)
- aktivna tvar u meki: _____
- provedba oglašena (lokalna radiopostaja, plakatiranje…): DA – NE
- meke postavljene od strane izvođača: DA – NE
- lokacija postavljanja meka ispravno odabrana: DA – NE
- količina utrošenih meka odgovarajuća: DA – NE
- uzet uzorak meke za laboratorijsku analizu: DA – NE

Datum: _____ 200__ .

Potpis izvođača: Potpis djelatnika ZZJZ-a:

_____ _____

M. P.

Slika 2. *Anketni listić za provedbu stručnog nadzora sistematske preventivne deratizacije*

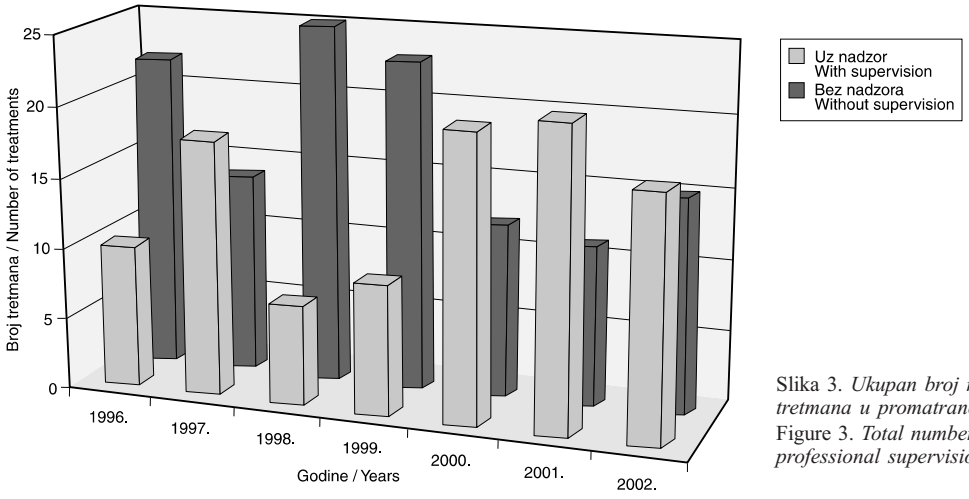
Figure 2. *Questionnaire for implementation of professional supervision of systematic preventive rodents control*

Od jedinica lokalne samouprave dobivali smo podatke o modelu financiranja svakoga pojedinog tretmana za koji su se odlučili. Radilo se ili o potpunom financiranju tretmana ili o djelomičnom financiranju s različitim udjelom lokalnog stanovništva.

Stručni nadzor provodio se višekratnim nenajavljenim izlascima na teren, kada se popunjavao anketni listić prema zatečenom stanju. Listić je sadržavao podatke o vrsti upotrijebljene meke, podatke o oglašavanju akcije, podatke o načinu postavljanja zatrovanih mamaka te informaciju o eventualno uzetom uzorku meke za kemijsku analizu (slika 2).

Radi postizanja što veće objektivnosti prilikom provedbe stručnog nadzora, iako to prema Zakonu o otrovima ulazi u nadležnost Sanitarne inspekcije,[8,9] u približno polovice slučajeva uzet je uzorak zatrovane meke metodom slučajnog odabira, koji je kemijski analiziran u Zavodu za zaštitu bilja u poljoprivredi i šumarstvu u Zagrebu. Analizirao se sastav i kvaliteta meke, kao i količina aktivne tvari u odnosu na deklaraciju meke i Pravilnik o uvjetima i načinu stavljanja u promet sredstava za zaštitu bilja.[10]

Tijekom sedam godina ukupno je izvršen stručni nadzor nad 102 tretmana, uz uzetih 46 uzoraka zatrovanih meka za kemijsku analizu.[11]



Slika 3. *Ukupan broj nadziranih i nenadziranih tretmana u promatranome razdoblju*

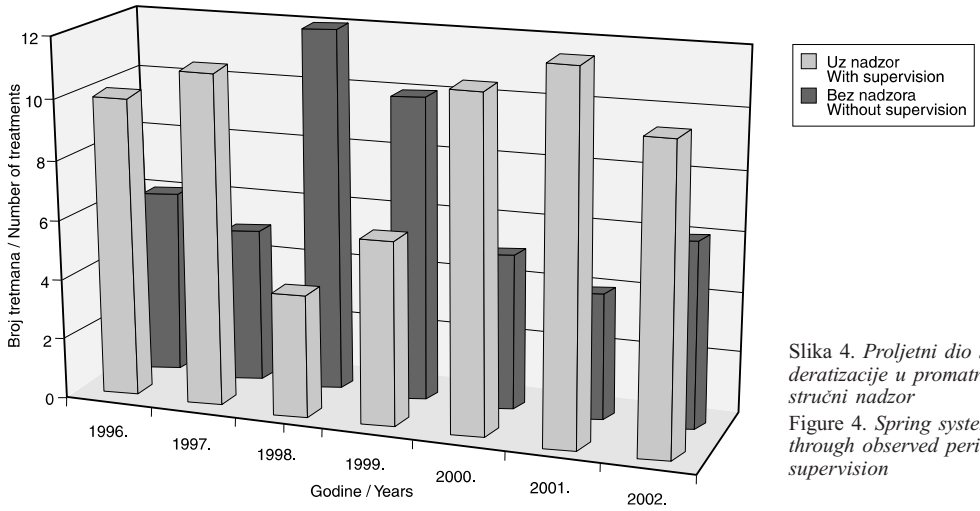
Figure 3. *Total number of treatments with and without professional supervision through observed period*

