Uvodnik
Leading article

SMJERNICE ZA DIJAGNOSTICIRANJE I LIJEČENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE. PRAKTIČNE PREPORUKE HRVATSKE RADNE SKUPINE I OSVRT NA SMJERNICE ESH/ESC 2007

GUIDELINES FOR DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION. PRACTICAL RECOMMENDATIONS OF THE CROATIAN WORKING GROUP FOR HYPERTENSION. CONSIDERATION ON THE ESH-ESC 2007 GUIDELINES

BOJAN JELAKOVIĆ, DUŠKO KUZMANIĆ, DAVOR MILIČIĆ, ŽELJKO REINER, IZET AGANOVIĆ, NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ, JADRANKA BOŽIKOV, MAJA ČIKEŠ, ŽIVKA DIKA, JOSIP ĐELMIŠ, KREŠIMIR GALEŠIĆ, VLASTA HRABAK-ŽERJAVIĆ, MARIO IVANUŠA, VESNA JUREŠA, MILICA KATIĆ, JOSIPA KERN, PETAR KES, MARIO LAGANOVIĆ, DRAŠKO PAVLOVIĆ, IVAN PEĆIN, DARKO POČANIĆ, SANJIN RAČKI, MIRJANA SABLJAR-MATOVINOVIĆ, ZDENKO SONICKI, MLADENKA VRCIĆ-KEGLEVIĆ, SILVIJE VULETIĆ, LUKA ZAPUTOVIĆ*

Deskriptori: Hipertenzija – dijagnoza, farmakoterapija, komplikacije; Antihipertenzivni lijekovi – terapijska upotreba; Smjernice

Sažetak. ESH/ECS smjernice za dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije iz 2007. godine su temeljni članak za sve liječnike koji liječe hipertoničare. Od tiskanja do danas, bile su najcitiraniji medicinski članak. Zbog lokalnih posebnosti autori ESH/ECS smjernica su bili svjesni kako će biti potrebne određene prilagodbe. Hrvatska radna skupina pripremila je praktične preporuke koje su u skladu s ESH/ESC smjernicama, a sadrže neke nadopune i komentare (hipertenzivna kriza, liječenje hipertenzije kod bolesnika s nadomjesnim bubrežnim liječenjem, uloga liječnika opće/obiteljske medicine, uloga medicinske sestre), koji će zasigurno pridonijeti boljoj kontroli hipertoničara u Hrvatskoj. Ovaj dokument službeni je stav stručnih društava i institucija koje su sudjelovale u njegovoj pripremi.

Descriptors: Hypertension – diagnosis, drug therapy, complications; Antihypertensive agents – therapeutic use; Practice guidelines

Summary. ESH/ECS guidelines for diagnostics and treatment of arterial hypertension 2007 is a basic paper for all physicians who treat hypertensive patients. Since publishing, this article has been the most cited medical paper. According to ESH/ECS guidelines some local peculiarities in each country should be considered when diagnosing and treating hypertensive patients. Practical recommendations of the Croatian working group for the diagnostics and treatment of hypertension are in agreement with ESH/ECS guidelines. However, few additional issues are added and further discussed in this paper (hypertensive crisis, treatment of hypertension in patients undergoing dialysis and in renal transplanted patients, role of family physicians, role of nurse). We believe that this paper will contribute better control of hypertension in Croatia. All medical societies and institutions that took part in writing this document, have to consider this paper as an official statement.

Liječ Vjesn 2008;130:115–132

Kada su prije četiri godine ova dva europska stručna društva prvi put zajedno publicirala smjernice za dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije (AH), vjerojatno nitko nije pomišljao da će to biti najcitiraniji medicinski članak u proteklom periodu. To svakako samo po sebi upućuje na važnost problema koji AH predstavlja danas u svijetu, ali isto tako govori i o kvaliteti smjernica, tj. pristupu ovih dvaju društava hipertenziji jer u isto vrijeme objavljene američke smjernice JNC-7 nisu ni blizu te citiranosti. Ono što krasi europske smjernice iz 2003. godine, a isto je tako naglašeno i u smjernicama objavljenim ove godine jest da su one na prvome mjestu savjetodavne, fleksibilne i koliko je to najviše moguće u takvom jednom članku usmjerene pojedinom bolesniku. Zbog toga, premda su vrlo opširne, rado su čitane. Za razliku od smjernica iz 2003. godine koje su u svoj sadržaj uklopile niz rezultata tada završenih studija, nove smjernice 2007. ne donose toliko novih preporuka temeljenih na rezultatima velikih studija (kojih i nije bilo u tolikoj mjeri kao u ranijem periodu, osim možda studije

* **Hrvatsko društvo za hipertenziju, Hrvatsko kardiološko društvo, Hrvatsko društvo za aterosklerozu, Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, Hrvatsko internističko društvo, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Škola narodnog zdravlja Andrija Štampar, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci** (doc. dr. sc. Bojan Jelaković, dr. med.; prof. dr. sc. Duško Kuzmanić, dr. med.; prof. dr. sc. Davor Miličić, dr. med.; akademik Željko Reiner, dr. med.; prof. dr. sc. Izet Aganović, dr. med.; dr. sc. Nikolina Bašić-Jukić, dr. med.; prof. dr. sc. Jadranka Božikov, dr. med.; Maja Čikeš, dr. med.; Živka Dika, dr. med.; prof. dr. sc. Josip Đelmiš, dr. med.; prof. dr. sc. Krešimir Galešić, dr. med.; prim. mr. sc. Vlasta Žerjavić-Hrabak, dr. med.; Mario Ivanuša, dr. med.; prof. dr. sc. Vesna Jureša, dr. med.; prof. dr. sc. Milica Katić, dr. med.; prof. dr. sc. Josipa Kern, dr. med.; prof. dr. sc. Petar Kes, dr. med.; Mario Laganović, dr. med.; prim. dr. sc. Draško Pavlović, dr. med.; Ivan Pećin, dr. med.; mr. sc. Darko Počanić, dr. med.; doc. dr. sc. Sanjin Rački, dr. med.; prof. dr. sc. Mirjana Sabljar-Matovinović, dr. med.; prof. dr. sc. Zdenko Sonicki, dr. med.; doc. dr. sc. Mladenka Vrcić-Keglević, dr. med.; prof. dr. sc. Silvije Vuletić, dr. med.; prof. dr. sc. Luka Zaputović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. B. Jelaković, Zavod za nefrologiju i arterijsku hiperteniju KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 10 000 Zagreb, Kišpatićeva 12, email: bojan.jelakovic@zg.htnet.hr

Primljeno 11. lipnja 2008., prihvaćeno 11. lipnja 2008.

ASCOT), nego su okrenute traganju za još preciznijom procjenom ukupnoga kardiovaskularnog rizika.

U ovom članku prikazat ćemo sažeto najbitnije poruke ESH-ESC-smjernica iz 2007. godine, što će, vjerujemo, biti od praktične koristi budući da je cjelovit tekst opsežan i na njega se uvijek možemo osvrnuti kada se bude tražilo dodatno objašnjenje. Cjelovit tekst koji je objavljen u *Journal of Hypertension 2007;25:1105-1187* dostupan je u originalnoj varijanti na web-stranici *http://www.dableducational.org/pdfs/spring07/2007_esh_esc_guidelines.pdf*. Hrvatsko društvo za hipertenziju i Hrvatsko kardiološko društvo preveli su ove smjernice, kao i one iz 2003. godine i tiskali ih kao suplement Hineke, a isto tako je dostupan na web-stranicama *(http://www.hdh.hr; http://www.kardio.hr)*.

Autori radne skupine ESH-ESC za izradu ovih smjernica bili su svjesni da će zbog evidentnih razlika između pojedinih država smjernice morati biti nužno u određenoj mjeri prilagođene lokalnim uvjetima. Ta je radna skupina također svjesna da postoje određeni propusti i u ovako dobro pripremljenim smjernicama te je zbog toga pozvala sva nacionalna stručna društva da daju svoje komentare. To vrijedi osobito za tranzicijske zemlje, te su tako na *Central European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Disease Prevention* održanom u Krakowu u listopadu 2007. godine predstavnici stručnih nacionalnih društava sudjelovali u toj raspravi.

Stručna društva, tj. stručne radne skupine mnogih europskih država, kao npr. Italije, Španjolske, Češke, Mađarske, Slovenije i dr. već su pripremile i tiskale svoj osvrt na ove smjernice i prilagodile ih svojim nacionalnim specifičnostima. Upravo stoga u ovom članku Hrvatska radna skupina dodala je svoje komentare upozoravajući na neke male razlike i nedorečenosti ovih smjernica s osvrtom na mogućnost njihova provođenja u hrvatskim uvjetima. Sva naša stručna društva članovi su europskih stručnih društava pa su kao takva obavezna pratiti preporuke svojih krovnih udruga te je velik dio teksta jednak onomu koji su objavile ESH-ESC. No, upravo s ciljem da smjernice budu što češće korištene i pridonesu boljoj kontroli, ali i smanjenju ukupnog kardiovaskularnog (KV) rizika ESH dopušta određene lokalne prilagodbe i sugestije. Ovaj članak donosi upravo takav prikaz. Nove praktične smjernice odličan su zbirni prikaz pristupa i liječenja hipertoničaru te ih Hrvatska radna skupina posve prihvaća, uz neke komentare i prijedloge koji bi mogli još dodatno unaprijediti smjernice u svjetlu hrvatskih prilika. Struka i znanost zadnjih desetljeća grabe dugačkim koracima naprijed i novosti dolaze sve brže. U skladu s tim je stav ESH-ESC-radne skupine za izradu smjernica da prati taj ritam te da važne novosti sukcesivno ugrađuje u stručne smjernice dodatnim stručnim podlistovima.

Tablica 1. *Definicija i klasifikacija arterijskoga tlaka (mmHg)*
Table 1. *Definition and classification of arterial hypertension (mmHg)*

Kategorija Category of blood pressure	Sistolički Systolic BP	Dijastolički Diastolic BP
Optimalan/Optimal	< 120	< 80
Normalan/Normal	120 – 129	80 – 84
Visoko normalan/High normal	130 – 139	85 – 89
Hipertenzija/Hypertension		
– Stupanj 1/Grade 1	140 – 159	90 – 99
– Stupanj 2/Grade 2	160 – 179	100 – 109
– Stupanj 3/Grade 3	≥180	≥110
Izolirana sistolička /Isolated systolic	≥140	< 90

Izolirana sistolička hipertenzija treba biti stupnjevana (1,2,3) na temelju vrijednosti sistoličkog AT uz vrijednosti dijastoličkoga AT<90 mmHg
/Isolated systolic hypertension should be graded (1,2,3) according to systolic BP values in the ranges indicated, provided that diastolic values are lower than 90 mmHg

1. Definicija i klasifikacija arterijske hipertenzije

Definicija i klasifikacija AH nije se bitnije promijenila u odnosu na ranije, premda je ponovo istaknuto da je granica

	Arterijski tlak (mmHg)/Blood pressure (mmHg)				
Rizični čimbenici, SOO ili bolest /Other risk factors, OD or disease	Normalan ST 120–129 ili DT 80–84 /Normal SBP 120–129 or DBP 80–84	Visoko normalan ST 130–139 ili DT 85–89 /High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Stupanj 1 AH ST 140–159 ili DT 90–99 /Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Stupanj 2 AH ST 160–179 ili DT 100–109 /Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Stupanj 3 AH ST ≥180 ili DT ≥110 /Grade 3 HT SBP≥180 or DBP≥110
Bez rizičnih čimbenika /No other risk factors	Prosječan rizik /Average risk	Prosječan rizik /Average risk	Nizak dodatni rizik /Low added risk	Umjeren dodatni rizik /Moderate added risk	Visok dodatni rizik /High added risk
1–2 rizična čimbenika /1–2 risk factors	Nizak dodatni rizik /Low added risk	Nizak dodatni rizik /Low added risk	Umjeren dodatni rizik /Moderate added risk	Umjeren dodatni rizik /Moderate added risk	Vrlo visok dodatni rizik /Very high added risk
3 ili više čimbenika rizika, MS, SOO ili ŠB /3 or more risk factors, MS, OD or diabetes	Umjeren dodatni rizik /Moderate added risk	Visok dodatni rizik /High added risk	Visok dodatni rizik /High added risk	Visok dodatni rizik /High added risk	Vrlo visok dodatni rizik /Very high added risk
Razvijena KV ili bubrežna bolest /Established CV or renal disease	Vrlo visok dodatni rizik /Very high added risk	Vrlo visok dodatni rizik /Very high added risk	Vrlo visok dodatni rizik /Very high added risk	Vrlo visok dodatni rizik /Very high added risk	Vrlo visok dodatni rizik /Very high added risk

ST/SBP: sistolički arterijski tlak/systolic blood pressure; DT/DBP: dijastolički arterijski tlak/diastolic blood pressure; KV/CV: kardiovaskularni/cardiovascular; AH/HT: arterijska hipertenzija/hypertension; ŠB: šećerna bolest/diabetes. Nizak, umjeren, visok i vrlo visok rizik se odnosi na 10-godišnji rizik ne-fatalnog ili fatalnog KV događaja/Low, moderate, high and very high risk refer to 10 year risk of a CV fatal or non-fatal event. Termin »dodatni« u svim kategorijama označava da je rizik veći od prosječnog/The term »added« indicates that in all categories risk is greater than average; SOO/OD: subkliničko oštećenje organa/subclinical organ damage; MS: metabolički sindrom/metabolic syndrome. Isprekidana linija označava kako definicija hipertenzije može biti varijabilna s obzirom na stupanj ukupnog KV rizika/The dashed line indicateds how definition of hypertension may be variable depending on the level of total CV risk.

Slika 1. *Stratifikacija kardiovaskularnog rizika u četiri kategorije*
Figure 1. *Stratification of cardiovascular risk in four categories*

arbitrarna i da postoji kontinuum rizika do vrijednosti čak ispod optimalnih. U svakodnevnome praktičnom radu rabi se klasifikacija (tablica 1) na temelju koje se postavlja dijagnoza AH, određuje terapijski pristup te prati učinkovitost liječenja.

2. Ukupan kardiovaskularni rizik

No, klasifikacija bolesnika prema visini arterijskoga tlaka (AT) tek je jedan, ili prvi, korak u procjeni ukupnog KV rizika. Svi bolesnici moraju biti klasificirani na temelju prisutnosti dodatnih čimbenika rizika, oštećenja ciljnih organa ili bolesti. Odluka o načinu liječenja ovisi o početnoj procjeni rizika. O tome ovisi kada će se započeti s medikamentnim liječenjem, koje su ciljne vrijednosti AT-a, koju kombinaciju treba rabiti, kada je nužno uključiti i statine i dr. Svi načini procjene KV rizika imaju svoje prednosti i nedostatke, a zbog jednostavnosti najčešće se rabi kategorizacija na nizak, umjeren, visok i vrlo visok dodatni rizik. Dodatni rizik odnosi se na rizik koji je viši od prosječnoga za određenu dob. Ukupni se rizik iskazuje kao apsolutni rizik KV događaja u sljedećih 10 godina. Međutim, s obzirom na to da apsolutni rizik značajno određuje dob pojedinca, u mlađih bolesnika apsolutni ukupni KV rizik može biti nizak i unatoč vrlo visokom AT-u i pridruženim drugim čimbenicima rizika. No, ako AT i/ili pridruženi rizični čimbenici nisu adekvatno liječeni, postupno će dovesti do prelaska u ireverzibilno stanje visokog rizika. Zbog toga u mladih bolesnika odluka o liječenju mora biti temeljena na kvantifikaciji relativnog rizika, tj. porastu rizika u odnosu na srednji rizik u populaciji. Korištenje krutih kriterija o graničnim vrijednostima apsolutnog rizika kod donošenja odluke o započinjanju i načinu liječenja ne preporuča se.

3. Stratifikacija ukupnog KV rizika

Prema ukupnom KV riziku bolesnici se stratificiraju u četiri kategorije. Izraz »dodatni« rabi se kako bi se upozorilo da je rizik veći od prosječnoga. Na slici 1. iznesena je stratifikacija bolesnika prema ukupnom KV riziku, a crtkana linija pokazuje da je definicija hipertenzije, time i odluka o početku i načinu liječenja, fleksibilna. Drugim riječima da ovisi o ukupnome KV riziku.

4. Klinički pokazatelji koji se moraju rabiti u procjeni ukupnoga KV rizika

Na tablici 2. navedeni su čimbenici koji određuju klinički tijek. U odnosu na ranije smjernice razabire se nekoliko novosti. Među rizičnim čimbenicima nema CRP-a zbog nedovoljno čvrstih dokaza o njegovoj koristi. Kao pokazatelj supkliničkog oštećenja ciljnih organa navodi se brzina pulsnog vala. Kao pokazatelj oštećenja bubrežne funkcije osim serumskog kreatinina navedena je i procijenjena vrijednost glomerularne filtracije. Također, već se u ovoj tablici spominje metabolički sindrom. Isticanje metaboličkog sindroma i davanje veće važnosti bubregu i bubrežnom oštećenju bitne su značajke ovih smjernica.

Tablica – Table 2. *Čimbenici koji utječu na prognozu/Factors affecting prognosis*

Faktori rizika/Risk factors	Subklinička oštećenja organa/Subclinical organa damage
• sistolički i dijastolički tlak/systolic and diastolic BP levels • tlak pulsa (u starijih)/levels of pulse pressure (in the elderly) • dob (M>55, Ž>65 g.)/age (M>55 years; W>65 years) • pušenje/smoking • dislipidemija/dyslipidemia – ukupni kolesterol >5,0 mmol/l/TO>5.0 mmol/l – LDL-kolesterol >3,0 mmol/l/LDL-C>3.0 mmol/l – HDL –kolesterol/HDL-C <1 (M)/M<1.0 mmol/l, <1,2 (Ž) mmol/l/W<1.2 mmol/l – trigliceridi >1,7 mmol/l/TG>1.7 mmol/l • glukoza natašte 5,6–6,9 mmol/l /fasting plasma glucose 5.6–6.9 mmol/l • abnormalan test opterećenja glukozom /abnormal glucose tolerance test • abdominalna pretilost (opseg struka: M>102 cm; Ž>88 cm) /abdominal obesity (waist circumference >102 m(M); >88 cm (W)) • obiteljska anamneza prerane KV bolesti (<55 m, <65g ž) /family history of premature CV disease (M at age <55 years; W at age <65 years)	• EKG – HLK (Sokolow-Lyon > 38 mm, Cornell >2440 mm*ms) /electrocardiographic LVH (Sokolow-Lyon >38 mm; Cornell >2440 mm/ms) • EHO – HLK (LVMI m ≥125, ž ≥ 110 g/m^2 /Echocardiographic LVH* (LVMI M≥125 g/m^2; W≥125 g/m^2) • zadebljanje karotida (IMT > 0,9 mm) ili plak /carotid wall thickening (IMT >0.9 mm) or plaque • karotidno-femoralni brzina pulsnog vala (PWV) >12 m/s /carotid-femoral pulse wave velocit >12 m/sec • indeks tlaka gležanj/nadlaktica (< 0,9)/Ankle/Brachial BP index <0.9 • porast plazmatskog kreatinina/slight increase in plasma creatinine: – 115–133 μmol/l M / M:115–133 μmol/l – 107–124 μmol/l Ž / W: 107–124 μmol/l • snižena eGFR (< 60 ml/min/1,73 m^2) ili klirens kreatinina (< 60 ml/min) /low estimated glomerula filtration rate** (<60 ml/min/1.72 m^2) or creatinine clearence*** (60 ml/min) • mikroalbuminurija 30–300 mg/dU ili omjer albumin/kreatinin: ≥ 22(M) ili ≥ 31(Ž) mg/g kreatinina /microalbuminuria 30–300 mg/24 h or albumin: creatinina ratio ≥22 (M) or ≥31 (W) mg/g creatinina
Šećerna bolest/Diabetes mellitus	**Prisutna kardiovaskularna ili bubrežna bolest/Established CV or renal disease**
• glukoza natašte ≥7,0 mmol/l /fasting plasma glucose ≥7 mmol/l on repeated measurement • glukoza nakon opterećenja >11,0 mmol/l /postprandial plasma glucose ≥11.0 mmol/l	• cerebrovaskularna bolest: ishemija, tranzitorna ishemijska ataka, krvarenje /cerebrovascular disease; ischemic stroke; cerebral hameorrhage; transientischemic attack • srčana bolest: infarkt srca, angina, kardijalna dekompenzacija, koronarna revaskularizacija /heart disease; myocardial infarction; angina; coronary revascularization; heart failure • bubrežna bolest: dijabetička nefropatija, renalno oštećenje (serumski kreatinin > 133 (M); >124 (Ž); proteinurija > 300 mg/dU /renal disease: diabetic nephropathy; renal impairement (serum creatinina M>133; W>124 μmol/l) • periferna arterijska bolest/peripheral artery disease • uznapredovala retinopatija: krvarenje, eksudati, edem papile /advanced retinopathy; haemorrhages or exudates, papilloedema

Opaska/Note: istovremena pristunost 3 od 5 rizičnih čimbenika kao što su abdominalna pretilost, poremećena vrijednost glukoze natašte, arterijski tlak ≥130/85 mmHg, nizak HDL-kolesterol i povišeni trigliceridi označava prisutnost metaboličkog sindroma/the cluster of three out of 5 risk factors among abdominal obesity, altered fasting plasma glucose, BP³130/85 mmHg, low HDL-C and high TG (as defined above) indicated presence of metabolic syndrome.

M: muškarci/men; Ž/W: žene/women; KV/CV: kardiovaskularna bolest/cardiovascular disease; IMT: zadebljanje intime medije/intima-media thickness; *: Maksimalni rizik za koncentričnu (omjerom debljina stijenke/promjer ≥0.42) HLK (hipertrofiju lijeve klijetke)/Risk maximal for concentric (wall thickness/radius ratio ≥0.42) LVH (left ventricular hypertrophy); **: MDRD-formula; ***: Cockroft-Gaultova formula

5. Dijagnostički postupak

5.1. Ciljevi

Prvi i temeljni cilj jest odrediti vrijednost AT-a. Drugi važan korak je isključiti/potvrditi sekundarni uzrok povišenog AT-a. Treći je cilj ustanoviti postojanje a) drugih rizičnih čimbenika; b) supkliničkih oštećenja ciljnih organa; c) pridruženih drugih bolesti; d) KV i bubrežnih komplikacija.

Danas se zna da ne postoji bojazan od tzv. J-krivulje, napose ne do ciljnih vrijednosti tlaka, pa ni do optimalnih. No, postoji skupina bolesnika u koje je ipak nuždan oprez, a to su oni kardiološki bolesnici sa smanjenom kontraktilnosti miokarda kod kojih niske vrijednosti dijastoličkoga tlaka mogu povećavati ukupan rizik. (Dijastola je trenutak kada se koronarne arterije pune krvlju te je i to jedno od objašnjenja visokog rizika koji nosi izolirana sistolička hipertenzija.) Tih bolesnika nema puno, ako su hipertoničari, ionako će im biti teško postići ciljne vrijednosti AT-a, no svakako je važno ovu činjenicu imati na umu. Jednako tako, u bolesnika s kompromitiranom cerebralnom cirkulacijom (opsežne aterosklerotske promjene) ne treba težiti nižim vrijednostima od ciljnih kako ne bismo pogoršali simptome bolesnika.

5.2. Postupak

Nužno je pravilno i opetovano mjeriti AT, uzeti osobnu i obiteljsku anamnezu te provesti klinički pregled usmjeren na traženje simptoma i znakova koji mogu uputiti na sekundarnu genezu. Važno je napraviti plan laboratorijskih i slikovnih pretraga.

6. Mjerenje AT-a

Uvijek je nužno ponoviti da je ovaj jednostavni postupak potrebno provesti pravilno, smireno i savjesno, bez podcjenjivanja koje se između ostaloga očituje i u uporabi nepravilnih uređaja, neprikladnih orukvica i zaokruživanju vrijednosti na 5 ili 10 mmHg. U ovim kratkim smjernicama iznosi se podsjetnik na osnovne postavke:

- prije mjerenja bolesnik mora sjediti mirno nekoliko minuta;
- AT je potrebno izmjeriti najmanje dva puta s razmakom od 1 do 2 minute;
- nužno je rabiti orukvicu (manšetu) standardnih dimenzija (12–13 cm široka i 35 cm dugačka) u većine bolesnika, ali šire orukvice u pretilih (ili snažnijih), te malene u djece i mršavih;
- ruka, tj. stetoskop moraju biti u razini srca neovisno o položaju bolesnika prilikom mjerenja AT-a;
- ispuhivanje zraka mora biti postupno brzinom od 2 mmHg/s;
- sistolički AT odgovara fazi I Korotkoffljevih šumova, a dijastolički tlak fazi V;
- prilikom prvog pregleda AT treba mjeriti na obje ruke kako bi se uočile moguće razlike zbog periferne arterijske bolesti. Kao mjerodavnu vrijednost AT-a treba uzeti više vrijednosti;
- AT treba mjeriti 1 i 5 minuta nakon ustajanja u starijih osoba, dijabetičara i u slučajevima kada postoji sumnja na ortostatsku hipotenziju;
- srčanu frekvenciju treba mjeriti palpacijom pulsa najmanje 30 sekundi.

7. Kontinuirano (ambulatorno) i kućno mjerenje AT-a

7.1. Kontinuirano (ambulatorno) mjerenje AT-a (KMAT-a)

- Premda je danas još uvijek »zlatni standard« AT izmjeren u liječničkoj ordinaciji, KMAT može unaprijediti procjenu KV rizika u svih liječenih i neliječenih hipertoničara.
- Primjenu 24-satnog KMAT-a treba svakako razmotriti u sljedećim situacijama:
  - značajna varijabilnost AT-a prilikom mjerenja u ordinaciji
  - visoke vrijednosti AT izmjerene u ordinaciji u bolesnika s niskim ukupnim KV rizikom
  - kod evidentiranja velikih razlika između visine AT-a izmjerenih u ordinaciji i kod kuće
  - rezistencija na terapiju
  - kod sumnje na hipotenzivne epizode, napose u starijih i dijabetičara
  - kod sumnje na sindrom opstruktivne apneje u snu
  - kod povišenih vrijednosti AT-a izmjerenih u ordinaciji u trudnica i kod sumnje na preeklampsiju.

Vrijednosti AT-a izmjerene 24-satnim KMAT-om niže su od vrijednosti izmjerenih u ordinaciji (tablica 3).

Tablica 3. *Granične vrijednosti arterijskoga tlaka s obzirom na različit način mjerenja*
Table 3. *Borderline levels of arterial pressure regarding different measurement modes*

	Sistolički AT Systolic BP (mmHg)	Dijastolički AT Diastolic BP (mmHg)
Ordinacija ili klinika /Office or clinic	140	90
24 sata/24-hour	125–130	80
	130–135	85
Noć/Night	120	70
Kućni/Home	130–135	85

7.2.. Kućno mjerenje AT-a

- Kućno samomjerenje AT-a ima kliničku važnost. Treba poticati kako bi se:
  - dobilo više podataka o učinku na AT prije uzimanja sljedeće doze lijeka (*trough*) te tako o učinkovitoj kontroli AT-a između dva perioda uzimanja lijeka
  - poboljšala bolesnikova suradljivost i ustrajnost
  - poboljšala interpretacija nalaza KMAT-a.
- Kućno samomjerenje AT-a ne treba preporučiti u sljedećim situacijama:
  - kada izaziva strah bolesnika
  - kada potiče bolesnika da sam, bez konzultacije s liječnikom mijenja način liječenja.

Zbog velikog potencijala koji kućno samomjerenje ima u ukupnoj skrbi za hipertoničare, *Svjetska hipertenzivna liga* ove je godine odlučila *Svjetski dan hipertenzije* posvetiti upravo tomu. Kao i kod mjerenja AT-a živinim tlakomjerom bitno je korištenje pravilnih uređaja. U svijetu, pa i kod nas, još na tržištu vlada u određenom smislu kaos, dostupni su razni uređaji od kojih su samo neki prošli testove provjere i dobili dozvolu za korištenje u kliničkom radu. Potrebno je bolesnike uputiti na korištenje takvih uređaja. Hrvatsko društvo za hipertenziju napravilo je prije dvije godine popis validiranih uređaja, a ove godine ta će se lista ažurirati. U sva-

Arterijski tlak (mmHg)/Blood pressure (mmHg)					
Drugi čimbenici rizika, SOO ili bolest /Other risk factors, OD or disease	Normalan ST 120–129 ili DT 80–84 /Normal SBP 120–129 or DBP 80–84	Visokonormalan ST 130–139 ili DT 85–89 /High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Stupanj 1 AH ST 140–159 ili DT 90–99 /Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Stupanj 2 AH ST 160–179 ili DT 100–109 /Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Stupanj 3 AH ST ≥180 ili DT ≥110 /Grade 3 HT SBP≥180 or DBP≥110
Bez drugih čimbenika rizika /No other risk factors	Bez intervencije /No BP intervention	Bez intervencije /No BP intervention	Promjene životnih navika tijekom nekoliko mjeseci, nakon toga farmakološko liječenje ako tlak nije adekvatno kontroliran /Lifestyle changes for several months then drug treatment if BP uncontrolled	Promjene životnih navika tijekom nekoliko tjedana, nakon toga farmakološko liječenje ako tlak nije adekvatno kontroliran /Lifestyle changes for several months then drug treatment if BP uncontrolled	Promjene životnih navika + Farmakološka terapija bez odgode /Lifestyle changes + immediate drug treatment
1–2 čimbenika rizika 1–2 risk factors	Promjene životnih navika /Lifestyle changes	Promjene životnih navika /Lifestyle changes	Promjene životnih navika tijekom nekoliko mjeseci, nakon toga farmakološko liječenje ako tlak nije adekvatno kontroliran /Lifestyle changes for several months then drug treatment if BP uncontrolled	Promjene životnih navika tijekom nekoliko mjeseci, nakon toga farmakološko liječenje ako tlak nije adekvatno kontroliran /Lifestyle changes for several months then drug treatment if BP uncontrolled	Promjene životnih navika + Farmakološka terapija bez odgode /Lifestyle changes + immediate drug treatment
≥3 čimbenika rizika, MS ili SOO ≥3 risk factors, MS or OD	Promjene životnih navika /Lifestyle changes	Promjene životnih navika i razmotri farmakološku terapiju /Lifestyle changes and consider drug treatment	Promjene životnih navika + Farmakološka terapija /Lifestyle changes + drug treatment	Promjene životnih navika + Farmakološka terapija /Lifestyle changes + drug treatment	Promjene životnih navika + Farmakološka terapija bez odgode /Lifestyle changes + immediate drug treatment
Šećerna bolest Diabetes	Promjene životnih navika /Lifestyle changes	Promjene životnih navika + Farmakološka terapija /Lifestyle changes + drug treatment	Promjene životnih navika + Farmakološka terapija /Lifestyle changes + drug treatment	Promjene životnih navika + Farmakološka terapija /Lifestyle changes + drug treatment	Promjene životnih navika + Farmakološka terapija bez odgode /Lifestyle changes + immediate drug treatment
Razvijena KV ili bubrežna bolest /Established CV or renal disease	Promjene životnih navika + Farmakološka terapija bez odgode /Lifestyle changes + immediate drug treatment	Promjene životnih navika + Farmakološka terapija bez odgode /Lifestyle changes + immediate drug treatment	Promjene životnih navika + Farmakološka terapija bez odgode /Lifestyle changes + immediate drug treatment	Promjene životnih navika + Farmakološka terapija bez odgode /Lifestyle changes + immediate drug treatment	Promjene životnih navika + Farmakološka terapija bez odgode /Lifestyle changes + immediate drug treatment

Slika 2. *Početak liječenja ovisi o visini arterijskog tlaka i procjeni ukupnoga kardiovaskularnog rizika*
Figure 2. *Beginning of treatment depends on arterial pressure level and total cardiovascular risk assessment*

kom slučaju bolesnicima treba reći da tlakomjeri za mjerenje tlaka na zapešću nisu ni najmanje pouzdani i da često mogu biti kontraproduktivni.

7.3. Posebne situacije

KMAT i kućno mjerenje AT-a od posebne su važnosti u verficiranju dviju skupina osoba, što nije bilo moguće prepoznati prije uvođenja ovih tehnika mjerenja AT-a. Neobično je važno postaviti te dvije dijagnoze jer omogućavaju racionalnu terapiju, ali isto tako pridonose preciznijem određivanju ukupnog KV rizika u osoba u kojih se možda i ne bi na to pomišljalo. Potrebno je naglasiti da je u tih osoba KV rizik znatno viši od onog u trajno normotenzivnih osoba. To su:

– *Izolirana klinička (ambulantna) hipertenzija (»hipertenzija bijelog ogrtača)*
  - AT izmjeren u ordinaciji trajno ≥140/90 mmHg
  - dnevni AT izmjeren KMAT-om <130–135/85 mmHg ili
  - kućno izmjeren AT < 130–135/85 mmHg
– *Izolirana izvanambulantna hipertenzija (»maskirna hipertenzija«)*
  - AT izmjeren u ordinaciji trajno < 140/90 mmHg
  - dnevni AT izmjeren KMAT-om ≥125–130/80 mmHg ili
  - kućno izmjeren AT ≥130–135/85 mmHg

8. Dijagnostički postupak i procjena: povijest bolesti i fizikalni pregled

8.1. Osobna i obiteljska anamneza

Dobra anamneza od posebne je važnosti u hipertoničara i stoga je važno uvijek postavljati ciljana pitanja: 1. Trajanje AH i ranije izmjerene vrijednosti AT-a; 2. Znakovi i simptomi koji upućuju na sekundarne oblike AH; 3. Čimbenici rizika; 4. Simptomi oštećenja ciljnih organa; 5. Prethodna antihipertenzivna terapija (učinkovitost, nuspojave); 6. Osobni i obiteljski okolišni čimbenici (socijalno i ekonomsko stanje, bračno stanje, zanimanje, način prehrane).

8.2. Fizikalni pregled

U fizikalnom pregledu, osim pravilno izmjerenog AT-a ne smije se zaboraviti nekoliko elemenata. Treba razlučiti postoje li u bolesnika: 1. Znakovi koji upućuju na sekundarnu AH; 2. Znakovi oštećenja ciljnih organa; 3. Visceralna pretilost.

Preciznu osobnu i obiteljsku anamnezu moraju uzeti i liječnik opće/obiteljske medicine i specijalist kako bi komplementarno dobili potpunu sliku.

9. Laboratorijske pretrage

Neke laboratorijske pretrage potrebno je napraviti svim bolesnicima s povišenim AT-om i KV rizikom. Rutinske testove i EKG treba učiniti liječnik obiteljske/opće medicine te nakon njihove analize (i, jasno, anamneze i kliničkog statusa) odlučiti o potrebi daljnje obrade i upućivanja u specijalističke ambulante. Osim donošenja te odluke, takav postupak omogućava liječniku obiteljske medicine odabir optimalnog lijeka ili kombinacije za svakoga pojedinog bolesnika, što garantira bolju i bržu organoprotekciju koja je neobično važna uz samo snižavanje AT *per se.*

9.1. Rutinski testovi

Glukoza u plazmi natašte; Ukupni serumski kolesterol; Serumski LDL-kolesterol; Serumski HDL-kolesterol; Serumski trigliceridi natašte; Serumski kalij; Serumska mokraćna kiselina; Serumski kreatinin; Izračunan klirens kreatinina (Cockroft-Gaultova formula) ili procijenjena glomerularna filtracija (skraćena MDRD-formula); Hemoglobin i hematokrit; Pregled mokraće (upotpunjen određivanjem mikroalbuminurije test-trakama i mikroskopskim pregledom); Elektrokardiogram.

9.2. Preporučeni testovi i pretrage

Ultrazvuk srca; Ultrazvuk karotida; Kvantitativno određivanje proteinurije (ako je dipstik-test pozitivan); Indeks AT-a ležanj-nadlaktica; Pregled očne pozadine (fundus); Test opterećenja glukozom (kada je glukoza natašte > 5,6 mmol/l); Kućno mjerenje AT-a i KMAT; Mjerenje brzine pulsnog vala – PWV (ondje gdje je dostupno).

Ultrazvučne pretrage (srca i karotida) ne trebaju se indicirati svim hipertoničarima. Time se opterećuje ionako usko dijagnostičko grlo u našoj zemlji (a i drugim tranzicijskim, pa i razvijenim državama), te se na taj način nerijetko i onemogućuje dostup tim pretragama onim bolesnicima u kojih na temelju anamneze i kliničke slike postoji stvarna indikacija. Prije donošenja odluke o upućivanju bolesnika na te pretrage potrebno je obratiti dovoljnu pozornost na klinički pregled srca i vrata te na ostale znakove koji mogu upućivati na aterosklerotski proces (šum u abdomenu).

U praćenju bolesnika ove pretrage ne treba ponavljati češće od jednogodišnjih intervala. I liječnik obiteljske medicine i specijalisti moraju biti toga svjesni i dobro odvagati odluku jer je to jedan od načina racionalnog liječenja hipertoničara – može skratiti liste čekanja onima kojima je zaista potrebno, a i barem malo smanjiti i ukupne troškove liječenja hipertenzije u Hrvatskoj.

Kada bismo bili dovoljno bogato društvo ne samo opremom nego i kadrovima, tada bi nesumnjivo ove pretrage bile korisne većini hipertoničara jer zaista osjetljivije i preciznije određuju KV status i rizik. No, za sada se, kao i većina drugih, moramo osloniti na ostale pretrage koje su ovdje navedene jer su se i one zadnjih desetljeća pokazale korisnima.

9.3. Proširena dijagnostička procjena i obrada

Bolesnici u kojih liječnik obiteljske/opće medicine na temelju anamneze, kliničkog nalaza i učinjenih rutinskih pretraga procijeni da je potrebna proširena i dodatna obrada u specijalističkim ambulantama trebaju biti upućeni na:

- dodatnu obradu oštećenja ciljnih organa – mozak, srce, bubreg, krvne žile. To je obavezno u kompliciranoj hipertenziji.
- dodatnu obradu sekundarne hipertenzije kada postoji sumnja temeljena na anamnezi, fizikalnom pregledu i/ili rutinskoj obradi. Potrebno je odrediti: renin, aldosteron, kortikosteroide, kateholamine u plazmi i/ili mokraći; arteriografija (ovisno o bolesniku – renalna ili aortografija); ultrazvučni pregled bubrega i nadbubrežnih žlijezda; CT i MRI.

Prije renalne arteriografije potrebno je napraviti doplersku pretragu renalnih arterija. U smjernicama se ne spominje dinamička scintigrafija bubrega s dekonvolucijom, no prema našem iskustvu ova pretraga ima veliku važnost u dijagnostičkom algoritmu, pa i praćenju aktivne terapije u bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom. Dakle, arteriografija kao invazivna pretraga dolazi na zadnje mjesto u dijagnostičkom algoritmu.

10. Otkrivanje supkliničkih oštećenja ciljnih organa

Supkliničko oštećenje ciljnih organa je međustadij u kontinuumu KV i renalnog rizika. Ta oštećenja određuju ukupni KV rizik te moraju biti procijenjena odgovarajućim tehnikama.

10.1. Srce

Elektrokardiogram mora biti dio rutinskog pregleda svih osoba s povišenim vrijednostima AT-a s ciljem dokazivanja hipertrofije lijeve klijetke, ishemije ili aritmija. Ultrazvuk srca, koji se ne indicira svim hipertoničarima kako je gore navedeno, preporučen je kada se procijeni da je nužna osjetljivija metoda detekcije hipertrofije lijeve klijetke te u procjeni sistoličke funkcije lijeve klijetke. Uz pomoć ultrazvuka moguće je odrediti i geometrijsku varijantu hipertrofije lijeve klijetke od kojih je koncentrična hipertrofija povezana s najlošijom prognozom. Dijastolička disfunkcija može se procijeniti s pomoću transmitralnog doplera.

10.2. Krvne žile

Ultrazvučni pregled ekstrakranijalnih karotida preporučena je metoda kada se procijeni da je detekcija vaskularne hipertrofije ili asimptomatske ateroskleroze od kliničke važnosti. Ponovo treba reći da ta pretraga ne ulazi u dio rutin-

skih pretraga i nije ju potrebno indicirati svim hipertoničarima, nego samo onima u kojih postoji indikacija temeljena na anamnezi i kliničkom pregledu. Krutost velikih arterija (što vodi do izolirane sistoličke hipertenzije u starijih) može biti izmjerena s pomoću uređaja za određivanje brzine pulsnog vala. Ta bi metoda bila preporučena i u većeg broja bolesnika kada bi bila tehnički dostupnija (to se može očekivati u nadolazećim godinama). Zbog važnosti podataka koji se dobivaju ovom pretragom (mjerenje centralnog AT-a) i njezine jednostavnosti vrlo je vjerojatno da će ta pretraga ući u redoviti dijagnostički algoritam kada tehnologija proizvodnje uređaja omogući nižu cijenu. Nizak indeks AT-a gležanj-nadlaktica upućuje na uznapredovalu perifernu arterijsku bolest.

10.3. Bubreg

Oštećenje bubrega procjenjuje se na temelju smanjene bubrežne filtracijske funkcije ili povećane albuminurije. Određivanje klirensa kreatinina ili glomerularne filtracije na temelju serumskog kreatinina mora biti dio rutinske obrade bolesnika. Proteinurija mora biti određena u svih hipertoničara s pomoću test-traka. Ako je nalaz test-trakicom negativan, niske vrijednosti albuminurije (*low grade albuminuria – microalbuminuria*) moraju se odrediti u jednokratnom uzorku mokraće (tzv. spot) i moraju biti izražene u odnosu na vrijednosti kreatinina u mokraći.

10.4. Pregled očne pozadine (fundus)

Pregled očne pozadine preporučen je samo u teškoj hipertenziji! Blage promjene retine vrlo su nespecifične, napose u mladih bolesnika, te nije potrebno te bolesnike, a ni one u stadiju 1 i 2 AH upućivati okulistima. Nalaz u tih bolesnika je nespecifičan ne pomaže u procjeni KV rizika i nije koristan kod donošenja odluke o terapiji, a nepotrebno stvara opterećenja u okulističkim ambulantama. Krvarenja, eksudati i edem papile, prisutni samo u teškoj hipertenziji, povezani su s povećanim KV rizikom i u tih bolesnika potrebno je napraviti fundus. Isto vrijedi i za bolesnike u hipertenzivnoj krizi.

10.5. Mozak

Tihi moždani infarkti, lakunarni infarkti, mikrokrvarenja i oštećenja bijele tvari česti su u hipertoničara i mogu se detektirati uz pomoć MRI ili CT-a. Dostupnost i cijena ne dopuštaju rutinsku i široku primjenu ovih pretraga. U starijih osoba testovi kognitivne funkcije mogu biti korisni u otkrivanju početnih moždanih oštećenja.

11. Dokazi o koristi antihipertenzivnog liječenja

Nakon povijesti od gotovo stotinu godina liječenja AH nema nikakve sumnje kakva se korist postiže dobrom regulacijom AT-a.

- Klinički pokusi kontrolirani placebom čvrst su dokaz o koristi snižavanja AT-a u smanjivanju fatalnih i nefatalnih KV događaja. Koristan je učinak opažen kada je liječenje bilo započeto tijazidskim diuretikom, beta-blokatorom, blokatorom kalcijskih kanala, ACE-inhibitorom ili blokatorom AT1-receptora.
- Rezultati kliničkih pokusa u kojima se uspoređivao učinak snižavanja AT-a postignut raznim skupinama antihipertenziva nisu bili različiti s obzirom na smanjenje KV događaja. Te studije (i njihove metaanalize i metaregresije) potvrđuju ključnu važnost snižavanja AT-a u smanjivanju svih oblika KV događaja: moždanog udara, infarkta miokarda i zatajivanja srca.
- Opažen je također učinak neovisan o samom snižavanju AT-a koji je bio izrazitiji uz određene skupine antihipertenziva u pojedinim KV događajima (moždani udar, srčano zatajivanje, koronarna bolest). No, taj je učinak manji od dominantnog učinka koji ima snižavanje AT-a *per se*.
- Povoljni učinci koji su bili neovisni o snižavanju AT-a opaženi su za one događaje koji se zbivaju ranije u kontinuumu KV bolesti kao npr. zaštita od supkliničkih oštećenja ciljnih organa i prevencija visokorizičnih stanja kao što su šećerna bolest, oštećenje bubrega i fibrilacija atrija.