Uspješnost svakoga pojedinog tretmana procjenjivala se na osnovi prikupljenih podataka anketiranjem, izračunom visine obuhvata te nalazom kemijske analize meke.[2,3,7]

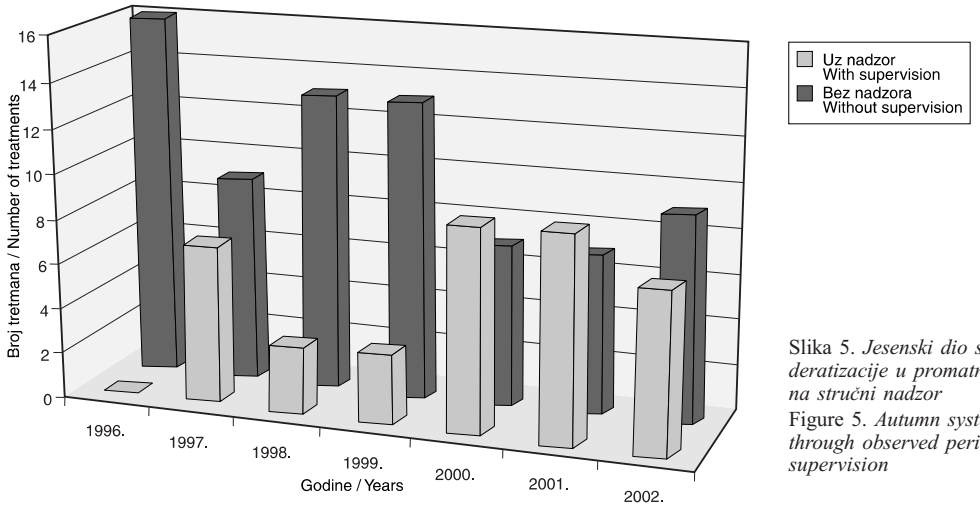
Rezultati

Od ukupno moguća 224 tretmana (112 proljetnih i 112 jesenskih) za sve jedinice lokalne samouprave, njih 102 (46%) provedena su uz stručni nadzor, dok 122 tretmana (54%) u promatranome razdoblju nisu nadzirana (slika 3). Od ukupnog broja nenadziranih tretmana, prema našim podacima, 53 tretmana su provedena bez stručnog nadzora (24%), dok 69 tretmana uopće nije provedeno (30%). Proljetni dio sistematske preventive deratizacije u promatranome razdoblju proveden je 64 puta (57%) uz stručni nadzor (slika 4), a jesenski svega 38 puta (34%) (slika 5). S druge strane, broj nenadziranih tretmana se s 48 u proljetnom dijelu (43%) penje na 74 (66%) u jesenskom (tablica 1). Između pojedinih jedinica lokalne samouprave, gdje je stručni nadzor proveden, uočava se prilična raznolikost u visini obuhvata. U pojedinim slučajevima obuhvat je bio više nego slab te je tako tretmanom obuhvaćeno svega npr. 18% domaćinstava, dok je u određenom broju slučajeva obuhvat izrazito visok, maksimalan te doseže 100% (tablica 2).

Od ukupno uzetih 46 uzoraka zatrovanih meka za kemijsku analizu, svega 3 uzorka (7%) proglašena su neadekvatnim s obzirom na deklaraciju i Pravilnik o uvjetima i načinu stavljanja u promet sredstava za zašttu bilja, jer je u sva tri uzorka kemijskom analizom ustanovljena manja koncentracija aktivne tvari od propisane.



Slika 4. *Proljetni dio sistematske preventivne deratizacije u promatranome razdoblju u odnosu na stručni nadzor*
Figure 4. *Spring systematic preventive rodents control through observed period in relation to professional supervision*



Slika 5. *Jesenski dio sistematske preventivne deratizacije u promatranome razdoblju u odnosu na stručni nadzor*
Figure 5. *Autumn systematic preventive rodents control through observed period in relation to professional supervision*

Tablica 1. *Broj proljetnih (P) i jesenskih (J) tretmana uz stručni nadzor i bez njega za svaku godinu posebno*
Table 1. *Number of spring (P) and autumn (J) treatments with and without professional supervision for each year*

	1996.		1997.		1998.		1999.		2000.		2001.		2002.	
	P	J	P	J	P	J	P	J	P	J	P	J	P	J
Uz nadzor With supervision	10	0	11	7	4	3	6	3	11	9	12	9	10	7
Bez nadzora Without supervision	6	16	5	9	12	13	10	13	5	7	4	7	6	9

Tablica 2. *Obuhvat proljetnog (P) i jesenskog (J) tretmana za svaku jedinicu lokalne samouprave u promatranom razdoblju*
Table 2. *Coverage of spring (P) and autumn (J) treatment for each local self management unit through observed period*

	1996.		1997.		1998.		1999.		2000.		2001.		2002.	
	P	J	P	J	P	J	P	J	P	J	P	J	P	J
Virovitica	72%	Da/Yes	94%	93%	96%	99%	100%	Ne/No	99%	97%	100%	100%	100%	100%
Slatina	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	99%	99%	96%	97%	92%	95%	98%	95%
Orahovica	33%	Da/Yes	Da/Yes	Ne/No	99%	Ne/No	81%	Ne/No	89%	83%	91%	92%	Da/Yes	Da/Yes
Pitomača	Ne/No	Ne/No	Ne/No	Ne/No	Da/Yes	Ne/No	Ne/No	Ne/No	Ne/No	Ne/No	100%	100%	100%	100%
Špišić Bukovica	26%	Ne/No	24%	40%	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	Ne/No	Ne/No	Ne/No	Ne/No	Ne/No	Ne/No
Lukač	18%	Da/Yes	33%	34%	Da/Yes	Da/Yes	Ne/No	Ne/No	100%	Ne/No	100%	100%	100%	100%
Gradina	25%	Ne/No	47%	21%	Ne/No	Ne/No	Ne/No	Ne/No	Ne/No	Ne/No	100%	100%	100%	100%
Suhopolje	27%	Ne/No	75%	36%	Ne/No	Ne/No	Da/Yes	Da/Yes	100%	Ne/No	95%	Ne/No	95%	Ne/No
Voćin	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	Ne/No	Ne/No	99%	100%	98%	98%	95%	95%	96%	Da/Yes
Sopje	50%	Da/Yes	62%	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	60%	Da/Yes	59%	Ne/No	94%	Ne/No	Ne/No	Ne/No
Čađavica	Da/Yes	Da/Yes	100%	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	Ne/No	98%	96%	96%	Ne/No	Ne/No	Ne/No
Nova Bukovica	Da/Yes	Da/Yes	50%	51%	46%	43%	Da/Yes	Da/Yes	61%	58%	Ne/No	Ne/No	95%	Ne/No
Mikleuš	Da/Yes	Da/Yes	100%	100%	100%	80%	100%	99%	97%	99%	99%	98%	99%	99%
Čačinci	26%	Ne/No	Da/Yes	Ne/No	Da/Yes	Da/Yes	Ne/No	Ne/No	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Zdenci	98%	Ne/No	95%	Ne/No	Ne/No	Da/Yes	Da/Yes	Ne/No	Ne/No	93%	Ne/No	Ne/No	Ne/No	Ne/No
Crnac	46%	Ne/No	96%	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	Ne/No	Ne/No	Ne/No	Ne/No	Ne/No	Ne/No

Legenda/Legend:
% – Broj tretiranih domaćinstava u odnosu na ukupan broj domaćinstava/Number of treated households in correlation with total number of households
Da/Yes – Tretman proveden, ali bez stručnog nadzora/Executed treatment without professional supervision
Ne/No – Tretman nije proveden/Treatment not executed

Rasprava

Prikazani rezultati pokazuju da većina jedinica lokalne samouprave, u promatranome razdoblju, uglavnom ne provodi sistematsku preventivnu deratizaciju uz stručni nadzor. Pojedine jedinice lokalne samouprave, ako deratizaciju i provode, uglavnom provode proljetni tretman, dok jesenski izostavljaju, pravdajući svoj postupak financijskim razlozima.

Ako je tretman vršen uz stručni nadzor, visina obuhvata ovisila je o modelu financiranja. U pojedinim jedinicama lokalne samouprave sistematska preventivna deratizacija nije se uopće, ili se samo djelomično financirala iz sredstava proračuna.[11] U tim slučajevima vlasnici domaćinstava djelomično ili u cijelosti plaćali su tretman vlastitog objekta, dok je tretman javnih površina bio financiran iz proračuna jedinica lokalne samouprave. Tada je obuhvat bio nizak.

U slučajevima kada je cijeli tretman bio financiran iz sredstava proračuna obuhvat je bio zadovoljavajući, tj. visok.

Ohrabruje spoznaja o sve ozbiljnijem shvaćanju potrebe financiranja tretmana iz sredstava proračuna te provedbe sistematske preventivne deratizacije uz stručni nadzor, kod sve većeg broja jedinica lokalne samouprave, u posljednje dvije-tri godine. Vodeći ljudi pojedinih jedinica lokalne samouprave ne prepoznaju važnost sistematske preventivne deratizacije, što bi se trebalo pokušati ispraviti edukacijom. Financiranje sistematske preventivne deratizacije nužno je osigurati iz proračunskih sredstava zbog visine obuhvata te učinkovitosti provedenog tretmana. Stručni nadzor, u nadležnosti županijskih zavoda za javno zdravstvo, mora postati obavezni sastavni dio svakog tretmana. Problemi u svezi s provedbom stručnog nadzora nestat će onog trena kada se riješi pitanje njegova financiranja.

LITERATURA

1. Zakon o zaštiti pučanstva od zaraznih boleati. Narodne novine 1992;60: 1338–49.
2. *Krajcar D*. Dezinfekcija, dezinsekcija, deratizacija. Zavod za javno zdravstvo grada Zagreba 2001:200.
3. *Asaj A*. Deratizacija u praksi. Medicinska naklada Zagreb 1999:2–32.
4. Zakon o zdravstvenoj zaštiti životinja i veterinarskoj djelatnosti. Narodne novine 1991;52:1428–51.
5. *Milinković Lj*. Suzbijanje glodavaca. Seminar ZUPP 2001. Poreč, Zbornik radova seminara, Korunić d.o.o. Zagreb, 215–21.
6. Pravilnik o uvjetima kojima moraju udovoljavati pravne i fizičke osobe koje obavljaju dezinfekciju, dezinsekciju i deratizaciju kao mjeru za sprečavanje i suzbijanje zaraznih bolesti pučanstva. Narodne novine 1998;38: 810–3.
7. Pravilnik o načinu obavljanja obvezatne dezinfekcije, dezinsekcije i deratizacije. Narodne novine 1998;38:813–4.
8. Zakon o otrovima. Narodne novine 1999;27:826–34.
9. Zakon o sanitarnoj inspekciji. Narodne novine 1999;27:820–5.
10. Pravilnik o uvjetima o načinu stavljanja u promet sredstava za zaštitu bilja. Narodne novine 1998;75:1710–5.
11. Zavod za javno zdravstvo »Sveti Rok« Virovitica, Djelatnost za epidemiologiju i DDD, 1996–2002.