12. Početak antihipertenzivne terapije

Odluka o započinjanju snižavanja AT-a mora biti donesena na temelju sljedećih dvaju kriterija: 1. Visina sistoličkog i dijastoličkog AT-a; 2. Ukupni KV rizik.

To je prikazano na slici 2. gdje se razabire u kojem trenutku KV kontinuuma treba bolesnicima preporučiti promjene životnih navika te kada uz to treba uvesti antihipertenzivne lijekove.

Važno je naglasiti sljedeće elemente:

- medikamentno liječenje mora biti odmah uključeno u bolesnika sa stupnjem 3 AH te u bolesnika sa stupnjem 1 i 2 AH u kojih je ukupni KV rizik visok ili vrlo visok;
- u bolesnika sa stupnjem 1 i 2 AH i umjerenim KV rizikom medikamentno liječenje može biti odgođeno za nekoliko tjedana, a u bolesnika sa stadijem 1 AH bez dodatnih čimbenika i za nekoliko mjeseci. Međutim, čak i u tih bolesnika bit će potrebno uvesti lijekove ako vrijednosti tlaka ne budu ispod ciljnih vrijednosti;
- u bolesnika u kojih su vrijednosti AT-a u visokonormalnim rasponima odluka o početku medikamentnog liječenja najviše ovisi o procijeni ukupnog KV rizika. U bolesnika sa šećernom bolesti, preboljelim moždanim udarom, koronarnom ili perifernom vaskularnom bolesti opravdano je, na temelju rezultata kontroliranih studija, uvesti lijekove. Bolesnicima s visokonormalnim AT-om koji imaju visok KV rizik zbog supkliničkih oštećenja ciljnih organa treba savjetovati intenzivno mijenjanje loših životnih navika. U tih bolesnika AT treba redovito mjeriti i uvođenje lijekova treba razmotriti u slučaju kliničkog pogoršanja. I ovdje treba voditi računa da je ustrajnost bolesnika uz mijenjanje životnih navika lošija od one uz lijekove te da je nužno te bolesnike pozivati na redovitije kontrole, što znatno povećava troškove ovakvog liječenja i svakom liječniku obiteljske i opće medicine stvara dodatni posao u svakodnevnom radu. ESH-ESC-smjernice navode da je nužno terapiju promjena loših životnih navika provoditi institucionalizirano, a ne samo usmeno. Kasnije će biti iznesen prijedlog s pomoću kojeg bi se mogao nadvladati ovaj problem, povećati suradljivost bolesnika i poboljšati kontrola AT-a.

13. Ciljevi liječenja

- Primarni cilj liječenja hipertoničara je postići maksimalno i dugoročno smanjenje ukupnog KV rizika.
- To se postiže liječenjem povišenog AT-a *per se*, ali i svih drugih pridruženih reverzibilnih čimbenika rizika.

– AT treba sniziti do ispod ili najmanje 140/90 mmHg, i do nižih vrijednosti ako ih bolesnik podnosi. To vrijedi za sve hipertoničare.
– Ciljne vrijednosti su ispod ili najmanje 130/80 mmHg u bolesnika sa šećernom bolesti i onih s visokim rizikom, kao i u onih s pridruženim kliničkim stanjima (moždani udar, infarkt miokarda, bubrežna lezija, proteinurija).
– Unatoč kombiniranoj terapiji snižavanje sistoličkog AT-a do vrijednosti <140 mmHg vrlo je teško postići. Jasno je da su ciljne vrijednosti od <130 mmHg još teže dokučive. To je dodatno teže u starijih osoba, dijabetičara i općenito u bolesnika s KV oštećenjima.
– S ciljem lakšeg postizanja ciljnih vrijednosti AT-a, antihipertenzivnu medikamentnu terapiju treba započeti prije nego dođe do značajnih KV oštećenja.

14. Promjene loših životnih navika

– Promjene loših životnih navika treba započeti uvijek kada je to moguće, u svih bolesnika uključujući i one koji trebaju i medikamentnu terapiju. Cilj je sniziti AT, kontrolirati ostale rizične čimbenike i pokušati uz taj način liječenja smanjiti broj i dozu antihipertenziva.
– Promjene loših životnih navika preporučljive su i osobama s visokonormalnim AT-om i pridruženim drugim rizičnim čimbenicima s ciljem da se smanji rizik od nastanka AH.
– Promjene životnih navika za koje postoje dokazi da snižavaju AT i/ili smanjuju KV rizik jesu: a) prestanak pušenja; b) smanjenje tjelesne mase (i stabilizacija tjelesne mase); c) smanjenje prekomjernog unosa alkohola; d) tjelesna aktivnost; e) smanjenje unosa kuhinjske soli; f) povećanje unosa voća i povrća; g) smanjenje unosa poluzasićenih i zasićenih masnoća.
– Preporuke o promjenama životnih navika ne smiju se davati samo usmeno u kratkom razgovoru, nego moraju biti institucionalizirane uz potporu stručnjaka, a važno ih je periodički ponavljati.
– Ustrajnost u pridržavanju promjena loših životnih navika vrlo je slaba, a učinak na AT vrlo varijabilan i nepredvidiv; bolesnike koji su liječeni samo ovom terapijom treba pažljivo pratiti kako se s uvođenjem lijekova ne bi zakasnilo.

15. Odabir antihipertenzivnih lijekova

1. Glavna korist antihipertenzivne terapije je snižavanje AT-a *per se*.

2. Liječenje može početi bilo kojim od pet razreda antihipertenziva (tijazidski diuretici, beta-blokatori, blokatori kalcijskih kanala, ACE-inhibitori, blokatori AT1-receptora). Liječenje je moguće početi monoterapijom ili kombinacijama. Beta-blokatori, posebno u kombinaciji s tijazidskim diureticima, ne smiju se rabiti u bolesnika s metaboličkim sindromom ili u bolesnika s visokim rizikom od šećerne bolesti. Ovdje treba podcrtati da su blokatori AT1-receptora ravnopravni s ostalim preporučenim razredima te nisu indicirani jedino ako postoji kašalj uz ACE-inhibitore. Štoviše, u nekim situacijama gdje je potrebna izrazitija organoprotekcija sve je više studija koje govore u prilog i njihovoj kombiniranoj primjeni.

3. U velikog broja bolesnika potrebno je više od jednog lijeka tako da je isticanje početnog lijeka izlišno. Međutim, u određenim slučajevima (događaji, opterećenja) postoje dokazi koji govore u prilog određenom razredu antihipertenziva, ili kombinaciji, kao početnom odabiru.

4. Kod odabira pojedinog lijeka, ili kombinacije, ili neodabiranja nekoga drugog lijeka važno je voditi računa o ovome:

A. Ranije pozitivno ili negativno iskustvo bolesnika s određenim lijekom.
B. Učinak lijeka na čimbenike KV rizika s obzirom na profil KV rizika u pojedinog bolesnika.
C. Prisutnost supkliničkog oštećenja organa, klinički manifestne KV bolesti, bubrežne bolesti ili šećerne bolesti upućuje na povoljniji učinak određenog razreda antihipertenziva u odnosu na druge.
D. Prisutnost drugih bolesti koje mogu ograničiti primjenu određenog razreda antihipertenziva.
E. Moguće interakcije s lijekovima koji se daju zbog drugih bolesti ili stanja.
F. Cijena lijeka – bilo za bolesnika bilo za zdravstvenog osiguravatelja. Međutim, razmatranja o cijeni lijeka nikada ne smiju nadvladati učinkovitost, podnošljivost i protektivnost koju određeni lijek pruža pojedinom bolesniku. U razmatranjima o cijeni lijeka uvijek se nameće i pitanje o korištenju originalnih ili generičkih lijekova. Uz dobru kontrolu ne bi smjelo biti razlika između originala i generike (premda ne postoje uvijek *head to head* ispitivanja) tako da ne bi trebalo biti ni dvojbi pri donošenju odluke. Prednost generičkih pripravaka u odnosu na originale trebala bi biti niža cijena (oko 30%), što na žalost kod nas još nije slučaj te je to primjer gdje bi se još moglo uštedjeti prilikom liječenja hipertoničara, ali i jedan od bitnih razloga otvorenih rasprava o prednostima originalnih ili generičkih lijekova.

5. Trajna pažnja treba biti posvećena nuspojavama lijekova jer je to najčešći i najvažniji razlog loše suradljivosti i ustrajnosti. Između pojedinih bolesnika postoje razlike u nuspojavama određenih lijekova.

6. Učinak na AT mora trajati 24 sata. To može biti evidentirano mjerenjem tlaka u ordinaciji i kućnim mjerenjem tlaka prije uzimanja sljedeće doze (*trough*) ili s pomoću KMAT-a.

7. Lijekovi koji postižu antihipertenzivni učinak tijekom 24 sata primijenjeni u jednoj dozi imaju prednost i treba ih preferirati jer takva jednostavna terapijska shema pospješuje ustrajnost i suradljivost bolesnika.

16. Izbor antihipertenziva ovisno o prisutnim oštećenjima, KV događajima ili stanjima

Na tablici 4. navedeni su razredi antihipertenziva kojima bi trebalo početi liječenje u određenim situacijama (osim ako ne postoji kontraindikacija). Ako liječenje i nije započeto tim lijekovima, oni bi morali biti sastavni dio kombinirane terapije koju će ionako trebati većina bolesnika.

17. Kontraindikcija za određene razrede antihipertenziva

Jednako kao što je važno dobro procijeniti ukupan komorbiditet prilikom odabira prvog izbora antihipertenziva važno je znati i koje su kontraindikacije za pojedine skupine, što je prikazano na tablici 5.

18. Monoterapija vs. kombinirana terapija

Na slici 3. shematski je prikazan terapijski pristup i mogućnosti odabira monoterapije i kombinirane terapije.

Tablica 4. *Antihipertenzivno liječenje – lijekovi kojima valja dati prednost u određenim stanjima*
Table 4. *Antihypertensive treatment – drugs of choice in specific conditions*

Supkliničko oštećenje organa/Subclinical organ damage	
– HLK/LVH	ACEI, CA, ARB
– Asimptomatska ateroskleroza /Asymptomatic atherosclerosis	CA, ACEI
– Mikroalbuminurija /Microalbuminuria	ACEI, ARB
– Bubrežna disfunkcija /Renal dysfunction	ACEI, ARB
Klinički događaj/Clinical event	
– Prethodni moždani udar /Previous stroke	bilo koje sredstvo koje snižava krvni tlak/any BP lowering agent
– Prethodni infarkt miokarda /Previous MI	BB, ACEI, ARB
– Angina pektoris /Angina pectoris	BB, CA Diuretik, BB, ACE, ARB
– Zatajivanje srca/Heart failure	antialdosteronski lijekovi /diuretics, BB, ACEI, ARB anti-aldosterone agents
– Fibrilacija atrija/Atrial fibrillation	ARB, ACEI
Rekurentna/Recurrent	BB, ne-dihidropiridinski CA
Permanentna/Permanent	BB, non-dihydropiridine CA ACEI, ARB, diuretici
– Bubrežno zatajivanje/proteinurija /ESRD/proteinuria	/loop diuretics Henleove petlje CA
– Periferna arterijska bolest /Peripheral artery disease	ACEI
Stanje/Condition	
– ISH (stariji)/ISH (elderly)	Diuretik/diuretics, CA
– Metabolički sindrom /Metabolic syndrome	ACEI, ARB, CA
– Šećerna bolest /Diabetes mellitus	ACEI, ARB CA, metildopa/methyldopa, BB
– Trudnoća/Pregnancy	Diuretik/diuretics, CA
– Crna rasa/Black people	

HLK/LVH: hipertrofija lijeve klijetke/left ventricular hypertrophy; ISH: izolirana sistolička hipertenzija/isolated systolic hypertension; ESRD: zatajenje bubrega/renal failure; ACEI: ACE-inhibitori/ACE inhibitors; ARB: Antagonisti angiotenzinskih receptora/angiotensin receptor antagonists; CA: Blokatori kalcijskih kanala/calcium antagonists; BB: Beta blokatori/beta-blockers

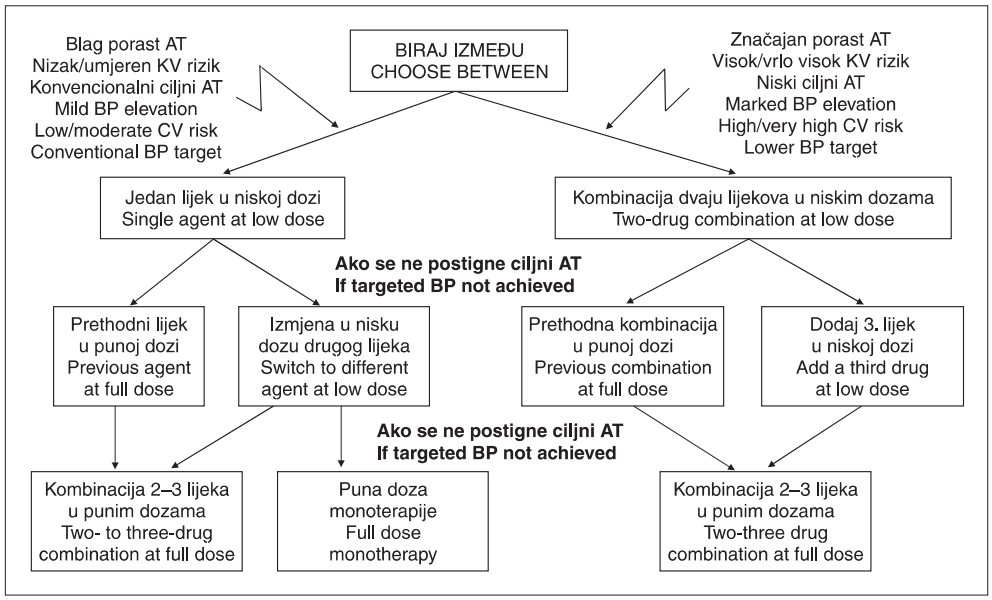
– Neovisno o prvom odabiru antihipertenziva, monoterapijom se ciljne vrijednosti AT-a postižu u malog broja bolesnika.
– Korištenje više od jednog antihipertenziva nužno je u većine bolesnika. Postoji velik broj učinkovitih i dobro podnošljivih kombinacija antihipertenziva.
– Početno liječenje može biti monoterapijom ili kombinacijom dvaju lijekova u niskim dozama s postupnim povišenjem doze ili dodavanjem novih lijekova.
– Monoterapija može biti početno liječenje u bolesnika s blagim oblicima AH i s niskim ili umjerenim ukupnim KV rizikom (lijevi početni krak na slici 3). Kombinaciju dvaju lijekova u niskoj dozi treba preferirati kao početni način liječenja u bolesnika s 2. i 3. stupnjem AH ili visokim ili vrlo visokim KV rizikom i uz blago povišene vrijednosti AT-a (desni početni krak na slici 3.).
– Fiksna kombinacija dvaju lijekova može pojednostavniti shemu liječenja i pospješiti ustrajnost i suradljivost.
– U nekih bolesnika kontrolu AT-a nije moguće postići s dva lijeka i potrebna je kombinacija triju ili više lijekova.
– U nekompliciranoj AH te u starijih bolesnika antihipertenzivna terapija mora započeti postupno. U visokorizičnih bolesnika ciljne vrijednosti AT-a moraju se postići brže, što je moguće primjenom kombinirane terapije i bržim povisivanjem/prilagodbom doza.

19. Moguće kombinacije pojedinih razreda antihipertenziva

Na slici 4. shematski su prikazane moguće opravdane kombinacije pojedinih razreda antihipertenziva.

Tablica 5. *Sigurne i moguće kontraindikacije za upotrebu antihipertenzivnih lijekova*
Table 5. *Certain and possible contraindications for use of antihypertensive drugs*

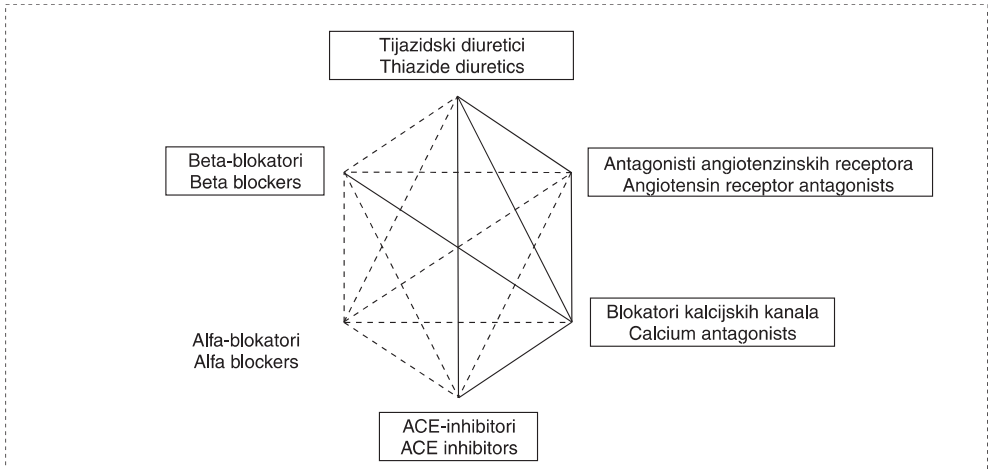
	Sigurne Compelling contraindications	Moguće Possible contraindications
Tijazidski diuretici /Thiazide diuretics	Giht/Gout	Metabolički sindrom /Metabolic syndrome Intolerancija glukoze /Glucose intolerance Trudnoća /Pregnancy
Beta blokatori /Beta-blockers	Astma/Asthma A-V blok (stupanj 2 ili 3) /A-V block (grade 2 or 3)	Periferna arterijska bolest /Peripheral artery disease Metabolički sindrom /Metabolic syndrome Intolerancija glukoze /Glucose intolerance Sportaši i fizički aktivni bolesnici /Athletes and physically active patients KOPB /Chronic obstructive pulmonary disease
Blokatori kalcijskih kanala (dihidropiridinski) /Calcium antagonists /dihydropyridines)		Tahiaritmije /Tachyarrhythmias Zatajivanje srca /Heart failure
Blokatori kalcijskih kanala (verapamil, diltiazem) /Calcium antagonists /(verapamil, diltiazem)	A-V blok (stupanj 2 ili 3) /A-V block (grade 2 or 3) Zatajivanje srca /Heart failure	
ACE-inhibitori /ACE-inhibitors	Trudnoća /Pregnancy Angioneurotski edem /Angioneurotic oedema Hiperkaliemija /Hyperkalaemia Obostrana stenoza renalnih arterija /Bilateral renal artery stenosis	
Antagonisti angiotenzinskih receptora /Angiotensin receptor antagonists	Trudnoća /Pregnancy Hiperkaliemija /Hyperkalaemia Obostrana stenoza bubrežnih arterija /Bilateral renal artery stenosis	
Diuretici (antialdosteronski) /Diuretics (antialdosterone)	Bubrežno zatajenje /Renal failure Hiperkaliemija /Hyperkalaemia	



AT/BP: arterijski tlak /blood pressure;
KV/CV: kardiovaskularni /cardiovascular

Slika 3. *Mogućnosti strateškog pristupa početnoga liječenja hipertoničara: monoterapija nasuprot kombiniranoj terapiji*

Figure 3. *Options for strategy in initial treatment of hypertension: monotherapy vs. combined therapy*



Slika 4. *Moguće kombinacije između nekih skupina antihipertenzivnih lijekova*

Figure 4. *Possible combinations of some antihypertensive drug classes*

20. Antihipertenzivno liječenje specijalnih skupina bolesnika

U pojedinim podskupinama hipertoničara, ovisno o dobi, spolu, pridruženim bolestima i stanjima antihipertenzivno liječenje se razlikuje. O tome je nužno razmišljati pri donošenju odluke o načinu liječenja, tj. odabiru optimalne kombinacije.

20.1. Stariji bolesnici

- Liječenje može početi sa svih pet navedenih skupina antihipertenziva. Klinički pokusi s izoliranom sistoličkom hipertenzijom potvrdili su korist primjene tijazidskih diuretika i blokatora kalcijskih kanala, a subanalize drugih studija i učinkovitost blokatora AT1-receptora.
- Početne doze i postupno povisivanje doza moraju biti postupnije zbog veće vjerojatnosti neželjenih učinaka, posebno u vrlo starih i slabih osoba.
- Ciljne su vrijednosti iste kao u mlađih bolesnika, tj. <140/90 mmHg ili niže, ako bolesnik može podnositi. Mnogi stariji bolesnici trebaju dva ili više lijekova kako bi postigli ciljne vrijednosti, a ciljne vrijednosti sistoličkog tlaka <140 mmHg teško je postići.
- Odabir lijeka mora odgovarati prisutnim čimbenicima rizika, oštećenju ciljnih organa i pridruženim KV i ne-KV bolestima i stanjima, što je često u starijih osoba. Zbog većeg rizika od posturalne hipotenzije AT se mora uvijek mjeriti i u uspravnom položaju.
- U bolesnika starijih od 80 godina nema jednoznačnih dokaza o koristi antihipertenzivne terapije. Međutim, u tih bolesnika nema razloga prekidati terapiju ako je ona bila uspješna i dobro podnošljiva.

20.2. Bolesnici sa šećernom bolesti

- Kada je moguće, intenzivne nefarmakološke mjere moraju biti poticane u svih bolesnika sa šećernom bolesti,

s posebnom pažnjom u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 na gubitak suvišne tjelesne mase i smanjenje unosa kuhinjske soli.
- Ciljne vrijednosti AT-a su <130/80 mmHg i liječenje antihipertenzivnim lijekovima može početi i u bolesnika s visokonormalnim AT-om.
- Svi učinkoviti i dobro podnošljivi antihipertenzivni lijekovi mogu se rabiti za snižavanje AT-a. Kombinacija dvaju ili više lijekova često je potrebna.
- Rezultati upućuju na to da snižavanje AT-a ima i protektivan učinak na bubrežnu bolest. Dodatni protektivni učinci mogu se postići lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav (bilo ACE-inhibitori bilo blokatori AT1-receptora).
- Lijek koji blokira renin-angiotenzinski sustav mora biti sastavni dio kombinacije i lijek izbora kada je monoterapija dostatna.
- U bolesnika s mikroalbuminurijom potrebno je odmah započeti s antihipertenzivnim lijekovima čak i kada su vrijednosti tlaka u visokonormalnim vrijednostima. Lijekovi koji blokiraju renin-angiotenzinski sustav imaju naglašen antiproteinurički učinak i treba ih preferirati.
- U planu liječenja treba voditi računa o smanjenju ukupnog KV rizika te treba razmišljati o statinima.
- Zbog veće vjerojatnosti posturalne hipotenzije AT treba mjeriti i u uspravnom položaju.

20.3. Bolesnik s bubrežnim oštećenjem
- Bubrežno oštećenje i zatajenje povezani su s vrlo visokim rizikom od KV događaja.
- Zaštita od progresije bubrežnog oštećenja može se ostvariti ispunjenjem dvaju ciljeva: a) strogom kontrolom AT-a (<130/80 mmHg i niže ako je proteinurija >1 g/dan): b) snižavanjem proteinurije do vrijednosti što je moguće bliže normalnim.
- Za postizanje ciljnih vrijednosti bit će potrebno rabiti kombinaciju nekoliko antihipertenzivnih lijekova (uključujući i diuretike Henleove petlje).
- Za smanjenje proteinurije potrebno je rabiti ACE-inhibitor ili blokator AT1-receptora ili njihovu kombinaciju.
- Još su uvijek kontroverzni podaci o tome ima li blokada renin-angiotenzinskog sustava koristan učinak u prevenciji i zaustavljanju nefroskleroze u nedijabetičkoj nefropatiji, osim u Afroamerikanaca. Međutim, već na temelju postojećih spoznaja nema razloga ne uključiti jedan od tih lijekova u kombinaciju koja će biti potrebna tim bolesnicima.
- Integriran terapijski pristup (antihipertenzivi, statini, antiagregacijski lijekovi) često je potreban u bolesnika s bubrežnim oštećenjem jer je u njih KV rizik ekstremno visok.

20.4. Bolesnik s cerebrovaskularnom bolesti
- U bolesnika koji su preboljeli moždani udar ili prolazni ishemijski napad (TIA), primjena antihipertenziva značajno smanjuje incidenciju ponovnoga moždanog udara i smanjuje ukupni KV rizik.
- Antihipertenzivni lijekovi su korisni u hipertoničara, ali i u bolesnika s visoko-normalnim AT-om. Ciljne su vrijednosti <130/80 mmHg.
- Svi razredi antihipertenziva mogu se rabiti, jer je korist najvećim dijelom od samog snižavanja AT. Nedavni rezultati su ukazali na prednosti ACE inhibitora i blokatora AT1-receptora uz tijazidski diuretik. No, prije konačne potvrde o njihovoj cerebrovaskularnoj dodatnoj zaštiti, nužno je pričekati rezultate drugih studija.
- Trenutačno nema dokaza da je snižavanje AT u akutnoj fazi moždanog udara korisno, no istraživanja su još u tijeku. Do tada, antihipertenzivne lijekove treba uključiti nakon stabilizacije neuroloških poremećaja, obično unutar nekoliko dana. Dodatna istraživanja su potrebna jer je kognitivna disfunkcija prisutna u oko 15%, a demencija u oko 5% bolesnika starijih od 65 godina.
- Gubitak kognitivne funkcije i porast demencije u pozitivnom su odnosu s vrijednostima AT-a. Postoje dokazi da oba poremećaja mogu biti odgođena uz primjenu antihipertenzivnih lijekova.

20.5. Bolesnik s koronarnom bolesti i sa srčanim zatajenjem
- U bolesnika koji su preboljeli infarkt miokarda rana primjena beta-blokatora, ACE-inhibitora ili blokatora AT1-receptora smanjuje vjerojatnost ponovog infarkta miokarda i smrti. Ti povoljni učinci pripisuju se specifičnim zaštitnim osobinama tih lijekova, ali su sto tako vjerojatno udruženi i sa sniženjem AT-a.
- Antihipertenzivi su također korisni u hipertoničara s kroničnom koronarnom bolesti. To se može postići raznim antihipertentzivima ili kombinacijama (uključivši i blokatore kalcijskih kanala) i čini se da je povezano sa sniženjem AT-a. Pozitivan učinak je opažen i kada su početne vrijednosti AT-a bile <140/90 mmHg i kada su postignute vrijednosti bile <130/80 mmHg i niže.
- U bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca često je pozitivna anamneza za AH, ali su u trenutku ove dijagnoze vrijednosti AT-a rijetko povišene. U tih bolesnika korisni su tijazidski diuretici i diuretici Henleove petlje te beta-blokatori, ACE-inhibitori, blokatori AT1-receptora i antialdosteronski lijekovi povrh diuretika. Blokatore kalcijskih kanala treba izbjegavati, osim ako su prijeko potrebni za snižavanje AT-a.
- Dijastoličko srčano zatajivanje je često u bolesnika s anamnezom AH i ima ozbiljnu prognozu. Trenutačno nema dokaza o superiornosti jednog razreda antihipertenziva u ovoj situaciji.

20.6. Bolesnik s fibrilacijom atrija
- AH je važan čimbenik rizika od fibrilacije atrija. Atrijska fibrilacija značajno povećava rizik od KV pobola i smrtnosti, napose embolijskoga moždanog udara.
- Povećana masa lijeve klijetke i povećanje lijevog atrija nezavisni su pretkazatelji atrijske fibrilacije i to zahtijeva intenzivno antihipertenzivno liječenje.
- Stroga kontrola AT-a nužna je u bolesnika liječenih antikoagulantnim lijekovima kako bi se izbjeglo intracerebralno i ekstracerebralno krvarenje.
- U bolesnika liječenih ACE-inhibitorima i blokatorima AT1-receptora opaženo je manje novonastale atrijske fibrilacije, ali i ponovnih, rekurentnih epizoda.
- U bolesnika s kroničnom atrijskom fibrilacijom beta-blokatori i nedihidropiridinski blokatori kalcijskih kanala (verapamil, diltiazem) mogu pomoći u kontroli frekvencije klijetki. Premda nije navedeno u smjernicama treba naglasiti da je kombinacija beta-blokatora i nedihidropiridinskih blokatora kalcijskih kanala (posebice verapamila), osim u iznimnim indikacijama i pod strogo kontroliranim uvjetima kontraindicirana.

21. Hipertenzija u žena

21.1. Liječenje

Odgovor na antihipertenzivno liječenje i pozitivni učinci jednaki su u žena kao i u muškaraca. ACE-inhibitore i bloka-

tore AT1-receptora ne smiju uzimati trudnice i treba ih izbjegavati u žena koje planiraju trudnoću zbog potencijalnoga teratogenog učinka.

21.2. Oralni kontraceptivi

I oralni kontraceptivi s malom količinom estrogena povezani su s povećanim rizikom od AH, moždanog udara i infarkta miokarda. Lijekovi koji sadržavaju samo progesteron kontracepcijska su opcija u žena s povišenim AT-om, ali njihov učinak na KV ishod nije dovoljno istraživan.

21.3. Hormonska nadomjesna terapija

Jedina korist ove terapije je smanjena incidencija lomova kostiju i karcinoma kolona, ali je udružena s povećanim rizikom od koronarnih događaja, moždanog udara, tromboembolijskih incidenata, karcinoma dojke, žučnih kamenaca i demencije. Ova se terapija ne preporuča za kardioprotekciju ženama u menopauzi.

21.4. Hipertenzija u trudnoći

- Hipertenzivni poremećaji u trudnoći, napose preeklampsija mogu nepovoljno utjecati na plod i majku.
- Nefarmakološko liječenje (strogo praćenje i ograničenje kretanja) moraju biti preporučeni svim trudnicama sa sistoličkim AT-om 140–149 mmHg i dijastoličkim AT-om 90–95 mmHg. U gestacijskoj AH (s proteinurijom ili bez nje) uvođenje antihipertenzivnih lijekova je indicirano uz AT <140/90 mmHg. AT ≥170/110 mmHg treba shvatiti kao hitno stanje i zahtijeva hospitalizaciju.
- U umjerenoj i blagoj AH oralno primijenjeni metildopa, labetalol, blokatori kalcijskih kanala i (znatno rjeđe) beta-blokatori lijekovi su izbora.
- U preeklampsiji s edemom pluća nitroglicerin je lijek izbora. Terapija diureticima nije opravdana zbog smanjenog volumena plazme.
- U hitnim slučajevima (*emergency*) intravenski labetalol, peroralna metildopa i nifedipin su indicirani. Intravenski hidralazin više nije lijek izbora zbog nepovoljnih perinatalnih učinaka. Intravenska infuzija nitroprusida može se rabiti u hipertenzivnoj krizi, ali dugotrajnu primjenu treba izbjegavati.
- Nadoknada kalcija, riblje ulje i niske doze aspirina se ne preporučuju. Međutim, niske doze aspirina mogu se rabiti profilaktički u žena s pozitivnom anamnezom za ranije preeklampsije.

22. Metabolički sindrom

Uvrštavanje ovog entiteta u ove smjernice je novost i odražava stvarnu potrebu s obzirom na porast prevalencije kako bolesnika s ovim sindromom tako i onih koji će vrlo vjerojatno za koju godinu ući u tu skupinu.

- Metabolički sindrom je karakteriziran raznim kombinacijama sljedećih pokazatelja: visceralne pretilosti, promjenama metabolizma glukoze, poremećaja metabolizma lipida i AT-a. Prevalencija je velika u srednjoj dobnoj skupini i u starijih.
- Osobe s ovim sindromom često imaju mikroalbuminuriju, hipertrofiju lijeve klijetke i krute velike arterije. Imaju visok KV rizik i veliku vjerojatnost šećerne bolesti.
- U bolesnika s metaboličkim sindromom treba pomno analizirati prisutnost supkliničkih oštećenja ciljnih organa. KMAT i kućno mjerenje AT-a također se preporučuju.
- U svih bolesnika s metaboličkim sindromom treba intenzivno provoditi mjere promjena loših životnih navika. U bolesnika s AH potrebno je započeti liječenje antihipertenzivnim lijekovima uz koje se ne veže rizik novonastale šećerne bolesti. Liječenje treba početi s lijekovima koji blokiraju renin-angiotenzinski sustav, uz dodatak blokatora kalcijskih kanala i niskih doza tijazidskih diuretika. Cilj je postići normalne vrijednosti AT-a.
- Budući da nema rezultata kontroliranih studija, nema preporuka za bolesnike s metaboličkim sindromom i visokonormalnim AT-om. Postoje neki dokazi koji upućuju na to da bi blokiranje renin-angiotenzinskog sustava moglo odgoditi nastanak AH.
- Statini i antidijabetički lijekovi trebaju se primjenjivati ako su ti poremećaji prisutni u bolesnika. Lijekovi koji povećavaju osjetljivost inzulina značajno smanjuju rizik od novonastale šećerne bolesti, ali njihovu korisnost u bolesnika s poremećenom tolerancijom glukoze treba još dodatno potvrditi.

23. Rezistentna hipertenzija

23.1. Definicija

AT ≥140/90 mmHg unatoč primjeni najmanje triju antihipertenziva (uključivši diuretik) u odgovarajućim dozama i uz isključene lažne AH, kao i izolirane ambulantne AH te uz korištenje odgovarajućih orukvica.

23.2. Uzroci

- Loša suradljivost i nepraćenje predviđenoga terapijskog plana
- Neuspjeh mijenjanja loših životnih navika – pretilost, prekomjerni unos alkohola (napose »vikend opijanja« – *binge drinking*).
- Korištenje lijekova koji povisuju AT (Likorik, kokain, glukokortikoidi, nesteroidni protuupalni lijekovi i dr.).
- Sindrom opstruktivne apneje u snu.
- Nedijagnosticirana sekundarna hipertenzija.
- Ireverzibilna ili ograničeno reverzibilna oštećenja organa.
- Opterećenje volumenom zbog: a) neodgovarajuće diuretske terapije; b) progresivnog bubrežnog zatajivanja; c) prekomjernog unosa kuhinjske soli; d) hiperaldosteronizma

23.3. Liječenje

- Detektiranje uzroka rezistencije.
- Ako je potrebno, dodati novi razred antihipertenziva uključivši antagoniste aldosterona.
- Nikako ne zaboraviti strog nadzor promjena loših životnih navika.

24. Hitna hipertenzivna stanja

Prave hipertenzivne krize su rijetke u općoj populaciji hipertoničara. Međutim na njih treba pomišljati jer neprepoznate mogu završiti brzo fatalno (napose hipertenzivna encefalopatija). S druge strane, postoji tendencija da se ova dijagnoza postavlja prerano i prečesto u svih bolesnika s jako povišenim AT-om koji dolaze u naše ordinacije. U ovom članku navode se samo uzroci hipertenzivnih hitnih stanja (emergencija), dok se više o pristupu ovom bolesniku i liječenju može naći na web-stranicama stručnih društava. Svakako vas upućujemo da to učinite. Ovdje treba istaknuti da u onih bolesnika koji zaista imaju hipertenzivnu krizu

liječenje ne smije biti uz pomoć peroralnog nifedipina ili parenteralnog furosemida. Intravenska primjena furosemida opravdana je jedino u stanjima u kojima postoji opterećenje volumenom (edem pluća, akutno zatajivanje srca, renalna insuficijencija), dok u svim drugim situacijama ovakav pristup može pogoršati stanje i loše utječe na ishod i prognozu.

Bolesnicima s vrlo visokim vrijednostima AT-a ako nemaju znakova akutnog popuštanja ili oštećenja ciljnih organa (urgencija), može se postepeno sniziti AT primarno onim lijekovima koje redovito uzima ili se može postupiti kao u emergenciji, samo postupnije. Bolesnicima sa znakovima oštećenja ciljnih organa, tj. akutnim pogoršanjem (emergencija), AT se može u ordinacijama sniziti primjenom sublingvalnih nitrata ili urapidila. Te bolesnike nužno je hospitalizirati jer će velikom broju biti potrebna parenteralna primjena lijekova, a kasnije će nakon smirivanja tegoba i snižavanja AT-a biti potrebno provesti opsežnu dijagnostičku obradu kako bi se isključila sekundarna geneza. U hipertenzivnoj krizi nije nam cilj postići normalne vrijednosti AT-a, nego sniziti AT za oko 20% ili do vrijednosti od 160/100 mmHg.

Ovdje su navedena najčešća stanja i poremećaji koji se javljaju u hipertenzivnoj krizi i koja zahtijevaju hospitalizaciju: 1. Hipertenzivna encefalopatija; 2. Hipertenzivno zatajivanje lijeve klijetke; 3. AH s infarktom miokarda; 4. AH s nestabilnom anginom pektoris; 5. AH s disekcijom aorte; 6. Teška AH sa subarahnoidnim krvarenjem ili cerebrovaskularnim incidentom; 7. Hipertenzivna kriza u feokromocitomu; 8. Skok tlaka uz amfetamin, LSD, kokain, ekstazi; 9. Perioperativna AH; 10. Teška preeklampsija i eklampsija

25. Liječenje pridruženih čimbenika rizika

25.1. Lijekovi za snižavanje lipida

- Svi hipertoničari s dokazanom KV bolesti ili šećernom bolesti tipa 2 moraju biti liječeni statinima do ciljnih vrijednosti ukupnoga serumskog kolesterola <4,5 mmol/l i LDL-kolesterol <2,5 mmol/l.
- Hipertoničari bez dokazane KV bolesti, ali s visokim KV rizikom (rizik od KV događaja tijekom 10 godina ≥20%) također trebaju biti razmotreni kao kandidati za terapiju statinima čak i ako bazalne vrijednosti ukupnoga serumskog kolesterola i LDL-kolesterola nisu povišene.

25.2. Antiagregacijska terapija

- Antiagregacijska terapija, napose niske doze aspirina, moraju biti propisane hipertoničarima s ranije preboljelim KV događajima, uz oprez da ne postoji značajan rizik od krvarenja.
- Niske doze aspirina moraju biti razmotrene u hipertoničara bez anamneze za KV događaj ako su stariji od 50 godina, ako postoji blago oštećenje bubrežne funkcije ili ako imaju visok KV rizik. U svim tim situacijama omjer rizika krvarenja i koristi smanjenja rizika od infarkta miokarda na strani je koristi.
- Kako bi se smanjio rizik od hemoragijskog inzulta, antiagregacijsku terapiju treba uvesti tek kada se postigne kontrola AT-a.

25.3. Kontrola glikemije

- Učinkovita kontrola glikemije od vrlo je velike važnosti u hipertoničara sa šećernom bolesti.
- U tih bolesnika dijeta i lijekovi moraju postići ciljne vrijednosti glukoze natašte od 6 mmol/l i glikoliziranog hemoglobina od <6,5%.

26. Praćenje bolesnika

- Učinkovito i pravodobno mijenjanje pristupa bolesnicima s povišenim AT-om zahtijeva učestale posjete s ciljem da se na vrijeme modificira terapija ovisno o vrijednostima AT-a i nuspojavama.
- Kada ciljne vrijednosti budu postignute, učestalost posjeta može biti manja. Međutim, nikada nisu preporučljivi veliki vremenski intervali jer je dobar odnos liječnika i bolesnika bitan za uspjeh liječenja.
- Bolesnici s malim rizikom i sa stupnjem 1 AH mogu se naručivati na kontrole svakih 6 mjeseci, a redovito kućno mjerenje može i više prorijediti dolaske. Pregledi moraju biti češći u bolesnika s visokim ili vrlo visokim rizikom. I bolesnici koji se liječe samo nefarmakološkim mjerama moraju dolaziti češće na kontrole.
- Kontrolni pregledi moraju biti usmjereni ne samo na visinu AT-a nego i na procjenu oštećenja ciljnih organa. S obzirom na to da se promjene mase lijeve klijetke i debljine stijenke karotida zbivaju polagano, nema razloga te pretrage ponavljati češće od jedanput na godinu.
- Liječenje AH je doživotno i prestanak liječenja vraća poremećaje u početno stanje. Oprezno snižavanje doza može se pokušati u bolesnika s malim rizikom, napose ako se nefarmakološko liječenje može uspješno primjenjivati.

27. Kako poboljšati suradljivost i ustrajnost bolesnika

- Upozoriti bolesnika na rizik koji AH nosi te na koristi antihipertenzivnog liječenja
- Napraviti jasan terapijski plan i to objasniti bolesniku u razgovoru, ali i napisati
- Prilagoditi terapijski plan načinu života i potrebama bolesnika
- Pojednostavniti plan liječenja smanjenjem broja lijekova i doza
- U terapijski plan uključiti bolesnikovu obitelj i partnera
- Uputiti bolesnika u koristi kućnog mjerenja AT-a
- Obraćati pažnju na nuspojave lijekova (čak i blage) i na vrijeme modificirati terapiju
- Razgovarati s bolesnikom o važnosti ustrajnosti u pridržavanju svih dobivenih uputa i preporuka
- Dogovarati plan kontrolnih pregleda

28. Dodatni komentari Hrvatske radne skupine

28.1. Općeniti osvrt

S obzirom na velik broj rezultata raznih epidemioloških projekata, ali i opažanja iz nekih intervencijskih studija o procjeni ukupnoga rizika i stratifikaciji bolesnika u ove smjernice uveden je metabolički sindrom. Prisutnost komponentni metaboličkoga sindroma znatno može utjecati na odluku o bržem i agresivnijem uvođenju medikamentne terapije.

Posljednjih je godina porasla svijest o važnosti bubrežne bolesti kao bitnog KV rizika te je u novim smjernicama bubrežnom oštećenju posvećena veća pažnja i dana je veća težina tako da već blag porast serumskog kreatinina ili prisutna mikroalbuminurija znatno povećavaju rizik i ubrzavaju odluku o medikamentnom liječenju. Međutim, vrlo je neprecizno istaknuta snižena glomerularna filtracija ili snižen klirens kreatinina kao supkliničko oštećenje organa. Radi se međutim, prema klasifikaciji kronične bubrežne bolesti NKF iz 2003. godine, već o trećem stadiju kronične bubrežne bolesti, pa stoga razvijenu kroničnu bubrežnu bolest nije trebalo klasificirati kao supkliničko oštećenje organa.

Takva podjela može zbunjivati jer se neprecizno navode vrijednosti, no u konačnici i ne treba bitno mijenjati pristup jer je u oba slučaja povezana s vrlo visokim ukupnim KV rizikom. U oba slučaja to nepovoljno utječe na prognozu, a i ne mijenja terapijski pristup (osim možda dodatnog opreza zbog moguće hiperkaliemije u uznapredovaloj bubrežnoj bolesti uz primjenu lijekova koji blokiraju renin-angiotenzinski sustav). Zbog praktičnosti, možda je bolje u svakodnevnom radu oslanjati se na jednu vrijednost i koristiti ili vrijednost serumskog kreatinina ili još bolje procijenjenu glomerularnu filtraciju na temelju skraćene MDRD-formule.

Na slici 1. prikazana je stratifikacija KV rizika, a uvedena isprekidana krivulja pokazuje da se definicija AH, tj. odluka o započinjanju medikamentnog liječenja može značajno mijenjati ovisno o svim ostalim elementima koji determiniraju ukupni KV rizik što potvrđuje da je granična vrijednost AT-a umjetna i najvećim dijelom bazirana samo na određenim (kratkoročnim) farmakoekonomskim prosudbama.

U većine bolesnika mora se odrediti apsolutni rizik. No, apsolutni je rizik dobrim dijelom određen s dobi, te tako ove smjernice preporučuju da se u mlađih bolesnika određuje relativni rizik, jer njima apsolutni rizik može biti lažno malen (zbog mlađe dobi) premda mogu imati *de facto* velik ukupni rizik (pušenje, pretilost, dislipidemije).

U procjeni supkliničkih oštećenja na prvo su mjesto stavljeni mikroalbuminurija, tj. već blago oštećenje bubrežne funkcije, te hipertrofija lijeve klijetke. Oba oštećenja moraju se procijeniti svim hipertoničarima, a probirne metode su jeftine i dostupne (test-trakice i EKG).

U terapijskom pristupu na prvom se mjestu naglašava važnost promjena loših životnih navika, ali se upozorava da upute ne smiju biti davane bolesnicima samo deklarativno i usput, nego moraju biti institucionalizirane i pripremljene uz pomoć stručnjaka. To svakako povećava cijenu ovakvog liječenja, isto kao i činjenica da bolesnici koji se liječe samo ovim nefarmakološkim postupcima moraju biti znatno češće pozivani na kontrolu. U izračunavanju cijene liječenja to se gotovo nikada ne uključuje. Od medikamenata temelj čini pet skupina antihipertenziva. Budući da je u većine hipertoničara nužno primijeniti više lijekova, od minornog je značenja kojim ćemo lijekom započeti liječenje. Odabir lijeka, tj. kombinacije ovisi o ukupnom KV riziku bolesnika, o pridruženim oštećenjima i bolestima, a na slici 4. prikazane su moguće kombinacije. Za razliku od ranijih smjernica, kombinacija beta-blokatora i tijazidskih diuretika se ne preporuča zbog prodijabetogenog učinka. Premda su beta-blokatori ostavljeni kao mogućnost početnog načina liječenja, kroz tekst smjernica, a i na nekoliko tablica jasno se vidi kako se sugerira da njih treba preferirati samo u bolesnika s koronarnom bolesti srca, preboljelim infarktom miokarda i sindromom kroničnog zatajivanja srca. Isto tako, naglašeno je da treba biti oprezan s primjenom tijazidskih diuretika u bolesnika kod kojih postoji povećan rizik od šećerne bolesti.

U našoj sredini treba još posebno staviti naglasak na ciljne vrijednosti AT-a. Kontrola AH u Hrvatskoj još je vrlo loša jednim dijelom i zbog odustajanja od zadanih ciljnih vrijednosti. Naši bolesnici (ali i liječnici) katkad se zadovolje samo time što je terapija propisana i što ju bolesnik (navodno) uzima, a ne njezinom učinkovitošću.

Bez postizanja ciljnih vrijednosti AT-a svi dodatni učinci povrh toga koje imaju pojedine skupine antihipertenziva ne mogu doći do izražaja.

Ove smjernice, kao i sve druge imaju neke nedostatke i manjkavosti, no globalno sasvim sigurno ponovo će unaprijediti zbrinjavanje hipertoničara. Sažeto, dio najbitnijih naglasaka može se vidjeti na priloženoj tablici 6, a neki od nedostataka na tablici 7.

28.2. Liječenje arterijske hipertenzije u trudnoći i tijekom dojenja

U smjernicama su navedeni osnovni dijagnostički postupci i principi liječenja, no pristup je cjelovitije prikazan u smjernicama iz 2003. godine *http://www.bhsoc.org/pdfs/EHS_2003_guidelines.pdf.* Izbor lijekova za liječenje ovog stanja tijekom trudnoće je sužen zbog učinaka pojedinih skupina lijekova na plod. U hrvatskim uvjetima od spomenutih lijekova uz skupinu blokatora kalcijskih kanala u trudnoći bi dolazila u obzir primjena još lijekova iz skupine beta-blokatora (atenolol) premda ta skupina više nije prvi izbor liječenja. Tijekom dojenja, s obzirom na koncentraciju nifedipina i propranolola u majčinu mlijeku, izbor je još suženiji. Stoga bi bilo preporučljivo razmotriti potrebu aktivnijeg uključivanja metildope u svakodnevnu primjenu

Tablica 6. *Što je osobito zanimljivo i važno u ESH/ECS-smjernicama 2007.?*
Table 6. *What is particularly interesting and important in ESH/ECS 2007 guidelines?*

1. U odnosu na ranije još su više edukativne i još su manje zapovjedne.
/Comparing to ESH/ECS 2003 guidelines, they are even more educative and less commanded.
2. Dijagnostički i terapijski pristup još je više usmjeren na pojedinog bolesnika.
/Diagnostic and therapeutic approach is more focused on individual patient.
3. U mladih bolesnika odluku o načinu liječenja treba temeljiti na relativnom, a ne na apsolutnom riziku.
/In young patients, relative risk (and not only absolute risk) should be considered.
4. Uloga bubrežne bolesti kao jednog od glavnih čimbenika KV rizika još je više istaknuta.
/Renal disease, as one of major CV risk factor, is more emphasized.
5. Metabolički je sindrom uvršten kao važan kardiovaskularni čimbenik rizika./Metabolic syndrome is established as important CV risk factor.
6. Predloženi su novi dijagnostički postupci za procjenu supkliničkog oštećenja ciljnih organa (npr. brzina pulsnog vala – Puls wave velocity).
/New diagnostic tests and procedure for subclinical organ damage were proposed. (for instance – pulse wave velocity)
7. Uloga novonastale šećerne bolesti je istaknuta i raspravljena./Clinical importance of new onset diabetes is emphasized and discussed.
8. Uloga promjena loših životnih navika je podvučena, ali je nedvojbeno rečeno da se ne smije svoditi samo na usputnu preporuku, već treba biti stručna i institucionalizirana, a tada to može znatno povećati troškove liječenja.
/Importance of life style changes is underlined. However, it should not be given as a lip service, but it should be institutionalized. In that way it increases total costs of treating hypertensive patients.
9. Cijena je bitna kod odabira načina liječenja, ali je jasno rečeno da to ne smije nikada nadvladati učinkovitost, podnošljivost i organoprotekciju.
/Cost of drugs is important, but it should never overcome effectiveness, tolerability and organoprotection.
10. Sekundarni uzroci hipertenzije su raspravljeni./The most important secondary causes of hypertension are discussed.
11. Predloženo je da se naziv mikroalbuminurija, koji može implicirati na manju patološku važnost, zamijeni nazivom albuminurija niskog stupnja – »Low grade albuminuria«.
/It is proposed to change term microalbuminuira to low grade albuminuria.

Tablica 7. *Neki od prijedloga što se još moglo dodati kako bi smjernice bile još bolje*
Table 7. *Some suggestions on improving the guidelines*

1.	Ništa nije rečeno o terapijskom algoritmu i terapijskom pristupu bolesnicima s hipertenzivnom krizom /Diagnostic and therapeutic algorithm for patients with hypertensive urgencies and emergencies should be more discussed.
2.	Nema preporuke kako pratiti i reevaluirati bolesnike s hipertenzijom bijele kute i »maskirnom hipertenzijom« /There are no recommendations about evaluation and monitoring of patients with »masked hypertension«.
3.	Kod liječenja renovaskularne hipertenzije nema preporuka o uporabi klopidrogela i aspirina nakon stavljanja potpornica (stenta). /There is no recommendation about the usage of clopidogrel and aspirin in stented patients with renovascular hypertension.
4.	U stratifikaciji bolesnika nije jasno razlučen visok i vrlo visok rizik u dijabetičara s bubrežnim oštećenjem ili bez njega, tj. prema slici 1. u smjernicama, nameće se pitanje kako to da je bolesnik s visokonormalnim tlakom i metaboličkim sindromom ili šećernom bolesti svrstan u »samo« visokorizičnu skupinu, a ne u vrlo visokorizičnu skupinu. To je u neskladu sa slikom 2, a određuje brzinu početka primjene lijekova. /It is not clearly explained why diabetic patients with renal disease and patients with metabolic syndrome and high normal blood pressure have high and not very high risk (Figure 1). This is somehow in disagreement with therapeutic approach (Figure 2).
5.	Kako stratificirati bolesnika s metaboličkim sindromom ako ima i pridruženu proteinuriju (što nije rijetko)? /It is not clearly explained how to classify patient with metabolic syndrome and proteinuria.
6.	Kako to da kod bolesnika s visokonormalnim tlakom i 3 faktora rizika, metaboličkim sindromom ili oštećenjem ciljnih organa treba tek razmotriti primjenu lijekova, a ne odmah i započeti primjenu? Što se dobiva odgađanjem antihipertenzivnog liječenja osim što možemo izgubiti bolesnika iz praćenja? Taj je podatak u neskladu s tvrdnjom u kojoj se kaže da je upravo bitno započeti s terapijom prije nego što nastupe značajna oštećenja ciljnih organa. /It is also not clearly explained why in patients with high normal blood pressure and 3 risk factors, or in patients with metabolic syndrome having already organ damage, drug administration is not considered and immediately started. Delay in start could be the reason of loosing patient from follow up. This is in disagreement with statement that treatment should be started before target organ damage would occur.
7.	Kontroverzan je odnos prema beta-blokatorima. Premda se navodi da su oni ravnopravna prva linija liječenja kod svih hipertoničara, u tablicama i sažecima precizno su navedene točne indikacije za njihovu primjenu (koronarna bolest, preboljeli infarkt miokarda, zatajivanje srca, tahiaritmija, glaukom i trudnoća u kojoj nisu prvi odabir). Uz to se kaže da ih ne treba preferirati u bolesnika s visokim rizikom od nastanka šećerne bolesti (intolerancija glukoze, metabolički sindrom, pretili). Primjedba je i ta što se govori o svim beta-blokatorima zajedno, a nedovoljno se apostrofira atenolol, te se nedovoljno ističu potencijalne prednosti novijih beta-blokatora, npr. karvedilola i nebivolola. /There are some controversies about beta blockers. Although it is started that beta blockers are among five classes suitable for initiation of therapy, in several tables and in position statements precise (and limited) indications for their usage are given (coronary heart disease, myocardial infarction, heart failure, tachyarrhythmia, glaucoma, pregnancy – here not as a first choice). Furthermore, it is emphasized that those drugs are not preferable in patients with high risk for diabetes (glucose intolerance, metabolic syndrome, obesity). Differences among beta blockers (atenolol vs. carvedilol, nebivolol) where not sufficiently presented.
8.	Primjena diuretika također je raspravljena i rečeno je da je rizik od novonastale šećerne bolesti uz njih veći napose u onih osoba koje su spomenute uz beta-blokatore. Bilo bi još jasnije da je rečeno kako su tijazidi indicirani u bolesnika s metaboličkim sindromom, intolerancijom glukoze tek onda ako nisu postignute ciljne vrijednosti AT-a drugim skupinama antihipertenziva koji su navedeni na tablici 4., te da nisu lijekovi izbora kojima se započinje liječenje ovih skupina bolesnika. /Diuretic therapy and higher risk of de novo diabetes (especially if prescribed together with beta blockers) are also discussed. It would be more precise and clear if thiazide diuretics are not proposed as the first choice for patients with metabolic syndrome and glucose intolerance, and that in those patients they might be added only if target blood pressure values are not obtained with other antihypertensive drugs listed in Table 4.

liječenja hipertenzije u trudnoći (aktivnija promocija i edukacija). Parenteralna primjena lijekova u trudnoći, prema uputama iz ovih smjernica, u hrvatskim uvjetima svodi se jedino na parenteralnu primjenu nekog od nitroglicerinskih preparata, no na raspolaganju nam je i parenteralni urapidil.

28.3. Liječenje arterijske hipertenzije u bolesnika primljenih zbog akutnog infarkta miokarda

AT bolesnika primljenih zbog akutnog infarkta miokarda (AIM) kreće se u široku rasponu od hipertenzije do hipotenzije, a tijekom rane faze liječenja može biti stabilan ili pak oscilirati. Spektar vrijednosti AT-a u bolesnika s AIM tako može biti ovakav:

- Povišene vrijednosti AT-a mogu biti samo manifestacija kliničkog sindroma AIM u bolesnika bez anamnestičkih podataka o AH i bez porasta vrijednosti AT-a u praćenju nakon perakutne faze. Ovakav tip promjena susreće se obično u bolesnika s infarktom prednje stijenke koji kao rezultat autonomnoga hiperadrenergičkog stanja imaju prolazno povišene vrijednosti AT-a, tahikardiju i preznojavanje;
- Povišene vrijednosti AT-a registriraju se u bolesnika s AIM s poznatom ili upravo dijagnosticiranom AH. Vrijednosti AT-a ostaju povišene i nakon perakutne faze;
- Vrijednosti AT-a ostaju uredne cijelo vrijeme liječenja;
- Snižene vrijednosti AT-a uz popratnu tahikardiju i hipoperfuziju perifernih organa registriraju se u bolesnika s kliničkom slikom kardiogenog šoka. Neki od bolesnika prije razvoja hipotenzije imaju normalne vrijednosti AT-a pri prijmu;
- Snižene vrijednosti AT-a u bolesnika s AIM donje stijenke i pridruženim infarktom desne klijetke. U tih su bolesnika samo prolazno snižene vrijednosti AT-a i one nestaju ili se čak mogu spriječiti ako se bolesniku primijeni dovoljan volumen tekućine.

Nekontrolirana AH u bolesnika primljenog zbog AIM urgentno je stanje koje zahtijeva adekvatnu procjenu, evaluaciju, liječenje i nadziranje obiju bolesti. Od parenteralnih preparata preporučuje se intravenska primjena nitrata, a od peroralnih antihipertenziva, kao što je već spomenuto, ACE-inhibitori i beta-blokatori ako nema kontraindikacije. Nekontrolirana visoka AH kontraindikacija je za trombolitičku terapiju zbog visokog rizika od intrakranijalnog krvarenja. Također, zbog čestoga prolaznog hipotenzivnog učinka trombolitičke terapije u bolesnika s AIM, posebno streptokinaze, treba voditi računa o istodobnom davanju trombolitika i drugih lijekova koji mogu izazvati hipotenziju (beta-blokatori, ACE-inhibitori, furosemid). U bolesnika s nereguliranom visokom AH optimalna metoda liječenja AIM je primarna perkutana koronarna intervencija. U hipertenzivnih bolesnika s AIM i zatajivanjem lijeve klijetke (LK), uz ACE-inhibitore treba parenteralno (intravenski) primijeniti furosemid.

28.4. Bolesnici na hemodijalizi ili peritonealnoj dijalizi te bolesnici s transplantiranim bubregom

U ESH-ESC-smjernicama jasno je dano na znanje da je bubrežna bolest bitan prognostički čimbenik te značajno utječe na ukupni KV rizik. No posve je zanemareno pitanje terapije bubrežnih bolesnika koji se liječe nekim od načina bubrežnoga nadomjesnog liječenja. Možda se smatralo da su ti bolesnici pod uskom kontrolom relativno malog broja specijalista i da unošenje takvih dijelova u smjernice nije primjenjivo na širu populaciju; ipak je izostavljanje ovih

skupina bolesnika nedostatak ovih smjernica. Također maleno je značenje dano bolesnicima s progresivnom bubrežnom bolesti, što ponovno otvara mogućnost nepotrebnih pogrešaka u liječenju tih bolesnika. Stoga ovdje dajemo komentar na tu skupinu bolesnika koja će s obzirom na trend u sljedećim godinama biti sve veća i veća.

Do 80% bolesnika na hemodijalizi i oko 50% bolesnika na peritonejalnoj dijalizi ima AH. I u tih bolesnika AH je pretkazatelj KV i cerebrovaskularnih komplikacija. Sistolički AT, a posebno tlak pulsa bolji su pretkazatelji navedenih komplikacija nego dijastolički AT. U bolesnika na dijalizi, posebno na hemodijalizi postoje i dvojbe o načinu mjerenja AT. Standardno se tlak mjeri živinim sfigmomanometrom prije i nakon hemodijalize te tijekom hemodijalize. Korisni mogu biti i aparati za KMAT tijekom hemodijalize. Postoje različita mišljenja je li važnije mjerenje AT-a prije dijalize, nakon dijalize ili je optimalno samomjerenje AT-a kod kuće. Zbog čestih promjena volumena tjelesnih tekućina u ovih bolesnika, pa tako i AT-a, postoje dokazi i preporuke da je puno bolje za procjenu povezanosti hipertenzije i KV komplikacija rabiti KMAT. Mjerenje AT-a kod kuće u interdijalitičkom periodu također je prema nekim bolje nego mjerenje AT-a prije ili poslije hemodijalize. Za bolesnika na dijalizi značajno je i odrediti tlak pulsa (sistolički tlak – dijastolički tlak), koji je vrlo dobar pretkazatelj KV događaja u ovih bolesnika.

Za bolesnike na hemodijalizi ne postoji jedinstven stav ni o optimalnoj vrijednosti AT-a. Prema američkim preporukama *(National Kidney Fundation Task Forces on Cardiovascular Disease)*, optimalna vrijednost prije hemodijalize je <140/90 mmHg.

U bolesnika na dijalizi posebno je važno odrediti »suhu težinu«. To je tjelesna masa nakon hemodijalize kada bolesnik nema kliničkih znakova viška tekućine, a vrijednosti AT < 140/90 mmHg i tijekom dijalize nema hipotenzije ili grčeva. Nema jedinstvenog načina određivanja »suhe težine«. Najjednostavniji način određivanja je na osnovi kliničkog pregleda te rendgenske snimke prsnih organa. Ograničen unos kuhinjske soli jedna je od najvažnijih mjera u bolesnika na dijalizi, unos soli ne bi smio biti veći od 5 g na dan. Dobitak na masi između dvije dijalize ne bi smio biti veći od oko 3% suhe težine. Lijekovi izbora u ovih bolesnika su blokatori kalcijskih kanala, ACE-inhibitori, blokatori AT1-receptora i beta-blokatori. ACE-inhibitore i blokatore AT1-receptora, zbog moguće anafilaktičke reakcije ne smiju uzimati bolesnici na dijalizi s AN69-membranama. U bolesnika na terapiji ACE-inhibitorima ili blokatorima AT1-receptora poželjna je češća kontrola serumskog kalija. Prema nekim autorima beta-blokatori te ACE-inhibitori i AT1-blokatori prvi su izbor antihipertenzivnih lijekova u bolesnika na dijalizi.

AH javlja se u gotovo 80% bolesnika nakon transplantacije bubrega. Povećana učestalost poslijetransplantacijske hipertenzije povezuje se s transplantacijom organa umrle osobe, odgođenom funkcijom presatka, stenozom bubrežne arterije, prisutnošću vlastitih bubrega, povećanom tjelesnom masom te terapijom inhibitorima kalcineurina i kortikosteroidima. Ciklosporin povisuje sistemski i bubrežni vaskularni otpor, potiče aktivaciju simpatikusa, proizvodnju endotelina, a čini se da smanjuje sposobnost relaksacije krvnih žila smanjujući proizvodnju dušičnog oksida. Glukokortikoidi u manjoj mjeri pridonose hipertenziji. Obradom je potrebno isključiti akutno odbacivanje, ali i kroničnu nefropatiju presatka. Stenoza bubrežne arterije prisutna je u 12% hipertenzivnih bolesnika nakon transplantacije bubrega. Definitivna dijagnoza stenoze postavlja se arteriografijom, iako se sve češće rabe neinvazivne metode dijagnostike poput spiralne kompjutorizirane tomografije i magnetske rezonancije. Obojeni dopler izuzetno je vrijedna metoda probira stenoze bubrežne arterije, ali interpretacija rezultata zahtijeva iskusnog dijagnostičara. Stenoza bubrežne arterije presatka liječi se dilatacijom s postavljanjem ili bez postavljanja stenta ili operativno. U rijetkim slučajevima moguće je učiniti i autotransplantaciju bubrega. Takav postupak zahtijeva izuzetno vještog kirurga. Medikamentno se hipertenzija u transplantiranih bolesnika može liječiti svim dostupnim antihipertenzivnim lijekovima. Blokatori kalcijskih receptora ublažavaju utjecaj ciklosporina na unutarbubrežnu hemodinamiku pa su često lijek izbora za liječenje hipertenzije. Prednost im treba dati u prvim danima nakon transplantacije kada je i najveća izloženost ciklosporinu. Bolesnici koji imaju proteinuriju obično se liječe ACE-inhibitorima. Vrlo često prisutna stenoza bubrežne arterije presatka ograničava upotrebu ACE-inhibitora. Beta-blokatori su najkorisniji u bolesnika s ishemijskom bolesti srca koja je čest problem u bubrežnih bolesnika. Minoksidil je najpotentniji antihipertenziv čija je uporaba u žena ograničena izazivanjem hipertrihoze. Uspješna kontrola hipertenzije najčešće zahtijeva kombinaciju nekoliko lijekova. Kako i koju kombinaciju antihipertenziva upotrijebiti ovisi i o pratećim bolestima.

Odabir antihipertenziva iziskuje dobro poznavanje različitih čimbenika rizika koji su prisutni u bolesnika i individualan pristup svakom bolesniku. Kod rezistentne hipertenzije u obzir dolazi nefrektomija vlastitih bubrega.

Suvremena imunosupresija značajno smanjuje učestalost akutnih odbacivanja presađenog bubrega pa su vodeći uzrok smrti u populaciji transplantiranih bolesnika s funkcionirajućim presatkom najčešće srčanožilne bolesti.

28.5. Nalazi i pretrage koje liječnik opće/obiteljske medicine treba učiniti prije upućivanja hipertoničara u specijalističke ambulante

Propust ESH ESC-smjernica je taj što se nigdje ne govori o organizacijskom dijelu te se može steći dojam da u tom poslu sudjeluje samo medicinsko osoblje u bolnici. S obzirom na to da je u postojećoj organizaciji zdravstva u Hrvatskoj (a tako će i ostati) primarna zdravstvena zaštita, odnosno obiteljska medicina prva linija zdravstvene zaštite, potrebno je jasnije istaći koje zadatke obavlja koji segment zdravstva. Ako se želi postići bolja kontrola, ali i pospješiti sam dijagnostički postupak i zbrinjavanje koji ne samo što će neposredno utjecati na skrb nego će i podići funkcionalnu razinu (manje čekanja na specijalističke preglede, bolji i brži kontakt bolesnika s liječnikom i sestrom), tada treba jasno definirati što je zadatak liječnika opće/obiteljske medicine, a što specijalista. I onda se toga moraju svi pridržavati uz jasno objašnjenje bolesnicima.

Većina hipertoničara ima stadij 1 ili 2 AH. Bolesnicima koji imaju malen ili umjeren KV rizik liječnici obiteljske/opće medicine mogu i trebaju napraviti dio obrade na temelju kojeg će procijeniti postoji li potreba za upućivanjem u specijalističke ambulante gdje se može rješavati pitanje sekundarne hipertenzije ili rezistencije na terapiju. To se ne odnosi na bolesnike sa stadijem 3 hipertenzije ili bolesnike s visokim KV rizikom u kojih postoji ranija potreba za dodatnom evaluacijom ili bolesnike s hipertenzivnom krizom. U svakom slučaju liječnici opće/obiteljske medicine bolje poznaju svog bolesnika, imaju kompletniju sliku o njegovu ukupnom pobolu te tog bolesnika uglavnom prate dulje vrijeme. Uz to, poznaju i situaciju u obitelji, a imaju uvid i u socioekonomski status. To su sve prednosti koje imaju pred

liječnicima u specijalističkim ambulantama koji dolaze prvi put u kontakt s bolesnikom od kojega je u toj situaciji teže dobiti sve anamnestičke podatke. Zbog dobrobiti bolesnika bilo bi dobro da liječnik opće/obiteljske medicine uvijek prilikom upućivanja bolesnika u specijalističku ambulantu napiše kratku epikrizu i svoj glavni upit specijalistu. Osim toga, bolesnik koji dolazi na prvi pregled u specijalističku ambulantu morao bi donijeti nalaze laboratorijskih pretraga (vidi 9.1), snimljen EKG, te ako je moguće, i ultrazvuk bubrega. Na taj način specijalist će imati dovoljno podataka da može ciljano usmjeriti svoja razmišljanja te kvalitetnije napraviti daljnji plan pretraga i liječenja. Liječnik opće/obiteljske medicine mora također svom bolesniku kojeg upućuje na specijalistički pregled dati uputu da ponese dnevnik mjerenja AT-a, vlastiti tlakomjer te popis lijekova koje uzima. Liječnik specijalist treba također, osim što će objasniti bolesniku, napisati plan pretraga i način liječenja, te objasniti kolegi u ordinaciji opće/obiteljske medicine zbog čega je uveo određen lijek ili zbog čega je modificirao raniju terapiju. Dobra komunikacija liječnik-liječnik također je bitan korak u uspješnom liječenju zajedničkog bolesnika.

I većinu kontrolnih pregleda svi hipertoničari s nekompliciranom AH mogu i trebaju obavljati kod svog liječnika opće/obiteljske medicine. Radi bolje suradljivosti liječnik primarne zdravstvene zaštite može bolesnika periodički poslati na kontrolni pregled u specijalističku ambulantu. U specijalističku ambulantu treba uputiti i bolesnika u kojeg AH mijenja karakter, ali i tada je važno učiniti rutinske pretrage koje su već spomenute i što je također vrlo važno – napisati epikrizu. Uputno pismo treba sadržavati najvažnije podatke iz anamneze, opis poduzetih dijagnostičkih i terapijskih postupaka, stanje bolesnika s obzirom na bolest i eventualne prateće bolesti te popis lijekova koje bolesnik trajno uzima. U uputnom pismu liječnik obiteljske/opće medicine mora jasno definirati glavni upit specijalistu konzultantu. U nedostatku vremena za verbalnu komunikaciju bilo bi dobro kada bi barem pismeno liječnici međusobno komunicirali i jedni drugima iznosili svoje upite i davali objašnjenja svojih postupaka. Bolesnike s kompliciranom AH treba naručivati na redovite kontrolne preglede u specijalističke ambulante.

28.6. Poboljšanje suradljivosti i ustrajnosti bolesnika radom savjetovališta za hipertoničare i uz pomoć patronažne sestre

U Republici Hrvatskoj postoji uspješna, dugogodišnja tradicija savjetovališnog i grupnog rada s kroničnim bolesnicima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Savjetovališni i grupni rad s bolesnicima koji boluju od AH trajno je prisutan u mnogim domovima zdravlja te u »privatnim« ordinacijama liječnika obiteljske/opće medicine koji rade zajedno u prostorima doma zdravlja i skrbe za populaciju određenog područja. Stoga je nužno stručnim preporukama, organizacijskim i financijskim poticajima osigurati redovitu i trajnu provedbu tog oblika rada te primjerenim praćenjem evaluirati izvršenje.

Radna skupina predlaže da se u sklopu nefroloških, kardioloških, endokrinoloških i drugih odjela koji skrbe o hipertoničarima formira savjetovalište za hipertenziju koje će voditi medicinska sestra gdje će zajedno s liječnikom informarati bolesnike o svim bitinim čimbenicima okoliša, tj. lošim životnim navikama koje bitno utječu na učestalost i težinu hipertenzije, ali i na uspjeh liječenja. U savjetovalištima bolesnici bi naučili pravilno mjeriti AT, dobili bi informacije o pouzdanim tlakomjerima te podatke o lijekovima koje uzimaju. Takva savjetovališta trebala bi se organizirati prema uzoru na savjetovalište koje je u KB Dubrava već nekoliko godina aktivno. Osim u bolnicama preporučljivo bi bilo takva savjetovališta osnovati i u domovima zdravlja. Rad u savjetovalištu provodi se jedanput na tjedan u trajanju od jedan sat, a po potrebi i češće i dulje ovisno o interesu bolesnika i broju bolesnika s AH. Rad u savjetovalištu koncipiran je tako da se prikupljaju i prate osnovni demografski i medicinski podaci o bolesnicima koji sudjeluju u radu savjetovališta, a koji su bitni za AH i s druge strane da bolesnici od voditelja dobiju sve potrebne informacije o samoj bolesti, da u međusobnoj komunikaciji i komunikaciji s voditeljem razmjenjuju svoja iskustva, pitanja vezana uz tijek bolesti. Prilikom prvog posjeta savjetovalištu svaki bolesnik dobiva knjižicu o AH koju su napisali liječnici, kao i upute o prehrani kod AH koje su napisane u suradnji s nutricionistima. Uglavnom se prakticira rad s malom skupinom (3–5 bolesnika) jer su iskustva pokazala da je takav rad najučinkovitiji, zbog toga što su bolesnici koncentriraniji, pozornije prate izlaganje, lakše se uključuju u raspravu, otvoreniji su i slobodnije postavljaju pitanja. U bilo kojem trenutku izlaganja voditelja bolesnici smiju prekinuti izlaganje pitanjem ili traženjem pojašnjenja određenog dijela izlaganja, tako da rad u savjetovalištu nema oblik klasičnog predavanja. Bolesnici se rado uključuju u rasprave međusobno i s voditeljem. Pri prvom posjetu od svakog se bolesnika putem upitnika prikupljaju opći demografski podaci (ime i prezime i dob), zatim svi medicinski anamnestički podaci važni za AH (godina dijagnosticiranja, životne navike, prehrana, fizička aktivnost, pušenje, stres, konzumiranje alkohola, uzimanje lijekova), a na kraju se svakom bolesniku izmjeri tjelesna masa, tjelesna visina, opseg struka, AT-a i odredi se količina natrija u 24-satnoj mokraći. U svojim izlaganjima voditelj iznosi opće informacije o AH (definicija, normalne vrijednosti AT, uzroci AH, tijek bolesti i utjecaj na pojedine organske sustave i razvoj mogućih komplikacija). Zatim bolesnici dobivaju informaciju o mogućim učincima bitnih čimbenika na AH. Stručna društva podupiruu ovu ideju i nadamo se da ćemo dobiti i potporu od Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Radom u savjetovalištu neće se ostvarivati samo edukacija i sekundarna prevencija bolesnika, nego će oni dobiveno znanje moći prenositi članovima svojih obitelji i na taj će se način pospješiti i primarna prevencija, a nadamo se u sljedećoj generaciji i primordijarna.

Osim organiziranja savjetovališta za hipertenziju važnu ulogu trebaju imati i patronažne sestre koje bolesnike tijekom kućnih posjeta mogu educirati u vezi s mjerenjem AT-a, prehranom te u vezi s lijekovima koje uzimaju (provjeriti zna li bolesnik koje lijekove uzima, koju dozu, u koje vrijeme i posebno u vezi s nuspojavama).

Uloga medicinskih sestara od patronažnih do sestara u domovima zdravlja i bolnicama neobično je važna u skrbi o hipertoničarima, no danas je na žalost još uvijek nedostatna (najvećim dijelom zbog opsega drugog dijela posla koji zahtijeva vrijeme, a dobrim dijelom i nije vezan uz struku nego uz administraciju). Hrvatsko društvo za hipertenziju svjesno je važnosti uloge medicinskih sestara i na Godišnjem sastanku 2007. godine osnovano je Društvo medicinskih sestara za hipertoničare. Vjerujemo da će i to pridonijeti aktivnijem uključivanju sestara. Osim toga, uz pomoć određenih informatičkih programa moći će se uštedjeti vrijeme potrebno za razgovor i pregled bolesnika. Ti programi trebali bi olakšati administrativni dio posla, komunikaciju između liječnika, ali bi morali imati i stručni i edukativni karakter (npr. već postojeće tablice za izračun KV rizika SCORE i dr.).

* * *

Neovisno o nedostacima, nove smjernice donose nove informacije i pružaju novu sigurnost prilikom prosudbi pojedinog bolesnika i donošenja odluke o liječenju. Uočene manjkavosti mogu se popuniti dostupnom literaturom na web-stranici ESH *http://www.eshonline.org.* Nove smjernice znače kvalitativni pomak zbog svoje edukacijske prirode. Navođenje izvora podataka koji su korišteni za određivanje smjernica u kliničkim studijama neprocjenjivo je zbog mogućnosti svakog liječnika da shvati težinu kliničkih dokaza proizašlih iz randomiziranih studija.

U originalnoj referenci[1] nalazi se popis svih članaka koji su korišteni prilikom donošenja europskih smjernica i svima je taj popis dostupan na već navedenim web-stranicama. Mi ovdje u popisu literature navodimo još dodatne reference koje su korištene prilikom pisanja hrvatskog osvrta.

Nadamo se da će one doista biti svima korisne te da će potaknuti i mjerodavne institucije i osiguravajuće društvo na poticanje mjera primarne prevencije, ali i na odobravanje više vremena koje liječnik može posvetiti bolesniku tijekom svakoga kontrolnog pregleda, jer je dobar odnos liječnik-medicinska sestra-bolesnik temelj uspjeha liječenja.

Sukob interesa:

Svi članovi Hrvatske radne skupine potpisali su izjavu o nepristranosti i izostanku sukoba interesa sljedećeg sadržaja: »Ovom izjavom potvrđujem da je moj doprinos ovom radu temeljen na poznavanju stručnih i znanstvenih činjenica vezanih uz zbrinjavanje i liječenje hipertoničara te je posve neopterećen utjecajem farmaceutske industrije ili osiguravajućeg društva i ne postoji nikakav drugi sukob interesa koji bi mogao utjecati na moje iznesene stavove.

Ovim također potvrđujem suglasnost za koautorstvo u ovom radu nakon uvida u konačnu verziju teksta prije tiskanja, uz mogućnost odustajanja ili davanja izdvojenoga dodatnog mišljenja«.

Zahvala:

Hrvatska radna skupina za preporuke o dijagnosticiranju i liječenju bolesnika s arterijskom hipertenzijom zahvaljuje odboru za prijevod smjernica koji su činili najvećim dijelom mladi kolege uključeni u rad Hrvatskog društva za hipertenziju i Hrvatskoga kardiološkog društva: Maja Čikeš, Živka Dika, Ljiljana Fodor, Ivica Horvatić, Mario Ivanuša, Bojan Jelaković, Jelena Kos, Mislav Klobučić, Duško Kuzmanić, Mario Laganović, Daniel Lovrić, Davor Miličić, Ivan Pećin, Romana Samovojska, Tajana Željković-Vrkić. Zahvaljujemo na pomoći i ljubaznosti također tvrtki GlaxoSmith-Kline koja je omogućila tiskanje i distribuiranje cjelovitog prijevoda ESH-ESC-smjernica iz 2007. godine.

LITERATURA

1. *ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension.* 2007 Gudelines for management of Arterial Hypertension. J Hypertension 2007;25:1105–87.
2. *ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension.* 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertension 2007;25:1751–62.
3. *Aminoff UB, Kjellgren KI.* The nurse – a resource in hypertension care. J Adv Nurs 2001;35:582–9.
4. *Sacks FM, Svetkay LP, Vollmer WM i sur.* Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. N Engl J Med 2001;344:3–10.
5. *Drevenhorn E, Kjellgren KI, Bengtson A.* Outcomes following a programme for lifestyle changes with people with hypertension. J Clin Nurs 2007;16:144–51.
6. *Cakir H, Pinar R.* Randomized controlled trial on lifestyle modification in hypertensive patients. West J Nurs Res 2006;28:190–209.
7. *Appel LJ, Brards MW, Daniels SR, Kavanja N, Elmer PJ, Sacks; American Heart Association.* Dietary Approaches to Prevent and Treat Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension 2006;47:296–308.
8. *Pickering TG.* New Guidelines on Diet and Blood Pressure. Hypertension 2006;47:135–6.
9. *Beilin L, Burke V, Puddey IB.* Effects of Exercise and Weight Loss on Hypertension. JAMA 2003;290:887–8.
10. *Writing Group of the PREMIER Collaborative Research.* Effects of Comprehensive Lifestyle Modification on Blood Pressure Control: Main Results of the PREMIER Clinical Trial. JAMA 2003;289:2083–93.
11. *Morse A, Dang A, Thakur V i sur.* Hypertension in chronic dialysis patients: pathophysiology, monitoring, and treatment. Am J Med Sci 2003;325:194–201.
12. *Santos S, Peixoto A.* Hypertension in dialysis. Curr Opin Nephrol Hypertens 2005;14:111–8.
13. *Lazar A, Smith M, Rahman M.* Blood pressure measurement in hemodialysis patients. Semin Dial 2004;17:250–4.
14. *Wilson J, Shah T, Nissenson A.* Role of sodium and volume in the pathogenesis of hypertension in hemodialysis. Semin Dial 2004;17: 260–4.
15. *Horl WH, Horl MP.* Drug therapy for hypertension in hemodialysis patients. Semin Dial 2004;17:288–94.
16. *Pavlović D, Heinrich B, Germin-Petrović D i sur.* Arterijska hipertenzija u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi. Liječ Vjesn 2006;128: 381–4.
17. *Orlić L, Sladoje-Martinović B, Vlahović A i sur.* Hipertenzija u bolesnika s bubrežnim transplantatom. Liječ Vjesn 2006;128:381–4.
18. *Ducloux D, Motte G, Kribs M i sur.* Hypertension in renal transplantation;donor and recipient factor. Clin Nephrol 2002;57:409–413.
19. *Park J, Luan F.* Management of hypertension in solid-organ transplantation. Prog Transplant 2005;15:17–22.
20. *Madias J.* The impact of systemic BP on coronary blood flow and infarct size during reperfusion therapy for acute myocardial infarction: refinements beyond the »plumbing«. Chest 2004;125:1179–81.
21. *Lip G, Lydakis C, Beevers DG.* Management of patients with myocardial infarction and hypertension. Eur Heart J 2000;21:1125–34.
22. *Ivanuša M.* Procjena rizika bolesnika s akutnim infarktom miokarda u županijskoj bolnici na temelju odrednica intrahospitalnog letaliteta (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet; 2007.
23. *Adams H, Adams R, Del Zoppo G i sur.* Guidelines for the early management of patients with ischaemic stroke. 2005 guidelines update. Stroke 2005;36:916–21.
24. *Jelaković B, Željković-Vrkić T, Pećin i sur.* EH-UH istraživačke skupine. Arterial hypertension in Croatia. Results of EH-UH study. Acta Med Croat 2007;61(3):287–92
25. *Jelaković B, Dika Ž, Kos J i sur.* Treatment and control of hypertension in Croatia. The BEL-AH study. Liječ Vjesn 2006;128(11–12):329–33.
26. *Jelaković B.* Hypertension in Croatia – where are we? Liječ Vjesn 2006; 128(11–12):327–8.
27. *Carević V, Rumboldt M, Rumboldt Z, Interheart Investigators.* Coronary heart disease risk factors in Croatia and worldwide: results of the Interheart study. Acta Med Croat 2007;61(3):299–306.
28. *Erceg M, Hrabak-Žerjavić V, Ivičević Uhernik A.* Regional characteristics of arterial hypertension in adult population of Croatia. Acta Med Croat 2007;61(3):293–8.
29. *Laganović M.* Hypertension in pregnancy – guidelines of European Society of Hypertension. Liječ Vjesn 2006;128(11–12):406–8.
30. *Reiner Ž, Mihatov Š, Miličić D i sur.* Treatment and secondary prevention of ischemic coronary events in Croatia (TASPIC-CRO study). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2006;13(4):646–54.
31. *Marković B, Kranjčević K, Reiner Ž i sur.* Drug therapy of cardiovascular risk factors: guidelines versus reality in primary health care service. Croat Med J 2005;46(6):984–9.
32. *Ivanuša M, Miličić D, Božikov J i sur.* Risk factors as prognostic factors of hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. Acta Med Croat 2007;61(3):307–13.
33. *Rački S.* Hypertension after kidney transplantation Liječ Vjesn 2006; 128(11–12):373–8.
34. *Bašić-Jukić N, Jurić I, Kes P i sur.* Arterial hypertension in renal transplant recipients. Acta Med Croat 2007;61(2):171
35. *Kes P, Bašić-Jukić N, Jurić I i sur.* Regulacija krvnog tlaka u bolesnika na dijalizi. Liječ Vjesn 2006;128:368–72.
36. *Kes P, Brunetta B, Bašić-Jukić N.* Srčanožilne bolesti nakon transplantacije bubrega. Lijec Vjesn 2006;128:228–32.
37. *Bašić-Jukić N, Kes P, Jurić I.* Hipertenzija nakon transplantacije bubrega. Acta Med Croat 2007,61:171–6.
38. *Kes P, Bašić-Jukić N, Jurić I i sur.* Dijagnostičko značenje srčanih troponina u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega. Liječ Vjesn 2007;129:44–5.
39. *Zaputović L.* Optimalno liječenje hipertenzije. Medix 2006;65/66:81–84.
40. *Rosei EA, Salvetti M, Farsang CS.* Treatment of hypertensive urgencies and emergencies. ESH Scientific Newsletter 2006;7:28.

POSLIJEOPERACIJSKA DRENAŽA NAKON ALOARTROPLASTIKE KUKA I KOLJENA: ODSTRANJIVANJE DRENAŽE NAKON 24 ILI NAKON 48 SATI?

POSTOPERATIVE CLOSED SUCTION DRAINAGE FOLLOWING HIP AND KNEE ALOARTHROPLASTY: DRAIN REMOVAL AFTER 24 OR AFTER 48 HOURS?

MARINKO ERCEG, KRISTIJAN BECIĆ*

Deskriptori: Artroplastika kuka; Artroplastika koljena; Poslijeoperacijsko krvarenje – liječenje; Drenaža; Sukcija; Vremenski čimbenici

Sažetak. Nakon aloartroplastike kuka i koljena uporaba zatvorene sukcijske drenaže gotovo je uobičajena pojava. Vjeruje se da drenaža smanjuje nastanak hematoma i tako sprječava infekciju rane. Također je gotovo uobičajeno da se sukcijska drenaža odstranjuje 48 sati nakon operacije. Izbalansiranost koristi od držanja drenaže sve dok ima hematoma u zglobu i štete koja može nastati predugim držanjem drenaže još je predmet brojnih rasprava. U ovom radu želimo na vlastitom operacijskom materijalu pokazati je li držanje drenaže zgloba 48 sati nakon ugradnje endoproteze opravdano. Ispitivanje smo proveli na bolesnicima kojima je prvi autor ugradio primarnu endoprotezu kuka (45 bolesnika) i koljena (11 bolesnika). Mjerili smo količinu krvi u drenažnom sustavu u prva 24 sata od operacije i količinu krvi u druga 24 sata nakon operacije te uspoređivali odnos krvarenja u prvom i drugome poslijeoperacijskom danu prema ukupnom krvarenju. Rezultati istraživanja pokazuju da se u prva 24 sata preko drenažnog sustava u sve tri skupine bolesnika izgubi prosječno 95,29%, a u druga 24 sata samo 4,71% od ukupno izgubljene krvi. Ovaj rad podupire stavove da je poslijeoperacijsku drenažu dostatno držati 24 sata nakon operacije, odnosno 48-satno držanje drenaže nakon aloartroplastike kuka i koljena ne čini se opravdanim.

Descriptors: Arthroplasty, replacement, hip; Arthroplasty, replacement, knee; Postoperative hemorrhage – therapy; Drainage; Suction; Time factors

Summary. The use of closed-suction drainage systems after total hip and knee replacement is a common practice. It is believed that drainage reduces the haematomas and infection. The usual time to remove drains is 48 hours. Usefulness of the long time drainage of the haematomas and possible harmfulness of infection is still a subject of discussion. In this article, using our own operative material, we want to show the justification of the 48 hour duration of closed-suction drainage. The investigation was done on the patients with hip replacement (45 patients) and knee replacement (11 patients). The amount of blood in the drainage systems in the first 24 hours after the surgery and after 24 hours till the removal of drainage was observed. The results show that the amount of blood lost in the drainage system in the first 24 hours was on average 95.29%, and only 4.71% in the next 24 hours. This article supports the opinion that postoperative drainage has to be removed after 24 hours, i.e. the 48 hours-drainage seems not to be justified.

Liječ Vjesn 2008;130:133–135

Aloartroplastika zglobova, poglavito kuka i koljena danas je rutinski operacijski postupak, uz čestu uporabu zatvorene sukcijske drenaže. U Ujedinjenom Kraljevstvu 93–94% kirurga izvodi drenažu nakon aloartroplastike kuka i koljena.[1] U Hrvatskoj, po mom saznanju, poslijeoperacijska sukcijska drenaža kod aloartroplastike kuka i koljena rabi se redovito.[2,3] Smatra se da takva drenaža smanjuje nastanak hematoma i na taj način smanjuje rizik od infekcije rane. S druge strane, postoje autori koji su u manjini i koji negiraju korist od sukcijske drenaže. Oni smatraju da drenaža ne smanjuje količinu hematoma, nego povećava krvarenje i potrebu za transfuzijom, a povećava i trošak operacijskog postupka.[4–7] Ni duljina sukcijske drenaže, odnosno vrijeme kada drenažu treba odstraniti nakon operacije nisu usuglašeni. Predugo držanje drenaže, uz korist koju ona donosi, može povećati gubitak krvi i potrebu za većom transfuzijom, ali i povećati mogućnost infekcije rane.[8] To osobito vrijedi za slučajeve kad se drenaža drži dulje od 24 sata, a pogotovo dulje od 48 sati nakon operacije.[8–10] Unatoč tomu u većini bolnica drenaža se odstranjuje najčešće 48 sati nakon zahvata, pa je tako i u našoj Ustanovi.