OSVRT NA SUZBIJANJE KOŠTANO-ZGLOBNE TUBERKULOZE U HRVATSKOJ

REFLECTION ON COMBATING OSTEOARTICULAR TUBERCULOSIS IN CROATIA

THEODOR DÜRRIGL*

Deskriptori: Koštanozglobna tuberkuloza – povijest, prevencija, liječenje; Hrvatska

Sažetak. U povodu 125. obljetnice rođenja Božidara Špišića, utemeljitelja ortopedije i medicinske rehabilitacije u Hrvatskoj, autor se osvrće na jedan segment Špišićeva djelovanja u našoj sredini, tj. na organizaciju ortopedske djelatnosti u borbi protiv koštano-zglobne tuberkuloze (OAT) koja je u nas, uz plućnu tuberkulozu, harala kao jedno od nacionalnih zala. U suzbijanju OAT razabiru se tri etape: sporadično liječenje bolesnika na kirurškim odjelima (do 1915.); razdoblje razvoja ortopedije u nas koja s osnivanjem specijalističkih bolničkih odjela i ambulanata preuzima potpunu skrb za bolesnike s OAT te osnivanje prve specijalizirane bolnice za OAT (doba Špišićeva djelovanja, 1915.–1945.); suvremeno razdoblje organizirane borbe protiv OAT na državnoj razini, uvođenja antituberkulotika, sustavne rane detekcije oboljelih i primjene BCG-vakcine (od 1946. dalje). Tada su konačno ostvareni ciljevi postavljeni davne 1919. godine i OAT je koncem 1950-ih znatno obuzdana. Treba ipak zadržati na umu da ispod ugašenog požara žeravica još tinja i da OAT nije definitivno iskorijenjena.

Descriptors: Tuberculosis, osteoarticular – history, prevention and control, therapy; Croatia

Summary. On the 125th anniversary of the birth of Božidar Špišić (1879–1957), the founder of orthopaedics and rehabilitation medicine in Croatia, the author reflects on one segment of Špišić's work, namely on organising the orthopaedic branch in combating osteoarticular tuberculosis (OAT). This disease, together with pulmonary TB, was almost a national scourge in these parts. Efforts in combating OAT in Croatia can be divided into three phases: sporadic treatment of patients in surgical wards or departments (till 1915); development of orthopaedic surgery which entails founding specialised hospital wards and outpatient units which take over full care of OAT patients, as well as the foundation of the first specialised hospital for treatment of OAT (the era of Špišić's activity, 1915–1945); modern era of organised fight against OAT on state level, the introduction of antituberculotics, systematic early detection of the disease, application of BCG vaccination (from 1946 on). Only then was it possible to fulfil goals set out as early as 1919, so OAT was put under control in the 1950s. It must however be borne in mind that under the extinguished fire live coals still smoulder, because OAT has not yet been completely eradicated.

Liječ Vjesn 2005;127:101–103

O 125. obljetnici rođenja Božidara Špišića (6. 9. 1879.–31. 8. 1957.)

Svijest o potrebi sustavnog suzbijanja tuberkuloze sazrela je u nas koncem 19. stoljeća. Godine 1890., samo osam godina nakon Kochova otkrića uzročnika bolesti, Visoka je kraljevska zemaljska vlada Hrvatske uputila A. Lobmayera u Berlin kako bi upoznao tadašnje mogućnosti liječenja tuberkuloze, pa na internom odjelu Bolnice milosrdnih sestara (kojemu je na čelu bio I. Kosirnik) počinje primjena Kochove limfe »Kochin«.[1] »Liječnički vjesnik« je 1916. g. objavio *Principe borbe protiv tuberkuloze* austrijskoga Vrhovnog zdravstvenog vijeća,[2] potom više članaka o plućnoj tuberkulozi te polemiku što su je vodili M. Dežman koji je zagovarao osnivanje ustanova za liječenje bolesnika[3] i A. Štampar koji je, naprotiv, tražio osnivanje »stanica za tuberkulozu« diljem zemlje, jer tu bolest valja suzbijati »od podnožja«, a ne tek »od vrha«.[4]

Kako je tuberkuloza, osobito plućna, sve više poprimala značenje nacionalnoga zla, Zbor liječnika Kraljevine Hrvatske i Slavonije i Povjerenstvo za suzbijanje tuberkuloze organizirali su »Anketu o tuberkulozi« u obliku velikoga tematskoga stručnog sastanka, a koji je održan 19. i 20. prosinca 1919. g. u Zagrebu. Ondje je tuberkuloza prvi put sustavno prikazana i obrađena s brojnih aspekata, od kliničkih oblika do socijalnog značenja i mogućnosti suzbijanja. Velik broj istaknutih hrvatskih stručnjaka izložio je tu svoja iskustva i stajališta. Svi su referati objavljeni u »Liječničkom vjesniku«. Tako se ovdje, prvi put u nas, nalaze i podatci o ekstrapulmonalnoj tuberkulozi koju su tada nazivali »vanjskom« ili »kirurškom« tuberkulozom. O njoj je iscrpno izvijestio Miroslav Čačković, pa u njegovu članku nalazimo prikaz tuberkuloze kostiju i zglobova, žlijezda, crijeva, potrbušnice i urogenitalnih organa – prvi put na temelju vlastita zapažanja i iskustva u razdoblju od 1909. do 1918. godine: od ukupno 23.537 kirurških bolesnika na njegovu odjelu u Bolnici milosrdnih sestara, 3063 (tj. 13%) bolovalo je od »kirurške« tuberkuloze, a od ovih se u većini slučajeva (u 1946, tj. u 63,5%) radilo o koštano-zglobnoj tuberkulozi. To je prvi brojčani podatak o tom obliku tuberkuloze u našoj sredini, pa premda zapravo nije epidemiološki parametar, ipak zorno upućuje na veličinu problema. Čačković je naveo i sva primijenjena sredstva liječenja (koja su danas opsoletna, npr. lokalna primjena jodoforma, Lugolo-