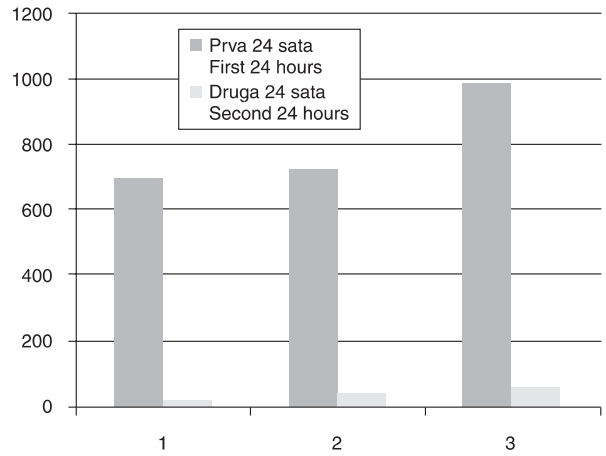
Materijal i metode

Istraživanja za ovaj rad proveli smo na bolesnicima Ortopedskog odjela KB Split, kojima je prvi autor u vremenu od 28. 9. 2006. god. do 29. 5. 2007. god. ugradio primarnu totalnu endoprotezu kuka ili koljena (ukupno 86 bolesnika), ali su u obradu ušli samo oni bolesnici kojima je poslijeoperacijsko krvarenje u drenažu mjereno točno unutar prva 24 sata od operacije i točno unutar druga 24 sata od operacije, kad im je odstranjena drenaža. Svi drugi bolesnici kojima

* **Ortopedski odjel KBC-a i Medicinskog fakulteta u Splitu** (prof. dr. sc. Marinko Erceg, dr. med.), **Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC-a Split** (Kristijan Becić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. M. Erceg, R. Boškovića 12, 21 000 Split, e-mail: marinko.erceg1@st.t-com.hr

Primljeno 2. studenoga 2007., prihvaćeno 24. travnja 2008.



1. – cementne endoproteze kuka/cemented hip endoprosthesis, 2. – bescementne endoproteze kuka/cementless hip endoprosthesis, 3. – cementne endoproteze koljena/cemented knee endoprosthesis

Slika 1. *Prosječni gubitak krvi u ml na drenažu u prva i u druga 24 sata nakon operacije*

Figure 1. *An average blood loss in ml in the first and the second 24 hours after operation*

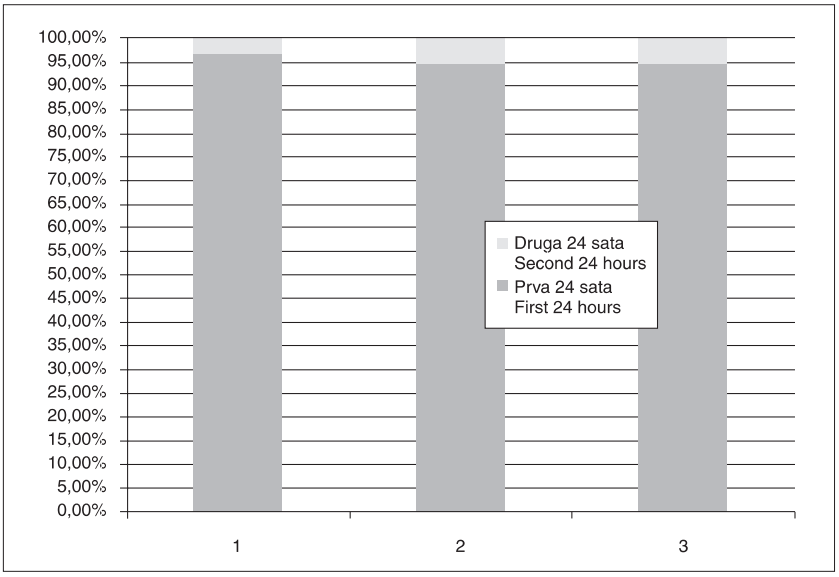
nije bila točna razdjelnica između prva 24 sata i druga 24 sata nakon operacije nisu uzeti u razmatranje. Od ukupno 86 bolesnika u spomenutom vremenu s ugrađenom primarnom endoprotezom kuka ili koljena, njih 56 je obrađeno u ovom istraživanju. Od ovih 56 bolesnika 24 su dobila totalnu cementnu endoprotezu kuka (skupina I), 21 je dobio bescementnu endoprotezu kuka (skupina II), a 11 bolesnika je dobilo cementnu endoprotezu koljena (skupina III). Svi su bolesnici dobivali transfuziju krvi za vrijeme i nakon operacije (rutinski planiramo 3 doze krvi od 300 ml). Sve su endoproteze koljena rađene pod tourniquetom, koji je na kraju zahvata pušten i prije zatvaranja rane učinjena je hemostaza. Svi su bolesnici nakon operacije imali postavljenu zatvorenu sukcijsku drenažu, koju smo držali 48 sati. Nakon što im je uredno mjerena količina izgubljene krvi u drenažnom sustavu unutar prva i unutar druga 24 sata od operacije, izračunan je prosjek gubitka krvi na dren za svaku ovu skupinu te postotak gubitka krvi u prva i u druga 24 sata u odnosu na ukupni gubitak krvi preko drenaže. Na kraju je izračunan prosječni gubitak krvi za sve tri skupine bolesnika zajedno, u prva i u druga 24 sata te postotak prema ukupnom gubitku krvi.

Rezultati istraživanja

U istraživanjima je ukupno sudjelovalo 56 bolesnika. U prvoj skupini, kod 24 bolesnika (N=24) ugrađena je totalna cementna endoproteza kuka s prosječnim 701 ml gubitka krvi na drenažu u prva 24 sata (SD=105 ml). U druga 24 sata u ovoj je skupini na drenažu prosječno izgubljeno 24,5 ml krvi, dakle ukupni gubitak krvi u 48 sati iznosio je 725,5 ml.

Drugoj skupini bolesnika (N=21) ugrađena je totalna bescementna endoproteza kuka s prosječnih 725 ml izgubljene krvi na drenažu u prva 24 sata (SD=98). U druga 24 sata prosječni gubitak krvi bio je 42 ml, dakle 767 ml krvi ukupno. Usporedna analiza pokazuje da nema statistički značajne razlike između ove dvije skupine u prosječnom volumenu izgubljene krvi ($t=0,79$, $p=0,433$). Isto tako, kada se izračuna relativni udio gubitka krvi u odnosu na ukupni gubitak kroz 48-satno razdoblje, rezultati koji su prikazani na slikovnom prikazu pokazuju da nema statistički značajne razlike između ove dvije skupine ($p>0,05$).

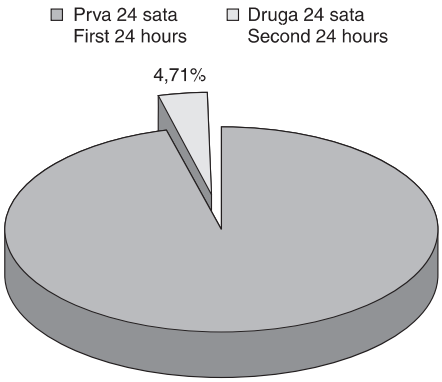
Bolesnici s ugrađenom totalnom cementnom endoprotezom koljena činili su treću skupinu (N=11). Oni su u prva 24 sata prosječno gubili preko drenaže 986 ml krvi (SD=85 ml). U druga 24 sata prosječni je gubitak krvi bio 59 ml, dakle ukupno prosječno 1045 ml. Usporedna analiza pokazuje statistički značajno ($t=7,87$, $p<0,001$) veći gubitak krvi u usporedbi s bolesnicima u prvoj skupini (cementna endoproteza kuka). No, usporedba u relativnom udjelu pokazuje da nema statistički značajne razlike između ove dvije skupine ($p<0,05$). Vrlo slični odnosi su i u usporednoj analizi s drugom skupinom bolesnika (bescementna endoproteza kuka) gdje je vidljiva statistički značajna razlika u prosječnom volumenu izgubljene krvi ($t=7,47$, $p<0,001$), ali u usporedbi relativnog udjela gubitka krvi u odnosu na ukupni gubitak nakon 48 sati, između ove dvije skupine nema značajne razlike ($p>0,05$) (sl. 1, 2). Prosječni ukupni gubitak krvi nakon 48 sati, zajedno za sve tri skupine bolesnika iznosi 803,69 ml; od toga u prva 24 sata 765,9 ml. U postocima prosječni gubitak za sve tri skupine bolesnika iznosi u prva 24 sata 95,29%, a u druga 24 sata samo 4,71% od ukupno izgubljene krvi (sl. 3).



1. – cementne endoproteze kuka/cemented hip endoprosthesis, 2. – bescementne endoproteze kuka/cementless hip endoprosthesis, 3. – cementne endoproteze koljena/cemented knee endoprosthesis

Slika 2. *Postotak od ukupnoga gubitka krvi preko drenaže u prva i u druga 24 sata nakon operacije*

Figure 2. *Percentage of total blood loss in the first and the second 24 hours after operation*



Slika 3. *Postotak prosječnog krvarenja na drenažu za sve tri skupine bolesnika u prva i u druga 24 sata nakon operacije*
Figure 3. *Percentage of average blood loss for all three groups of patients in the first and the second 24 hours after operation*

Rasprava

Naši rezultati pokazuju da skupina bolesnika s ugrađenom cementnom endoprotezom kuka prosječno izgubi preko zatvorene sukcijske drenaže 725,5 ml krvi. Od toga 701 ml ili 96,6% otpada na gubitak unutar prva 24 sata, a samo 24,5 ml ili 3,4% na gubitak u druga 24 sata nakon operacije.

Skupina bolesnika s ugrađenom bescementnom endoprotezom kuka prosječno izgubi preko zatvorene sukcijske drenaže 767 ml krvi. Od toga 725 ml ili 94,5% otpada na gubitak unutar prva 24 sata, a samo 42 ml ili 5,5% na gubitak u druga 24 sata od operacije.

Skupina bolesnika s ugrađenom cementnom endoprotezom koljena prosječno izgubi preko zatvorene sukcijske drenaže 1045 ml krvi. Od toga 986 ml ili 94,4% otpada na gubitak unutar prva 24 sata, a samo 59 ml ili 5,6% na gubitak u druga 24 sata nakon operacije.

Usporedbom rezultata krvarenja u prva 24 sata između sve tri skupine bolesnika vidljivo je da koljeno krvari više od kuka, ali relativni odnos gubitka krvi u prva i u druga 24 sata ne pokazuje statistički značajnu razliku ni u jednoj skupini. Iz toga se zaključuje da je krvarenje na drenažu u druga 24 sata nakon operacije u sve tri skupine bolesnika beznačajno te da držanje drena u druga 24 sata nema smisla.

Ako se ovi rezultati usporede s rezultatima drugih autora, oni dobro prate njihove podatke. Zamora-Navas i sur. navode da 87% krvarenja nastaje u prvih 12 sati od operacije, a 91–97% u prva 24 sata od zahvata.[8] Drinkwater i Neil također preporučuju skidanje drenaže 24 sata nakon operacije.[9] Widman i sur. drenažu uopće ne drže korisnom, štoviše smatraju da ona pospješuje krvarenje.[6] U to vjeruju i Esler i sur.,[11] a Senthil Kumar i sur.[12] smatraju da ako se dren već stavlja treba ga odstraniti 12 sati nakon operacije. Oni su našli da u prvih 12 sati dren povuče 84% krvi iz rane, a više od 94% u prva 24 sata.

Osim što mnogi autori vjeruju da drenaža pospješuje krvarenje i povećava potrebu za transfuzijom krvi, predugo držanje drenaže može dovesti do infekcije endoproteze ascendentnim putem preko drenaže.[4,8–10] Dakle, hematom sam po sebi nije uzrok infekcije endoproteze, nego je uzrok infekcije inokulacija bakterije, što se povezuje s uporabom drenaže.[1]

Iako na prikazanom operacijskome materijalu nismo imali ni jednu infekciju, svejedno smatramo da držanje zatvorene sukcijske drenaže 48 sati nakon operacije nije opravdano. Drenaža inkomodira bolesnika i pasivizira ga pri ranoj fizikalnoj terapiji. Količina krvi u drenaži u druga 24 sata sasvim je neznatna. Kod vađenja drenaže nakon 48 sati vrlo često se nađe dugački koagulum na vrhu drena koji je u rani, tako da je upitno je li dren uopće prohodan nakon što prođu 24 sata od operacije. Vjerujemo da izostanak infekcije na prikazanom operacijskome materijalu nije zasluga predugog držanja drenaže, nego svih drugih čimbenika o kojima ovisi nastanak infekcije, uključujući i trodnevnu antibiotsku zaštitu i da bi rezultat bio isti ako bi se dren odstranio i nakon 24 sata.

Zaključak

Iako većina autora vjeruje da je poslijeoperacijska drenaža nakon aloartroplastike kuka i koljena korisna i opravdana, ovaj rad podupire mišljenje onih autora koji smatraju da se ona neopravdano drži 48 sati. Drenaža u prva 24 sata gotovo u cijelosti uspješno obavi evakuaciju hematoma iz operacijske rane. Držanje drenaže još druga 24 sata otvara mogućnost ascendentne infekcije, inkomodira bolesnika, smeta fizikalnoj terapiji i nepotrebno produljuje boravak u bolnici. Uz raniju pokretljivost bolesnika i njegov bolji komfor, ranije odstranjenje drenaže moglo bi skratiti ležanje u bolnici (makar za 1 dan), a možda i smanjiti infekciju endoproteza, koja se još uvijek kreće između 1 i 5%.[13]

LITERATURA

1. *Chandratreja A, Giannikas K, Livesley P.* To drain or not drain: literature versus practice. J R Coll Surg Edinb 1998;43:404–6.
2. *Hašpl M. Bičanić G, Jelić M, Pećina M.* Artroplastika koljenskog zgloba monokondilarnom endoprotezom model »Repicci«. Liječ Vjesn 2005;127: 172–6.
3. *Đapić T, Pećina M.* Usporedba rezultata primjene PCA endoproteze koljena u bolesnika s reumatoidnim artritisom i gonartrozom. Liječ Vjesn 1998;120 : 117–20.
4. *Parker MJ, Roberts CP, Hay D.* Closed suction drainage for hip and knee arthroplasty. A Metaanalysis. J Bone Joint Surg Am 2004;86–A: 1146–52.
5. *Confalonieri N, Manzotti A, Pullen C.* Is closed-suction drain necessary in unicompartmental knee replacement? A prospective randomised study. Knee 2004;1:399–402.
6. *Widman J, Jacobsson H, Larsson SA, Isacson J.* No effect of drains on the postoperative hematoma volume in hip replacement surgery: a randomized study using scintigraphy. Acta Orthop Scand 2002;73:625–9.
7. *Crevoisier KM, Reber P, Noesberger B.* Is suction drainage necessary after total joint arthroplasty? Arch Orthopaed Trauma Surg 1998;117: 121–4.
8. *Zamora-Navas P, Collado-Torres F, de la Torre-Solis F.* Closed suction drainage after knee arthroplasty. A prospective study of the effectiveness of the operation and bacterial contamination. Acta Orthop Belg 1999;65:44–7.
9. *Drinkwater CJ, Neil ML.* Optimal timing of wound drain removal following total arthroplasty. J Arthroplasty 1995;10:185–9.
10. *Schmitt S, Weyand F.* Correlation between postoperative duration of Redon drainage and wound healing. A study of 150 patients with total endoprosthetic hip replacement. Unfallchirurgie 1997;23:205–9.
11. *Esler CN, Blakeway C, Fiddian NJ.* The use of a closed-suction drain in total knee arthroplasty. A prospective, randomised study. J Bone Joint Surg Br 2003;85:215–7.
12. *Senthil Kumar G, Von Arx OA, Pozo JL.* Rate of blood loss over 48 hours following total knee replacement. Knee 2005;12:307–9.
13. *Erceg M.* Ortopedija. Split: Medicinski fakultet u Splitu; 2006, str. 20–6.

KRIPTOKOKNI MENINGITIS KAO DIJAGNOSTIČKI PROBLEM U BOLESNIKA SA SUSTAVNIM ERITEMSKIM LUPUSOM – PRIKAZ BOLESNIKA

CRYPTOCOCCAL MENINGITIS AS A DIAGNOSTIC PROBLEM IN A PATIENT WITH SLE – CASE REPORT

DUBRAVKA BOSNIĆ, MISLAV CEROVEC, BRANIMIR ANIĆ, MIROSLAV MAYER, MIRNA SENTIĆ, MARKO BAREŠIĆ, JASENKA MARKELJEVIĆ, NADA ČIKEŠ*

Deskriptori: Sustavni eritemski lupus – komplikacije, farmakoterapija; Kriptokokni meningitis – dijagnoza, komplikacije, farmakoterapija; Oportunističke infekcije – dijagnoza, komplikacije, farmakoterapija; Imunosupresivi – neželjeni učinci; Cryptococcus neoformans

Sažetak. Sustavni eritemski lupus (SLE) bolest je sa širokim spektrom kliničkih očitovanja. Prognozu bolesnika uglavnom određuje zahvaćanje vitalnih organa kao što su bubreg i središnji živčani sustav (SŽS). Bitan uzrok smrtnosti u bolesnika sa SLE-om su infekcije. One su česte zbog agresivne imunosupresivne terapije koja je potrebna radi kontrole upalne aktivnosti osnovne bolesti. U tekstu je prikazan bolesnik sa SLE-om i klinički značajnom renalnom afekcijom, ali i komplikacijama imunosupresivne terapije primijenjene u liječenju. Iako slučajno otkrivena, bolest je od početka imala težak klinički tijek. Zbog lupusne nefropatije već je u ranoj fazi bolesti započeta agresivna imunosupresivna terapija (kombinirana parenteralna primjena glukokortikoida i ciklofosfamida). Kao posljedica kombiniranog učinka osnovne bolesti i imunosupresivne terapije razvila se infektivna dijateza (ponavljane infekcije *S. enteritidis* – uroinfekcije i sepsa). Tijekom jedne od hospitalizacija zbog relapsa osnovne bolesti razvila se oportunistička infekcija, meningitis uzrokovan gljivom *C. neoformans.* Infekcija se klinički očitovala nespecifičnim simptomima i znakovima afekcije SŽS-a te se postavilo pitanje afekcije SŽS-a sistemskim lupusom. Iako je dijagnostika provedena pravodobno te je promptno uvedena odgovarajuća antimikotična i simptomatska terapija, ishod je bio fatalan. Zbog infektivne dijateze bolesnika koji boluju od SLE-a a koja se očituje obolijevanjem od uobičajenih, ali i oportunističkih infekcija, kao i zbog visoke stope mortaliteta zbog ovih infekcija, pokušali smo upozoriti na potrebu pravodobnog uzimanja/analize primjerenih uzoraka prema rijetkim uzročnicima infekcija kao što je primjerice *C. neoformans.* U recentnoj medicinskoj literaturi dominiraju slučajevi opisani na području Azije, rijetki su izvještaji s područja Europe, a opisani je bolesnik prvi takav slučaj u Hrvatskoj.

Descriptors: Lupus erythematosus, systemic – complications, drug therapy; Meningitis, cryptococcal – diagnosis, complications, drug therapy; Opportunistic infections – diagnosis, complications, drug therapy; Immunosuppressive agents – adverse effects; Cryptococcus neoformans

Summary. Systemic erythematosus lupus (SLE) is a disease with wide range of clinical manifestations, signs and symptoms. Disease outcome depends mostly on the affection of kidneys and central nervous system by the disease. Very important cause of death in patients with SLE is infection. Infections are very common among these patients due to aggressive immunosuppressive treatment that is needed for the disease inflammatory activity control. in this case report we have presented a patient with SLE who initially had severe renal affection, but also complications of immunosuppressive therapy that was administered. Even though the disease was accidentally diagnosed, it had a severe clinical progress. Because of lupus nephropathy, in the early phase of the disease we administered aggressive immunosuppressive therapy (combined parenteral therapy of glucocorticoides and cyclophosphamide). As an outcome of the combined effect of disease and immunosuppressive agents used in the treatment of the disease, the patient had increased infective diathesis (repeated infections caused by S. enteritidis – urinary infections and sepsis). During one of the disease flares the patient was hospitalized an opportunistic infection developed. It was meningitis caused by C. neoformans. This opportunistic mycosis infection presented with clinically totally nonspecific signs and symptoms of CNS affection. Therefore, we suspected affection of CNS with SLE. Even though all diagnostic procedures were made on time and that adequate antifungal and supportive agents were applied very early after the infection onset, the outcome was fatal. Because of infective diathesis in patients with SLE, which present with common and opportunistic infections, and due to high mortality rates caused by these infections, we have tried to emphasise the importance of taking adequate specimens early after infection outcome for these rare infective agents like C. neophormans. In recent medical literature are dominant cases reported in Asia. Reports from Europe are very rare, and this case is the one of that kind in Croatia.

Liječ Vjesn 2008;130:136–140

* **Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (Dubravka Bosnić, dr. med.; Mislav Cerovec, dr. med.; doc. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.; Miroslav Mayer, dr. med.; Mirna Sentić, dr. med.; Marko Barešić, dr. med.; doc. dr. sc. Jasenka Markeljević, dr. med.; prof. dr. sc. Nada Čikeš, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Cerovec, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 7. veljače 2008., prihvaćeno 24. travnja 2008.

Sistemski eritemski lupus (engl. systemic lupus erythematosus, SLE) kronična je upalna nezarazna bolest.[1–3] SLE je sustavna reumatska bolest koja može zahvatiti praktično sve organe i organske sustave. Najčešće obolijevaju žene generativne dobi (90% bolesnika), ali obolijevaju i muškarci, mala djeca i stariji ljudi. Klinički je tijek bolesti obilježen izmjenama faza egzacerbacije i remisije.[1–3] Raspon intenziteta kliničkih očitovanja bolesti je velik i kreće se od blagih supkliničkih oblika do najtežih kliničkih oblika koji završavaju letalno. Vodeći uzrok smrti u bolesnika sa SLE-om razlikuje se ovisno o trajanju bolesti. U bolesnika u kojih bolest traje relativno kratko (manje od 3 godine) letalni je ishod posljedica aktivnosti same bolesti (zahvaćanje vitalnih organa poput bubrega i/ili središnjega živčanog sustava) ili infekcije kao posljedice agresivne imunosupresivne terapije. Vodeći uzroci smrtnosti u kasnijoj fazi bolesti (nakon desetak godina) jesu uz infekcije još i komplikacije dugotrajne bolesti ili primijenjene terapije (ubrzana ateroskleroza, vaskularni incidenti).[4–6] Stopa preživljenja i očekivano trajanje života bolesnika koji boluju od SLE-a značajno su se povećali u posljednjih 50-ak godina.[3] Veliki pomaci u stopi preživljenja bolesnika rezultat su napretka u dijagnostici, praćenju i evaluaciji bolesnika sa SLE-om, ali prije svega u djelotvornijoj imunosupresivnoj i poboljšanoj suportivnoj terapiji.

Bolesnici koji boluju od SLE-a često su snažno imunosuprimirani te stoga podložniji uobičajenim infekcijama, a osobito oportunističkim infekcijama. Imunosupresija je posljedica terapije osnovne bolesti, a dijelom i same bolesti. Faktori rizika od razvoja infekcije u bolesnika sa SLE-om su: aktivnost osnovne bolesti, leukopenija/limfopenija, renalna afekcija, imunosupresivna terapija osnovne bolesti (glukokortikoidi i citostatici). Oportunističke su infekcije u oboljelih od SLE-a povezane s visokom stopom mortaliteta, a osobito ako se zakasni s postavljanjem dijagnoze i početkom terapije. Jedna od oportunističkih infekcija koja se pojavljuje u bolesnika jest i infekcija kvasnicom *Cryptococcus neoformans*.[7–10]

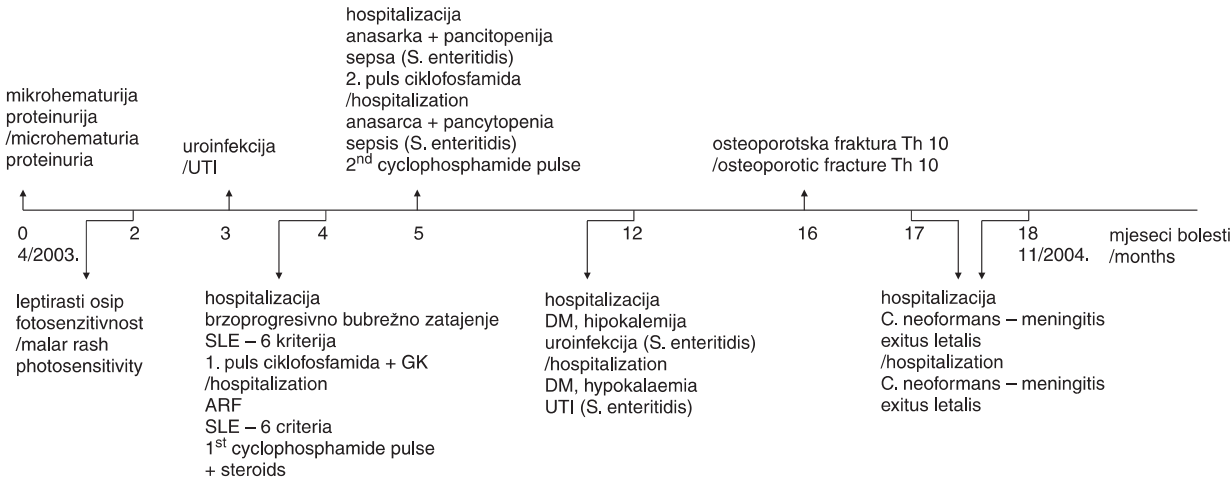
Kriptokokoza je teška, sustavna gljivična infekcija koju uzrokuje kvasnica *Cryptococcus neoformans.* Najčešće su zahvaćeni središnji živčani sustav (SŽS) i pluća, rjeđe koža, kosti i drugi organi. Pojavljuje se diljem svijeta kao sporadična infekcija. Uzročnik dolazi u tlo izmetom golubova i drugih ptica, a čovjek se zarazi inhalacijom uzročnika. Vrijeme inkubacije nije poznato. Plućna infekcija pojavljuje se mjesecima i godinama prije infekcije mozga, ali najčešće prolazi asimptomatski ili supklinički sa suhim kašljem, boli u prsima ili povišenom temperaturom. Rendgenogrami srca i pluća pokazuju različite tipove infiltrata, koji su najčešće lokalizirani u gornjim režnjevima.[11,12]

Kriptokokni meningitis je rijetka, ali često fatalna infekcija koja se pojavljuje u imunosuprimiranih bolesnika. Najčešće se uz kriptokokni meningitis spominju bolesnici koji boluju od AIDS-a (kr. prema acquired immunodeficiency syndrome). SŽS je zahvaćen u najvećem broju slučajeva kriptokokoze, što je posljedica neurotropnosti uzročnika. Zbog izuzetno rijetkog pojavljivanja bolesti i njezine nespecifične kliničke slike (vrućica, glavobolja, mučnina, iritabilnost, konfuzija, demencija, izmijenjena svijest, oštećena mentalna funkcija, asimetrični ispadi kranijalnih živaca, vizualni defekti) bolest često ostaje neprepoznata te se kasni s dijagnosticiranjem bolesti i početkom terapije.[11,12] Pri postavljanju dijagnoze rabi se prije svega analiza likvora (izravno bojenjem tušem, biokemijska i mikrobiološka obrada), dokaz uzročnika u krvi (ELISA – dokaz kriptokoknog antigena), kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MR) mozga. Nadalje, zbog vrlo nespecifične kliničke slike, afekcija SŽS-a kriptokokom diferencijalnodijagnostički je problem prema infekcijama SŽS-a drugim gljivama, tuberkulozi, neinfektivnim upalama (sarkoidoza), meningealnim metastazama, a tako i prema afekciji SŽS-a sistemskim eritemskim lupusom.[11,12,15]

Prikaz bolesnika

Prikazan je neoženjen urbani muškarac u dobi od 39 godina. Uz neupadljivu obiteljsku anamnezu nije bilo značajnijih podataka u osobnoj anamnezi osim hernioplastike te eksplorativne laparotomije nakon traume u prometnoj nesreći. Vremenski slijed u pojavi tegoba i razvoju kliničke slike prikazan je na slici 1.

Povijest bolesti počinje slučajnim nalazom mikrohematurije i proteinurije na sistematskom pregledu. Dva mjeseca kasnije (lipanj iste godine) kod bolesnika se pojavio eritem



Slika 1. *Vremenski slijed u razvoju kliničke slike u prikazanog bolesnika. Iz prikaza je razvidno da su klinički uočljive tegobe trajale ukupno 18 mjeseci od prvog uočenog znaka bolesti*

Figure 1. *Time course of disease progression in presented patient. Clinical manifestations of the disease were present during 18 months from the onset of disease*

Tablica 1. *Revidirani klasifikacijski kriteriji Američkoga reumatološkog društva za sustavni eritemski lupus (tzv. kriteriji ACR-a). Kriterije 1–4 mora objektivizirati liječnik prilikom fizikalnog pregleda, a za kriterij 3 dovoljan je pouzdan anamnestički podatak o reakciji na fotoekspoziciju (pripremljeno prema Tan i sur.[13] i Hochberg i sur.[14])*

Table 1. *American college of rheumatology revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus. Criteria 1, 2 and 4 have to be observed by physician during physical examination, and for number 3 only history of clinically significant reactions due to sunlight exposure is sufficient. (Tan et al.[13] and Hochberg et al.[14])*

	Klasifikacijski kriterij /Classification criteria	Definicija kriterija/Definition
1.	leptirasti osip/Malar rash	makulopapulozni osip na korijenu nosa i obrazima (mora objektivizirati liječnik) /Fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences, tending to spare the nasolabial folds
2.	diskoidni osip/Discoid rash	crveni uzdignuti plakovi na koži tijela prekriveni keratotičnim ljuskama (mora objektivizirati liječnik) /Erythematous raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; atrophic scarring may occur in older lesions
3.	fotosenzitivnost/Photosensitivity	abnormalna reakcija na sunčevo svjetlo koje uzrokuje/pojačava kožni osip (anamnestički ili prilikom fizikalnog pregleda)/Skin rash as a result of unusual reaction to sunlight, by patient history or physician observation
4.	oralne ulceracije/Oral ulcers	bezbolne ulceracije u nosu ili ustima (mora objektivizirati liječnik) /Oral or nasopharyngeal ulceration, usually painless, observed by physician
5.	neerozivni artritis/Arthritis	neerozivni artritis koji zahvaća ≥2 zgloba (nema razaranja paraartikularne kosti) /Nonerosive arthritis involving 2 or more peripheral joints, characterized by tenderness, swelling, effusion
6.	serozitis/Serositis	a. pleuritis – pleuritička bol u anamnezi ili klinički dokaz pleuralnog izljeva i/ili b. perikarditis – dokumentiran promjenom u EKG-u ili klinički dokaz perikardijalnog izljeva /a) Pleuritis – convincing history of pleuritic pain or rubbing heard by a physician or evidence of pleural effusion or b) Pericarditis – documented by ECG or rub or evidence of pericardial effusion
7.	bubrežne promjene/Renal disorder	a. proteinurija (>0,5 mg/dan ili 3+ na test-traci) i/ili b. stanični cilindri (eritrocitni-leukocitni-tubulocitni) /a) Persistent proteinuria greater than 0.5 grams per day or grater than 3+ if quantitation not performed or b) Cellular casts – may be red cell, hemoglobin, granular, tubular, or mixed
8.	neurološki/psihijatrijski poremećaj /Neurologic disorder	a. epilepsija (tipa grand mal) i/ili b. psihoza (u odsutnosti lijekova i metaboličkih poremećaja koji bi mogli uzrokovati ta stanja – npr. uremija, ketoacidoza, elektrolitski disbalans) /a) Seizures – in the absence of offending drugs or known metabolic derangements; e.g., uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance or b) Psychosis – in the absence of offending drugs or known metabolic derengements, e.g., uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance
9.	hematološki poremećaj /Hematologic disorder	a. hemolitička anemija s retikulocitozom, ili b. leukopenija (L<4×10^3/mm^3), ili c. limfopenija (ly<$1{,}5\times10^3$/mm^3), ili d. trombocitopenija (trc<100×10^3/mm^3) (leukopenija i trombocitopenija moraju biti prisutne u ≥2 mjerenja) (trombocitopenija mora biti prisutna bez prisutnosti lijekova koji bi je mogli uzrokovati) / a) Hemolytic anemia – with reticulocytosis or b) Leukopenia – less than 4,00/mm^3 total on 2 or more occasions or c) Lyphopenia – less than 1,500/mm^3 on 2 or more occasions or d) Thrombocytopenia – less than 100,00/mm^3 in the absence of offending drugs
10.	imunosni poremećaj /Immunologic disorder	a. dokaz anti-dsDNK-protutijela, ili b. dokaz anti-Sm-protutijela, ili c. dokaz antikardiolipinskih protutijela ili pozitivan lupusni antikoagulans, ili d. lažno pozitivan test na sifilis – VDRL /a) Positive LE cell preparation or b) Anti-DNA: antibody to native DNA in abnormal titer or c) Anti-Sm: presence of antibody to Sm nuclear antigen or d) False positive serologic test for syphilis known to be positive for at least 6 months and confirmed by Treponema pallidum immobilization or fluorescent treponemal antibody absorption test
11.	antinuklearna protutijela (ANA) /Antinuclear antibody (ANA)	pozitivan test na antinuklearna protutijela – a bez prisutnosti lijekova koji bi ga mogli uzrokovati /An abnormal titer of antinuclear antibody by immunofluorescence or an equivalent assay at any point in time and in the absence of drugs known to be associated with »drug-induced lupus« syndrome

na licu i trupu nejasne etiologije, zbog čega mu je propisan antihistaminik difenhidramin. Mjesec dana kasnije pojavila se suprapubična bol uz dizuriju koja je shvaćena kao uroinfekt te je *ex iuvantibus* liječen antibiotikom bez prethodne mikrobiološke potvrde. Tijekom sljedećih 14 dana u bolesnika se razvijaju generalizirane otekline lica, trupa i nogu uz tamni urin, opću slabost i gubitak apetita, zbog čega je hospitaliziran na nefrološkom odjelu naše ustanove. Tijekom sljedeća tri tjedna razvija se brzoprogresivno zatajenje bubrega s hipertenzijom. Temeljem učinjene obrade postavljena je dijagnoza sistemskog eritemskog lupusa i arterijske hipertenzije. Dijagnoza SLE postavljena je na temelju 6 kriterija (tzv. klasifikacijski kriterij ACR-a – od engl. American College of Rheumatology) – leptirasti osip, fotosenzitivnost, renalna afekcija (snižen klirens kreatinina; signifikantna proteinurija u nefrotskim vrijednostima), pozitivan antinuklearni faktor (ANF) te imunosni poremećaj (pozitivan titar protutijela protiv dvostruko spiralizirane dezoksiribonukleinske kiseline – kr. ADNA)[13,14] (v. tablice 1. i 2.). Koncentracija komponenti komplementa bila je snižena tijekom cijelog boravka u bolnici (C3 0,35 g/L, C4 0,09 g/L, CH50 >0,9) uz praktično normalnu sedimentaciju eritrocita (SE 24 mm/h). S obzirom na postavljenu dijagnozu i znakove zahvaćanja bubrega započeta je kombinirana parenteralna imunosupresivna terapija glukokortikoidima i ciklofosfamidom prema uobičajenoj shemi (500 mg metilprednizolona iv. tijekom tri dana + ciklofosfamid 1000 mg iv.). Nakon otpusta iz bolnice nastavljena je terapija prednizonom (dnevno 1 mg/kg ili 60 mg per os), a predviđen je nastavak »pulsne« primjene ciklofosfamida u mjesečnim razmacima sljedećih 6 mjeseci.[16,17] Uz imunosupresivnu terapiju bolesnik je primao simptomatsku terapiju (antihipertenzivi).

U rujnu iste godine (3 mjeseca od početka tegoba) bolesnik je ponovno hospitaliziran zbog pogoršanja općeg stanja uz sliku razvijenoga nefrotskog sindroma s opsežnim edemima potkoljenica i obostranim hidrotoraksom. Uz pancitopeniju i ubrzanu sedimentaciju eritrocita (44 mm/h), u laboratorijskim je nalazima dominirala proteinurija (10,08 g/dU). Budući da je (prema serološkim nalazima) procijenjeno da je pancitopenija posljedica aktivnosti osnovne bolesti, bolesnik je za vrijeme boravka u klinici primio drugi »puls« ciklofosfamida, a doza pronizona je smanjena (55 mg). U trećem tjednu boravka u Klinici bolesnik postaje febrilan do 39,5°C, bez znakova koji bi upućivali na izvor infekcije. Iz hemokulture i urinokulture izolirana je *Salmonella enteritidis tip A i B*. Doza pronizona je smanjena (0,5 mg/kg ili ukupno 30 mg), a u terapiju je uveden cipro-

Tablica 2. *Klasifikacijski kriteriji Američkoga reumatološkog društva (ACR) koje je ispunjavao prikazani bolesnik. Razvidno je da je ispunjavao 6 od ukupno 11 kriterija*
Table 2. *American college of rheumatology revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus that were complied in presented patient. It is obvious that he matched in 6/11 criteria*

Klasifikacijski kriterij /Classification criteria	Bolesnik /Patient	Opaska /Comment
Leptirasti osip /Malar rash	+	leptirasti makulopapulozni osip na jagodicama lica i nosu /butterfly-shaped rash over the cheeks and the nose
Diskoidni osip /Discoid rash	–	
Oralne ulceracije /Oral ulcers	–	
Fotosenzitivnost /Photosensitivity	+	eritem na fotoeksponiranoj koži nakon izlaganja suncu /Erythema on sunlight exposed skin
Artritis/Arthritis	–	
Serozitis/Serositis	–	
Bubrežne promjene /Renal disorder	+	reducirani klirens kreatinina; proteinurija 14,42 g/dU /proteinuria 14.42 g/dU
CNS/Neurologic disorder	–	
Hematološke promjene /Hematologic disorder	+	E $3,76\times10^{12}$, Rtc 25‰; L $3,2\times10^{9}$; Ly 34%; Trc 92×10^{9}
Imunološke promjene /Immunologic disorder	+	ADNA 610 (n<100)
Antinuklearni faktor /Antinuclear antibody (ANA)	+	ANF 1:256 (n<1:32)

Legenda/Legend: E – eritrociti/erythrocyte; Rtc – retikulociti/reticulocyte; L – leukociti/leukocyte; Ly – limfociti/lymphocyte; Trc – trombociti/platelets; ADNA – antitijela na dvosturkospiraliziranu DNA/Anti-double stranded DNA antibody; ANF – antinuklearni faktor/antinuclear antibody

floksacin parenteralno tijekom 14 dana, nakon čega je nastavljena peroralna terapija. Bolesnik je već drugog dana postao afebrilan te se popravilo i opće stanje. Nakon provedene parenteralne antibiotske terapije bolesnik je u poboljšanom stanju otpušten iz bolnice uz prilagođenu dozu pronizona zbog poboljšanja osnovne bolesti i povećane sklonosti infekcijama (0,5 mg/kg; ukupno 30 mg). Kod kuće je nastavljena peroralna antibiotska terapija još 2 tjedna (ciprofloksacin 2×500 mg), a ponavljani kontrolni uzorci urina prilikom kontrolnih pregleda bili su sterilni.

U travnju sljedeće godine bolesnik je ponovno hospitaliziran – ovaj put zbog novootkrivene šećerne bolesti i hiperkalemije. Tijekom hospitalizacije bolesniku je uz jasnu kliničku sliku uroinfekcije ponovno izolirana *S. enteritidis* u urinokulturi (liječen prema antibiogramu). Iako je infekcija salmonelom shvaćena kao reinfekcija, učinjeno je testiranje na HIV, a rezultat je bio negativan. Tijekom istog boravka ultrazvučno je verificirana obostrana nefrolitijaza koja je protumačena kao moguća podloga recidivu urinarnog infekta. Nakon sanacije uroinfekcije bolesnik je bio klinički stabilno, a kontrolni uzorci urina ponovno sterilni. Nekoliko mjeseci kasnije, prilikom dizanja tereta, bolesniku je kolabirao 10. torakalni kralježak najvjerojatnije kao posljedica jatrogene osteoporoze inducirane glukokortikoidima.

U listopadu (oko 16 mjeseci od početka bolesti) bolesnik je hospitaliziran zbog lošeg općeg stanja, prethodnog febriliteta, uz zimice i tresavice i hipertenziju. Uz slabost u nogama, postupno, tijekom nekoliko dana, dobiva glavobolju, fotofobiju i diskretne ispade kranijalnih živaca te blagu psihičku alteraciju. Glavobolje su postojale sve intenzivnije uz negativan meningealni znak, ali zato ima svakodnevne mučnine i povremeno povraća. Učinjenom laboratorijskom obradom nije dokazan značajniji metabolički poremećaj niti aktivnost osnovne bolesti. Svi analizirani mikrobiološki uzorci bili su sterilni – hemokulture i urinokulture, sputum, obrisci ždrijela i nosa, serologija na toksoplazme i HIV. EKG je pokazivao sinusnu tahikardiju frekvencije 120/min. Rendgenogram srca i pluća nije pokazao nikakve patološke promjene. Na ultrazvuku trbuha jedini je patološki nalaz bila od ranije poznata obostrana nefrolitijaza uz blagu dilataciju kanalnog sustava. Nalaz očne pozadine je upućivao na dijabetičku retinopatiju, ali bez znakova akutnih hipertenzivnih promjena. Bolesnik je neurološki pregledan – fizikalni je nalaz pokazao terminalno kočenje vrata, nešto niže položenu desnu vjeđu, blagu tromost desne zjenice te devijaciju jezika u lijevu stranu. Nalaz CT-a mozga nije pokazao nikakve patološke promjene. Nalaz citološke i biokemijske obrade likvora pokazao je povišenu koncentraciju bjelančevina, sniženu koncentraciju glukoze, sniženu koncentraciju klorida i laktata. U kulturi likvora dokazan je *C. neoformans* te je u terapiju uveden amfotericin B kao standardni lijek izbora za ovog uzročnika. No, usprkos ciljanoj antimikrobnoj terapiji te svim poduzetim simptomatskim mjerama stanje bolesnika se pogoršavalo te se konačno razvila koma i potom respiratorna insuficijencija. Usprkos svim poduzetim postupcima bolesnik je mjesec dana nakon prijma preminuo zbog centralno uzrokovane respiratorne insuficijencije.