* **Medicinski fakultet u Zagrebu** (prof. u miru Theodor Dürrigl, dr. med.) Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. T. Dürrigl, Kraljevec 13 A, 10000 Zagreb
Primljeno 11. studenoga 2004., prihvaćeno 26. veljače 2005.

ve otopine i dr.), a među njima i »ortopedske mjere«, naime fiksaciju oboljelog dijela tijela.[5] Jedinstvene terapijske doktrine još nije bilo.

Neposredno nakon Čačkovića, na spomenutom je skupu govorio Božidar Špišić, primarijus Ortopedske bolnice u Zagrebu. Svoj je referat naslovio »Ortopedska tuberkuloza«.[6] To je prvi put da se taj naziv pojavio u našoj medicinskoj terminologiji iz opravdanih, praktičnih razloga: ortopedija će ubrzo od kirurgije preuzeti skrb za bolesnike kojima je, u ono vrijeme, osnovna terapijska mjera bila dugotrajna imobilizacija u sadrenim zavojima, steznicima ili koritima, što na postojećim kirurškim odjelima nije bilo izvedivo. Trebalo je, dakle, osnovati odgovarajuće ortopedske odjele, no put do njih bio je tegoban i spor.

Kad se, naime, Špišić nakon specijalizacije iz ortopedije u Austriji i Njemačkoj 1908. g. vratio u domovinu, zdravstvene mu vlasti nisu odobrile prostor za rad ni u jednoj od postojećih bolnica. To ga nije obeshrabrilo; uvjeren u potrebu ortopedske djelatnosti u našoj sredini, osnovao je skroman privatni ortopedski »zavod« u vlastitom stanu, na prvom katu zgrade u Palmotićevoj ulici br. 22 u Zagrebu.

Kad je izbio Prvi svjetski rat, pojavile su se – tako reći preko noći – tisuće invalida koje nitko nije mogao prihvatiti. Zato je 1915. g. Špišiću povjereno da u bolnici Crvenog križa organizira velik ortopedski odjel s 800 kreveta i potrebnom opremom za operativno i konzervativno liječenje, s prostorima za fizikalnu terapiju (posebno kineziterapiju), s radionicama za izradu proteza i ortopedskih aparata, s prostorima za njihovu primjenu te školom za invalide kako bi ovi, nakon završetka liječenja i medicinske rehabilitacije, bili i profesionalno osposobljeni za neko od zvanja koje će usprkos svojoj invalidnosti moći obavljati. Nerijetko se zaboravlja da upravo ovdje leži začetak naše rehabilitacijske medicine u najsuvremenijem smislu riječi.[7]

Unatoč ovom primarnom zadatku, Špišić ni u to ratno doba nije izgubio iz vida bolesnike s koštano-zglobnom tuberkulozom (uobičajena kratica OAT, prema »osteoartikularna tbc«), jer su mu oni, uz djecu s prirođenim manama na sustavu za kretanje, bili prvi pacijenti još u njegovu privatnome zavodu. Tako se, kad god je mogao, prikladnim uvjetima u toj velikoj bolnici koristio i za bolesnike s OAT, o čemu nalazimo potvrdu u njegovoj monografiji o liječenju invalida iz 1917. g.[8] Stoga je na spomenutoj velikoj »anketi« i mogao istupiti s vlastitim iskustvom i terapijskim stajalištem: prednost u liječenju OAT valja dati konzervativnim mjerama, tj. imobilizaciji u sadrenom zavoju, ali ona ne smije trajati predugo (optimalno 6–10 mjeseci), nakon čega pacijenta valja postupno mobilizirati s pomoću ortopedskog pomagala ili ortopedskog aparata; potrebna je i zdrava prehrana i boravak u zdravoj sredini i prikladnoj klimi uz dosta sunčevih zraka, optimalno uz morsku obalu (ako nema aktivnog procesa na plućima); radikalne kirurške zahvate (veće resekcije, amputacije i sl.) odbacuje, ali neke operacije preporučuje i izvodi, posebice ako pridonose imobilizaciji oboljelog segmenta i skraćuju trajanje liječenja, npr. u ono vrijeme novu metodu spondilodeze, tj. fiksacije oboljelog dijela kralježnice koštanim transplantatom uzetim iz tibije. Špišić je, svjestan velikog broja bolesnika s OAT, ovako formulirao zadaću ortopedskih odjela za OAT: oni trebaju obavljati dnevni posao jednog dispanzera; primati bolesnike na stacionarno i ambulantno liječenje; upućivati bolesnike na liječenje u antituberkulozna lječilišta na moru, odnosno u unutrašnjosti, koja se u tu svrhu moraju osnovati i izgraditi.

Nakon Prvoga svjetskog rata počelo se razmatrati osnivanje specijalne ortopedske ustanove za OAT. Prikladna se zgrada našla u Hrvatskome primorju, u Kraljevici gdje je Bečanin Philip von Olschbauer 1903. g. sagradio hotel »Liburniju«, a 1911. g. preuredio ga u dječje odmarалište. Za rata to je bila bolnica Crvenog križa, a nakon rata Ministarstvo zdravstva Jugoslavije otkupilo je zgradu od prvotnog vlasnika. Zalaganjem Andrije Štampara, tada načelnika u Ministarstvu zdravlja, 1922. g. odlučeno je da se u toj zgradi osnuje bolnica »za kiruršku tuberkulozu«. Ta je ustanova službeno otvorena 15. rujna 1924., šefom-liječnikom postaje Špišićev prvi asistent Mato Šarčević, ravnateljem dr. Mijo Kosić, a bolnica uskoro dobiva konačan naziv »Državno lječilište za tuberkulozu kosti i zglobova u Kraljevici«. U ožujku 1926. pridolazi Miroslav Delić, Špišićev i Grospićev đak, koji potom postaje i ravnatelj. Ustanova u Kraljevici bila je po mnogome uzorna: uvedena je radiološka dijagnostika i nove operacijske metode; za pacijente osnovnoškolske dobi organizirana je redovita nastava, dok je za djecu predškolske dobi Delić organizirao »dječji vrtić«; snimljen je film o radu ustanove; specijalizanti ortopedije provodili su u njoj dio svoga specijalističkog staža i iz nje je tijekom vremena izašlo više od 50 stručnih publikacija.[9] Ta će ortopedska bolnica djelovati sve do talijanske okupacije Primorja u proljeće 1941. g., ali je ipak još neko vrijeme vodi ortoped Nikola Pravdica, do svog odlaska u partizane.

U razdoblju između dva svjetska rata postupno raste broj ortopeda iz Špišićeve i Grospićeve škole, osnivaju se ortopedski odjeli i ambulante u svim važnijim medicinskim središtima, pa time i borba protiv OAT bilježi prve važnije uspjehe: pacijenti lakše dolaze do specijalista-ortopeda, ranije se postavlja dijagnoza, oblikuje se terapijska doktrina, a teška oštećenja lokomotornog sustava zbog OAT sve su rjeđa. Špišić neumorno piše o toj problematici, ponajviše u »Liječničkom vjesniku«[10] i u posebnoj Spomenici koju izdaje u povodu 25. godišnjice rada Ortopedskog zavoda.[11] V. Čepulić i E. Deutsch izdaju 1928. g. knjižicu »Tuberkuloza kostiju i zglobova«,[12] a Državno lječilište u Kraljevici također izdaje svoju Spomenicu.[13]

Godine 1932. Špišić je organizirao *Prvi sveslavenski ortopedski kongres* koji je održan u Zagrebu (3. i 4. listopada). Prva glavna tema bila je »tuberkuloza kostiju i zglobova«, a glavni su referenti bili M. Delić i F. Grospić (»prva generacija« Špišićevih učenika). Na kraju kongresa prihvaćena je rezolucija: uz svaki ortopedski odjel mora se osnovati dispanzer za OAT koji će voditi ortoped; uz lječilište u Kraljevici treba osnivati i druga na morskoj obali te jedno u gorskom predjelu za bolesnike koji osim OAT imaju i proces na plućima; na svakom odjelu gdje leže djeca valja osigurati školsku nastavu, odnosno mogućnost učenja zanata; pri Ortopedskoj klinici treba osnovati »centralu za OAT« radi koordinacije borbe protiv bolesti, nadgledanja liječenja, usavršavanja liječnika i medicinskih sestara te kontrole rada dispanzera i povezivanja s higijenskim zavodima.[14] Dio je tih postulata potpuno i ostvaren.

Nakon završetka Drugoga svjetskog rata izbila je na vidjelo katastrofalna slika zdravstvenog stanja našega pučanstva. Tuberkuloza se dramatično proširila i broj bolesnika s OAT je umnogostručen – što zbog toga jer su ratne operacije u većini naših krajeva praktički onemogućile sustavno liječenje, a što zbog doista strašnih životnih okolnosti u kojima se tuberkuloza širila u narodu poput požara. Tada je počela prava »borba protiv tuberkuloze«, napose plućne i koštano-zglobne. Godine 1946. obnavlja se lječilište u Kraljevici; onamo se na kratko vrijeme vraća N. Pravdica, a potom ga do 1953. g. vodi Aleksandar Manzoni.[15] Godine 1946. Banovinska je bolnica u Biogradu pretvorena u bolnicu za OAT koju organizira Niko Carević, a potom vodi Branko Metz.[16] God. 1947. osnovana je bolnica za OAT u Rovinju koja je isprva bila »Savezni institut za koštano-zglobnu tuberkulozu«, a od 1954. Bolnica za OAT Rovinj; organizirao ju je i godinama vodio Špišićev đak Martin Horvat, čije ime bolnica danas nosi.[17] God. 1949. ustanovljena je Dječja bolnica za tuberkulozu kosti na Kantridi u Rijeci

(vodio ju je Daniel Smekal). Napokon, 1. rujna 1953. vojna bolnica u Lovranu prelazi u civilnu službu kao Bolnica za tuberkulozu kosti koju 1954.–1956. vodi A. Manzoni, a od 1956. nadalje Zvonimir Mihelić.[18]

Konačna pak i najbitnija prekretnica u liječenju tuberkuloze, tj. otkriće i primjena streptomicina, a potom i drugih antituberkulotika tijekom 1950-ih godina, napokon je omogućila ne samo »kliničko« nego i »bakteriološko« izlječenje bolesnika. Time su ciljevi borbe protiv OAT uvelike ostvareni, a uvođenje cijepljenja vakcinom BCG i sustavne akcije ranoga otkrivanja bolesti pridonijeli su da tuberkuloza (pa tako i OAT) kao »nacionalno zlo« bude obuzdana.