Rasprava

Bolesnici sa sistemskim eritemskim lupusom teški su bolesnici u kojih postoji opasnost od razvoja oportunističkih infekcija, ponajprije zbog imunosupresije potrebne za kontrolu osnovne bolesti. *Cryptococcus neoformans* kvasnica je koja vrlo rijetko uzrokuje infekcije u imunosuprimiranih, a gotovo nikada u imunokompetentnih osoba.[11,12] Dakle, *C. neoformans* se ponaša kao tipični uzročnik oportunističkih infekcija. Iako se u pregledanoj recentnoj literaturi kriptokokoza u bolesnika sa SLE-om bilježi i u europskoj populaciji,[18,19] ovakvi se slučajevi uglavnom opisuju u časopisima iz azijskih zemalja[20–23] te bolesnika azijskog podrijetla.[24–26] Infekcija je najčešće lokalizirana u SŽS-u, kao meningitis ili meningoencefalitis, koji se očituju nizom nespecifičnih znakova i simptoma te na taj način otežavaju postavljanje dijagnoze.[18–26]

Afekcija SŽS-a sistemskim lupusom očituje se nizom netipičnih znakova i simptoma te stvara niz diferencijalnodijagnostičkih problema[15] (v. tablicu 3.). Neka od očitovanja su psihoze, epileptički napadaj, vrtoglavice, glavobolje, promjene kongnitivnih funkcija. Dijagnoza središnje afekcije postavlja se temeljem kliničke slike i isključenjem drugih uzroka poremećaja SŽS-a (sustavni metabolički i jatrogeni poremećaji, intrakranijalni ekspanzivni procesi, uobičajene infekcije). U diferencijalnoj dijagnozi osim tumora, krvarenja u mozgu, edema mozga, bakterijskog, virusnog ili neinfektivnog meningitisa/meningoencefalitisa, treba misliti i na upale uzrokovane nespecifičnim uzročnicima kao što je *C. neoformans.* Svi simptomi i znakovi od strane SŽS-a indikacija su za lumbalnu punkciju i analizu cerebrospinalnog likvora kako bi se prepoznali ovakvi uzročnici i započela pravodobna terapija.[15] Terapija kriptokoknog meningitisa sastoji se u primjeni amfotericina B (0,7 mg/kg/dan iv.) i flucitozina (100 mg/kg/dan u 4 dnevne doze per os). Liječenje traje minimalno 2 tjedna, odnosno do po-

Tablica 3. *Neuropsihijatrijska očitovanja koja se mogu pojaviti u bolesnika sa sustavnim eritemskim lupusom (pripremljeno prema Moore PA i sur.[15])*

Table 3. *Possible neuropsychiatric manifestations in SLE patients (Moore PA et al.[15])*

1. Epilepsija/Seizures
2. Poremećaji svijesti, kognicije i ponašanja /Abnormalities in consciousness, cognition, behavior
   - Encefalopatija/Encephalopathies
   - Izolirani kognitivni poremećaji/Isolated cognitive abnormalities
   - Poremećaji ponašanja (sa psihozom ili bez nje) /Mood disorders, with or without psychoses
   - Poremećaji spavanja/Sleeping disorders
   - Psihološki poremećaji (somatoformni poremećaji, anksioznost, poremećaji osobnosti)/Psychological disorders (somatoform disorders, anxiety disorders, personality disorders)
3. Cerebrovaskularni poremećaji/Cerebrovascular disease
   - Cerebrovaskularni inzulti/Stroke
   - Multiinfarktni poremećaji/Multi-infarct disorders
   - Mikrovaskularna bolest/Microvascular disease
   - Subarahnoidalno krvarenje/Subarachnoid hemorrhage
   - Cerebralna venska tromboza/Cerebral venous thromboses
4. Kranijalne neuropatije/Cranial neuropathies
   - Optička neuropatija/Optic neuropathies
   - Kranijalna neuropatija s afekcijom ekstraokularnih mišića /Cranial neuropathies affecting extraocular muscles
   - Trigeminalna neuropatija/Trigeminal neuropathy
   - Facijalna neuropatija/Facial neuropathy
5. Ataksija/Ataxia
6. Poremećaji motorike, osobito koreja/Movment disorders, particularly chorea
7. Mijelopatije/Myelopathies
8. Periferne neuropatije/Peripheral neuropathy
   - Radikulopatija/Radiculopathy
   - Pleksopatija/Plexopathy
   - Mononeuropatija/Mononeuropathy
   - Mononeuritis multipleks/Mononeuropathy multiplex
   - Polineuropatija/Polyneuropathy
   - Autonomna neuropatija/Autonomic neuropathy
9. Miastenija gravis/Myasthenia gravis
10. Miopatija/Myopathy

boljšanja kliničkog stanja. Nakon liječenja amfotericinom B terapija se nastavlja flukonazolom u dozi od 400 mg peroralno 1×/dan tijekom idućih 8–10 tjedana. Nakon izlječenja preporučuju se kontrole cerebrospinalnog likvora (biokemija, mikrobiologija), kontrolne kompjutorizirane tomografije ili magnetske rezonancije mozga u sljedećih godinu dana. Prognoza infekcije izravno ovisi o vremenu postavljanja dijagnoze i početka terapije.

Prikazani bolesnik je prema našem znanju jedini do sada opisani bolesnik u Hrvatskoj sa sustavnim eritemskim lupusom i dokazanom krptokokozom. Štoviše, u pregledanoj literaturi rijetki su opisi bolesnika s europskog područja.[18,19] Budući da je afekcija SŽS-a sustavnim lupusom stanje koje ugrožava život, potrebno je agresivno i dosljedno provesti dijagnostiku da bi se moglo diferencijalnodijagnostički razlučiti je li riječ o izravnom očitovanju bolesti na SŽS-u ili je riječ o infektivnoj komplikaciji. Infekcije SŽS-a su uglavnom izlječive ako se dijagnoza postavi na vrijeme pa je potrebno odmah nakon postavljanja sumnje napore usmjeriti u tom pravcu. Budući da je uglavnom riječ o imunosuprimiranim bolesnicima, potrebno je misliti na oportunističke infekcije kakva je i kriptokokoza.

LITERATURA

1. *Anić B, Bosnić D.* Sustavni eritemski lupus. U: Vrhovac B i sur., ur. Interna medicina, 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; u tisku.
2. *Edworthy SM.* Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. U: Ruddy S, Harris ED jr, Sledge CB, ur. Kelly's Textbook of Rheumatology. Philadelphia: WB Saunders Co; 2001, str. 1105–23.
3. *Gladman DD, Urowitz MB.* Systemic lupus erythematosus. Clinical features. U: Klippel JH, Dieppe PA, ur. Rheumatology, 1. izd. London: Mosby; 1998, str. 7.1.15.
4. *Anić B, Bosnić D, Čikeš N, Markeljević J, Mayer M, Sentić M, Cerovec M.* Uzroci smrti u bolesnika sa SLE-om – rezultati petogodišnjeg praćenja. Liječ Vjesn 2004;126(S3):6.
5. *Nossent J, Čikeš N, Kiss E i sur.* Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000–2004. Relation to disease activity and acrued damage. Ann Rheum Dis 2007;66(Suppl II):474.
6. *Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J.* Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from single centre. II. Predictor variables for mortality. J Rheumatol 1995;22:1265–70.
7. *Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y.* Infections and SLE. Autoimmunity 2005;38:473–85.
8. *Kang I, Park SH.* Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. Curr Opin Rheumatol 2003;15:528–34.
9. *Ng WL, Chu CM, Wu AKL, Cheng VC, Yuen KY.* Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus. Q J Med 2006;99:37–47.
10. *Pryor BD, Bologna SG, Kahl LE.* Risk factor for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 1996;39:1475–82.
11. *Turčinov D, Begovac J.* Cryptococcus neoformans. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S, ur. Infektologija. Zagreb: Profil International; 2006, str. 674–5.
12. *Benett JE.* Cryptococcosis. U: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, ur. Harrison's principles of internal medicine, 16. izd. New York: McGraw Hill; 2005, str. 1183–5.
13. *Tan EM, Cohen AS, Fries JF i sur.* The 1982 revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 1982;25:1271–7.
14. *Hochberg MC.* Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. Arthr Rheum 1997;40:1725–34.
15. *Moore PA.* Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. U: Lahita RG, ur. Systemic lupus erythematosus, 3. izd. San Diego: Academic Press; 1999, str. 575–601.
16. *Dooley MA, Falk RJ.* Imunosuppressive therapy of lupus nephritis. Lupus 1998;7:630–4.
17. *Gourley MF, Austin HA III, Scott D i sur.* Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. Ann Int Med 1996;125:549–57.
18. *Diaz Coto JF, Alpizar Campos R.* [Central nervous system cryptococcosis in 10 patients with systemic lupus erythematosus]. Rev Clin Esp 1995;195:12–5.
19. *Zimmermann B 3rd, Spiegel M, Lally EV.* Cryptococcal meningitis in systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum 1992;22(1):18–24.
20. *Kim SH, Kim SD, Kim HR i sur.* Intraabdominal cryptococcal lymphadenitis in a patients with systemic lupus erythematosus. J Korean Med Sci 2005;20:1059–61.
21. *Liu Z, Wang A, Li T, Qin S, Sheng R.* [A clinical study of 26 cases of cryptococcal meningitis]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2002;41(8):541–3.
22. *Sato M, Saku N, Takeda A i sur.* [A case report-pulmonary cryptococcosis associated with systemic lupus erythematosus and review of 44 cases in Japan] Ryumachi 1993;33:56–62.
23. *Matsuda O, Hiruma M, Makiguchi K i sur.* [A case of systemic lupus erythematosus associated with cryptococcal meningitis which was successfully cured by the administration of massive dose of amphotericin B]. Nippon Jinzo Gakkai Shi 1990;32:441–9.
24. *Chen HS, Tsai WP, Leu HS, Ho HH, Liou LB.* Invasive fungal infection in systemic lupus erythematosus: an analysis of 15 cases and a literature review. Rheumatology 2007;46:539–44.
25. *Hung JJ, Ou LS, Lee WI, Huang JL.* Central nervous system infections in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2005;32: 40–3.
26. *Mok CC, Lau CS, Yuen KY.* Cryptococcal meningitis presenting concurrently with systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol 1998; 16:169–71.

ANAGRELID U LIJEČENJU BOLESNIKA S ESENCIJALNOM TROMBOCITEMIJOM

ANAGRELIDE FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH ESSENTIAL THROMBOCYTHAEMIA

ANA BOBAN, DUBRAVKA SERTIĆ, IVO RADMAN, SILVA ZUPANČIĆ-ŠALEK, RENATA ZADRO, BORIS LABAR*

Deskriptori: Esencijalna trombocitopenija – farmakoterapija; Kinazolini – terapijska upotreba, primjena i doziranje; Inhibitori trombocitne agregacije – terapijska upotreba, primjena i doziranje

Sažetak. Anagrelid je derivat imidazokinazolina, a smanjuje broj trombocita djelujući inhibitorno na proliferaciju i sazrijevanje megakariocita. Budući da ne djeluje citostatski, već selektivno pogađa trombocitnu lozu, hematološke nuspojave poput anemije i leukopenije viđaju se vrlo rijetko. Zbog ovih je obilježja pogodan u liječenju kroničnih mijeloproliferativnih bolesti u kojima dominira trombocitemija. U ovom smo radu pokazali djelotvornost anagrelida kao druge linije liječenja u 14 bolesnika s postavljenom dijagnozom esencijalne trombocitemije. Dobar odgovor na terapiju postiglo je 11 bolesnika (78%). Kriterij odgovora bio je broj trombocita manji od 450×10^9/l odnosno 700×10^9/l uz odsutnost trombohemoragijskih događaja. Terapija je prekinuta u 6 bolesnika; jedan bolesnik zbog razvoja ozbiljne nuspojave, troje zbog refrakternosti na terapiju, jedna bolesnica na vlastiti zahtjev te jedna bolesnica zbog planiranja trudnoće. Zaključili smo da je anagrelid učinkovit i siguran lijek u drugoj liniji liječenja bolesnika s esencijalnom trombocitemijom.

Descriptors: Thrombocythemia, hemorrhagic – drug therapy; Quinazolines – therapeutic use, administration and dosage; Platelet aggregation inhibitors – therapeutic use, administration and dosage

Summary. Anagrelide is an imidazokinazoline derivate that reduces platelet production by interfering with megakaryocyte proliferation and maturation. As a non-cytostatic drug it selectively affects megakaryocyte lineage and therefore anemia and leukocytopenia are not likely to occur. This makes anagrelide adequate for the treatment of chronic myeloproliferative disorders characterized by marked thrombocytemia. In this study we have evaluated efficacy of anagrelide in 14 pretreated patients with essential thrombocytemia. The response was achieved in 11 patients (78%) and was defined as a platelet count lower than 450×10^9/l or 700×10^9/l without thrombohemorrhagic incidents. The therapy was stopped in 6 patients; three patients did not respond to treatment; one had a serious side effect; pregnancy was the reason for discontinuation of therapy in one patient, and in one patient therapy was changed by his own request. We can conclude that anagrelide is an effective and safe drug for pretreated patients with essential thrombocythemia.

Liječ Vjesn 2008;130:141–145

Esencijalna trombocitemija (ET) klonska je mijeloproliferativna bolest. Zloćudna preobrazba nastaje na razini multipotentne hematopoetske matične stanice.[1] Prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) ET je određena trajnom trombocitozom > 600×10^9/L i hiperplazijom megakariocita u koštanoj srži. Ubraja se u skupinu Philadelphia-negativnih (Ph-neg.) mijeloproliferativnih bolesti, zajedno s policitemijom verom i idiopatskom mijelofibrozom te sistemnom mastocitozom, kroničnom eozinofilnom leukemijom i kroničnom mijelomonocitnom leukemijom. Sve ove bolesti pokazuju slične kliničke i laboratorijske značajke kao što su povećana staničnost koštane srži, sklonost krvarenjima i trombozama, uz povećani rizik od transformacije u akutnu leukemiju. Do sada nisu opisani citogenetski i morfološki biljezi specifični za ET pa se dijagnoza postavlja isključivanjem ostalih uzroka trombocitoze, tj. ostalih Ph-neg. mijeloproliferativnih bolesti i reaktivne trombocitoze.[2,3] Dijagnostičke kriterije ET predložila je istraživačka grupa za policitemiju veru (*Polycytemia Vera Study Group*, PVSG) 1999. godine.[4,5] Prema toj podjeli za dijagnozu ET potrebni su sljedeći pokazatelji: 1. trajno povećan broj trombocita > 600×10^9/L; 2. hiperplazija megakariocita u koštanoj srži; 3. normalna vrijednost koncentracije hemoglobina i ukupne mase eritrocita; 4. negativan citogenetski nalaz Philadelphia kromosoma odnosno BCR/ABL fuzijskog proteina; 5. u biopsiji koštane srži nalaz fibroze manji od 1/3 staničnosti; 6. nepostojanje drugih uzroka za reaktivnu trombocitozu i 7. nepostojanje citogenetskih promjena karakterističnih za sindrom mijelodisplazije ili agnogenu mijeloidnu metaplaziju. U Ph-negativnih kroničnih mijeloproliferativnih bolesti nedavno je nađena točkasta mutacija Janus kinaze 2 (JAK2). Ova je promjena pozitivna u više od 90% bolesnika s policitemijom verom i u oko polovice bolesnika s ET i mijelofibrozom.[6] Točkasta mutacija gena za

* **Zavod za hematologiju Klinike za unutrašnje bolesti KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (Ana Boban, dr. med.; Dubravka Sertić, dr. med.; prim. Ivo Radman, dr. med.; doc. dr. sc. Silva Zupančić-Šalek, dr. med.; prof. dr. sc. Boris Labar, dr. med), **Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Renata Zadro, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. A. Boban, Zavod za hematologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb, e-mail: ana.boban@zg.t-com.hr

Primljeno 16. listopada 2007., prihvaćeno 1. travnja 2008.

JAK-2 (gena na kratkom kraku kromosoma 9) ima za posljedicu zamjenu aminokiseline fenilalanina valinom u bjelančevini enzima JAK2 tirozin kinaze te se ova mutacijska promjena obilježava kao V617F JAK2. Zbog mutacije je enzim stalno aktivan, tj. preosjetljiv na djelovanje faktora rasta i citokine. U tijeku su klinička ispitivanja dijagnostičke i prognostičke vrijednosti V617F JAK-2 u Ph-neg. kroničnih mijeloproliferativnih bolesti.[7]

Cilj liječenja ET je smanjenje rizika od nastanka komplikacija bolesti, tromboza i krvarenja. Zato je potrebno smanjiti broj trombocita. Broj trombocita se dobro kontrolira liječenjem hidroksiurejom ili interferonom alfa, uz primjenu antiagregacijske terapije (najčešće acetil-salicilna kiselina). Hidroksiureja (HU) nealkilirajući je citostatik koji djeluje mijelosupresivno i rabi se kao prva linija liječenja ET, osobito u bolesnika starijih od 60 godina.[8,9] U liječenju bolesnika mlađih od 60 godina liječenje hidroksiurejom je dvojbeno zbog mogućega leukemogenog potencijala HU,[8,9] što međutim nije sa sigurnošću dokazano.[10] To je razlog zašto u mlađih bolesnika koji zahtijevaju dugotrajnu terapiju prednost u liječenju ima interferon alfa.[11] Interferon alfa (INF-α) također je prvi izbor u liječenju trudnica i žena generativne dobi koje planiraju trudnoću.[12] Acetil-salicilnu kiselinu valja primjenjivati s oprezom jer povećava rizik od nastanka krvarenja.[11]

Lijek koji također smanjuje broj trombocita je anagrelid, oralni imidazokinazolin koji selektivno djeluje na trombocitnu lozu. Mehanizam djelovanja anagrelida nije potpuno razjašnjen, ali je poznato da djeluje na trombocitni cAMP inhibirajući diferencijaciju i proliferaciju megakariocitnih kolonija u koštanoj srži.[13] Anagrelid ne dovodi do mijelodisplastičnih promjena megakariocitne loze,[14] i ne djeluje na eritropoezu i mijelopoezu,[15] što mu daje prednost u odnosu na HU. Do sada je anagrelid primijenjen u velikog broja bolesnika i pokazao se djelotvornim u redukciji broja trombocita i smanjenju pojavnosti arterijskih i venskih tromboembolijskih komplikacija.[16] Ne postoji jasan stav o primjeni anagrelida u ET. U europskim centrima se uglavnom rabi kao druga odnosno treća linija liječenja, dok je u SAD-u registriran kao prva linija liječenja ET.

U ovom radu prikazana je djelotvornost i podnošljivost anagrelida u prethodno liječenih bolesnika s ET u Zavodu za hematologiju Klinike za unutrašnje bolesti KBC-a Zagreb.

Ispitanici i metode

Ispitanici

U razdoblju od rujna 2003. do studenoga 2006. godine u Zavodu za hematologiju Klinike za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC-a Zagreb 14 bolesnika s dijagnozom ET liječeno je anagrelidom. Dijagnoza ET je postavljena temeljem kriterija PVSG.[6] Medijan praćenja bolesnika bio je 6 mj. (3–33 mj.). Značajke bolesnika prikazuje tablica 1.

Metode

Kriteriji za uključivanje bolesnika u studiju liječenja anagrelidom

U studiju liječenja anagrelidom uključeni su bolesnici s ET koji su prethodno liječeni minimalno jednom linijom terapije. Od 14 bolesnika njih 9 je primalo jednu liniju terapije, a 5 bolesnika dvije ili više linija terapije. Razlog promjene terapije odnosno primjene anagrelida u 11 bolesnika bila je nedjelotvornost liječenja (unatoč liječenju trombociti su trajno bili >700×10^9/L), a u 3 bolesnika toksičnost liječenja HU i/ili INF-α.

Tablica – Table 1. *Značajke bolesnika / Patients' characteristics*

Spol (ž/m) Gender (f/m)	13/1
Dob (medijan / raspon) Age (median / range)	57 (17–70)
Prethodna terapija/broj bolesnika Prior therapies/No of patients	
HU	8
INF-α	1
HU/INF-α	4
Melfalan/HU+melphalan/HU	1
Trajanje terapije (medijan/raspon – mjeseci) Duration of therapy (median/range – months)	9 (3–16)
Trombohemoragijski incidenti Thrombohaemorrhagic events	
arterijske tromboze/arterial thromboses	1
venske tromboze/venous thromboses	1
krvarenja/major bleedings	1
recidivni gubitak trudnoće/recurrent pregnancy loss	1

Legenda: M = muški/male, Ž/F = ženski/female, HU = hidroksiureja/hydroxyurea, INF-α = interferon α/interpheron α

Program liječenja anagrelidom

Terapija anagrelidom započeta je dozom od 1,0 mg/dan tijekom 5–7 dana, nakon čega je doza povišena na 1,5 mg/dan. Liječenje je nastavljeno onom dozom koja je pokazala željenu djelotvornost (trombociti < 600×10^9/L) uz prihvatljivu toksičnost. Maksimalna primijenjena doza bila je 2,0 mg/dan. Četiri su bolesnika zbog slabog odgovora na terapiju uz anagrelid dobivala i hidroksiureju. Bolesnici koji su prije uključivanja anagrelida uzimali acetil-salicilnu kiselinu nastavili su s antiagregacijskom terapijom. Anagrelid je primijenjen u peroralnom obliku, podijeljen u dvije do tri dnevne doze, uz redovite ambulantne kontrole jednom na mjesec tijekom tri mjeseca, a zatim jednom svaka tri mjeseca.

Kriteriji terapijskog odgovora

Odgovor na liječenje procijenjen je nakon mjesec dana provedene terapije. Pri svakoj kontroli određivana je kompletna krvna slika te u slučaju znakova krvarenja koagulacijski testovi probiranja (PV, APTV, fibrinogen). Kontrola jetrene (bilirubin, aminotransferaze, alkalna fosfataza i gama-glutamil transferaza) i bubrežne funkcije (kreatinin, urin) provodila se jednom u šest mjeseci. Temeljne pretrage za procjenu terapijskog odgovora bile su broj trombocita, tj. smanjenje broja trombocita i trajanje odgovora te pojava trombohemoragijskih komplikacija. Broj trombocita je kontroliran prije početka liječenja, mjesec dana nakon uvedene terapije anagrelidom te kasnije u redovitim tromjesečnim razdobljima. Smanjenje broja trombocita na vrijednosti manje od 450×10^9/L ocijenjeno je kao povoljan odgovor, a smanjenje broja trombocita na vrijednosti manje od 700×10^9/L kao djelomično povoljan odgovor. Broj trombocita veći od 700×10^9/L te svaka pojava tromboze ili epizoda krvarenja shvaćeni su kao nepovoljan odgovor na liječenje.

Procjena neželjenih reakcija (nuspojava)

Neželjene reakcije su procjenjivane prilikom svake kontrole. Hematološka i nehematološka toksičnost određena je temeljem standardnih kriterija NCI CTC 3.0.[17] U slučaju pojave toksičnosti blažeg stupnja (stupanj 1 i 2 prema NCI-CTC podjeli) doza lijeka je snižena za 0,5 mg/dan/tje-

dan do prestanka toksičnosti. U slučaju toksičnosti 3. i 4. stupnja liječenje anagrelidom je prekinuto.

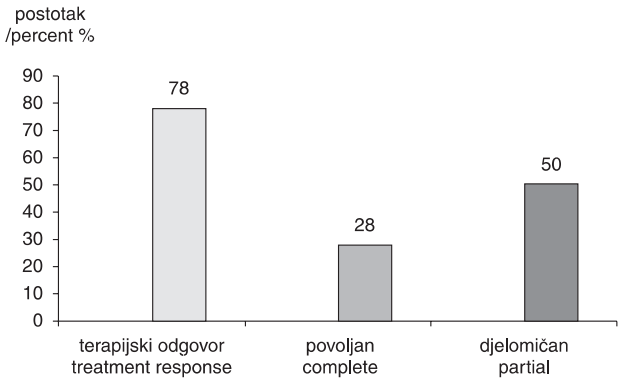
Statistička obrada

Istraživanje je provedeno retrospektivno. S obzirom na malen broj bolesnika rabile su se deskriptivne statističke metode.

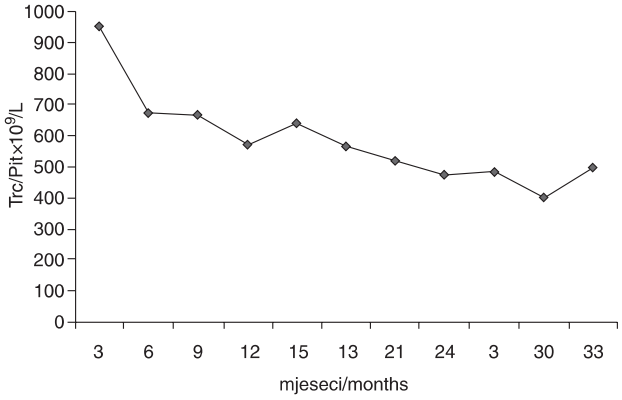
Rezultati

Djelotvornost anagrelida

Jedanaest od 14 bolesnika (78%) odgovorilo je na liječenje (slika 1). Među njima su 4 bolesnika (28%) postigla povoljan odgovor, a 7 bolesnika (50%) djelomično povoljan odgovor. Tri bolesnika (22%) nisu dobro odgovorila na liječenje. Od pet bolesnika s V617F JAK2-pozitivnom mutacijom u njih troje postignut je povoljan odgovor, a u dvoje djelomično povoljan odgovor. Bolji odgovor na liječenje postignut je u onih bolesnika koji su u prvoj liniji liječeni s INF-α. Smanjenje broja trombocita postignuto je u većine bolesnika unutar 3 mjeseca od početka liječenja anagrelidom (raspon od 7 dana do 6 mjeseci). Nakon postignutoga povoljnog odgovora broj trombocita u kontrolama nije znatnije varirao (slika 2. i tabl. 2).



Slika 1. *Odgovor na liječenje anagrelidom*
Picture 1. *Response to anagrelide therapy*



Slika 2. *Kretanje broja trombocita (medijan vrijednosti) nakon uključivanja anagrelida u terapiju*
Picture 2. *Platelet count dynamics (median) after initiation of anagrelide treatment*

Prosječna dnevna doza anagrelida bila je 1,5 mg. Osam bolesnika je uz anagrelid primalo acetil-salicilnu kiselinu u dozi od 100 mg. Porast broja trombocita 6 mjeseci nakon početka terapije povezuje se s privremeno nižom dozom anagrelida. Četvero bolesnika je uz anagrelid uzimalo i HU u dozi od 500 do 1000 mg na dan. U troje od tih bolesnika unatoč dozi anagrelida od 2 mg nije postignut pad broja trombocita. U četvrtog bolesnika HU je uvedena zbog slabe podnošljivosti anagrelida u dozi višoj od 1 mg na dan. Ni u jednog bolesnika nije zabilježena tromboembolijska komplikacija niti krvarenje. U ovom razdoblju praćenja nalazi nisu upućivali na znakove pojave fibroze koštane srži niti transformacije bolesti u akutnu leukemiju. Liječenje je prekinuto u ukupno 6 bolesnika. Razlog prekida liječenja je bio neuspjeh liječenja (3 bolesnika), pojava akutnog pankreatitisa (1 bolesnik), planiranje trudnoće (1 bolesnica), dok je u jednog bolesnika liječenje prekinuto na njegov zahtjev, a zbog pojave osjećaja boli u trbuhu (tablica 3).

Podnošljivost (toksičnost) anagrelida

Neželjene reakcije na anagrelid zabilježene su u 5 bolesnika (35%) (tablica 3). Reakcije su većinom bile vezane uz gastrointestinalni i kardiovaskularni sustav, u obliku mučnine, boli u epigastriju te palpitacija. U jednog bolesnika se uz mučninu javila i bol u kostima. Ozbiljna nuspojava, IV. stupnja prema NCI-CTC podjeli, opisana je u jednog bolesnika u kojeg se razvio akutni pankreatitis te je kod njega anagrelid bio isključen iz terapije.

Rasprava

Od 1992. godine objavljen je velik broj studija o učinkovitosti i sigurnosti anagrelida. Povoljan odgovor na liječenje postiže se u 75 do 80% bolesnika.[16,18–22] Smanjenje broja trombocita opaža se već nakon 14 dana liječenja. Međutim, za sada postoji tek jedno prospektivno randomizirano kliničko ispitivanje usporedbe djelotvornosti i podnošljivosti anagrelida i HU.[19] Djelotvornost HU je slična onoj anagrelida ali uz manji broj tromboembolijskih komplikacija. Stoga je i nadalje HU prva linija terapije u ET.

I ova studija potvrđuje učinak anagrelida na broj trombocita. Rezultati su podudarni s onima objavljenim u literaturi. Potrebno je ipak upozoriti na trend smanjenog broja povoljnog odgovora u ovom ispitivanju. Treba naglasiti da su kriteriji potpunog povoljnog i/ili djelomično povoljnog odgovora različiti u različitim kliničkim ispitivanjima što otežava njihovu usporedivost. Jedan od važnih razloga manjeg broja postignutih povoljnih odgovora je niža prosječna doza ana-

Tablica – Table 2. *Laboratorijske vrijednosti tijekom terapije / Laboratory features during therapy*

Mjeseci terapije/ Time from trial entry (months)	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
L×10^9/l (median) WBC×10^9/l (median)	5,9	8,3	7,6	7	7,8	6,8	6,9	6,9	6,7	6,6	6,7
Hb g/l (medijan) Hb g/l (median)	137	125	120	127	130	132	127	123	124	138	130
Trc×10^9/l (medijan) Plt×10^9/l (median)	951	673	666	572	641	567	519	472	482	400	497

Tablica 3. *Razlog prekida liječenja i toksičnost anagrelida*
Table 3. *Treatment withdrawal and adverse events of anagrelide*

	Broj bolesnika/ Number of patients
Prekid liječenja (ukupno) Treatment withdrawal (overall)	6
Uzok prekida liječenja/reason for withdrawal	
Teška nuspojava/serious adverse event	1
Nepovoljan terapijski odgovor /lack of treatment response	3
Trudnoća/pregnancy	1
Odluka bolesnika/ patient's decision	1
Nuspojave/adverse events	
mučnina/nausea	2 (gr I-II)*
bol u epigastriju/abdominal pain	1 (gr II)
akutni pankreatitis/acute pancreatitis	1 (gr IV)
palpitacije/palpitations	1 (gr I)
bol u kostima/bone pain	1 (gr I)*

* U jednog su bolesnika bile prisutne dvije nuspojave/One patient had two adverse events.

grelida. U ovoj studiji bolesnici su prosječno primali dozu anagrelida od 1,5 mg/dan (raspon 1,0 – 2,0 mg/dan), dok se prosječne doze prema pokazateljima iz literature kreću od 2,0 mg/dan,[18,20] 2,2 mg/dan,[21] pa čak do 9,0 mg/dan.[22] Prolazan porast broja trombocita koji je opažen šest mjeseci od početka liječenja povezuje se sa sniženjem doze anagrelida. U to vrijeme u većine bolesnika bilo je potrebno obnoviti zahtjev HZZO-u za nastavak liječenja. Anagrelid zbog dugotrajnog postupka često nije stizao na vrijeme, pa je u tom razdoblju liječenje anagrelidom prekinuto u kraćem vremenskom razmaku ili je doza lijeka snižena. Opažanje da su ukupno bolji odgovor postigli bolesnici koji su u prvoj liniji liječenja primali INF alfa teško je komentirati zbog malog broja bolesnika.

Mutacija V617F JAK-2 dijeli ET u dvije skupine koje se razlikuju prema laboratorijskim pokazateljima, kliničkim znakovima i prognozi bolesti.[23,24] Zabilježena je također razlika u odgovoru na liječenje HU, tako da brži i potpuniji pad broja trombocita uz nižu dozu lijeka postižu JAK2 V617F-pozitivni bolesnici.[24] Vrijeme do pojave tromboze čini se produljenim u JAK2 V617F-pozitivnih bolesnika liječenih HU u odnosu na one liječene anagrelidom, dok se ova razlika ne primjećuje u bolesnika bez V617F JAK2-mutacije.[24] U ovoj je studiji u 5 bolesnika dokazana V617F JAK-2-mutacija. U svih je bolesnika postignut dobar terapijski odgovor. No broj bolesnika je premalen za donošenje zaključka.

Anagrelid je lijek koji se dobro podnosi i bolesnici ga dobro prihvaćaju. Većina nuspojava je blaga i prolazna, a pripisuje se pozitivnom inotropnom i vazodilatatornom djelovanju anagrelida.[16] Od neželjenih reakcija češće se javljaju blaže gastrointestinalne i kardiovaskilarne tegobe. Ozbiljna nupojava u ovom istraživanju opisana je u jednog bolesnika u kojeg se razvio teški akutni pankreatitis, a jedan je bolesnik na vlastiti zahtjev zbog nepodnošenja boli u trbuhu prekinuo liječenje. U svih ostalih bolesnika nuspojave su bile blage i prolazne, uglavnom vezane za gastrointestinalni sustav. U ispitanika nije zabilježen ni jedan trombohemoragijski incident tijekom liječenja anagrelidom. I drugi su autori opisali značajno smanjenje broja venskih tromboza u bolesnika koji su uzimali anagrelid i postigli dobar odgovor na liječenje. Harrison i suradnici[19] navode veći broj arterijskih tromboza u bolesnika koji su liječeni kombinacijom anagrelida i acetil-salicilne kiseline u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni kombinacijom HU i acetil-salicilne kiseline. Nešto veća učestalost krvarenja u skupini bolesnika liječenih anagrelidom povezuje se s antiagregacijskim učinkom anagrelida. Međutim doze potrebne za antiagregacijski učinak su oko 10 puta više od onih koje se primjenjuju u liječenju ET. Opisan je također veći broj transformacija esencijalne trombocitemije u mijelofibrozu u bolesnika liječenih anagrelidom u odnosu na one liječene HU.[19] U ovom ispitivanju nije opažena transformacija ET u mijelofibrozu ili akutnu leukemiju, što se može objasniti malim brojem bolesnika te kratkim razdobljem liječenja i praćenja. Iz istog razloga nije opažen ni pad koncentracije hemoglobina, komplikacija opisana pri dužem liječenju i praćenju.[22]

Anagrelid se osim u liječenju ET rabi i u liječenju ostalih mijeloproliferativnih bolesti u kojih je prisutna trombocitoza. Njegove su prednosti u usporedbi s citostaticima selektivno djelovanje na tombocitnu lozu, odnosno nepostojanje toksičnosti za druge hematopoetske loze.

U zaključku treba navesti da je anagrelid učinkovit lijek u liječenju ET u bolesnika koji ne reagiraju na HU. Lijek se pokazao sigurnim, uz rijetku pojavu ozbiljnih nuspojava te je dobro prihvaćen od bolesnika. Temeljem navedenih rezultata anagrelid je lijek koji za sada treba primjenjivati u drugoj odnosno trećoj liniji terapije trombocitoza, posebice ET.

LITERATURA

1. *Fialkow PJ, Faguet GB, Jacobson RJ, Vaidya K, Murphy S.* Evidence that essential thrombocythaemia is a clonal disorder with origin in a multipotent stem cell. Blood 1981;58:916–9
2. *Thiele J, Kvasnicka HM.* Clinicopathological criteria for differential diagnosis of thrombocythaemias in various myeloproliferative disorders. Sem Thromb Hemos 2006;32.219–30
3. *Harrison CN, Green AR.* Essential thrombocythaemia. Best Pract Res Clin Haematol 2006;19:439–53
4. *Murphy S, Iland H, Rosenthal D, Laszlo J.* Essential thrombocythaemia: an interim report from the Polycythaemia Vera Study Group. Semin Hematol 1986; 23:177–82
5. *Murphy S.* Diagnostic criteria and prognosis in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. Semin Hematol 1999;36:9–13
6. *James C, Ugo V, Casadevall N, Constantinescu SN, Wainchenker W.* A JAK 2 mutation in myeloproliferative disorders: pathogenesis and therapeutic and scientific prospects. Trends Mol Med 2005;11:546–54
7. *Campbell PJ, Green AR.* The myeloproliferative disorders. N Engl J Med 2006;355:2452–66
8. *Barbui T, Barosi G, Grossi A i sur.* Practise guidelines for therapy of essential thrombocythemia. A statement from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group of Bone Marrow Transplantation. Haematologica 2004;89: 215–32.
9. *McMullin MF, Bareford D, Campbell P i sur.* Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. Br J Haematol 2005;130:174–95.
10. *Barbui T.* The leukemia controversy in myeloproliferative disorders: is it a natural progression of disease, a secondary sequela of therapy, or a combination of both? Semin Hematol 2004;41:15–17
11. *Gisslinger H.* Update on diagnosis and management of essential thrombocythemia. Semin Thromb Hemost 2006;32:430–436.
12. *Vantroyen B, Vanstraelen D.* Management of essential thrombocythemia during pregnancy with aspirin, interferon alpha-2a and no treatment. A comparative analysis of the literature. Acta Haematol 2002;107 (3):158–69
13. *Gillespie E.* Anagrelide: a potent and selective inhibitor of platelet cyclic AMP phosphodiesterase enzyme activity. Biochem Pharmacol 1988;37:2866–8.
14. *Thiele J, Kvasnicka HM, Ollig S, Schmitt-Graff A.* Anagrelide does not exert a myelodysplastic effect on megakaryopoiesis: a comparative immunohistochemical and morphometric study with hydroxyurea. Histol Histopathol 2005;20:1071–6.
15. *Hong Y, Wang G, Gutierrez del Arroyo A, Hernandez J, Skene C, Erusalimsky J.* Comparison between anagrelide and hydroxycarbamide in their activities against haematopoietic progenitor cell growth and differentiation: Selectivity of anagrelide for the megakaryocytic lineage. Leukemia 2006;20:1117–22

16. *Birgegard G.* Anagrelide treatment in myeloproliferative disorders. Semin Thromb Hemost 2006;32:260–6.
17. CTC v2.0 and Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html. Pristup: 9. 8. 2006.
18. *Mazzucconi MG, Redi R, Bernasconi S i sur.* A long-term study of young patients with essential thrombocythemia treated with anagrelide. Haematologica 2004;89:1306–13
19. *Harrison CN, Campbell PJ, Buck G i sur.* Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. N Engl J Med 2005; 353:33–45
20. *Steurer M, Gastl G, Jedrzejczak WW i sur.* Anagrelide for thrombocytosis in myeloproliferative disorders: a prospective study to assess efficacy and adverse event profile. Cancer 2004;101:2239–46
21. *Birgegard G, Bjorkholm M, Kutti J i sur.* Adverse effects and benefits of two years of anagrelide treatment for thrombocythemia in chronic myeloproliferative disorders. Haematologica 2004;89:520–7
22. *Anagrelide Study Group.* Anagrelide, a therapy for thrombocythemic states: experience in 577 patients. Am J Med 1992;92:69–76
23. *Villeval JL, James C, Pisani DF, Casadevall N, Wainchenker W.* New insights into the pathogenesis of JAK2 V617F-positive myeloproliferative disorders and consequenses for the management of patients. Semin Thromb Hemost 2006;32:341–51.
24. *Campbell PJ, Scott LM, Buck G i sur.* Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2 V617F mutation status: prospective study. Lancet 2005;366:1945–53.

* * *

Vijesti
News

Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju HLZ-a
Hrvatska udruga za Alzheimerovu bolest
Hrvatsko društvo za neuroznanost
organiziraju

4. HRVATSKI KONGRES O ALZHEIMEROVOJ BOLESTI
s međunarodnim sudjelovanjem

Otok Sv. Andrije, Hotel Istra, Rovinj
8. — 11. listopada 2008.

Kontakt osoba: Ljubica Grbić; Studio Hrg d.o.o.
tel.: +385 1 6110 449, fax: +385 1 6110 452
e-mail: kongres@studiohrg.hr

PRVI HRVATSKI KONGRES DILEMA U NEUROLOGIJI
s međunarodnim sudjelovanjem

8.—12. listopada 2008.
Opatija, Grand Hotel Adriatic, Hrvatska

Organizatori kongresa:

Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta i Kliničkog bolničkog centra Zagreb
Hrvatsko društvo za EEG i kliničku neurofiziologiju, HLZ
Hrvatsko neurobiološko društvo, HLZ
Hrvatsko društvo za neuromuskularne bolesti i EMNG, HLZ
Sekcija za intenzivnu neurologiju Hrvatskog neurološkog društva, HLZ
Referentni centar za epilepsije Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH
Referentni centar za neuromuskularne bolesti Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH
Referentni centar za demijelinizacijske bolesti središnjeg živčanog sustava Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH

Kontakt osoba: gđa Aleksandra Novosel, Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb; tel. +385 1 2388 310, fax: +385 1 2421 846
e-mail: dileme2008@net.hr

Registracija i prijava sažetaka: www.dileme2008.com

Kotizacija:

Do 1. srpnja 2008.	1500 Kn
Nakon 1. srpnja 2008.	2000 Kn
Za specijalizante	1000 Kn
Za osobe u pratnji	1000 kn
Za jedan dan kongresa	1000 Kn

Rok za slanje sažetaka: 1. srpnja 2008.

Pregledi
Reviews

POLIMORFIZAM TROMBOCITNOG GLIKOPROTEINA Ibα KAO GENSKI ČIMBENIK RIZIKA OD KORONARNE BOLESTI

POLYMORPHISM OF PLATELET GLYCOPROTEIN Ibα AS A GENETIC PREDICTOR OF CORONARY ARTERY DISEASE

MARLENA ČULJAK ALEKSIĆ, JASNA MESARIĆ*

Deskriptori: Koronarna bolest – genetika; Trombocitni antigeni – genetika; Trombocitni glikoprotein GPIb-IX kompleks – genetika; Genski polimorfizam

Sažetak. Arteroskleroza je multifaktorska bolest uzrokovana međudjelovanjem genske pozadine i čimbenika okoliša. Polimorfizmi trombocitnih antigena uočeni su kao mogući rizični čimbenici uključeni u patogenezu koronarne bolesti (KBS). Literaturni podatci o povezanosti polimorfizma trombocitnih glikoproteina s razvojem KBS-a su oprečni. Cilj našeg rada bio je ispitati učestalost polimorfizma GPIbα^{145}Thr/Met (HPA-2) u uzorku hrvatske populacije te ispitati njegovu povezanost s koronarnom bolesti. U istraživanje smo uključili 604 ispitanika koje smo temeljem nalaza koronarografije u našoj ustanovi svrstali u dvije skupine: 402 bolesnika s dokazanim KBS-om i 202 bolesnika bez KBS-a (kontrolna skupina). Učestalost genotipova HPA-2ab (Thr/Met) i HPA-2bb (Met/Met) veća je u skupini bolesnika s KBS-om nego u kontrolnoj skupini (22,1% vs 21,3% i 1,3% vs 0,5%), ali opažena razlika nije statistički značajna (p=0,654). U bolesnika s KBS-om u usporedbi s bolesnicima bez KBS-a učestalost alela Met neznatno je veća (0,12 vs 0,11). Statistička analiza nije pokazala značajnu povezanost polimorfizma GPIbα^{145}Thr/Met (HPA-2) s pojavom KBS (OR, 1,10; 95% CI, 0,69 do 1,50), što je sukladno rezultatima istraživanja ovog polimorfizma u populaciji središnje Europe. Povezanost ostalih polimorfizama trombocitnih glikoproteina s KBS-om u hrvatskoj populaciji predmet je daljnjih istraživanja.

Descriptors: Coronary disease – genetics; Antigens, human platelet – genetics; Platelet glycoprotein GPIb-IX complex – genetics; Polymorphism, genetic

Summary. Atherosclerosis is a multifactorial disease caused by the interaction between genetic predisposition and environmental influences. Polymorphisms within platelet membrane antigens have been recognized as a potential risk factor involved in pathogenesis of coronary artery disease (CAD). Results of different studies on association of platelet membrane polymorphisms and CAD are controversial. The aim of our study was to investigate the frequency of GPIbα^{145}Thr/Met (HPA-2) polymorphism among Croatian patients and to assess the relationship between this polymorphism and the prevalence of CAD. 604 patients were enrolled in this investigation and according to the results of coronary angiograms were devided in two groups: 402 patients with coronary angiography confirmed CAD and 202 patients without coronary angiography confirmed CAD (control group). Frequency of genotypes HPA-2ab (Thr/Met) and HPA-2bb (Met/Met) was higher in CAD group than in control group (22,1% vs 21,3% and 1,3% vs 0,5%) but the difference was not statistically significant (p=0,654). Among CAD patients, the frequency of Met allele was nonsignificantly higher than among control group patients (0,12 vs 0,11). Statistical analysis showed no significant connection between GPIbα^{145}Thr/Met (HPA-2) polymorphism and CAD (OR, 1.10; 95% CI, 0.69 do 1.50). This is in concordance with the results of investigation conducted among central Europeans. The relationship of other platelet glycoprotein polymorphisms and CAD among Croatians remains to be investigated.