Gledajući iz današnje perspektive na borbu protiv OAT u Hrvatskoj, u njoj se mogu razlučiti tri etape:

1. Sporadično liječenje bolesnika na kirurškim odjelima gdje je OAT bila jedan od oblika »vanjske tuberkuloze« (do 1915. g.);
2. Djelovanje Božidara Špišića: osnutak i razvoj ortopedije koja preuzima zadaću sustavnoga liječenja i potpune skrbi za bolesnike s OAT (1915.–1945.);
3. Organizirana (na državnoj razini), aktivna i masovna borba protiv OAT, s osnivanjem brojnih specijaliziranih ustanova sa specijalističkim kadrovima (od 1946. g.). Otkriće antituberkulotika i noviji operativni postupci znatno skraćuju trajanje liječenja i većina se bolesnika vraća u aktivni život. Time se potreba za velikim brojem bolesničkih kreveta (god. 1957. bilo ih je oko 1500) postupno smanjuje, specijalizirane stacionarne ustanove uređuju se kao ortopedske bolnice,[19] a ona u Lovranu postaje ortopedskom klinikom Medicinskog fakulteta u Rijeci. Jedino se u prvoj i najstarijoj u Hrvatskoj, onoj u Kraljevici, ortopedska djelatnost potpuno ugasila 1992. godine, kao zdravstvena je ustanova napuštena, a njezina već gotovo ruševna zgrada iz dana u dan propada.

Zaključit ću s tvrdnjom da je požar koštano-zglobne tuberkuloze ugašen, ali žeravica ipak još tinja i povremeno iz nje lizne jarki plamičak. Gotovo svi suvremeni priručnici i udžbenici koštano-zglobnih bolesti upozoravaju da OAT nije definitivno iskorijenjena. Stoga i nadalje valja u diferencijalnoj dijagnostici koštano-zglobnih bolesti biti na oprezu, imajući na umu staru preporuku koju bi Rimski senat izrekao konzulima u slučaju opasnosti za državu, a koju bih ja u ovoj prilici ovako modificirao: *Videant medici ne quid aegrotus detrimenti capiat!*

LITERATURA

1. *Lobmayer A*. Izvještaj o svom izaslanstvu u Berlin. Liječ Vjesn 1891; 13(prilog):1–4.
2. Borba proti tuberkulozi. Liječ Vjesn 1916;38:336–341.
3. *Dežman M*. Aetiologija, prophylaksa i terapija tuberkuloze prema današnjem stanju znanosti. Liječ Vjesn 1904;26:284–289, 316–322, 357–364, 410–423.
4. *Štampar A*. Stanica za tuberkulozne. Liječ Vjesn 1919;41:100–101.
5. *Čačković M*. O liječenju kirurške tuberkuloze. Liječ Vjesn 1920;42: 125–33.
6. *Špišić B*. Ortopedska tuberkuloza. Liječ Vjesn 1920;42:133–9.
7. *Dürrigl T*. Počeci rehabilitacije u Hrvatskoj. Liječ Vjesn 1962;84:939–42.
8. *Špišić B*. Kako pomažemo našim invalidima. Zagreb: Dionička tiskara, 1917.
9. *Kosić M*. Kratki historijat zavoda. U: 10-godišnjica rada Državnog lječilišta u Kraljevici (1924–1934). Zagreb: Škola narodnog zdravlja 1935, str. 5–14.
10. *Zane Z, Laboš A*. Bibliografija »Liječničkog vjesnika« 1877–1977 (ur. Ž. Poljak). Zagreb: Zbor liječnika Hrvatske, 1978.
11. *Špišić B*, (ur). Spomenica Ortopedskog zavoda u Zagrebu. Zagreb: Biblioteka »Medicinski pregled« br. 1, 1926.
12. *Ćepulić V, Deutsch E*. Tuberkuloza kosti i zglobova. Karlovac: Medicinska biblioteka sv. 11 i 12, 1928.
13. 10-godišnjica rada Državnog lječilišta u Kraljevici (1924–1934). Zagreb: Škola narodnog zdravlja, 1935.
14. Ortopedski kongres u Zagrebu (izvještaj). Liječ Vjesn 1933;55 (prilog 4): 4–12.
15. *Domić B*. Razvoj Ortopedske bolnice Kraljevica od 1924. do 1980. godine. Acta Orthopaed Iugoslav 1982;19:25–30.
16. *Metz B*. Historijat Ortopedske bolnice Biograd na moru (1945–1980). Acta Orthopaed Iugoslav 1982;19:32–37.
17. *Reš M, Majstorović B*. Bolnica za ortopedsku kirurgiju i rehabilitaciju »Prim. dr. Martin Horvat«, Rovinj. Acta Orthopaed Iugoslav 1982;19: 38–39.
18. *Mihelić Z, Mihelčić R*. Povijesni pregled i značaj Kliničke ortopedske bolnice Lovran. Acta Orthopaed Iugoslav 1982;19:30–32.
19. *Mandić V*. Suvremena ortopedija i njeno socijalno-medicinsko značenje. Liječ Vjesn 1957;79:578–581.

In memoriam
Obituaries

Dr. Branko Brusić
(5. 9. 1936. – 2. 2. 2004.)



Dana 2. veljače 2004. u 68. godini života nakon teške bolesti na Internoj klinici Kliničke bolnice Split preminuo je naš kolega dr. med. Branko Brusić.

Rođen je 5. rujna 1936. u Beogradu, gdje je završio osnovnu školu i gimnaziju. Medicinski fakultet upisao je u Beogradu i diplomirao godine 1962.