Liječ Vjesn 2008;130:146–150

Aterosklerotska bolest srca i krvnih žila usprkos napretku u dijagnostici i liječenju i danas čini visoki postotak u ukupnom pobolu i smrtnosti pučanstva diljem svijeta, a i u Hrvatskoj.[1–3] Čimbenici rizika od kliničke prezentacije ateroskleroze područje su intenzivnog istraživanja. Epidemiološka istraživanja pokazuju neosporivu povezanost tradicionalnih čimbenika rizika (pušenje,[4] arterijska hipertenzija,[5] šećerna bolest,[6] visoka koncentracija LDL-kolesterola, niska koncentracija HDL-kolesterola,[7] povišena koncentracija triglicerida[8,9]). Za skupinu kondicionalnih čimbenika rizika (povišena koncentracija lipoproteina(a),[10] nekih faktora zgrušavanja,[11,12] homocisteina[13]), uzročno-posljedična veza za razvoj ateroskleroze još nije potpuno jasna i predmet je daljnjih istraživanja. Istraživanja u genskoj epidemiologiji upućuju na važnost genskih čimbenika, među kojima su polimorfizmi gena trombocitnih glikoproteina (GP) uključenih u primarnu hemostazu, GPIb-IX-V, GPIIb-IIIa, te GPIa-IIa.[14,15] Glikoproteinski kompleks Ib-IX-V ima važnu ulogu u stvaranju fibrinskog ugruška na mjestu oštećene stijenke krvne žile.[16] Poznata su tri polimorfizma GPIbα, glavne komponente GP Ib-IX-V-kompleksa. Dva polimorfizma mijenjaju

* **»Magdalena« – Specijalna bolnica za kardiovaskularnu kirurgiju i kardiologiju, Krapinske Toplice** (Marlena Čuljak Aleksić, dr. med.), **Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Zagreb** (doc. dr. sc. Jasna Mesarić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Čuljak Aleksić, Bolnička transfuzijska jedinica, »Magdalena« – Specijalna bolnica za kardiovaskularnu kirurgiju i kardiologiju, Gajeva 2, 49 217 Krapinske Toplice, e-mail: marlena.culjak@magdalena.hr

Primljeno 24. kolovoza 2007., prihvaćeno 10. ožujka 2008.

strukturu gena. Jedan je polimorfizam posljedica zamjene citozina timinom na 434. mjestu, što dovodi do promjene slijeda aminokiselina treonin (Thr)–metionin (Met) na mjestu 145, a to je molekularna baza koja određuje trombocitni antigen (HPA)-2 (engl. Human Platelet Antigen).[17,18] Drugi polimorfizam nastaje zbog različitog broja ponavljanja (VNTR, engl. Variable Number of Tandem Repeats) u makroglikopeptidnoj regiji molekule tog kompleksa.[19] Treći polimorfizam mijenja površinsku ekspresiju gena, a nastaje zbog zamjene timina citozinom na položaju –5 od ATG startnog kodona, tzv. Kozakov polimorfizam.[20,21]

Prema dosad objavljenim podatcima njihova povezanost s genskom sklonosti aterosklerozi i trombotičnim bolestima i dalje ostaje dvojbena i ne postoje podaci koji bi sa sigurnošću potvrdili ili isključili njihovu povezanost s pojavom i stupnjem koronarne bolesti. Literaturni podaci upućuju na razlike u dobivenim rezultatima s obzirom na etničku pripadnost ispitanika.[22,23] Istraživanja u području polimorfizma trombocitnih antigena kao mogućih genskih rizičnih čimbenika u našoj populaciji su nedostatna.

Ovo je istraživanje usmjereno na polimorfizam GPIbα^{145} Thr/Met s ciljem da se ispita učestalost tog polimorfizma na uzorku hrvatske populacije i procijeni njegova povezanost s nastankom koronarne bolesti.

Ispitanici i metode

U istraživanje su uključena 604 ispitanika s postavljenom indikacijom za koronarografiju, koja je učinjena u Specijalnoj bolnici za kardiovaskularnu kirurgiju i kardiologiju »Magdalena«. Temeljem nalaza koronarografije ispitanici su svrstani u dvije skupine. Skupinu 1 čine ispitanici kod kojih je koronarografijom dokazano suženje lumena bar jedne glavne koronarne arterije ili njezina ogranka. Skupinu 2 čine ispitanici kod kojih je nalaz koronarografije pokazao potpuno intaktne koronarne arterije pa je ova skupina kontrolna.

Za svakog ispitanika su anamnezom i kliničkim pregledom dobiveni demografski i klinički podatci, uključujući dob, spol, visinu, tjelesnu masu, naviku pušenja, krvni tlak i šećernu bolest. Iz omjera tjelesne mase i visine izračunan je indeks tjelesne mase.

Koronarografija je učinjena na aparatu Coroscop Top, Siemens, a koronarna bolest je definirana kao suženje lumena, uključujući i rubne iregularitete na koronarogramu, u jednoj ili više glavnih koronarnih arterija ili njihovu ogranku.[24]

Od svakog ispitanika je prije koronarografije uzet uzorak krvi za analizu. Određene su vrijednosti ukupnog kolesterola, HDL-kolesterola, LDL-kolesterola, triglicerida te apolipoproteina A1 (Apo A1), B (Apo B), E (Apo E), lipoproteina Lp (a), glukoze i fibrinogena. Iz uzorka pune krvi svakog ispitanika izolirana je DNA za analizu polimorfizma GPIb^{145}Thr/Met. Određivanje genotipa polimorfizma učinjeno je metodom umnožavanja ulomaka DNA i genotipiranja na automatiziranom PCR-sustavu LightCycleru (LC).[25,26]

Statistička analiza podataka učinjena je uporabom programske potpore Statistica 7,1 (StatSoft, Inc., Tulsa, SAD). Za opis distribucija izmjerenih varijabli primijenjene su deskriptivne statističke metode. Za analizu razlika u distribucijama kvalitativnih varijabli primijenjen je χ^2-test, a kvantitativnih varijabli jednosmjerna analiza varijance, odnosno njezin neparametrijski ekvivalent – Kruskal-Wallisov test kada distribucije nisu slijedile normalnu raspodjelu. Statistička značajnost procijenjena je na razini od 1% i 5% ($p<0,01$ i $p<0,05$). Za procjenu rizika od pojave koronarne bolesti u odnosu na polimorfizam izračunan je omjer šansi (OR, engl., Odds Ratio) s 95% granicama pouzdanosti (CI, engl., Confidence Intervals).

Rezultati

Od ukupno 604 ispitanika podvrgna koronarografiji, koronarna je bolest dokazana u 402 ispitanika, dok su 202 ispitanika imala negativan nalaz. Ispitanici s koronarnom bolesti imali su prosječno 60,4 godine i statistički su značajno stariji od ispitanika kontrolne skupine prosječne dobi 57,5 godina. U skupini ispitanika s koronarnom bolesti statistički je značajno više nego u kontrolnoj skupini muškaraca (77,4% vs 52,9%), pušača (41,1% vs 27,2%), hipertoničara (62,7% vs 53,5%) te dijabetičara (22,6% vs 12,9%). Karakteristike skupina ispitanika prikazane su na tablici 1.

Laboratorijske (biokemijske) značajke ispitanika prikazane su na tablici 2. U skupini ispitanika s koronarnom bolesti vrijednosti HDL-kolesterola i Apo A1 statistički su značajno niže nego u kontrolnoj skupini ($p<0,001$), a vrijednosti Lp(a), Apo E i fibrinogena statistički su značajno više ($p<0,05$). Razlike u vrijednostima ostalih pokazatelja, ukupni kolesterol, LDL-kolesterol, trigliceridi i Apo B nisu se pokazale statistički značajnima.

Raspodjela genotipova GPIbα^{145} u skupini 1 i u skupini 2 ispitanika prikazana je na tablici 3. Učestalost genotipa divljeg tipa (Thr/Thr) neznatno je veća u skupini 2 u odnosu na skupinu 1 ispitanika (78,2% vs 76,6%). Možemo uočiti da je polimorfizam bilo u heterozigotnom (Thr/Met) bilo u homozigotnom (Met/Met) obliku zastupljeniji u skupini bolesnika s koronarnom bolesti nego u kontrolnoj skupini, ali opažena

Tablica 1. *Karakteristike skupina*
Table 1. *Characteristics of the groups*

Pokazatelj /parameter	Skupina 1 Group 1 n=402	Skupina 2 Group 2 n=202	p
Dob (godine)/Age (years), $\bar{x}$±SD	60,4±9,3	57,5±10,6	0,05
Spol (muški)/Sex (male) (n, %)	311 (77,4)	107 (52,9)	<0,001
Indeks tjelesne mase /Body mass index (kg/m2), $\bar{x}$±SD	28,1±3,8	27,8±3,8	0,473
Pušači/Smokers (n, %)	165 (41,1)	55 (27,2)	<0,001
Hipertenzija/Hypertension (n, %)	252 (62,7)	108 (53,5)	0,003
Šećerna bolest /Diabetes mellitus (n, %)	91 (22,6)	26 (12,9)	0,016

Tablica 2. *Laboratorijske značajke skupina*
Table 2. *Laboratory characteristics of the groups*

Čimbenik /Factor	Skupina 1 Group 1 n=402	Skupina 2 Group 2 n=202	p
Ukupni kolesterol (mmol/L) /Total cholesterol, $\bar{x}$±SD	5,91±1,36	5,87±1,08	0,772
HDL-kolesterol (mmol/L) /HDL cholesterol, $\bar{x}$±SD	1,09±0,28	1,23±0,32	<0,001
LDL-kolesterol (mmol/L) /LDL cholesterol, $\bar{x}$±SD	3,89±1,19	3,79±0,98	0,331
Trigliceridi (mmol/L) /Triglycerides, $\bar{x}$±SD	2,09±1,10	1,91±1,12	0,108
Lp(a) (g/L)/Lp(a), $\bar{x}$±SD	0,36±0,52	0,26±0,35	0,021
Apo A1 (g/L)/Apo A1, $\bar{x}$±SD	1,31±0,29	1,45±0,32	<0,001
Apo B (g/L)/Apo B, $\bar{x}$±SD	1,16±0,31	1,12±0,27	0,105
Apo E (g/L)/Apo E, $\bar{x}$±SD	0,08±0,08	0,06±0,05	0,014
Fibrinogen (g/L)/Fibrinogen, $\bar{x}$±SD	3,31±1,00	3,03±1,02	0,011

Tablica 3. *Raspodjela genotipova GPIbα^{145} (HPA-2) u skupinama*
Table 3. *GPIbα^{145} genotypes distribution (HPA-2) in groups*

Genotip /Genotype	Skupina 1/Group 1 n=402	Skupina 2/Group 2 n=202
HPA-2aa (Thr/Thr)	308 (76,6%)	158 (78,2%)
HPA-2ab (Thr/Met)	89 (22,1%)	43 (21,3%)
HPA-2bb (Met/Met)	5 (1,3%)	1 (0,5%)

Analizirano hi-kvadrat testom / analysed with the Chi-square test (χ^2 = 0,848; P = 0,6544)

Tablica 4. *Učestalost alela HPA-2a i HPA-2b (GPIbα^{145}Thr/Met) u skupinama*
Table 4. *HPA-2a and HPA-2b (GPIbα^{145}Thr/Met) alleles frequency in groups*

	HPA-2a (Thr145)	HPA-2b (Met145)
Skupina 1/Group 1	0,88	0,12
Skupina 2/Group 2	0,89	0,11

Tablica 5. *Stupanj povezanosti polimorfizma GPIbα^{145} s pojavom KBS-a*
Table 5. *Correlation between GPIbα^{145} polymorphisms and CAD*

	Skupina 1 Group 1	Skupina 2 Group 2	Ukupno Total
Met-poz / Met pos	94	44	138
Met-neg / Met neg	308	158	466
Ukupno / Total	402	202	604

OR = 1,10 (omjer šansi/odds ratio); 95% granice pouzdanosti/confidence interval; donja granica/lower limit = 0,69; gornja granica/upper limit = 1,50

razlika nije se pokazala statistički značajnom (p=0,654). Učestalost polimorfnog alela metionin (Met) također je neznatno veća u skupini 1 u odnosu na skupinu 2 (0,12 vs 0,11), tablica 4.

Statistička analiza nije pokazala značajnu povezanost polimorfizma GPIbα^{145}Thr/Met s pojavom koronarne bolesti (OR, 1,10; 95% CI, 0,69 do 1,50), tablica 5.

Metodom logističke regresije ispitana je procjena rizika od pojave KBS-a. U analizu su ušli kao prediktori: spol (muškarci/žene), dob (u godinama), pušenje (da/ne), šećerna bolest (da/ne), hipertenzija (da/ne), ITM (kg/m^2), ukupni kolesterol (mmol/l), trigliceridi (mmol/l), HDL-kolesterol (mmol/l), LDL-kolesterol (mmol/l), Lp(a) (g/l), Apo A1 (g/l), Apo B (g/l), Apo E (g/l), fibrinogen (g/l) i GPIbα (Met/Thr). Rezultat regresijske analize prikazan je na tablici 6. Dobivene su statistički vrlo značajne predikcije (χ^2= 97,172; df = 18; P < 0,001). Ukupno slaganje između opažene i procijenjene pripadnosti grupi iznosi 74,3%, što znači da se toliko posto rezultata može predvidjeti na osnovi analiziranih 16 prediktorskih varijabli.

Rasprava

Svrha ove studije bila je ispitivanje učestalosti polimorfizma GPIbα^{145}Thr/Met na uzorku hrvatske populacije s ciljem da se ustanovi njegova povezanost s nastankom koronarne bolesti. Uzorak naših ispitanika veličinom se uglavnom podudara s veličinom uzoraka drugih studija provedenih na tom području (između 200 i 700 ispitanika). Osobita prednost ovog istraživanju u usporedbi s drugima je odabir kontrolne skupine ispitanika u kojoj je na temelju negativnog nalaza koronarografije isključena koronarna bolest. Kontrolnu skupinu u drugim studijama uglavnom čini po-

Tablica 6. *Rezultat logističke regresijske analize u procjeni rizika od pojave KBS-a*
Table 6. *Result of logistic regression analysis in assessment of risk of CAD*

Prediktori Predictors	B	S.E.	Wald	df	P	Exp (B)	95% interval pouzdanosti za Exp (B) 95% confidence interval for Exp (B) Donja granica Lower limit	Gornja granica Upper limit
Spol/Sex	*1,152*	*0,259*	*19,797*	*1*	*<0,001*	*3,164*	*1,905*	*5,256*
Dob/Age	*0,040*	*0,012*	*11,149*	*1*	*0,001*	*1,040*	*1,016*	*1,065*
Pušenje/Smoking	0,176	0,356	0,246	1	0,620	1,193	0,594	2,394
Šećerna bolest /Diabetes mellitus	0,318	0,372	0,735	1	0,391	1,375	0,664	2,848
Hipertenzija /Hypertension	0,454	0,234	3,769	1	0,052	1,574	0,996	2,489
ITM/BMI	0,008	0,030	0,070	1	0,791	1,008	0,951	1,068
Ukupni kolesterol /Total cholesterol	0,353	0,431	0,672	1	0,412	1,424	0,612	3,312
Trigliceridi /Triglycerides	0,081	0,210	0,149	1	0,699	1,084	0,719	1,635
HDL-kolesterol /HDL cholesterol	*–1,651*	*0,798*	*4,281*	*1*	*0,039*	*0,192*	*0,040*	*0,917*
LDL-kolesterol /LDL cholesterol	0,111	0,411	0,073	1	0,788	1,117	0,499	2,498
Lp (a)/Lp (a)	*0,625*	*0,246*	*6,489*	*1*	*0,011*	*1,869*	*1,155*	*3,024*
APO A1/APO A1	*–1,731*	*0,858*	*4,070*	*1*	*0,044*	*0,177*	*0,033*	*0,952*
APO B/APO B	0,221	0,622	0,126	1	0,722	1,247	0,368	4,224
APO E/APO E	3,925	2,817	1,941	1	0,164	50,649	0,202	12669,968*
Fibrinogen/Fibrinogen	0,203	0,109	3,494	1	0,062	1,225	0,990	1,515
GPIb α (Met/Thr) /GPIb α (Met/Thr)	0,302	0,256	1,394	1	0,238	1,352	0,819	2,232
Konstanta/Constant	–3,801	1,424	7,121	1	0,008	0,022		

* S obzirom na široke granice pouzdanosti APO E u ovom istraživanju ne treba smatrati pouzdanim prediktorom /Due to a wide confidence interval, APO E in this investigation should not be considered a reliable predictor

pulacija davatelja krvi ili bolesnika kod kojih nije moguće u potpunosti isključiti koronarnu bolest samo na temelju anamnestičkih podataka.

Neosporna je važnost poznavanja čimbenika rizika razvoja ateroskleroze i njezine kliničke manifestacije, ne samo s aspekta prevencije već i kao doprinos boljem razumijevanju patogeneze koronarne bolesti.

Rezultati ovog istraživanja koji se odnose na poznate tradicionalne čimbenike rizika, uključujući spol, dob, pušenje, šećernu bolest, hipertenziju, kolesterol, trigliceride, HDL i LDL-kolesterol, Lp(a), Apo A1, Apo E i fibrinogen sukladni su rezultatima ostalih studija, što upućuje na njihovu povezanost s razvojem koronarne bolesti.[27,29]

Rezultati naše logističke regresijske analize upozorili su na spol, dob, HDL-kolestereol, Lp(a) i Apo A1 kao statistički značajne prediktore za razvoj KBS-a. Vjerojatnost pojave KBS-a tri puta je veća kod muškaraca nago kod žena. Kod starijih osoba veća je vjerojatnost obolijevanja od KBS-a, sa svakom godinom života ona raste za 4%. HDL-kolesterol i Apo A1 smanjuju vjerojatnost pojave KBS-a. Porast HDL-kolesterola za 1 mmol/l umanjuje vjerojatnost za 81%, dok porast vrijednosti Apo A1 za 1 g/l umanjuje vjerojatnost pojave KBS-a za 82%. Porast Lp(a) za 1 g/l povećava vjerojatnost razvoja KBS-a za 12%.

Sustav trombocitnih glikoproteina važan je čimbenik u patogenezi klinički manifestne ateroskleroze i primjer je interakcije genskih faktora i faktora okoline. GPIbα kao glavni receptor za vWf i trombin ima ključnu ulogu u početnoj fazi stvaranja tromba.[30] Moguća veza između GPIbα kao čimbenika u procesu koagulacije, a samim time i ateregeneze odavno je uočena i predmet je istraživanja.[31] Međutim, rezultati tih istraživanja još su proturječni. Neka istraživanja upućuju na polimorfizam GPIbα HPA-2a/b kao mogući čimbenik rizika od sklonosti koronarnoj bolesti, ali postoje i radovi koji ne govore u prilog toj povezanosti. Istraživanja u populaciji Japanaca uključujući 188 ispitanika[32] i 327 ispitanika,[33] u populaciji Talijana uključujući 400 ispitanika[34] i 215 ispitanika,[35] kao i u populaciji središnje Europe[36] uključujući 202 ispitanika, nisu pokazala povezanost polimorfizma HPA-2a/b s KBS-om. Nasuprot ovima, istraživanja u populaciji Španjolaca[37] uključujući 202 ispitanika, u populaciji Finaca[38] uključujući 700 ispitanika te u populaciji Japanaca,[39] uključujući 196 ispitanika pokazala su povezanost polimorfizma HPA-2a/b s KBS-om. Prema literaturnim podacima postoje razlike u učestalosti polimorfnog alela Met između etničke pripadnosti ispitanika, uključujući Azijce, Europljane, američke Indijanace i Afroamerikanace.[40] Učestalost alela Met najniža je u populaciji Kineza (0,025),[41] a najviša u populaciji Afroamerikanaca (0,18).[42]

Prema našim rezultatima učestalost alela Met u uzorku ispitanika hrvatske populacije (0,12) uglavnom se podudara s učestalosti alela u pripadnika europske populacije; Finaca (0,12),[38] Španjolaca (0,11),[37] Slovenaca (0,11),[40] Talijana (0,11).[43] Učestalost polimorfnog alela Met veća je u usporedbi s populacijom Nizozemaca (0,12 vs 0,06)[44] te Austrijanaca,[45] Nijemaca[46] i Danaca[47] (0,12 vs 0,08). U usporedbi s pripadnicima nekih izvaneuropskih populacija učestalost polimorfnog alela Met veća je u uzorku hrvatskih ispitanika, kao npr. u usporedbi s Kinezima (0,12 vs 0,025)[39] i američkim Indijancima (0,12 vs 0,042),[48] manja u usporedbi s Afroamerikancima (0,12 vs 0,18)[40] i Marokancima (0,12 vs 0,18),[49] a gotovo jednaka u usporedbi s Korejcima (0,12 vs 0,13)[40] i Japancima (0,12 vs 0,11).[50,51]

Analiza rezultata našeg istraživanja u procjeni povezanosti polimorfizma GPIbα[145] i koronarne bolesti upućuje na tendenciju veće zastupljenosti polimorfnog alela Met bilo u homozigotnom bilo u heterozigotnom obliku u ispitanika s koronarnom bolesti u odnosu na ispitanike kontrolne skupine, ali opažena razlika nije statistički značajna (OR 1,10; 95% CI; 0,69; do 1,50).

Jedan od mogućih razloga tomu još je uvijek premalen broj ispitanika na kojem je ovo istraživanje provedeno. Valja pretpostaviti da bi istraživanje na većem uzorku, zbog niske učestalosti polimorfnog alela u populaciji, vjerojatno pridonijelo definiranju statističke značajnosti te razlike.

Zaključno, možemo reći da rezultati našeg istraživanja upućuju na sukladnost s rezultatima istraživanja u populacijama središnje Europe[35] koja nisu pokazala povezanost polimorfizama trombocitnih glikoproteina HPA-sustava kao rizičnog čimbenika za razvoj koronarne bolesti. Pretraživanjem dostupnih baza podataka nismo naišli na prethodno istraživanje povezanosti polimorfizma GPIbα[145]Thr/Met s pojavom koronarne bolesti od strane hrvatskih autora, te bi se ovaj rad mogao smatrati prvim na tom području u hrvatskoj medicinskoj literaturi.

LITERATURA

1. *Cardiovascular Disease Programme.* Integrated Management of Cardiovascular Risk. Report of a WHO Meeting; 2002 Jul 9–12; Geneva, Swiss. Noncommunicable Diseases and Mental Health. Geneva: World Health Organization; 2002, str. 35.
2. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2004. godini. Zagreb, 2006.
3. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Kardiovaskularne bolesti u Republici Hrvatskoj. Zagreb, 2006.
4. *INTERHEART Study Investigators.* Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. Lancet 2006;368:647–58.
5. *Kannel WB.* Hypertensive risk assessment: cardiovascular risk factors and hypertension. J Clin Hypertens 2004;6:393–9.
6. *Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM i sur.* Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study. JAMA 2000;283:221–8.
7. *Austin MA, Rodriguez BL, McKnight B i sur.* Low-density lipoprotein particle size, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol as risk factors for coronary heart disease in older Japanese-American men. Am J Cardiol 2000;86:412–6.
8. *Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL.* Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. Am J Cardiol 1998;81:7B–12B.
9. *Abdel-Maksoud MF, Hokanson JE.* The complex role of triglycerides in cardiovascular disease. Sem Vasc Med 2002;2:325–33.
10. *Dahlen GH, Srinivasan SR, Stenlund H, Wattigney WA, Wall S, Berenson GS.* The importance of serum lipoprotein (a) as an independent risk factor for premature coronary artery disease in middle-aged black and white women from the United States. J Intern Med 1998;244: 417–24.
11. *Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM i sur.* Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease studies. Circulation 1991;83:836–44.
12. *Fibrinogen Studies Collaboration.* Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. JAMA 2005;294:1799–809.
13. *Genest JJ , McNamara JR, Upson B i sur.* Prevalence of familial hyperhomocyst(e)inemia in men with premature coronary artery disease. Arterioscler Thromb 1991;11:1129–36.
14. *Gawaz M, Neumann F-J, Schomig A.* Evaluation of platelet membrane glycoprotein in coronary artery disease. Circulation 1999;99:1–11.
15. *Kandzari DE, Goldschmidt-Clermont PJ.* Platelet polimorphisms and ischemic heart disease: Moving beyond traditional risk factors. J Am Coll Cardiol 2001;38:1028–32.
16. *Modderman PW, Admiral LG, Sonnenberg A, von dem Borne AEGK.* Glycoprotein V and Ib-Ix form a noncovalent complex in the platelet membrane. J Biol Chem 1992;267:364–9.
17. *Murata M, Furihata K, Ishida F, Russell SR, Ware J, Ruggeri ZM.* Genetic and structural characterization of an amino acid dimorphism in glycoprotein Ib alpha involved in platelet transfusion refractoriness. Blood 1992;79:3086–90.
18. *Kuijpers RWAM, Faber NM, Cuypers HTM, Ouwehand WH, von dem Borne.* AEGK: The NH2-terminal globular domain of human platelet glycoprotein Ibα has a methionine 145/threonine 145 amino acid poly-

morphism which is associated with the HPA-2 (Ko) alloantigens. J Clin Invest 1992;89:381–4.
19. *Lopez JA, Ludwig EH, McCarthy BJ.* Polymorphism of human glycoprotein Ib alpha results from a variable number of tandem repeats of a 13-amino acid sequence in the mucin-like macroglycopeptide region. Structure/function implications. J Biol Chem 1992;267:10055–61.
20. *Kozak M.* Possible role of flanking nucleotides in recognition of the AUG initiator codon by eukaryotic ribosomes. Nucl Acid Res 1981; 9:5233–52.
21. *Afshar-Kharghan V, Li CQ, Khoshnevis-Asl M, Lopez JA.* Kozak sequence polymorphism of the glycoprotein (GP) Ibalpha gene is a major determinant of the plasma membrane levels of the platelet GP Ib-IX-V complex. Blood 1999;94:186–91.
22. *Charakida M, Tousoulis D, Stefanadis C, Toutouzas P.* The role of platelet glycoprotein Ib and IIb polymorphism in coronary artery disease. Hellenic J Cardiol 2003;44:43–8.
23. *Bussel JB, Kunicki TJ, Michelson AD.* Platelets: New understanding of platelet glycoproteins and their role in disease. Hematology 2000; 1:222–40.
24. *von Beckerath N, Schusterschitz Y, Koch W i sur.* G protein beta 3 subunit 825T allele carriage and risk of coronary artery disease. Atherosclerosis 2003;167:135–9.
25. *Caplin BE, Rasmussen RP, Bernard PS, Wittwer CT.* LightCycler hibridization Probes: The most direct way to monitor PCR amplification for quantification and mutation detection. Biochemica 1999;1:5–8.
26. *Rasmussen R, Morrison T, Herrmann M, Wittwer C.* Quantitative PCR by continuous fluorescsnce monitoring of a double strand DNA specific binding dye. Biochemica 1998;2:8–11.
27. *Reiner Ž, Mihatov S, Miličić D, Bergovac M, Planinc D.* Treatment and secondary prevention of ischemic coronary events in Croatia (TASPIC-CRO study). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2006;13:646–54.
28. *Carević-Veselica K, Rumboldt M, Rumboldt Z.* Interheart Investigators; Coronary heart disease risk factors in Croatia and worldwide: results of the Interheart study. Acta Med Croat 2007;61:299–306.
29. *Ferencak G, Pasalic D, Grskovic B i sur.* Lipoprotein lipase gen polymorphisms in Croatian patients with coronary artery disease. Clin Chem Lab Med 2003;41:541–6.
30. *Ruggeri ZM.* Glycoprotein Ib and von Willebrand factor in the process of thrombus formation. Ann N Y Acad Sci 1994;714:200–10.
31. *Donahue MP, Allen AS.* Genetic association studies in cardiology. Am Heart J 2005;149:964–70.
32. *Hato T, Minamoto Y, Fukuyama T, Fujita S.* Polymorphisms of HPA-1 through 6 on platelet membrane glycoprotein receptors are not a genetic risk factor for myocardial infarction in the Japanese population. Am J Cardiol 1997;80:1222–4.
33. *Ito T, Ishida F, Shimodaira S, Kitano K.* Polymorphisms of platelet membrane glycoprotein Ib alpha and plasma von Willebrand factor antigen in coronary artery disease. Int J Hematol 1999;70:47–51.
34. *Adrissino D, Mannucci PM, Merlini PA i sur.* Prothrombotic Genetic Risk Factors in Young Survivors of Myocardial Infarction. Blood 1999; 94:46–51.
35. *Candore G, Piazza G, Crivello A i sur.* Association between platelet glycoprotein Ib-alpha and myocardial infarction: results of a pilot study performed in male and female patients from Sicily. Ann N Y Acad Sci 2006;1089:502–8.
36. *Sperr WR, Huber K, Roden M i sur.* Inherited platelet glycoprotein polymorphisms and a risk for coronary heart disease in young central europeans. Thrombosis Res 1998;90:117.
37. *Gonzalez-Conejaro R, Lozano ML, Rivera J i sur.* Polymorphisms of platelet membrane glycoprotein Ib associated with arterial thombotic disease. Blood 1998;92:2771–6.
38. *Mikkelsson J, Perola M, Penttilä A, Pekka JK.* Platelet glycoprotein Ibα HPA-2 Met/VNTR B haplotype as a genetic predictor of myocardial infarction and sudden cardiac death. Circulation 2001;104:876–80.
39. *Murata M, Matsubara Y, Kawano K i sur.* Coronary Artery Disease and Polymorphisms in a Receptor Mediating Shear Stress–Dependent Platelet Activation. Circulation 1997;96:3281–6.
40. *Rožman P.* Platelet antigens. The role of human platelet alloantigens (HPA) in blood transfusion and transplantation. Transplant Immunol 2002;10:165–81.
41. *Chang YW, Mytilineos J, Opelz G, Hawkins BR.* Distribution of human platelet antigens in a Chinese population. Tissue Antigens 1998;51: 391–3.
42. *Kim HO, Jin Y, Kickler TS, Blakemore K, Kwon OH, Bray PF.* Gene frequencies of the five major human platelet antigens in African American, white and Korean populations. Transfusion 1995;35:863–7.
43. *Mazzucato M, Pradella P, de Angelis V, Steffan A, de Marco L.* Frequency and functional relevance of genetic threonine 145/methionine 145 dimorphism in platelet glycoprotein Ib alpha in an Italian population. Transfusion 1996;36:891–4.
44. *Simsek S, Faber NM, Bleeker PM i sur.* Determination of human platelet antigen frequencies in the Dutch population by immunophenotyping and DNA (allele-specific restriction enzyme) analysis. Blood 1993;81: 835–40.
45. *Holensteiner A, Walchshofer S, Adler A, Kittl EM, Mayr WR, Panzer S.* Human platelet antigen gene frequencies in the Austrian population. Haemostasis 1995;25:133–6.
46. *Carlsson LE, Greinacher A, Spitzer C, Walther R, Kessler C.* Polymorphisms of the human platelet antigens HPA-1, HPA-2, HPA-3, and HPA-5 on the platelet receptors for fibrinogen (GPIIb/IIIa), von Willebrand factor (GPIb/IX), and collagen (GPIa/IIa) are not correlated with an increased risk for stroke. Stroke 1997;28:1392–5.
47. *Steffensen R, Kaczan E, Varming K, Jersild C.* Frequency of platelet-specific alloantigens in a Danish population. Tissue Antigens 1996; 48:93–6.
48. *Covas DT, Delgado M, Zeitune MM, Guerreiro JF, Santos SE, Zago MA.* Gene frequencies of the HPA-1 and HPA-2 platelet antigen alleles among the Amerindians.Vox Sang 1997;73:182–4.
49. *Ferrer G, Muiz-Diaz E, Aluja MP i sur.* Gene frequencies of the HPA-1, -2, -3 and -5 platelet antigen alleles in a Berber population. Transfusion Med 2002;12:49–54.
50. *Murata M, Furihata K, Ishida F, Russell SR, Ware J, Ruggeri ZM.* Genetic and structural characterization of an amino acid dimorphism in glycoprotein Ibα involved in platelet transfusion refractoriness. Blood 1992;79:3086–90.
51. *Sonoda A, Murata M, Ito D i sur.* Association between platelet glycoprotein 1b genotype and ischemic cerebrovascular disease. Stroke 2000;31:493–7.

MEDICINSKI ČASOPISI I OTVORENI PRISTUP

MEDICAL JOURNALS AND OPEN ACCESS

MARIJAN ŠEMBER*

Deskriptori: Pristup informacijama; Pohrana i pronalaženje informacija – trendovi; Časopisi – trendovi; Izdavaštvo – trendovi; Širenje informacija

Sažetak. Otvoreni pristup ili ideja slobodnog, neograničenog mrežnog pristupa znanstvenoj literaturi u digitalnom obliku ima već u području medicine čvrsto uporište. Medline je besplatno dostupan već cijelo desetljeće, broj časopisa koji se arhiviraju u PubMed Centralu neprekidno raste. Kriza znanstvenog izdavaštva kojim dominiraju multinacionalne kompanije i stalni porast cijena znanstvenih časopisa pokrenuli su u akciju za slobodni pristup ne samo znanstvenike i znanstvene ustanove nego i vlade, odnosno fondacije koje financiraju istraživanje. Cilj je ovoga rada dati pregled početnih inicijativa za slobodni pristup te glavnih izvora medicinskih informacija kojima se neograničeno može pristupati (PubMed, PubMed Central, BioMed Central, PLoS). Kratko se opisuju prednosti otvorenog pristupa općenito te se posebno ističu prednosti tog pristupa za medicinsku znanost i praksu.

Descriptors: Access to information; Information storage and retrieval – trends; Periodicals as topic – trends; Publishing – trends; Information dissemination

Summary. The open access (OA) or the idea of a free access to scholarly literature published in electronic form has been already well established in the field of medicine. Medline has already been free for a decade, PubMed Central has been growing steadily. The global crisis of the scientific publishing, becoming increasingly dominated by multinational companies and constant increase of journal prices have moved to action not only individuals and institutions but governments and research charities too. The aim of this article is to give an overview of the main open access initiatives and resources in biomedicine (PubMed, PubMed Central, BioMed Central, PLoS). The OA pros and cons are briefly discussed emphasizing the benefits of OA to medical research and practice.

Liječ Vjesn 2008;130:151–156

Znanstveni časopisi već nekoliko stoljeća u znanstvenoj zajednici obavljaju složenu zadaću: štite intelektualno vlasništvo, odnosno pravo prvenstva autora znanstvenoga otkrića; postupkom recenzije potvrđuju izvornost i valjanost znanstvenih rezultata; šire i dugoročno pohranjuju znanstvene rezultate. Izdavanje znanstvenih časopisa započelo je u okrilju znanstvenih udruženja, ali su s rastom intenziteta znanstvenih istraživanja, grananjem znanstvenih disciplina i sljednim povećanjem broja informacija komercijalni izdavači dobili prevlast. Izdavanje znanstvenih časopisa na komercijalnoj osnovi pretvorilo se tako tijekom posljednjih desetljeća u profitabilnu gospodarsku granu. Prema analizi Sveučilišta u Loughboroughu pretplatne cijene biomedicinskih časopisa rasle su u razdoblju od 2000. do 2004. godine u rasponu od 27% do čak 92%.[1] Istraživanja nabave znanstvene literature u fakultetskim knjižnicama Velike Britanije pokazala su ovo:[2]

- komercijalni izdavači znanstvenih časopisa na određen način uvjetuju razvoj znanosti svojom politikom cijena, pri čemu njihov čisti profit dostiže 40% prodajne cijene;
- cijena časopisa raste u prosjeku 9% godišnje (od 1986. godine);
- znanstvene ustanove i knjižnice izdvojile su 1999. godine 170% više sredstava za nabavu časopisa nego 1986. godine, pri čemu se opseg pretplaćenih časopisa smanjio za 6%;
- komercijalni izdavači sve jače kontroliraju tržište časopisa međusobnim spajanjem i kupnjom nekomercijalnih časopisa (uglavnom časopisi znanstvenih i stručnih udruga).

Sve to postalo je još složenije s prelaskom znanstvenih časopisa s papirnatog na (u) elektronički medij. Izdavači su osmislili poslovne modele u kojima vežu pretplate na tiskane i elektroničke inačice časopisa. Ponudili su pakete s puno više naslova nego što su ustanove/knjižnice ranije pretplaćivale ili čak sve naslove koje imaju, za umjereno višu cijenu. Takav način pretplate (tzv. *Big Deal*) danas je sasvim prevladao.[3]

Komercijalni izdavači postupno su stekli monopolistički položaj: znanstvenici su prisiljeni objavljivati rezultate istraživanja u časopisima koji se smatraju ključnim za određeno područje i koji imaju visok čimbenik odjeka. Uvjetuje im to sustav akademskog i znanstvenog napredovanja i način stjecanja znanstvenog i stručnog ugleda. Znanstvenici svoje rezultate besplatno ustupaju komercijalnim izdavačima, a najčešće im ustupaju i svoja autorska prava. Te iste časopise, zatim, moraju kupovati ustanove/knjižnice u kojima ti znanstvenici djeluju. Sredstva koja ustanove mogu izdvojiti za nabavu znanstvenih časopisa, kupujući nešto što su dijelom same stvorile, najčešće nisu mogla pratiti porast cijena, te su se u devedesetim godinama dvadesetog stoljeća našle pred problemom smanjivanja opsega pristupu potrebnim informacijama.

Znanstvena zajednica odgovorila je zahtjevom za otvorenim pristupom rezultatima znanstvenih istraživanja.

* **Središnja medicinska knjižnica Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (mr. sc. Marijan Šember, dipl. informatol.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. M. Šember, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Središnja medicinska knjižnica, Šalata 3, 10 000 Zagreb, e-mail: sember@mef.hr

Primljeno 19. listopada 2007., prihvaćeno 20. ožujka 2008.

Otvoreni pristup – inicijative i deklaracije

Otvoreni pristup (engl. open access) označava slobodan, neograničen, izravan mrežni pristup (engl. online) znanstvenim informacijama (poglavito recenziranim časopisnim člancima) u elektroničkome obliku, i to odmah nakon objavljivanja. Otvoreno dostupna znanstvena literatura ima tako četiri ključne osobine: u elektroničkom je obliku, dostupna je mrežnim putem, besplatna je te nema većine ograničenja koja nameću autorsko pravo i ugovaranje prava pristupa.

Povijest otvorenog pristupa ima svoje miljokaze koje svakako treba spomenuti. Arhiv nerecenziranih i još neobjavljenih (tzv. *pre-prints*) radova s područja teorijske fizike, matematike, astronomije, informatike i biologije pod imenom arXiv, smatra se prvim ostvarenjem.[4] Prvi, pak, pokušaji javnoga zagovaranja vezuju se uz SPARC (engl. Scholarly Publishing & Academic Resources Coalition), interesnu skupinu knjižnica, neprofitnih izdavača (pretežito sveučilišnih naklada), znanstvenih i akademskih ustanova, osnovanu 1998. godine, koja otada ima za cilj utjecati na cijenu znanstvenih informacija i promicati strategiju što šireg, manje skupog i neograničenog pristupa znanstvenim informacijama.[5] To se posebno odnosi na područja prirodnih znanosti, medicine i tehničkih znanosti, u kojima je komercijalizacija izdavanja znanstvenih časopisa najizrazitija. SPARC danas ima izrazito aktivnu europsku podružnicu koja snažno podupire nove modele objavljivanja znanstvene literature.[6]

Nakon 2000. godine zahtjevi za otvorenim pristupom postaju glasniji i iskazuju se preko inicijativa i deklaracija koje podupiru ustanove i pojedinci. Izdvojit ćemo tri koje su imale najviše odjeka.

1. Budimpeštanska inicijativa za otvoreni pristup (engl. Budapest Open Access Initiative – BOAI) objavljena je 14. veljače 2002. godine pod okriljem društva Open Society. BOAI utvrđuje da se slobodno dostupnom literaturom ima smatrati ona koju znanstvenici objavljuju i daju javnosti na uvid posve besplatno i da se to odnosi poglavito na recenzirane članke koji se objavljuju u časopisima. BOAI otvoreni pristup takvoj literaturi definira kao »slobodan pristup na javnom internetu, uz dopuštenje svim zainteresiranima da čitaju, preuzimaju, umnožavaju, raspačavaju, tiskaju, pretražuju, stave poveznicu (engl. link) na cjeloviti tekst članka … ili ih koriste u bilo koju drugu zakonitu svrhu bez financijskih, pravnih ili tehničkih zapreka, osim onih koje su povezane s dobivanjem pristupa samom internetu. Jedino ograničenje umnožavanju i raspačavanju jest da se autorima osigura nadzor nad integritetom njihovoga djela te pravo na ispravno navođenje autorstva.«[7] Za postizanje tog cilja BOAI definira dva puta: otvorene elektroničke arhive u koje sami autori pohranjuju recenzirane članke (tzv. samoarhiviranje) te novu generaciju časopisa s otvorenim pristupom, koji pristup neće ograničavati pretplatom nego će tražiti drukčije načine kojima će pokrivati svoje troškove. Inicijativu je do danas potpisalo 395 organizacija i 4.423 pojedinca (listopad 2007).

2. Bethesdanska izjava o otvorenom pristupu u izdavaštvu (engl. Bethesda Statement on Open Access Publishing) rezultat je sastanka stručnjaka, pretežito iz područja biomedicine, koji se u travnju 2003. održao u Bethesdi (SAD). Po toj se izjavi publikacijom u otvorenom pristupu ima smatrati ona kojoj:

– »autor(i) i nositelj(i) autorskih prava dopuštaju slobodno, neopozivo, cijelom svijetu dostupno, trajno pravo pristupa, i pravo da umnože, koriste, raspačavaju, prenose i javno prikazuju rad, te da izrađuju i raspačavaju izvedenice u bilo kojem digitalnom obliku i za bilo koju primjerenu svrhu uz propisno navođenje autorstva, kao i pravo na izradu manjeg broja tiskanih primjeraka rada za svoju osobnu upotrebu;
– cjelovita inačica rada i svi priključeni materijali, uključujući prijepis dopuštenja kako je gore navedeno, pohranjuje se u prikladnom standardnom elektroničkom obliku odmah nakon prvog objavljivanja u najmanje jednom *online* repozitoriju pri nekoj akademskoj ustanovi, znanstvenome društvu, vladinoj agenciji ili nekoj drugoj poznatoj organizaciji koja nastoji omogućiti otvoreni pristup, neograničeno raspačavanje … i pohranu na dugi rok (za biomedicinske znanosti takav je repozitorij PubMed Central).«[8]

3. Berlinsku Deklaraciju o otvorenom pristupu znanstvenim informacijama (engl. Berlin Declaration on Open Access to Knowledge in the Sciences and Humanities) izdaju u listopadu 2003. Društvo Max Planck i Europsko kulturno nasljeđe online (engl. European Cultural Heritage Online). Pozivajući se na duh Budimpeštanske inicijative za otvoreni pristup i Bethesdanske izjave o otvorenom pristupu u izdavaštvu, a u svrhu daljnjeg promicanja načela otvorenog pristupa, Berlinska deklaracija za svoje ciljeve, među ostalim, postavlja:

– poticati istraživače/primatelje novčane potpore da objavljuju svoje radove u skladu s načelima otvorenog pristupa;
– poticati one kojima je povjerena na čuvanje kulturna baština da omoguće dostupnost svojih izvora na internetu;
– razvijati sredstva i smjerove za vrjednovanje doprinosa otvorenom pristupu i *online* časopisa kako bi se održali standardi kvalitete i dobre znanstvene prakse;
– zagovarati priznavanje otvoreno dostupnih publikacija pri napredovanju u struci.[9]

Na području medicinskih znanosti većina je tih zahtjeva doživjela i svoje ostvarenje. Naime, javni i neometani pristup medicinskim informacijama važna je sastavnica ne samo sustava znanosti nego i sustava pružanja zdravstvene skrbi te javnoga poticanja skrbi za očuvanje zdravlja.

Najvažniji medicinski izvori u otvorenome pristupu

Medline/PubMed

Za povijest otvorenog pristupa znanstvenim informacijama uopće, a za medicinu poglavito, važni se događaj zbio 26. lipnja 1997. Tog je dana Medline, najvažnija bibliografska baza podataka u području biomedicine koju gradi i održava američka National Library of Medicine (NLM), postao besplatno dostupan svima koji su, bilo gdje se u svijetu nalazili, trebali medicinsku informaciju i mogli joj pristupiti s pomoću sustava PubMed, zasnovanog na mrežnoj (web) tehnologiji.[10] U siječnju 1997. godine, dok se koristio na komercijalnoj osnovi, Medline je zabilježio 163.000 pretraživanja. U siječnju 2007. godine ta se brojka popela na gotovo 80 milijuna pretraživanja mjesečno.[11]

PubMed Central (PMC)

PubMed Central (PMC) javni je elektronički arhiv biomedicinske literature objavljene u časopisima, smješten, također, pri NLM.[12,13] Inicijativu za osnivanje takvog arhiva dao je 1999. godine nobelovac Harold Varmus, tadašnji ravnatelj National Institutes of Health (NIH), ustanove u čijem sastavu djeluje i NLM.[14] PMC je s radom započeo u veljači

2000. godine, i od tadašnja dva časopisa, Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS) i Molecular Biology of the Cell (MBC), narastao je do 350 naslova u listopadu 2007., s više od milijun članaka. PMC nije izdavač, već preuzima i pohranjuje cjelovite tekstove radova objavljenih u biomedicinskim časopisima drugih izdavača. Sudjelovanje izdavača u PMC-u je dobrovoljno, ali časopisi moraju zadovoljavati određene uredničke standarde. Od izdavača se očekuje da cjelokupni sadržaj svojih časopisa pohranjuju u PMC, kako bi elektronički oblik časopisa bio po sadržaju istovjetan tiskanomu. Iako je poželjno da se članci, tj. brojevi časopisa, pohranjuju u arhivu čim su objavljeni, dopušta se i odgoda *(*tzv. *embargo)* na određeno vrijeme. Za izvorne znanstvene članke to je najviše jedna godina nakon objave, a za pisma, pregledne članke i slično, najviše tri godine. PMC ne traži prijenos autorskih prava za materijale pohranjene u svom arhivu, već ona ostaju izdavaču ili autoru, ovisno o njihovu međusobnom dogovoru. Za sada se uključuju samo časopisi na engleskom jeziku.

PMC digitalizira i stare brojeve časopisa. Primjerice, u suradnji sa zakladom Wellcome Trust i britanskim Joint Information Systems Committee (JISC), radi na cjelovitoj digitalizaciji desetak važnih medicinskih časopisa, od kojih neki sežu i duboko u 19. stoljeće. U potpunosti su dovršeni časopisi Annals of Surgery (od 1885. godine), Biochemical Journal (1906.), Immunology (1958.), Journal of Anatomy (1867.), Journal of Physiology (1878.) i Medical History (1957.). PMC tako postaje važan izvor i za proučavanje povijesti medicine. Najstarije zastupljeno godište u PMC-u je iz godišnjaka Transactions of the American Ophthalmological Society, koji je digitaliziran u potpunosti od svoga prvog volumena iz 1865. godine. U listopadu 2007. godine od milijun članaka u PMC-u, oko 6.500 ih je bilo iz 19. stoljeća, a oko 100 tisuća iz prve polovice 20. stoljeća.

Osim časopisa, PMC pohranjuje i rukopise radova koji su proizišli, dijelom ili u potpunosti, iz projekata koji se financiraju proračunskim sredstvima preko National Institutes of Health, ustanove preko koje se kanaliziraju sva državna sredstva za biomedicinska istraživanja (vidi kasnije u tekstu). Svi autori takvih radova trebali bi deponirati konačnu, recenziranu verziju rada u elektroničkom obliku nakon prihvaćanja za objavljivanje u nekom časopisu (ako taj nije zastupljen u PMC-u) najkasnije 12 mjeseci nakon službenog objavljivanja u časopisu. Takvih je radova u PMC-u u listopadu 2007. bilo oko 10 tisuća, tj. oko 1% svih članaka. Svaki rad ima poveznicu na izvorni članak u časopisu gdje je objavljen.

Prednost PMC-a je i u tome što je izravno povezan s bazom podataka Medline, preko servisa PubMed. Svaki bibliografski zapis koji se odnosi na članak koji je u cjelovitom obliku dostupan u PMC-u posebno je označen već u osnovnom prikazu rezultata pretraživanja PubMeda i sadržava poveznicu na cjeloviti tekst.

Public Library of Science (PLoS)

Public Library of Science (PLoS) neprofitno je udruženje znanstvenika i liječnika, osnovano 2000. godine s ciljem da znanstvenu literaturu učini dostupnom što većem broju korisnika.[15] Jedan od osnivača je i nobelovac Harold Varmus, inače inicijator osnivanja PubMed Centrala (PMC) godinu prije. Skupina je najprije otvorenim pismom pozvala izdavače znanstvene literature da omoguće pristup objavljenim rezultatima znanstvenih istraživanja putem javnih mrežnih arhiva, kao što je to PMC. Pismo je potpisalo oko 34 tisuće znanstvenika iz 180 zemalja. Kako su učinci bili slabiji nego što su to inicijatori očekivali, PLoS odlučuje postati izdavač i počinje pokretati vlastite časopise. Krajem 2003. godine, zahvaljujući uglavnom novčanoj potpori jedne privatne fondacije, izlazi prvi broj časopisa PLoS Biology. Godinu dana kasnije pokreće se PLoS Medicine. Krajem 2005. počeli su izlaziti PLoS Pathogens, PLoS Computational Biology i PLoS Genetics, u 2006. godine PLoS ONE, a u 2007. PLoS Neglected Tropical Diseases. Namjera je PLoS-a izdavati mali broj visokokvalitetnih časopisa, koji bi mogli konkurirati uglednim komercijalnim časopisima kao što su to Nature ili Science.

PLoS autorima zaračunava naknadu za obradu članka. Za časopise PLoS Biology i PLoS Medicine ona, primjerice, iznosi 2.750 $ po članku. Naknada se smanjuje autorima iz ustanova koje plaćaju godišnju članarinu. PLoS se financira i iz donacija, sponzorstava i subvencija, a izdaju svoje časopise i u tiskanom obliku. Svi članci iz časopisa arhiviraju se u PubMed Central, čime se osigurava njihova dugoročna javna dostupnost.

BioMed Central (BMC)

BioMed Central (BMC) komercijalna je izdavačka kuća časopisa iz područja biologije i medicine i trenutačno najveći izdavač otvoreno dostupnih elektroničkih časopisa. Od oko 180 naslova, većina je u otvorenom pristupu, a za desetak treba pretplatiti pristup cijelom sadržaju ili dijelu sadržaja.[16] Autor plaća naknadu za obradu članka (oko 1.750 $), ali postoji mogućnost učlanjenja ustanova, čiji su članovi onda oslobođeni plaćanja naknade. Svi članci iz časopisa arhiviraju se u PubMed Central, čime se osigurava njihova dugoročna javna dostupnost.

Kako pronaći medicinske časopise koji su u otvorenome pristupu?

Pronaći medicinske časopise u otvorenome pristupu može se s pomoću servisa Directory of Open Access Journals (DOAJ), koji održavaju Knjižnice Sveučilišta u Lundu (Lund University Libraries Head Office) u Švedskoj, uz financijsku potporu različitih dobrotvornih fondova i ustanova. DOAJ uključuje samo časopise koji provode kontrolu kvalitete objavljenih radova, a jedan od osnovnih kriterija uključivanja jest slobodan pristup cijelom sadržaju, i to bez odgode. DOAJ osigurava bolju vidljivost znanstvenih i stručnih časopisa u otvorenom pristupu i tako nastoji pospješiti njihovo korištenje i povećati utjecaj. U listopadu 2007. godine uključivao je 2.850 časopisa, od čega 450 naslova s područja medicine i srodnih disciplina.

Poticaji otvorenomu pristupu s državne razine

Sredstva za znanstvena istraživanja, pa i ona u području biomedicine, velikim se dijelom namiču iz državnih proračuna. Javnost ima pravo uvida u način trošenja proračunskih sredstava, ali i na dobrobit koju donose nove spoznaje do kojih se došlo javnim sredstvima. To je utemeljenje jednog od ključnih polazišta pokreta za otvoreni pristup: javnost mora imati slobodan i neometan pristup rezultatima znanstvenoistraživačkoga rada poduprtog proračunskim sredstvima. Posljednjih godina tako sustav otvorenoga pristupa ima sve snažniju potporu s državne razine. Modeli potpore razlikuju se od države do države, ali potpora postaje sve izrazitija.

SAD

Počevši s 2. svibnjem 2005. godine, National Institutes of Health promijenio je svoju politiku javnog pristupa dokumentima (tzv. *NIH Public Access Policy*) s tri glavna cilja:[17]

1. stvoriti stabilan arhiv recenziranih znanstvenih publikacija koje su proizišle iz istraživanja financiranih sredstvima državnog proračuna SAD-a, pod okriljem NIH-a, a u svrhu trajne pohrane i čuvanja ključnih znanstvenih rezultata;
2. osigurati pretraživu jezgru recenziranih znanstvenih publikacija koju NIH može koristiti za djelotvorno upravljanje svojim istraživačkim programima, nadzor znanstvene produktivnosti i postavljanje prioriteta u znanstvenom istraživanju;
3. osigurati što veću javnu dostupnost rezultata istraživanja pod okriljem NIH-a kako javnosti tako i zdravstvenim tijelima, znanstvenicima i onima koji sudjeluju u obrazovanju.

NIH zahtijeva da svaki autor deponira konačnu, recenziranu verziju rada, koji je u potpunosti ili dijelom proizišao iz projekta koji je financirao NIH, i to u elektroničkom obliku nakon prihvaćanja za objavljivanje u nekom časopisu. Cjeloviti tekst pohranjivat će se u arhivu PubMed Central (PMC) i mora javno biti dostupan što je prije moguće, a najkasnije 12 mjeseci nakon službenog objavljivanja u časopisu. Radovi će biti globalno dostupni da bi pridonijeli suradnji široke svjetske znanstvene i stručne medicinske javnosti, koja, dijeleći rizike od nastanka i širenja bolesti, mora dijeliti i izazov kako im se suprotstaviti. PMC time preuzima golemu zadaću i postaje nezaobilazno mjesto pristupa pouzdanoj medicinskoj informaciji.

Europa

I u Europi se javljaju slične inicijative. Research Councils UK (RCUK), preko kojih se uglavnom usmjerava proračunski novac za temeljna istraživanja u Velikoj Britaniji, objavio je u lipnju 2005. godine tzv. *Access to Research Outputs*, polazeći od načela da se istraživanja financirana javnim novcem moraju javno i objaviti.[18] Osnovan je UK PubMed Central.[19] Njemački Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), središnje tijelo preko kojega se usmjerava proračunski novac za znanstveno istraživanje u Njemačkoj, objavio je u siječnju 2006. preporuku da se rezultati znanstvenih istraživanja koji se financiraju preko DFG-a pohrane u otvorenim arhivima najkasnije 6 do 12 mjeseci nakon objave u časopisu, ili da se objave u časopisima s otvorenim pristupom.[20]

Dalekosežni utjecaj imat će svakako preporuka ERAB-a (od engl. European Research Advisory Bord) i izjava ERC-a (od engl. European Research Council) po kojoj bi rezultati svih istraživanja iz Sedmog okvirnog programa (FP7) Europske unije trebali postati javno dostupni najviše 6 mjeseci nakon objavljivanja.[21]

Hrvatska

U Hrvatskoj je pokrenuto nekoliko inicijativa za promicanje otvorenog pristupa. Hrvatsko informacijsko i dokumentacijsko društvo osnovalo je radnu skupinu za promicanje otvorenog pristupa i pokrenulo projekt pod nazivom OPZI – Otvoreni pristup znanstvenim informacijama.[22] Praktični koraci učinjeni su stvaranjem nekoliko repozitorija. Hrvatska znanstvena bibliografija – CROSBI (od engl. Croatian Scientific Bibliography) omogućuje autorima da, uz bibliografski zapis, prilože i cjeloviti tekst svog rada.[23] Od 150.000 zapisa, 3.000 znanstvenih i stručnih radova hrvatskih autora dostupno je u cjelovitom tekstu. CROSBI prihvaća praktički sve vrste radova: knjige i poglavlja u knjigama, članke u časopisima, radove u zbornicima skupova, doktorate, magisterije, diplomske radove, udžbenike, skripta, patente i sl. Institucijske repozitorije osnovalo je nekoliko fakulteta na Zagrebačkom sveučilištu, a Repozitorij Medicinskog fakulteta pohranjuje članke u časopisima, doktorate, knjige, poglavlja u knjigama i radove u zbornicima skupova.[24]

Najuspješniji projekt otvorenog pristupa u Hrvatskoj je Hrčak – Portal znanstvenih časopisa Republike Hrvatske.[25] Zamišljen je kao sustav kojim će se uredništvima časopisa olakšati i pojednostavniti postupak elektroničkog objavljivanja i istodobno ih potaknuti da, u skladu s globalnim inicijativama za otvoreni pristup, ponude svoj sadržaj besplatno. Korisnicima pak treba omogućiti pristup, pregledavanje i pretraživanje pojedinačnog časopisa ili više njih kroz jedinstveno sučelje. S radom je započeo početkom 2006. godine i zaživio je iznad očekivanja. U listopadu 2007. godine u Hrčak je uključeno 147 hrvatskih znanstvenih časopisa, s više od 13.500 radova u cjelovitom tekstu. Medicinske i srodne znanosti zastupljene su s 24 časopisa.

Otvoreni pristup u Hrvatskoj dobio je i službenu potporu. Vlada Republike Hrvatske prihvatila je 5. svibnja 2006. godine dokument »Znanstvena i tehnologijska politika Republike Hrvatske 2006. – 2010. godine«, u kojem je predstavljena vizija razvoja sustava znanosti i tehnologije u Republici Hrvatskoj. U njemu se, između ostaloga, navodi i ovo: »Uloga znanosti u svakodnevnom životu trebala bi se prikazati na način blizak javnosti. Građane bi trebalo informirati o troškovima i ulaganjima novca poreznih obveznika u znanost i tehnologiju te njihove krajnje rezultate. Primjenjivat će se načelo otvorenosti javnosti. Znanstveno-tehnološki sustav koji se financira iz javnih sredstava mora biti otvoren za javnost. Trebale bi biti jasne razlike između javnih sredstava i onih pribavljenih na tržištu. Rezultati istraživanja i razvoja financirani iz javnih sredstava trebali bi biti dostupni javnosti u obliku otvorenih publikacija ili otvorenog pristupa bazama podataka itd.«[26]

Komercijalni izdavači i otvoreni pristup

Komercijalni izdavači morali su na neki način pokušati neutralizirati učinke pokreta za otvoreni pristup. Osnovna načela otvorenog pristupa počeli su uklapati u svoje poslovne modele. Ti pokušaji trebaju služiti kao dokaz da su komercijalni izdavači osjetljivi na zahtjeve znanstvene zajednice, a da pri tome njihovi financijski rizici budu minimalni. Navodimo nekoliko primjera. Springer je 2004. godine pokrenuo tzv. *Open Choice*.[27] Nakon provedenoga recenzijskog postupka i prihvaćanja rukopisa, autor se može odlučiti za klasični postupak objavljivanja ili objavljivanje rada po načelima otvorenog pristupa digitalnog oblika svim zainteresiranim korisnicima. U ovome drugom slučaju autor, autorova matična ustanova ili sponzor plaćaju troškove objavljivanja. Cijena je određena na 3.000 $ po članku. Springer ostavlja autorima autorska prava.[28] Oxford University Press (*Oxford Open*) razlikuje je li autor iz ustanove koja ima pretplatu na elektronički oblik njihova časopisa te kakva je razvijenost zemalja (prema pokazateljima Svjetske banke) iz kojih autori dolaze.[29] Ovisno o tome, određuje se cijena. Uključeno je pedesetak časopisa, od kojih je svakako najzanimljiviji Nucleic Acids Research, u kojem su od 1. siječnja 2005. svi članci u otvorenom pristupu.[30] S obzirom

na to da se radi o uglednom časopisu, koji je godinama publiciran na konvencionalan način, kretanje njegova odjeka u sljedećim godinama bit će jedan od pokazatelja (ne)uspješnosti otvorenog pristupa. Jedno od prvih istraživanja na tu temu pokazuje da se korištenost časopisa povećala 10%.[31] To malo povećanje objašnjava se specifičnošću tematike koju časopis pokriva. Za nas je zanimljivo da se broj korisnika časopisa iz istočne Europe povećao za 20%. Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS), jedan od najuglednijih znanstvenih časopisa u području prirodnih znanosti i bioznanosti, članak će staviti u otvoreni pristup uz naknadu od 1.000 $. Već poslije 6 mjeseci svi se članci u tom časopisu stavljaju u otvoreni pristup.[32] U svibnju 2005. godine, pet mjeseci nakon uvođenja tog oblika otvorenog pristupa, zabilježeno je da je pristup tako objavljenim člancima 50% veći nego člancima koji nisu u otvorenom pristupu.[33] Kasnija istraživanja utvrdila su još veću razliku.[34]

Članci izdavačkih kuća Springer (*Open Choice*), Oxford University Press (*Oxford Open*) i Blackwell (*Online Open*) objavljeni po načelima otvorenoga pristupa pohranjuju se u PubMed Central.

Većina komercijalnih izdavača još je na jedan način ugradila otvoreni pristup u svoju politiku pristupa znanstvenim časopisima. U institucijske repozitorije ili na osobne web-stranice autora dopuštaju, uz određene uvjete, postavljanje rukopisa članaka koje su objavili.[35]

Otvoreni pristup – je li sve baš besplatno?

Za korištenje literature u otvorenom pristupu naknadu ne plaća čitatelj i osim troškova spajanja na internet, on nema drugih zapreka u pristupu.[36] Objavljivanje takve literature nije, međutim, besplatno, već se troškovi pokrivaju korištenjem jednog ili kombinacijom više ekonomskih modela. Po jednome modelu autor plaća troškove uredničkog postupka i recenziranja prilikom podnošenja članka za objavljivanje (naknada za obradu članka), po drugome dio troškova izdavači pokrivaju članarinom, donacijama i sponzorstvima te dohotkom od drugih publikacija, oglasa, pomoćnih usluga (pretraživanje prema ključnim riječima za određene korisnike) ili dodataka (npr. tiskani oblik časopisa, CD ROM) i sl. Komercijalni izdavači oprezno ulaze u eksperiment s otvorenim pristupom, želeći pri tome ispitati koliki je stvarni interes autora za tzv. *authors pay* model. Autori koji žele da im rad bude u otvorenom pristupu i spremni su za to platiti, podupirat će takve modele jer mogu ostati uz časopis i izdavača koji su im već poznati. Međutim, mora se naglasiti temeljna promjena u načinu financiranja znanstvenoga objavljivanja. Financijski teret objavljivanja dugi niz godina snosile su ustanove (rjeđe i pojedinci) pretplaćivanjem na znanstvene časopise koji su onda, najčešće u knjižnicama, bili dostupni svima kojima su bili potrebni. Time se, ustvari, plaćao pristup, odnosno čitanje informacija. Sad se teret objavljivanja prebacuje na autora, odnosno ustanove ili sponzore koji plaćaju u njegovo ime. Time se financira objavljivanje, a pristup, odnosno čitanje postaje besplatno svima kojima informacija treba. Ta promjena uvjetuje i traženje novih modela financiranja objavljivanja. Zasada se raspoznaje model po kojem troškovi objavljivanja postaju sastavnim dijelom troškova znanstvenoga istraživanja. Naime, izvještavanje o istraživanju sastavni je dio istraživačkog procesa te se odmah mogu predvidjeti i sredstva za to. Kao primjer se može izdvojiti fondacija *Wellcome Trust*, koja obvezuje na to sve financirane istraživače.[37]

Zaključak

Jedno istraživanje koje je proveo *British Medical Journal*,[38] nakon isteka razdoblja u kojem je njegov sadržaj bio mrežno posve besplatno dostupan, pokazuje da je baš otvorenost bila vrlo važan čimbenik u odluci autora da objavljuju u tom časopisu. Svakom je autoru, naime, u interesu da njegov rad bude dostupan što većem broju čitatelja i da rezultati njegovih istraživanja imaju što veći odjek. Nedvojbeno je da otvoreni pristup daje tu mogućnost.[39] Za medicinsku znanost i struku nesmetani i široki pristup pouzdanim i provjerenim informacijama ima izrazito veliku važnost. Tu vjerodostojnost medicinske informacije ne može, međutim, osigurati otvorenost pristupa sama po sebi. Kvaliteta svake medicinske informacije mora se provjeriti, pa i člancima koji se objavljuju u otvorenome pristupu treba osigurati pomnu recenziju.[40] Oko kvalitete recenzijskoga postupka u otvoreno dostupnim časopisima postoje, doduše, dvojbe, ali utjecajni medicinski časopisi s otvorenim pristupom pokazuju da se recenzijski postupak provodi vrlo pomno te da se javlja i jedan potpuno novi oblik interaktivne recenzije koja postaje očita tek nakon objavljivanja rada (vidi, primjerice časopis PLoS One – Recently Annotated).[41–43] Otvoreni pristup sasvim je sigurno korak koji unosi temeljitu promjenu u način komunikacije znanstvenih informacija, a medicinskoj struci daje širok oslonac za donošenje najboljih kliničkih odluka i za utjecaj na promjenu stavova prema očuvanju zdravlja.

LITERATURA

1. *Lougborough University.* Scholarly journal prices : selected trends and comparisons. URL: http://www.lboro.ac.uk/departments/dis/lisu/pages/publications/oup.html (1.10.2007.)
2. *Mihel I, Gržetić V.* Nabava časopisa u 2002. godini – konzorcijski pristup : korak k ažurnijem i obuhvatnijem informiranju. Kemija u industriji 2002;51:285–289. URL: http://nippur.irb.hr/hrv/kui/vol51/br6.pdf (1.10.2007.)
3. *Friend FJ.* Big Deal – good deal? Or is there a better deal? Learned Publishing 2003;16:153–155. URL: http://www.ingentaconnect.com/content/alpsp/lp/2003/00000016/00000002/art00013 (1.10.2007.)
4. *arXiv.* URL: http://en.wikipedia.org/wiki/Arxiv (1.10.2007.)
5. *SPARC.* URL: http://www.arl.org/sparc (1.10.2007.)
6. *SPARC Europe.* URL: http://www.sparceurope.org (1.10.2007.)
7. *Budapest Open Access Initiative.* URL: http://www.soros.org/openaccess/read.shtml (1.10.2007.)
8. *Bethesda Statement on Open Access Publishing.* URL: http://www.earlham.edu/~peters/fos/bethesda.htm (1.10.2007.)
9. Berlin Declaration on Open Access to Knowledge in the Sciences and Humanities. URL: http://oa.mpg.de/openaccess-berlin/berlindeclaration.html (1.10.2007.)
10. *NCBI News.* URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Web/Newsltr/aug97.pdf (1.10.2007.)
11. *NCBI databases and tools.* PubMed Searches. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/About/tools/restable_stat_pubmed.html (1.10.2007.)
12. *About PLoS.* URL: http://www.plos.org/about/history.html (1.10.2007.)
13. *PubMed Central Homepage.* URL: http://www.pubmedcentral.nih.gov (1.10.2007.)
14. *Varmus H.* E-BIOMED: A Proposal for Electronic Publications in the Biomedical Sciences. May 5, 1999. URL: http://www.nih.gov/about/director/pubmedcentral/ebiomedarch.htm (1.10.2007.)
15. *Brown PO, Eisen MB, Varmus HE.* Why PLoS became a publisher. PLoS Biol 2003;1:e6. URL: http://biology.plosjournals.org/perlserv/?request=get-document&doi=10.1371/journal.pbio.0000036 (1.10.2007.)
16. What is BioMed Central? URL: http://www.biomedcentral.com/info (1.10.2007.)
17. *NIH Public Access Policy.* URL: http://publicaccess.nih.gov/policy.htm (1.10.2007.)
18. *Access to Research Outputs.* URL: http://www.rcuk.ac.uk/access (1.10.2007.)
19. *UK PubMed Central (UKPMC).* January 5, 2007. URL: http://www.wellcome.ac.uk/About-us/Policy/Spotlight-issues/Open-access/UKPMC-Project/WTD015366.htm (1.10.2007.)
20. DFG Passes Open Access Guidelines. January 30, 2006. URL: http://www.dfg.de/en/news/information_science_research/other_news/info_wissenschaft_04_06.html (1.10.2007.)

21. Petition for guaranteed public access to publicly-funded research results. URL: http://www.ec-petition.eu (1.10.2007.)
22. OPZI – otvoreni pristup znanstvenim informacijama. URL: http: //www.hidd.hr/index.php?option=com_content&task=view&id= 63&Itemid=69 (1.10.2007.)
23. *Hrvatska znanstvena bibliografija.* URL: http://bib.irb.hr (1.10.2007.)
24. *Repozitorij Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.* URL: http: //medlib.mef.hr (1.10.2007.)
25. *Hrčak – Portal znanstvenih časopisa Republike Hrvatske.* URL: http: //hrcak.srce.hr (1.10.2007.)
26. Znanstvena i tehnologijska politika Republike Hrvatske 2006. – 2010. godine. Zagreb : Ministarstvo znanosti, obrazovanja i športa RH, 2006. URL: http://public.mzos.hr/fgs.axd?id=10149 (1.10.2007.)
27. Springer Open Choice. URL: http://www.springeronline.com/openchoice (1.10.2007.)
28. Creative Commons Deed : Attribution-NonCommercial 2.5. URL: http: //creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5 (1.10.2007.)
29. Oxford Journals report on open access available now. URL: http: //www.oxfordjournals.org/oxfordopen (1.10.2007.)
30. Nucleic Acids Research (NAR) Open Access initiative. June 26, 2004. URL: http://www.oxfordjournals.org/our_journals/nar/announce_openaccess.html (1.10.2007.)
31. *Nicholas D, Huntington P, Jamali HR.* The impact of open access publishing (and other access initiatives) on use and users of digital scholarly journals. Learned Publishing 2007;20:11–15. (1.10.2007.)
32. *Cozzarelli NR.* An open access option for PNAS. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101:8509. URL: http://www.pnas.org/cgi/content/full/101/23/8509 (1.10.2007.)
33. *Fulton KR.* PNAS Open Access policy and article usage statistics. May 13, 2005. URL: http://www.library.yale.edu/~llicense/ListArchives/ 0505/msg01580.html (1.10.2007.)
34. *Eysenbach G.* Citation Advantage of Open Access Articles. PLoS Biol 2006;4:e157. URL: http://biology.plosjournals.org/perlserv/?request=get-document&doi=10.1371/journal.pbio.0040157 (1.10.2007.)
35. SHERPA/RoMEO – Publisher copyright policies & self-archiving. URL: http://www.sherpa.ac.uk/romeo.php (1.10.2007.)
36. Harnad S. Free Access vs. Open Access. December 14, 2003. URL: http://lists.openlib.org/pipermail/oai-eprints/2003-December/000127.html (1.10.2007.)
37. Wellcome Trust position statement in support of open and unrestricted access to published research. September 20, 2006. URL: http: //www.wellcome.ac.uk/doc_wtd002766.html (1.10.2007.)
38. *Schroter S.* Importance of free access to research articles on decision to submit to the BMJ : survey of authors. BMJ. 2006;332:394–396. URL: http://www.bmj.com/cgi/content/full/332/7538/394 (1.10.2007.)
39. *Prosser DC.* The next information revolution – how open access will transform scholarly communications. URL: http://eprints.rclis.org/archive/00003917/ (1.10.2007.)
40. *Warlick SE, Vaughan K.* Factors influencing publication choice: why faculty choose open access. Biomed Digit Libr 2007;4:1.
41. *Falagas ME.* Peer review in open access scientific journals. Open Medicine 2007;1:1. URL: http://www.openmedicine.ca/article/viewArticle/35/22 (1.10.2007.)
42. *PLoS Medicine.* The review process. URL: http://journals.plos.org/plosmedicine/reviewer_guidelines.php#review
43. *PLoS ONE.* URL: http://www.plosone.org (1.10.2007.)

* * *

Vijesti
News

HRVATSKO DRUŠTVO ZA HOSPICIJ/PALIJATIVNU SKRB, HLZ-a
HRVATSKO DRUŠTVO ZA PSIHOSOMATIKU, HLZ-a
KLINIKA ZA PSIHOLOŠKU MEDICINU, KBC ZAGREB
HRVATSKA UDRUGA PRIJATELJA HOSPICIJA, ZAGREB

organiziraju

DRUGI KONGRES PALIJATIVNE SKRBI HRVATSKE
s međunarodnim sudjelovanjem

10. i 11. listopada 2008.
Hrvatski liječnički dom, Šubićeva 9, Zagreb

Pokrovitelj kongresa: Stjepan Mesić, predsjednik Republike Hrvatske

Povodom Svjetskog dana Hospicij i palijativna skrb uz slogan »Hospicij i palijativna skrb – osnovno ljudsko pravo«

Glavne teme: 1. Što je do sada postignuto u RH i susjednim regijama; 2. Najnovije o procjeni i ublažavanju simptoma; 3. Psihijatar i psiholog u palijativnoj medicini; 4. Socijalni radnik, obitelj i nezdravstveni dobrovoljci u palijativnoj medicini; 5. Počnimo reforme sa definicijama namjena postojećih ustanova.

Rok za prijavu i za slanje sažetaka u elektronskom obliku: **30. lipnja 2008.**

Tehnički organizator: Gordana Špoljar, RHC, Hirčeva 1, 10 000 Zagreb, tel. 01/2344835.

Kontakt: Anica Jušić, e-mail: anica.jusic@zg.htnet.hr i
Marijana Braš, e-mail: mbras@kbc-zagreb.hr

Pisma uredniku
Letters to the Editor

Svjetski dan hipertenzije 2008. u Hrvatskoj
Mjerenje kućnog arterijskoga tlaka samomjeračima (MATS)

World hypertension day 2008 in Croatia
Self blood pressure measurement

Poštovani gospodine uredniče,

Svjetska hipertenzivna liga (World Hypertension League) i ove je godine 17. svibnja obilježila Svjetski dan hipertenzije s ciljem da se ne samo taj dan nego cijeli svibanj skrene dodatna pozornost na važnost arterijske hipertenzije (AH) i povišenoga arterijskoga tlaka (AT) kao najvažnijih neovisnih čimbenika povećanog kardiovaskularnog (KV) pobola i smrtnosti, cerebrovaskularnog inzulta, ali i bubrežne bolesti. Hrvatsko se društvo za hipertenziju kao i prijašnjih godina u tome pridružilo velikomu broju stručnih nacionalnih društava cijeloga svijeta.

Svjetski dan hipertenzije ove je godine bio posvećen kućnom mjerenju AT-a samomjeračima (MATS), jer ta metoda može biti od velike koristi u dijagnostičkom postupku i liječenju hipertoničara, ali, s druge strane, može dovoditi i do pomutnje. Zbog toga u ovom osvrtu najveći dio posvećujemo MATS-u.

Hrvatsko društvo za hipertenziju organiziralo je u nekoliko hrvatskih gradova javne akcije na kojima je zainteresiranima bio mjeren AT provjerenim samomjeračima tlaka, određena je tjelesna masa i izmjeren opseg struka. Sugrađanima su dijeljeni i edukativni materijali o važnosti AH i napose o ispravnom mjerenju AT-a kućnim samomjeračima. Akcija je provedena u Zagrebu, Koprivnici, Rijeci, Bjelovaru, Novigradu i Šibeniku. U organizaciju su bili uključeni liječnici (dr. Bezjak, dr. Ivan Bubić, dr. Živka Dika, dr. Ivan Durlen, dr. Margareta Fištrek, dr. Branko Heinrich, dr. Mario Ivanuša, dr. Jelena Kos, dr. Mario Laganović, dr. Martina Pavletić Peršić, dr. Ivan Pećin, dr. Vedran Premužić, doc.dr. Sanjin Rački, dr. Božidar Vujičić), medicinske sestre (m.s. Đenifer Babić, v.m.s. Marijana Baričević m. s. Mara Barišića, m. s. Maja Ivanišević, v. m. s. Mirjana Mihalić, v. m. s. Suzana Vidrih). Prvi put ove godine priključili su nam se i bolesnici iz Zajednice udruge transplantiranih bolesnika u koordinaciji gđe Zrinke Mach-Medved. Na taj su način bili prisutni svi sudionici procesa zbrinjavanja hipertoničara – liječnik, medicinska sestra i bolesnik, jer je to jedini način postizanja većeg uspjeha i nešto čemu sadašnje vodstvo Hrvatskog društva za hipertenziju teži. Osim ove akcije Hrvatsko društvo za hipertenziju je organiziralo dva stručna simpozija za liječnike. Na oba simpozija održana su predavanja o hipertenzivnoj krizi (dr. Nediljko Pivac, doc. dr. Sanjin Rački,), te o MATS-u (dr. Ivica Horvatić, dr. Tajana Željković-Vrkić,). Budući da je Hrvatsko društvo za hipertenziju jedan od pokretača Nacionalnog programa za smanjenje prekomjernog unosa kuhinjske soli, i na ovim simpozijima, kao što se to radi i na svim ostalim stručnim sastancima Društva, održana su predavanja o ovoj vrlo važnoj temi i o vrlo učinkovitom, a jeftinom načinu poboljšanja kontrole liječenja hipertenzije. Predavanja su održale dr. Ljiljana Fodor i dr. Romana Samovojska. Simpozij koji je bio održan u Šibeniku bio je posvećen metaboličkom sindromu i cerebrovaskularnoj bolesti. Predavači su bili prof. dr. Vida Demarin, doc. dr. Bojan Jelaković, prof. dr. Mirjana Sabljar-Matovinović, doc. Lea Smirčić-Duvnjak i dr. Vedrana Vizjak. Sastanak u Novigradu bio je fokusiran na nove smjernice za liječenje hipertenzije, a predavači su bili dr. Marinko Bilušić, dr. Darko Počanić i doc. dr. Sanjin Rački.

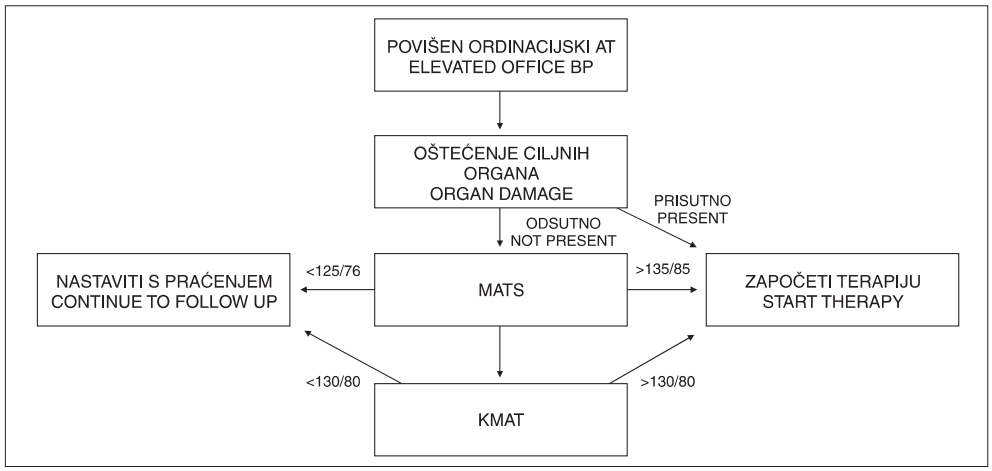
Dr. Tajana Željković-Vrkić i dr. Branko Heinrich sudjelovali su u emisijama lokalnih radiopostaja. U realizaciji akcije imali smo pomoć i podršku nekoliko tvrtki: Solvay, Sanofi-Aventis, Omron, Abbott-Laboratories, Glaxo-Smith Kline.

Svima je jasno kako ovaj jedan dan nije ni kap u oceanu borbe s hipertenzijom. No, ako bude od koristi i malomu broju bolesnika, bit će to uspjeh. Uz to, Hrvatsko društvo za hipertenziju tiskat će edukativne materijale o MATS-u u većoj nakladi i distribuirati ga u ordinacije liječnika obiteljske medicine i specijalističke ustanove.

Postavljanje dijagnoze arterijske hipertenzije (AH), te sve odluke u liječenju, od preporuka o promjeni načina života, uvođenja medikamenata pa do procjene terapijskog uspjeha temelje se na izmjerenim vrijednostima AT-a. O točnosti mjerenja ovise i epidemiološki podaci, prema čemu se zaključuje i o ukupnom KV riziku u određenoj populaciji. Dobro su poznati podaci kako razlika od 5 mmHg može promijeniti prosudbu o prevalenciji AH u općoj populaciji za više od 10%. Nepreciznost mjerenja AT-a može rezultirati pogrešnom ocjenom o potrebi liječenja, te neadekvatnom interpretacijom terapijskog uspjeha. Premda je većina liječnika svjesna kako je točno mjerenje AT-a preduvjet svih valjanih zaključaka, vrlo često mu se pristupa nedovoljno koncentrirano, a nerijetko i omalovažavajući taj jednostavan postupak, čime se ionako teška klinička prosudba još više otežava.

AH je glavni neovisni čimbenik KV rizika. U Hrvatskoj, prema rezultatima EHUH studije, 37% odrasle populacije boluje od arterijske hipertenzije, a još je veći broj onih koji su na granici visoko normalnog tlaka i hipertenzije tako da, nažalost, možemo očekivati i veći udio hipertoničara u dolazećim godinama. Ako AH ne bude uspješno dijagnosticiran i liječen, neće se moći očekivati smanjenje KV pobola i smrtnosti u našoj zemlji. Primarni cilj liječenja hipertoničara jest maksimalno smanjenje dugoročnog ukupnog rizika od KV mortaliteta i morbiditeta. Navedeno zahtijeva liječenje povišenoga AT-a *per se,* kao i svih pridruženih reverzibilnih rizičnih čimbenika.[24]

U ESH/ECS smjernicama za liječenje i dijagnosticiranje AH iz 2007. godine[24] istaknuto je kako dijagnoza AH treba biti temeljena na višestrukim mjerenjima, određivanim u nekoliko navrata tijekom određenog razdoblja. S obzirom na poznatu fiziološku varijabilnost AT-a, odnosno na njegove spontane varijacije tijekom dana, između dana, mjeseci i godišnjih doba, jedan od važnijih nedostataka ordinacijskog



MATS – samomjerenje /self measurement; KMAT – kontinuirano mjerenje/continous measurement; AT/BP – arterijski tlak /blood pressure

Slika 1. *Algoritam za procjenu potrebe za terapijskim djelovanjem (prema American Heart Association[25])*

Figure 1. *Algorhytm for the need to initiate therapy (according to American Heart Association[25])*

mjerenja AT-a (mjerenje baždarenim živinim sfigmomanometrom) jest činjenica da tom metodom dobivamo vrijednosti AT-a samo u određenom vremenskom trenutku. Kontinuirano 24-h mjerenje arterijskoga tlaka (KMAT) omogućuje nam detaljnije informacije o diurnalnom profilu AT-a (varijabilnosti tijekom dana i noći, »dipping« statusu, jutarnjem skoku AT-a), trajanju učinka lijeka i omogućuje nam postavljanje dijagnoze hipertenzije 'bijelog ogrtača' (izolirana ambulantna hipertenzija) i tzv. maskirane hipertenzije (izolirana izvanambulantna hipertenzija).[14] Kućno mjerenje arterijskoga tlaka ne može u potpunosti zamijeniti KMAT, ali može biti vrlo korisno u dijagnostičkom postupku kao dodatni izvor informacija o praćenju učinka terapije i pokrivenosti terapijom od jedne do druge doze, te, naravno, kao probirni test za hipertenziju 'bijelog ogrtača' (HBO) te »maskiranu« hipertenziju (MH), (Tablica 1.). HBO, MH te kliničke kategorije »non-dipper« i »extreme dipper« povezane su s povećanim KV rizikom, a isto tako i s povećanim rizikom od razvoja kontinuirane, stabilne AH.[5,11,18,22,23]

Već je u ESH/ECS smjernicama iz 2003. godine[12] istaknuto kako MATS može pružiti adekvatnu informaciju o vrijednostima AT-a najbližima svakodnevnim životnim uvjetima, kako nema tzv. učinka »bijelog ogrtača« te kako je ta metoda mjerenja bolja u predviđanju postojanja i progresije oštećenja ciljnih organa u odnosu na vrijednosti izmjerene u ordinaciji. Tu superiornost u predviđanju KV rizika u odnosu na ordinacijsko mjerenje potvrdilo je i nekoliko studija – Ohasama, SHAEF, Pamela, Flanders, Didima, a možda je možemo objašnjavati većim brojem mjerenja, kao i odsutnošću učinka »bijele kute«.[3,10,19,20,21] Prema rezultatima navedenih studija, već su dva kućna mjerenja dovoljna za predviđanje KV rizika, međutim, optimalan je broj 14, uz umjerenu dodatnu korist povećanjem broja mjerenja do 25.[7,19,20] Granične su vrijednosti za kućno izmjeren AT niže i iznose 130–135/85 mmHg, što nam također upućuje na veću prognostičku osjetljivost te metode.

Tablica 1. *Određivanje arterijskoga tlaka (AT) i određenih pokazatelja različitim metodama mjerenja*

Table 1. *Blood pressure (BP) and it's variables determination by different types of measurement*

Varijabla /Variable	KMAT /ABPM	Ordinacijski AT /Office or clinic BP	MATS /SBPM
Pravi, ili prosječni AT /True or mean BP	Da /Yes	Upitno /Questionable	Da /Yes
Diurnalni ritam AT /Diurnal BP rythm	Da /Yes	Ne /No	Ne /No
»Dipping« status	Da/Yes	Ne/No	Ne/No
Jutarnji skok /Morning BP rise	Da /Yes	Ne /No	Upitno /Questionable
Varijabilnost AT Variability of BP	Da /Yes	Ne /No	Upitno /Questionable
Trajanje učinka lijeka /BP treatment duration	Da /Yes	Ne /No	Da /Yes
HBO i MH /WCH and MH	Da /Yes	Ne /No	Da /Yes

HBO/WCH – hipertenzija »bijelog ogrtača«/white coat hypertension; MH – maskirana hipertenzija/masked hypertension; KMAT/ABPM – kontinuirano mjerenje arterijskoga tlaka/24-hour ambulatory blood pressure measurement; MATS/SBPM – kućno mjerenje arterijskoga tlaka samomjeračem/self blood pressure measurement

Kada govorimo o MATS-u, važno je naglasiti da je osnovni preduvjet uporaba ispravnih uređaja te da bolesnici ne mijenjaju samostalno terapiju. Većinom su uređaji za MATS poluautomatski i mjere AT oscilometrijskom metodom. Maksimalna oscilacija krivulje tlaka pulsa odgovara srednjem AT-u, a sistolički i dijastolički AT određuju se pomoću odgovarajućih formula i kompjutorskih programa.