Kao mladi liječnik započinje raditi u Puli. U Split dolazi godine 1965., gdje radi kao liječnik opće medicine u vojnoj ambulanti u Divuljama. Potom 1968. prelazi u Vojnu bolnicu Split na Odjel za transfuziju krvi, gdje radi kao voditelj odjela. Specijalizaciju iz transfuziologije završio je 1971. u Beogradu. Nastavlja s radom u Splitu na Odjelu za transfuziju krvi Vojne bolnice Split kao voditelj odjela sve do godine 1995. Vojna bolnica Split godine 1993. spaja se s KB-om Split u jednu bolnicu na dvjema lokacijama. Odjeli za transfuziju krvi postaju jedinstveni odjel godine 1995. Dr. med. Branko Brusić nastavlja raditi na Odjelu za transfuziju krvi kao liječnik specijalist transfuziolog sve do umirovljenja 5. rujna 2001.

Cijeli radni vijek posvetio je transfuzijskoj medicini, a posebno radu s dobrovoljnim davateljima krvi koji su najznačajniji dio naše službe. Radeći na organizaciji i promicanju dobrovoljnog davalaštva krvi surađuje s Gradskim društvom Crvenog križa Split. Posebno u tijeku Domovinskog rata iskazuje se njegova predanost ovom poslu, kada je i sam, radi organizacije transfuziološke službe i prikupljanja krvi, odlazio na ratne terene južnog bojišta kao pukovnik Hrvatske vojske. Radeći ovaj odgovoran i posebno human posao, dolaze do izražaja njegova etičnost, pedantnost, a iznad svega savjesnost. Sami davatelji krvi znali su to prepoznati.

Dr. med. Branko Brusić dugi je niz godina radio kao sudski vještak.

Bio je član Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatskoga društva za hematologiju i transfuziologiju.

Hvala mu za sve dobro i korisno što je u svojem radu učinio za transfuzijsku medicinu, posebno za dobrovoljne davatelje krvi, a time i za sve bolesnike kojima je krv bila potrebna.

Mr. sc. Jela Mratinović-Mikulandra, dr. med.

Vijesti
News

Glavni odbor Hrvatskoga liječničkog zbora
Povjerenstvo za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora

raspisuje

NATJEČAJ
za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora u 2005. godini

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora, usvojenog 3. travnja 2002. godine, prijedlozi podružnica i stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora za odličja i priznanja Zbora dostavljaju se Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvu za odličja i priznanja, najkasnije do 31. listopada 2005. godine, s ispunjenim upitnikom za predlaganje odličja. Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi neće se uzeti u razmatranje.

Odličja i priznanja bit će usvojena i objavljena na 114. redovitoj Godišnjoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora 26. veljače 2006. godine.

Upitnici za predlaganje odličja mogu se podići u Tajništvu HLZ-a u Zagrebu.

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

VII. GODIŠNJI KONGRES HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA
7th ANNUAL CONGRESS OF THE CROATIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY

Rovinj – Hotel Eden, 14.–16. listopada 2005.

Obavijesti i prijave: Prof. dr. sc. B. Ćurković,
Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb,
Kišpatićeva 12,
10000 Zagreb

ISTARSKI DOMOVI ZDRAVLJA
MEDICINSKI FAKULTET SVEUČILIŠTA U RIJECI
OPĆA BOLNICA PULA
ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO ISTARSKE ŽUPANIJE
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR – PODRUŽNICA PULA

organiziraju skup

»HRVATSKI DANI PRIMARNE ZDRAVSTVENE ZAŠTITE«
Rabac, 10.–12. studenoga 2005.

Teme skupa: 1. Tim primarne zdravstvene zaštite i suradnja u zdravstvu
2. Zdravstvena skrb u trećoj dobi
3. Slobodne teme

Informacije: Prof. dr. sc. Eris Materljan, Istarski domovi zdravlja – ispostava Dr. Lino Peršić Labin
Ulica Sv. Mikule 2, 52220 Labin
Tel. 052/855-333 lok. 101/112, fax 052/856-177, e-mail: dz-dr-lino-persic@pu.hinet.hr

Prijava za sudjelovanje referatom: do 15. kolovoza 2005.

Referat u potpunoj opremi do 15. rujna 2005.

Kotizacija: 600 kuna za liječnike, 300 kuna za medicinske sestre.

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR – CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION
HRVATSKO DRUŠTVO ZA GINEKOLOŠKU ENDOSKOPIJU
CROATIAN SOCIETY FOR GYNAECOLOGICAL ENDOSCOPY
www.hdge-hr.com

VI. HRVATSKI POSLIJEDIPLOMSKI TEČAJ GINEKOLOŠKE ENDOSKOPIJE S MEĐUNARODNIM SUDJELOVANJEM »KURT SEMM«

Medicinski fakultet Zagreb – Poslijediplomski tečaj 1. kategorije

14.–18. studenoga 2005.

Informacije: Doc. dr. sc. Miroslav Kopjar, e-mail: miroslav.kopjar@zg.t-com.hr, igor.maricic2@zg.t-com.hr
Mob.: 091/42 40007, fax: 01/48 54 671

❦ ❦ ❦

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR – CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION
HRVATSKO DRUŠTVO ZA GINEKOLOŠKU ENDOSKOPIJU
CROATIAN SOCIETY FOR GYNAECOLOGICAL ENDOSCOPY
www.hdge-hr.com

II. HRVATSKI KONGRES GINEKOLOŠKE ENDOSKOPIJE S MEĐUNARODNIM SUDJELOVANJEM

Dubrovnik, 21.–24. lipnja 2006.

Informacije: Doc. dr. sc. Miroslav Kopjar, e-mail: miroslav.kopjar@zg.t-com.hr, igor.maricic2@zg.t-com.hr
Mob.: 091/42 40007, fax: 01/48 54 671