Na tržištu postoje desetci uređaja za MATS, no u Hrvatskoj samo ih nekoliko ima potvrde neovisnih stručnih udruga (Tablica 2). Podaci o preporučenim uređajima za izvanordinacijsko mjerenje arterijskoga tlaka, tj. MATS, dostupni su na web stranici *www.dableducational.com*,[25] kao i na stranici Hrvatskog društva za hipertenziju *(www.hdh.hr)*. Stranica je edukacijskog karaktera, revidira se svaka tri mjeseca, a ondje navedeni uređaji prošli su procjenu neovisnih stručnjaka i vrednovanje prema standardiziranim protokolima – protokolu Britanskog društva za hipertenziju (BHS) i/ili Internacionalnom protokolu Europskoga društva za hipertenziju (ESH) i/ili AAMI protokolu (American Association for the Advancement of Medical Instrumentation). Prema AAMI-u, uređaj je pouzdan ako se srednja vrijednost izmjerenog AT-a ne razlikuje više od 5 mmHg ili ako je standardna devijacija manja od 8 mmHg u odnosu na vrijednosti izmjerene baždarenim standardnim živinim tlakomjerom. Prema BHS-u, uređaj je pouzdan ako se 90% izmjerenih vrijednosti razlikuje ≤ 15 mmHg u usporedbi s baždarenim živinim manometrom. Uređaji koji imaju preporuku Internacionalnog ESH protokola prošli su vrednovanje i za sistolički (RS) i za dijastolički (RD) tlak, vrednovanje u dvije faze određivanjem broja razlika unutar 5, 10 i 15 mmHg (postoji 99 setova mjerenja za RS i RD nakon što su svi rasponi ispujnjeni). Uređaji preporučeni prema www.dableducational.com zadovoljavaju BHS stupanj A ili B i/ili Internacionalni protokol.[25] Svi ostali ili nisu zadovoljili kriterije i nisu

Tablica 2. *Uređaji za kućno samomjerenje arterijskoga tlaka (MATS) koji imaju potvrdu za uporabu (debljim slovima otisnuti uređaji dostupni su na našem tržištu)*

Table 2. *Validated devices for self blood pressure measurement with certificate to be used (bold printed devices are currently available in Croatia)*

Uređaj /Device	Preporučen /Recommended	Preporuka upitna Recommendation questionable
Samomjerači s orukvicom na nadlaktici /Upper-arm devices	A&D UA-631 (UA-779 Life Source)	A&D UA-704
	A&D UA-705	A&D UA-774 (UA-767 Plus)
	A&D UA-767	IEM Stabil-O-Graph
	A&D UA-787	**Omron M3 intellisense (HEM-7051-E)**
	Artsana CSI 610	Omron HEM-780REL
	Health & Life HL-888HA	Omron M6 (HEM-7001-E)
	Colson MAM BP3AA1-2	**Omron MX3 Plus**
	Microlife BP 3AC1-1	Oregon Scientific BPW810
	Microlife BP 3AC1-1 PC	Welch-Allyn transtelephonic home monitor
	Microlife BP 3AC1-2	
	Microlife BP 3AG1	
	Microlife BP 3BTO-1	
	Microlife BP 3BTO-A	
	Microlife BP 3BTO-A(2)	
	Microlife BP 3BTO-AP	
	Microlife BP A 100	
	Microlife BP A 100 Plus	
	Microlife RM 100	
	Microlife WatchBP	
	Omron 705IT	
	Omron HEM-705CP-II (HEM-759-E2)	
	Omron IA2 (HEM-7001-C1)	
	Omron M1 Classic (HEM-442-E)	
	Omron M1 Compact (HEM-4022-E)	
	Omron M1 Plus	
	Omron M5-I	
	Omron M6	
	Omron M6 Comfort	
	Omron M7	
	Omron M10-IT	
	Rossmax ME 701 series	
	Seinex SE-9400	
	Sensacare SAA-102	
	Spengler KP7500D	
Samomjerači na zapešću /Wrist devices	Braun BP 3550	A&D UB-511
	Braun PrecisionSensor BP2550 (UG)	Braun BP 3000
	Omron R5-I	Braun PrecisionSensor BP2000
	Omron R7	Braun PrecisionSensor BP2550
	Omron 637IT	Braun VitalScan
		Braun VitalScan Plus 1650
		Omron RX3
		Sensacare SAW-102

preporučeni za upotrebu ili su potrebni daljnji dokazi te su označeni kao upitne preporuke, odnosno nesigurni su za upotrebu. Nažalost, u stvarnom životu većina uređaja nije prošla neovisno vrednovanje. Većina zastupnika, nabavljača pa i korisnika, zanemarujući stručnu literaturu, prihvaća uvjerenje proizvođača kako su upravo njihovi uređaji precizni i pouzdani. Velik broj naših bolesnika zanesen time, ali i nekim zvučnim imenom proizvođača, kupi neri-

Tablica 3. *Odabir orukvice (manšete) ovisi o obujmu ruke*

Table 3. *Choosing the proper cuff-size depends on arm circumference*

Orukvica/Cuff type	Dimenzija/Dimensions	Bolesnik/For whom
standardna /Standard	12-13×35 cm	prosječna odrasla osoba /Average adults
velika /Large	12×40 cm	pretila osoba /Obese or large adults
mala /Small	12×18 cm	mršava osoba, djeca /Thin adults, children

jetko ne baš jeftin uređaj u koji se zapravo ne može pouzdati. Na našem tržištu svakako treba izdvojiti Omronove tlakomjerače za mjerenje tlaka na nadlaktici. Od uređaja za mjerenje na zapešću samo ih je 5 dobilo preporuku (ali nisu zastupljeni na našem tržištu!!!), a za mjerenje na prstu ni jedan.

Pri uporabi uređaja s nadlaktičnom orukvicom potrebno je upozoriti na korištenje orukvice odgovarajuće veličine (Tablica 3.) jer premale mogu rezultirati lažno visokim vrijednostima i obratno.

Iako se zna, ali uvijek je dobro podsjetiti se, da bolesnik tlak treba mjeriti u sjedećem položaju, nakon 5 min odmora, na ruci s višim AT-om. Također se savjetuje da se 30 min ranije ne puši i ne pije crna kava. Sjediti treba naslonjeno i opušteno dodirujući stopalima tlo, rukom položenom na podlogu tako da orukvica bude u istoj ravnini sa srcem (orukvicu treba obaviti 1–2 cm iznad lakta). Prije mjerenja također je potrebno skinuti tijesnu odjeću s nadlaktice, ne postavljati orukvicu preko debele odjeće i ne podizati rukav gore ako je preuzak. Ako se upotrebljava uređaj za mjerenje na zapešću, potrebno je pripaziti da orukvica uređaja ne prekriva izbočeni dio kosti s vanjske strane zapešća te da orukvica bude dobro pričvršćena.

Savjetuje se mjeriti ujutro (između 6 i 9 sati) i navečer (između 18 i 21 sat), te za svaku prigodu obaviti dva mjerenja (nakon 1 min ponoviti mjerenje, te uzeti prosječnu vrijednost). Takav raspored prihvatljiv je većini hipertoničara, čak i zaposlenima, jer ih ne ometa u svakodnevnoj rutini. Savjetuje se da bolesnik prema takvom rasporedu prati i zapisuje vrijednosti 7 dana prije posjeta svojem liječniku, uz uvjet da zanemare vrijednosti izmjerene prvoga dana jer su one obično precijenjene.[19,26] U bolesnika s kontroliranom, stabilnom hipertenzijom dovoljno je mjeriti jedanput tjedno, odnosno prema prosudbi liječnika. Kada se želi vidjeti učinak uvedene terapije, potrebno je mjeriti prije uzimanja lijeka. Bolesnika je svakako potrebno informirati o fiziološkoj varijabilnosti AT-a i o različitim graničnim vrijednostima, ovisno o tehnici mjerenja, a također je vrlo važno upozoriti ga da samostalno i bez savjeta liječnika ne mijenja terapijski plan. Pri posjetu liječniku potrebno je donijeti svoj uređaj za MATS, radi provjere njegove točnosti usporedbom s vrijednostima izmjerenima živinim sfigmomanometrom, a odstupanja ne smiju biti veća od 5 mm Hg.[24,26] Nakon pet godina, ili ranije, ako se pokaže da su netočni, uređaje bi trebalo zamijeniti.[26] Samomjerenje kod kuće ne treba poticati kad u bolesnika uzrokuje potištenost, strah i zabrinutost, osobito ako sam nije odlučio koristiti se ovom tehnikom.

Važno je podsjetiti da, usprkos brojnim prednostima MATS-a i KMAT-a te unatoč najavljenom povlačenju zbog toksičnosti žive, konvencionalno mjerenje AT živinim tlakomjerom i dalje ostaje primarna metoda mjerenja AT-a. Kako danas postoji ipak sve više ispravnih i provjerenih uređaja za MATS i KMAT, pravilno kombiniranje (Slika 1.)[26] više načina mjerenja novi je izazov za svakog kliničara,

što u konačnici nosi točniju dijagnozu i bolje praćenje bolesnika, ali i uštedu u liječenju. Također kombiniranje svih oblika mjerenja donosi bolju procjenu KV rizika, te sigurniju odluku o odabiru liječenja. No, važno je naglasiti kako je visina AT-a izmjerena bilo kojom metodom tek jedan od rizičnih čimbenika, te kako uvijek treba procijeniti ukupni KV rizik u svakoga pojedinog bolesnika

Tajana Željković Vrkić, Ivica Horvatić, Bojan Jelaković
Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju
KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Nefrološki odjel Interne klinike KB Dubrava

LITERATURA

1. *Appel L, Stason W.* Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Blood Pressure Self-Measurement in the Diagnosis and Management of Hypertension. Ann Int Med 1993;118:867–82.
2. *Schettini S, Bianchi M, Nieto F, Sandoya E, Senra H the Hypertension Working Group.* Ambulatory Blood Pressure. Normality and Comparison With Other Measurements. Hypertension1999;34:818–25.
3. *Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I i sur.* Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. J Hypertens 1998;16:971–5.
4. *O'Brien E, Pickering T, Asmar R i sur.* Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension International Protocol for validation of blood Pressure measuring devices in adults. Blood Press Monit 2002;7:3–17.
5. *Bobrie G, Chatellier G, Genes N i sur.* Cardiovascular prognosis of masked hypertension detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. JAMA 2004;291:1342–1349
6. *Myers M.* Blood pressure measurement and the gudelines: a proposed new algorithm for the diagnosis of hypertension. Blood Press Monit 2004;9:283–6.
7. *Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M i sur.* How many times should blood pressure be measured at home for better prediction of stroke risk? 10-year follow up results from the Ohasama study. J Hypertens 2004; 22:1099–104.
8. *Fagard R, van Den Broeke C, de Cort P.* Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. J Human Hypertension 2005;19:801–7.
9. *Sega R, Facchetti R, Bombelli M i sur.* Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. Circulation 2005;111: 1777–83.
10. *Ugajin T, Hozawa A, Ohkubo T i sur.* White –Coat hypertension as a Risko factor for the Development of Home Hypertension. The Ohasama Study. Arch Intern Med 2005;165:1541–6.
11. 2003 ESH-ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertension 2003;21:1011–53.
12. *Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M i sur.* Prognostic Significance for Stroke of a Morning Pressure Surge and a Nocturnal Blood Pressure Decline. The Ohasama Study. Hypertension 2006;47:149–54.
13. *Pickering T, Phil D, Shimbo D, Haas D.* Ambulatory Blood-Pressure Monitoring. N Engl J Med 2006;354:2368–74.
14. *Shimbo D, Pickering TG, Spruill TM i sur.* Relative utility of home, ambulatory, and office blood pressures in the prediction of end-organ damage. Am J Hypertens 2007;20(5):476–82.
15. *Stergiou G, Argyraki K, Moyssakis I i sur.* Home blood pressure is as reliable as a ambulatory blood pressure in predicting target-organ damage in hypertension. Am J Hypertens 2007;20(6):616–21.
16. *Ohkubo T.* Prognostic Significance of variability in Ambulatory and Home Blood Pressure from the Ohasama study. J Epidemiol 2007; 17:109–13.
17. *Papadopoulos D, Makris T.* Masked Hypertension Definition, Impact, Outcomes: A Critical Review. J Clin Hypertens 2007;9:956–63.
18. *Stergiou G, Parati G.* The optimal schedule for self-monitoring of blood pressure by patients at home. J Hypertens 2007;25(10):1992–7.
19. *Stergiou G, Kalogeropoulos P, Baibas N.* Prognostic value of home blood pressure measurement. Blood Press Monit 12:391–392
20. *Ohkubo T.* Prognostic Significance of Variability in Ambulatory and Home Blood Presure from the Ohasama Study. J Epidemiol 2007;17: 109–13.
21. *Fagard R, Cornelissen V.* Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. J Hypertens 25:2193–8.
22. *Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R i sur.* The clinical significance of white-coat and masked hypertension. Blood Press Monit 12:387–9.
23. 2007 ESH-ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertension 2007;25:1105–87.
24. www.dableducational.com i www.eshonline.com pristupljeno 01. 06. 2008.
25. *Pickering T, Houston Miller H, Ogedegbe G, Krakoff LR, Artinian NT, Goff D.* Call to Action on Use and Reimbursement for Home Blood Pressure Monitoring. A Joint Scientific Statement From the American Heart Association, American Society of Hypertension, and Preventive cardiovascular Nurses Association. Hypertension published online May 22, 2008;52:000–000).

ULOGA ω-3 MASNIH KISELINA U KARDIOVASKULARNOJ PREVENCIJI

THE ROLE OF ω-3 FATTY ACIDS FROM FISH IN CARDIOVASCULAR PREVENTION

S nemalim sam zanimanjem pročitao poticajan članak Reinera i suradnika[1] o ulozi ω-3 masnih kiselina iz ribljeg ulja u suzbijanju srčanožilnih bolesti. Entuzijazmu koji iz tog prikaza zrači dodao bih malo skepticizma iz jednog subjektivnog i više objektivnih razloga.

Subjektivno. Stariji se kolege vjerojatno sjećaju kako smo kao djeca morali »za jačanje kosti« uzimati žlice ribljeg ulja (*Oleum jecoris*), a roditelji ili učitelji pritom bi nam začepili nos da se ta tekućina strašnog mirisa i okusa lakše proguta. Doista, takvo je ulje po gramu sadržavalo bar 85 i.j. vitamina D i oko 200 mg ω-3 nezasićenih masnih kiselina, koje su se tada smatrale terapijskim balastom. Kasnije su došle nešto podnošljivije, crvene perle istih ulja, a tek su se od sredine prošlog stoljeća javile spasonosne injekcije s 15 mg (600.000 i.j.) kalciferola u ml ulja. Kasnije se riblje ulje još jednom javilo u masti za epiteliziranje (*Jecoderm*), da bi nakon nekoliko godina taj pripravak postao opsoletan. Taj me je miris međutim uvijek zbunjivao...

Za sasvim druge indikacije danas je dostupan kvalitetan pripravak od 1000 mg po kapsuli (Omacor »Solvay Pharmaceuticals«). Nema ni mirisa ni okusa, ali se još ne mogu osloboditi one iskonske nelagode... Premda je važnost ovih napomena zanemarivo malena, upućuje na moju, bar potencijalnu, pristranost.

Objektivno. Čini mi se da terapijska učinkovitost ovih kiselina nije tako nedvojbeno utvrđena kako bi se moglo zaključiti iz prikaza Reinera i suradnika.[1] Premda se pretpostavlja da im je glavni mehanizam djelovanja istiskivanje arahi-

Tablica 1. *Pojednostavnjena podjela terapijskih preporuka Američkih kardioloških društava (prema[6,7])*
Table 1. *Simplified classification of treatment recommendations of American heart associations (according to[6,7])*

		Očekivani terapijski dobitak			
		Klasa I Korist>>rizik Intervenciju treba provesti	Klasa IIa Korist>rizik Intervenciju je razumno provesti	Klasa IIb Korist≥rizik Intervencija dolazi u obzir	Klasa III Korist≤rizik Intervencija je nepotrebna i potencijalno opasna
Dokazi terapijskog učinka	Razina A Procjena u 3–5 rizičnih populacija s konzistentnim smjerom i veličinom učinka	Dovoljni dokazi brojnih randomiziranih pokusa i metaanaliza	Male razlike između više RCT i metaanaliza	Veće razlike između više RCT i metaanaliza	Dovoljni dokazi brojnih randomiziranih pokusa i metaanaliza
	Razina B Ograničeni broj (2–3) procjena rizičnih populacija	Ograničeni dokazi jednog RCT ili nerandomiziranih pokusa	Male nesuglasice jedne RCT ili nerandomiziranih pokusa	Veće nesuglasice jedne RCT ili nerandomiziranih pokusa	Ograničeni dokazi jednog RCT ili nerandomiziranih pokusa
	Razina C Vrlo ograničene (1–2) procjene rizičnih slojeva	Samo ekspertna mišljenja, prikazi slučajeva, terapijski standard	Nejednoglasna ekspertna mišljenja, prikazi slučajeva, terapijski standard	Raznorodna ekspertna mišljenja, prikazi slučajeva, terapijski standard	Samo ekspertna mišljenja, prikazi slučajeva, terapijski standard

donske kiseline iz staničnih membrana sa svim protuupalnim, antiagregacijskim i ionofornim posljedicama, još nije jasno koja je kiselina »glavna«: je li to eikozopentaenska (EPA) ili dokozoheksaenska kiselina (DHA), treba li ih davati zajedno ili je svejedno koja se od njih uzima, a koliko ih mogu zamijeniti donekle slične α-linolenska (ALA) i stearidonska kiselina. Premda se potonje manjim dijelom konvertiraju u EPA i DHA, te su kiseline biljnog podrijetla po svemu sudeći znatno manje učinkovite, što je potvrdila i nedavna metaanaliza.[3]

Doziranje je isto tako nesigurno, a razlikuje se po indikacijama. U liječenju hipertrigliceridemije (terapijski prag varira od 5,7 do 11,4 mmol/l[4]) prosječna dnevna doza iznosi oko 4000 mg,[4] dok je u prevenciji koronarne bolesti izgleda dovoljno 250–1000 mg.[5]

U mnogim zemljama ove kiseline nisu registrirane kao lijekovi, već kao dijetni dodaci (npr. Kanada), a u SAD-u (Lovaza »Reliant«) samo za liječenje izrazite hipertrigliceridemije (>5,715 mmol/l, odnosno >500 mg%). Međutim, smjernice Američkih kardioloških društava, *American College of Cardiology* (ACC) i *American Heart Association* (AHA) pa i Europskoga kardiološkog društva (ESC) savjetuju unošenje ω-3 masnih kiselina u obliku riba (ne trudnicama zbog moguće ekspozicije živi) ili kapsula (1000 mg/dan), kako u liječenju kronične stabilne angine[6] tako i u sekundarnoj prevenciji nestabilne angine i infarkta.[7,8] Ipak, u eri medicine utemeljene na dokazima (»evidence based medicine«) treba istaknuti da je riječ o preporukama klase IIb s razinom dokaza B (usporedi tabl. 1. radi uočavanja pojmovnih razlika). Riječ je dakle o vrlo blagim preporukama (primjerice, za statine je u pitanju klasa I, a razina dokaza A).

Nakon više opservacijskih radova, na prevencijsku korist davanja EPA i DHA koronarnim bolesnicima presudno je upozorila poznata talijanska GISSI-Prevenzione studija.[9,10] Autori su ubrzo nakon preboljelog akutnog infarkta miokarda (≤3 mjeseca) od listopada 1993. do rujna 1995. randomizirali 11.324 bolesnika na vitamin E (300 mg/dan, n=2830), na ω-3 nezasićene masne kiseline (1000 mg/dan, n=2836), na njihovu kombinaciju (n=2830) ili na placebo (n=2828) i tako ih, uz optimalnu temeljnu terapiju liječili 3,5 godine. Pokazalo se da je tokoferol nedjelotvoran, dok su EPA i DHA, kako same tako i uz tokoferol, snizile relativni rizik od umiranja, infarkta i apopleksije za značajnih 10%, a kardiovaskularne smrti čak za 17%.[9] Naknadnom analizom podataka isti su autori pokazali da se ukupna smrtnost počela značajno snižavati, već nakon 3 mjeseca, što je bilo posebno izraženo za naglu smrt (relativni rizik 0,47 uz 95%-tni interval pouzdanosti 0,219–0,995; p= 0,037) i upućivalo na vjerojatno antiaritmijski učinak ovih spojeva.[10] Tomu u prilog govorilo je još nekoliko radova, kako su prikazali Reiner i sur.[1]

Što pokazuju raščlambe brojnih radova objavljenih na tom području? Uz već spomenute[3,5] objavljene su još bar tri metaanalize.[11–13] Prve dvije, pretežno biokemijske orijentacije,[11,12] potvrdile su sniženje triglicerida za 25–27% i VLDL-kolesterola za više od 30%, uz porast LDL-kolesterola za oko 6% i HDL-frakcije za 1–2%. Povećanja glikemije i HbAlc bila su minimalna, kao i sniženja CRP. Treća[13] je analizirala 48 randomiziranih kliničkih pokusa (36.913 ispitanika) i 41 kohortni pokus, trajanja najmanje 6 mjeseci. Utvrđeno je neznačajno sniženje kako ukupne smrtnosti (relativni rizik 0,87; 95% interval pouzdanosti 0,73–1,03) tako i kombiniranih srčanožilnih ishoda (RR 0,95; 95% CI 0,82–1,12). Ni analiza podskupina nije pokazala značajnih razlika u prevenciji smrtnosti ili koronarnih incidenata, ali ni u javljanju malignih bolesti, premda se klinički relevantna štetnost nije mogla isključiti. Ovaj rad skupine renomiranih engleskih autora (među ostalima P.N. Durrington i G. Davey Smith; Cochrane review) objavljen je u travnju 2006., da bi se u listopadu iste godine pojavila druga, već spomenuta metaanaliza,[5] koja je doduše obradila svega 30 pokusa (15 randomiziranih i 15 kohortnih studija), ali je našla značajno sniženje rizika od koronarne smrti (RR 0,64; 95% CI 0,50–0,80) i ukupne smrtnosti (RR 0,83; 95% CI 0,68–1,00). Pokazala je isto tako da su strahovi od trovanja fetusa organskim spojevima žive (smetnje razvoja živčanog sustava), kao i potencijalna kancerogenost dioksina i polikloriranih bifenila prije teorijski zanimljivi nego praktički važni.

Antiaritmijski učinci EPA i DHA su isto tako prijeporni. Primjerice, engleski su autori pokazali da tromjesečno davanje u dnevnoj dozi od 1000 mg nema utjecaja na varijabilnost srčane frekvencije nakon infarkta,[14] a kanadski su istraživači metaanalizom triju pokusa na 1148 bolesnika s ugrađenim kardioverterskim defibrilatorima pokazali veliku heterogenost podataka,[15] gdje je jedan pokus pokazao zna-

čajnu korist (RR 0,74; 95% CI 0,56–0,98), drugi značajnu štetu (RR 1,23; 95% CI 0,92–1,65), a treći indiferentnost (RR 0,96; 95% CI 0,64–1,16) ribljih ulja na učestalost okidanja kardiovertera i zaključili da bolesnicima s ventrikularnom tahikardijom te spojeve treba davati vrlo oprezno.

Naravno, metaanalize se temelje samo na dostupnim, objavljenim podacima. Možda je i na ovom području u pitanju selektivno publiciranje, koje zna bitno iskriviti rezultate i potaknuti optimizam, kao što je pokazalo upravo objavljeno istraživanje o selektivnom objavljivanju povoljnih rezultata kliničkih pokusa antidepresiva s prividnim povećanjem efikasnosti.[16]

Ako bi se pokušali ekstrapolirati dostupni podaci, mogla bi se napraviti ovakva usporedba: u sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti na 1000 pacijent/godina prekidom pušenja može se spriječiti 61 incident (15 smrtnih ishoda i 46 reinfarkta), davanjem β-adrenergičkih blokatora 42 incidenta (21 smrt i 21 reinfarkt), davanjem statina 37 incidenata (7 smrti, 12 nefatalnih infarkta, 11 revaskularizacija, 3 moždana udara i 4 dekompenzacije srca), primjenom acetilsalicilne kiseline 19 incidenata (7 smrtnih ishoda, 9 neletalnih reinfarkta, 3 moždana udara), a propisivanjem ω-3 nezasićenih masnih kiselina iz ribljeg ulja između 1,5 i 5,4 smrtna ishoda (ekstrapolirano iz podataka Mozaffariana i Rimma[5] te GISSI studije[9]).

Riječ je dakle o kontroverznom području, koje još nije dovoljno istraženo, s nizom prijepornih podataka, a očekivana korist je ipak znatno manja od one dokazano djelotvornih terapijskih intervencija. Jednogodišnje uzimanje Omacora u preporučenoj dnevnoj dozi od jedne kapsule košta otprilike 2800 kn, što nije zanemarivo. Osim toga, neminovna politerapija koronaropata time se dodatno komplicira i povećava vjerojatnost neprimjerenog uzimanja vitalnih lijekova uz mogući porast nuspojava i interakcija.[17] Predlažem stoga da se ne odričemo ω-3 nezasićenih masnih kiselina iz riba, ali da ih ni brzopleto ne prihvatimo kao terapiju prve crte, zanemarujući dokazano djelotvorne opće i farmakološke intervencije.

Zvonko Rumboldt
Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu
Šoltanska 2, 21 000 Split
e-mail: zr@mefst.hr

LITERATURA

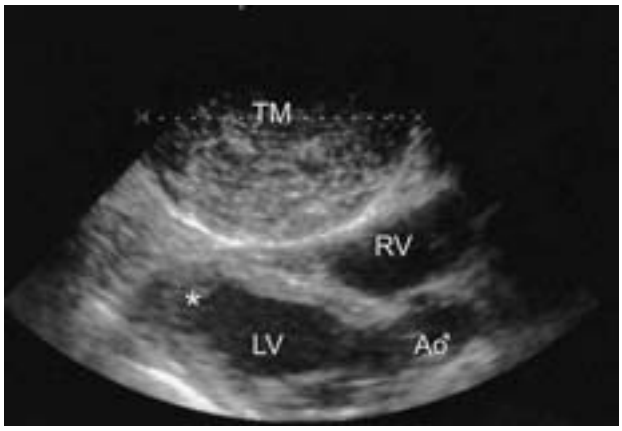
1. *Reiner Ž, Tedeschi-Reiner E, Štajminger G.* Uloga omega-3 masnih kiselina iz riba u prevenciji kardiovaskularnih bolesti. Liječ Vjesn 2007;129:350–5.
2. *Whelan J, Rust C.* Innovative dietary sources of n-3 fatty acids. Annu Rev Nutr 2006;26:75–103.
3. *Wang C, Harris WS, Chung M, Lichtenstein AH, Balk EM, Kupelnick B i sur.* N-3 fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. Am J Clin Nutr 2006;84:5–17.
4. *Brunzell JD.* Hypertriglyceridemia. N Engl J Med 2007;357:1009–17.
5. *Mozaffarian D, Rimm EB.* Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. JAMA 2006;296:1885–99.
6. *Fraker TD, Fihn SD.* 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angine. J Am Coll Cardiol 2007;50:2264–74.
7. *Anderson JL, Adams CD, Antman EM i sur.* ACC/AHA 2007 guidelines for the treatment of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction – executive summary. J Am Coll Cardiol 2007; 50:652–726.
8. *Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A i sur.* Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2003;24:28–66.
9. *GISSI-Prevenzione Investigators.* Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet 1999;354:447–55.
10. *Marchioli R, Barzi F, Bomba E i sur.* Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. Circulation 2002;105:1897–903.
11. *Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J.* Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. Atherosclerosis 2006;189:19–30.
12. *Hartweg J, Farmer AJ, Perea R, Holman RR, Neil HA.* Meta-analysis of the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on lipoproteins and other emerging lipid cardiovascular risk markers in patients with type 2 diabetes. Diabetologia 2007;50:1593–602
13. *Hooper L, Thompson RL, Harrison RA i sur.* Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. Br Med J 2006;332:752–60.
14. *Hammad A, Kaeng Lee W, Lip GY, MacFadyen RJ.* Oral omega n3-PUFA therapy (Omacor) has no impact on indices of heart rate variability in stable posto myocardial infarction patients. Cardiovasc Drug Ther 2006;20:359–64.
15. *Jenkins DJA, Josse AR, Beyene J i sur.* Fish-oil supplementation in patients with implantable cardioverter defibrillators: a meta-analysis. Can Med Assoc J 2008;178:157–64.
16. *Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R.* Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. N Engl J Med 2008;358:252–60.
17. *Rumboldt Z, Rumboldt M.* Pharmacoeconomics of the statin drugs. Period Biol 2002;104:107–12.

SLUČAJAN NALAZ VELIKOG INTRAPERITONEALNOG LIPOMA TIJEKOM EHOKARDIOGRAFIJE

ACCIDENTAL DETECTION OF A GIANT INTRAPERITONEAL LIPOMA DURING ECHOCARDIOGRAPHY

Poštovani gospodine glavni uredniče,

U našoj Jedinici koronarne skrbi hospitaliziran je 74-godišnji bolesnik iz Bosne i Hercegovine nakon što je tijekom ljetovanja u Korčuli doživio hemodinamski kolaps uzrokovan postojanom ventrikularnom tahikardijom. Prilikom hitne medicinske intervencije primijenjena je elektrokardioverzija i uspostavljen postojan sinusni ritam. Radi daljnjeg praćenja upućen je u našu ustanovu. Bolesnik je pet godina prije opisanog događaja prebolio infarkt miokarda prednje stijenke, nakon kojeg je zaostala aneurizma apikoseptalnog segmenta lijeve klijetke. Zabilježena je nizom ranijih ehokardiografskih pregleda, kojima se u razdoblju od infarkta miokarda do ove hospitalizacije podvrgavao najmanje dva puta na godinu. Nikad prije nije bio liječen od drugih bolesti.

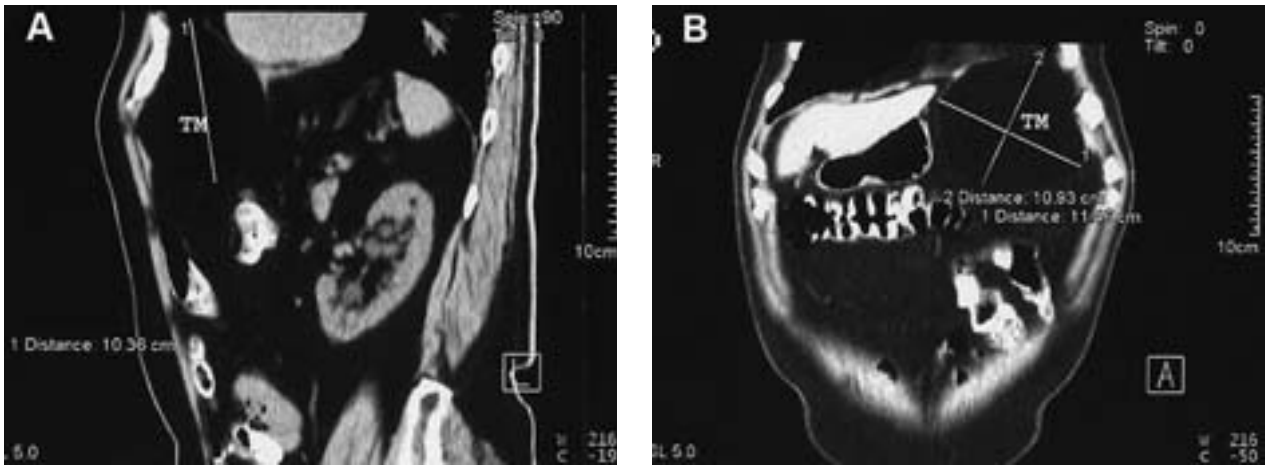


Slika 1. *Ehokardiografija – supkostalni prikaz, pokazana je apikoseptalna aneurizma lijeve klijetke s muralnim trombom (zvjezdica) i velik (oko 11 cm u promjeru) jasno ograničen trbušni tumor (TM). LV – lijeva klijetka; RV – desna klijetka; Ao – aorta*

Figure 1. *Echocardiography – subcostal view, showed apicoseptal aneurism of the left ventricle with mural thrombus (asterisk) and giant (approximately 11 cm in diameter) clearly delineated abdominal tumor (TM). LV – left ventricle; RV – right ventricle; Ao – aorta*

U trenutku prijma bolesnik je bio orijentiran, normalne koštano-mišićne građe i uhranjenosti, aktivno pokretan, afebrilan, normalno kolorirane kože. Vene vrata bile su uredno punjene. Na plućima je bio čujan normalan šum disanja. Akcija srca bila je pravilna, tiših tonova, bez patoloških šumova. Vrijednost arterijskog tlaka bila je 130/75 mmHg, a frekvencija bila 70/min. Pregledom trbuha nije zabilježeno povećanje jetre ili slezene, niti postojanje patoloških rezistencija. Udovi su bili normalne motorike i perifernih arterijskih pulzacija, bez edema. Elektrokardiografski je zabilježen sinusni ritam, frekvencije 68/min, fiziološka električna os, Q-zubac u odvodima od V4 do V6. Standardni laboratorijski parametri bili su u referentnim rasponima, kao i sumacijska slika torakalnih organa.

Ehokardiografskim pregledom potvrđena je aneurizma apikoseptalnog segmenta lijeve klijetke i pseudonormaliziran transmitralni utok, dok su ostali ehokardiografski parametri bili u referentnim rasponima. Supkostalnim pristupom, sondom usmjerenom k lijevom ramenu, u projekciji lijevoga jetrenog režnja prikazana je jasno ograničena homogena tvorba promjera oko 11 cm (sl. 1). Bolesnik je podvrgnut gastroenterološkoj obradi tijekom koje su učinjeni ezofagogastroduodenoskopija i CT trbuha. Ezofagogastroduodenoskopijom nisu zabilježena patološka odstupanja, a CT-om je nađen aplastičan lijevi jetreni režanj u čijoj je anatomskoj poziciji prikazana jasno ograničena, homogena tvorba protežnosti 10,93 × 11,46 × 10,36 cm, s HU – 110, što je s vrlo visokom vjerojatnošću upućivalo na peritonealni lipom (sl. 2A i 2B). Citologija aspirata dobivenog punkcijom tankom, netraumatskom, Chiba iglom, potvrdila je navedenu pretpostavku. Bolesnik je preporučenu eksciziju tumora odlučio napraviti u mjestu stalnog boravišta.



Slika 2 (A i B). *Koronalna rekonstrukcija višeslojne kompjutorizirane tomografije pokazala je peritonealni tumor gustoće – 110 HU (10,93 × 11,46 × 10,36 cm), lokaliziran u lijevoj subdijafragmalnoj regiji između želuca i prednje trbušne stijenke. RV – desna klijetka; TM – tumor*

Figure 2 (A and B). *Coronal reconstruction of the multislice computed tomography revealed peritoneal tumor (10.93 × 11.46 × 10.36 cm), with tissue density – 110 HU located in the left subdiaphragmal region, between stomach and anterior abdominal wall. RV – right ventricle; TM – tumor*

Lipom je vrlo čest, benigan tumor građen od zrelih masnih stanica, koji se pojavljuje u bilo kojem dijelu organizma. Dakako, učestalost lipoma značajno se razlikuje prema organu koji zahvaća, a njegova intraperitonealna lokalizacija – osobito veličine poput prikazanog u našem slučaju – izuzetno je rijetka i u literaturi se u pravilu pojavljuje kao prikaz pojedinačnih slučajeva. Intraperitonealni lipomi otkrivaju se najčešće slučajno tijekom ultrazvučne pretrage trbuha, a tek se rjeđe prokazuju nadutošću i bolima u trbuhu, mučninom te gotovo iznimno kliničkom slikom akutnog abdomena. Zbog navedenih je razloga prava učestalost intraperitonealnih lipoma nepoznata.

U dijagnostici intraperitonealnog lipoma – osim inicijalnog ultrazvučnog pregleda tijekom kojeg se prikazuje jasno ograničena masa homogene unutarnje strukture, nerijetko pojačane ehogenosti – preporučuje se i CT trbuha kojim je moguće preciznije odrediti lokalizaciju, strukturu i odnos tumora s okolnim organima. Aspiracijskom biopsijom – primjenom tanke netraumatske igle – dobiva se materijal pogodan za citološku dijagnozu. Tek neznatan broj autora prije jedinog načina liječenja ovog tumora – kirurške ekscizije – savjetuje primjenu kolornog doplera i angiografije radi potvrde avaskularnosti tvorbe.

Prikazani slučaj držimo zanimljivim, kako zbog prikaza rijetkog, velikog, intraperitonealnog lipoma tako i zbog činjenice da je trbušni tumor otkriven slučajno tijekom ehokardiografskog pregleda srca. Prikaz sugerira potencijalnu korist od primjene supkostalnog pristupa, koji je potrebno primijeniti i u bolesnika s jasnim ehokardiografskim prikazima iz parasternalnih projekcija. Navedenim je pristupom moguće detektirati do tada nepoznate, asimptomatske, intraperitonealne procese.

Damir Fabijanić, Drago Kulić, Vedran Carević

Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split
Spinčićeva 1, 21 000 Split

LITERATURA

1. *Ishida H, Ishida J.* Primary tumours of the great omentum. Eur Radiol 1998;8:1598–1601.
2. *Sato M, Ishida H, Konno K i sur.* Mesenteric lipoma: report of a case with emphasis on US findings. Eur Radiol 2002;12:793–5.
3. *Ashley DJB.* Tumours of adipose tissue. U: Ashley DJB, ur. Evans' histological appearances of tumoures. London: Churchill Livingstone; 1978, str. 54–65.

Prikaz knjige
Book review

Slavko Perović: »LITRATI«

Prof. dr. sc. Slavko Perović nestor je naše pedijatrije, nezaobilazna ličnost u razvoju kliničke i socijalne pedijatrije u Dalmaciji, znanstvenik, sjajan kliničar, učitelj i predavač, urednik mnogih medicinskih knjiga i autor mnogobrojnih stručnih članaka.

Prof. Perović nas je ugodno iznenadio svojim pjesmama jer su napisane u autorovoj kasnoj dobi (rođen 1921. godine). A i sam autor se pita : »U mojim godinama prva knjiga pjesama?« i odgovara: »A zašto ne!«

Stvarno, zašto ne? Svojim djelom koje je prava poezija razveselio nas je i ganuo.

Knjiga nosi naslov »LITRATI«. Autor nam je podario 23 pjesme. Njegova poezija je blaga, nježna, topla, intimna, puna srca, nježna prema starcima, starim ribarima, čamcima-gajetama, pučanima, težacima i njihovim sudbinama. Njegova je poezija prozračna, razdragana, iskrena, muzikalna. Ona je i vapaj i molba ribara i pučana za život. Kroz njegove pjesme provlači se zaljubljenost u more i prirodu. Svaka je pjesma jedna slika, puna svjetla i sjene, oštrine i raspršenosti i blage melankolije. Pjesme otkrivaju miris polja, vonj blaga. Te su pjesme jednostavne, poput bljeska i svaki je trenutak pretvoren u stih.

Pjesme su napisane jezikom zadarske čakavice i ikavice (čakavski kroatizirana talijanština) i zato svaku pjesmu treba pročitati nekoliko puta, katkad gotovo prevoditi na naš svakidašnji jezik. Kada se shvate riječi i osjeti muzikalnost tih stihova, ostajemo zadivljeni i ushićeni tom poezijom.

Prof. Slavko Perović nije samo umjetnik riječi nego i umjetnik fotografije. On je intelektualac i umjetnik. Njegove su fotografije nijeme pjesme.

Prof. Slavko Perović nam je osim istinske poezije pokazao da i starost ima budućnost.

Vlado Oberiter

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 2008. godini

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora, prihvaćenog 20. rujna 2005. 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 2008. godine, s ispunjenim upitnikom za predlaganja odličja. Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi neće se uzeti u razmatranje.

Odličja i priznanja bit će prihvaćena i objavljena na 117. redovitoj izbornoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora 26. veljače 2009. godine.

Upitnici za predlaganje odličja mogu se podići u Tajništvu HLZ-a u Zagrebu i na web-stranici HLZ-a: www.hlz.hr.

* * *

HRVATSKO INTERNISTIČKO DRUŠTVO
HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

organizira

5. HRVATSKI INTERNISTIČKI KONGRES

Opatija, 25.—28. rujna 2008.
Hotel »Kvarner«, Opatija, Hrvatska

Kontakt: prof. dr. Izet Aganović,
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta,
KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb,
fax: +385-1-2420517,
e-mail: info@ik-2008.com, web: www.ik-2008.com

Hotelski smještaj: Turistička agencija DA RIVA,
M. Tita 162, 51410 Opatija,
tel: 051/272-990; fax: 051/272-482;
e-mail: da-riva@da-riva.hr; web: www.da-riva.hr

Informacije: Kotizacija iznosi 1200,00 kn i uključuje prisustvovanje kongresu, bodove liječničke komore, kongresne materijale, koktel dobrodošlice i društveni program. *Hrvatska liječnička komora* boduje ovaj skup: za aktivno sudjelovanje (predavači, posteri) 15 bodova, a za pasivno sudjelovanje 10 bodova.

Prijava za kongres biti će omogućena u Kongresnom uredu od 25. do 28. rujna 2008. godine od 8 do 20 sati. Sudionici koji su kotizaciju uplatili ranije svakako trebaju ponijeti kopiju uplatnice. Prijava će se također moći izvršiti putem interneta.

Prijava i prezentacija radova (pozvani predavači, mini simpozij, posteri). Rok za prijavu je 1. srpnja 2008. godine. Prijava rada moći će se izvršiti isključivo putem interneta. Sažeci svih prihvaćenih radova biti će objavljeni u suplementu Liječničkog vjesnika. Posteri će biti izloženi u dvorani hotela »Imperijal« od 26. do 28. listopada 2008. godine. Dimenzije postera moraju biti 120 cm (visina) × 90 cm (širina). Ocjenjivački žiri će nagraditi 10 najboljih radova.

Temeljem Statuta Hrvatskoga liječničkog zbora,
čl. 20., stavak 7. i odluke 18. sjednice od 9. svibnja 2008. godine,
Glavni odbor Hrvatskoga liječničkog zbora objavljuje

POZIV

za prijavu kandidata, redovitih članova Zbora za:

1) **predsjednika Hrvatskoga liječničkog zbora** za vrijeme od četiri godine,

2) **prvog dopredsjednika Hrvatskoga liječničkog zbora** za vrijeme od četiri godine.

Uz prijavu kandidat treba dostaviti program rada i listu s imenima i prezimenima, te adresama i potpisima najmanje pet izaslanika Skupštine HLZ-a koji podržavaju kandidaturu. Službeni popis izaslanika Skupštine HLZ-a nalazi se u tajništvu Zbora, Šubićeva 9, Zagreb.

Prijavu dostaviti glavnoj tajnici HLZ-a do 30. studenoga 2008. godine na adresu: Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10 000 Zagreb, s naznakom »NE OTVARAJ – IZBORI 2009.«.

Predsjednik HLZ-a
prim. dr. sc. Hrvoje Šobat, dr. med.

* * *

Prvi hrvatski simpozij
s međunarodnim sudjelovanjem

POTPORNO LIJEČENJE ONKOLOŠKIH BOLESNIKA

Hotel NEPTUN-ISTRA, Brijuni
9.—12. listopada 2008.

U organizaciji Sekcija za potpornu skrb, hematološku onkologiju, radioterapijsku onkologiju i internističku onkologiju Hrvatskoga onkološkog društva HLZ i Onkološko-hematološke sekcije Hrvatske udruge medicinskih sestara od 9.–12. listopada 2008. u hotelu NEPTUN-ISTRA na Brijunima, održat će se *1. hrvatski simpozij s međunarodnim sudjelovanjem* na temu POTPORNO LIJEČENJE ONKOLOŠKIH BOLESNIKA.

Stručni program Simpozija obuhvatit će sljedeće teme:

Emeza uzrokovana citostaticima i zračenjem; Anemija u onkoloških bolesnika; Infekcije u onkoloških bolesnika; Kaheksija – anoreksija u onkoloških bolesnika; Bol u onkoloških bolesnika; Slobodne teme.

Pozivamo liječnike i medicinske sestre da prijave postere na navedene teme i ukratko usmeno prikažu rezultate postignute u kliničkom i istraživačkom radu.

Rok za primitak sažetaka: 15. lipnja 2008.

Kotizacija po osobi: do 31. 03. 2008. – 1.500 kn ili 200 €; 01. 04. 2008.–01. 09. 2008. – 1.850 kn ili 250 €; od 01. 09. 2008. – 2.220 kn ili 300 €.

Predsjednik Organizacijskog odbora: Prof. dr. sc. Mirko Šamija,
Klinika za tumore, Ilica 197, 10 000 Zagreb
E-mail: mirko.samija@kzt.hr

Obavijesti i prijave: Penta d.o.o., Ana Jurašić/Frano Falkoni,
A. Hebranga 20, 10 000 Zagreb, Hrvatska,
tel. 01/4553-290, fax 01/4553-284,
e-mail: a.jurasic@penta-zagreb.hr, penta@penta-zagreb.hr,
www.penta-zagreb.hr