Uvodnik
Leading article

ISKRA SMJERNICE ANTIMIKROBNOG LIJEČENJA I PROFILAKSE INFEKCIJA MOKRAĆNOG SUSTAVA – HRVATSKE NACIONALNE SMJERNICE

ISKRA GUIDELINES ON ANTIMICROBIAL TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF URINARY TRACT INFECTIONS – CROATIAN NATIONAL GUIDELINES

VIŠNJA ŠKERK, ARJANA TAMBIĆ ANDRAŠEVIĆ, SAŠA ANDRAŠEVIĆ, EDITA SUŠIĆ, ANA MLINARIĆ DŽEPINA, VESNA MAĐARIĆ, SLOBODAN MILUTINOVIĆ †, IVAN KRHEN, LJILJANA PERIĆ, JUGOSLAV BAGATIN, MARIO ĆORIĆ, DANIEL FERLIN, IRINA CAZIN, GORDANA TOMAC*

Deskriptori: Infekcije mokraćnog sustava – klasifikacija, dijagnostika, farmakoterapija; Bakterijske infekcije – farmakoterapija; Antimikrobni lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav – terapijska upotreba; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Smjernice se odnose na dijagnozu, antimikrobno liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava (IMS) u odraslih osoba i djece starije od 12 godina. Donose preporuke za infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava u žena, nekomplicirani pijelonefritis, kompliciranе IMS s pijelonefritisom ili bez njega, asimptomatsku bakteriuriju te rekurentne IMS. Ne odnose se na spolno prenosive infekcije. Ponajprije su namijenjene liječnicima opće prakse te specijalistima koji rade u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i bolnicama. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi RH imenovalo je članove Radne grupe za izradu smjernica za antimikrobno liječenje i profilaku IMS. Donošenje smjernica financijski je potpomogla Vlada Kraljevine Nizozemske, a stručno međunarodni konzultanti. Smjernice se temelje na dokazima iz sistematski pregledane literature, na lokalnim podacima o osjetljivosti bakterija na antibiotike, na postojećim kliničkim protokolima liječenja i profilakse IMS, kao i prijedlozima i komentarima kolega liječnika tijekom više od 50 tečajeva trajne edukacije o antimikrobnom liječenju i profilaksi IMS održanih u posljednje tri godne. Smjernice su putem interneta http://iskra.bfm.hr/ i pokusne primjene od dva mjeseca široko predstavljene liječnicima obiteljske medicine te specijalistima koji rade u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i bolnicama – urolozima, ginekolozima, infektolozima i nefrolozima. Završnu verziju smjernica pregledao je i prihvatio Izvršni odbor Interdisciplinarne sekcije za kontrolu rezistencije na antibiotike.

Descriptors: Urinary tract infections – classification, diagnosis, drug therapy; Bacterial infections – drug therapy; Anti-infective agents, urinary – therapeutic use; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. These guidelines refer to diagnosis, antimicrobial treatment and prophylaxis of urinary tract infections in adults and children older than 12 years of age and cover lower urinary tract in females, uncomplicated pyelonephritis, complicated UTI with or without pyelonephritis, asymptomatic bacteriuria and recurrent UTI. These guidelines do not cover sexually transmitted diseases. The guidelines are primarily intended for use by general practitioners and specialists working in primary health care and hospitals. The members of the Working Group for the development of guidelines on antimicrobial treatment and prophylaxis of urinary tract infections were appointed by the Croatian Ministry of Health and Social Welfare. The project was financially supported by the Dutch government and professional assistance was provided by international consultants. The evidence for this guidelines is based on a systematic review of the literature, local antibiotic resistance data, the existing clinical protocols on the treatment and prophylaxis of UTIs, as well as suggestions and comments made by colleagues physicians during more than 50 continuous medical education courses held in the last three years on antimicrobial treatment and prophylaxis of UTIs. Draft version of the guidelines was available for comments on the web site http://iskra.bfm.hr and during the two-month piloting period the guidelines were widely presented to general practitioners, specialists working in primary care and hospitals – urologists, gynecologists, infectious disease specialists, nephrologists. The final version of the guidelines was approved by the Intersectoral Coordination Mechanism for the Control of Antimicrobial Resistance (ISKRA) Board.

Liječ Vjesn 2009;131:105–118

* **Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«, Zagreb** (prof. dr. sc. Višnja Škerk, dr. med.; doc. dr. sc. Arjana Tambić Andrašević, dr. med.; mr. sc. Saša Andrašević, dr. med.; Irina Cazin, dr. med.), **Zavod za javno zdravstvo Šibensko-kninske županije, Šibenik** (mr. sc. Edita Sušić, dr. med.), **Zavod za javno zdravstvo Grada Zagreba** (Ana Mlinarić Džepina, dr. med.), **Opća bolnica Koprivnica** (Vesna Mađarić, dr. med.), **Opća bolnica Sveti Duh, Zagreb** (prim. dr. sc. Slobodan Milutinović †, dr. med.), **Klinika za urologiju Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar Zagreb** (prof. dr. sc. Ivan Krhen, dr. med.), **Klinička bolnica Osijek** (doc. dr. sc. Ljiljana Perić, dr. med.), **Klinička bolnica Split** (prof. dr. sc. Jugoslav Bagatin, dr. med.), **Klinika za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar Zagreb** (dr. sc. Mario Ćorić, dr. med.), **Dom zdravlja Umag** (Daniel Ferlin, dr. med.), **Zavod za transfuzijsku medicinu i staničnu terapiju** (Gordana Tomac, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. V. Škerk, dr. med., Zavod za infekcije mokraćnog sustava i nejasna febrilna stanja, Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«, Mirogojska 8, 10 000 Zagreb, e-mail: vskerk@bfm.hr

Primljeno 5. listopada 2008., prihvaćeno 28. siječnja 2009.

Uvod

Infekcije mokraćnog sustava (IMS) ubrajaju se u najčešće bakterijske infekcije i jedan su od najčešćih razloga propisivanja antimikrobnih lijekova.

IMS heterogena su grupa kliničkih sindroma i bolesti koje se međusobno razlikuju po epidemiologiji, etiologiji, lokalizaciji, težini poremećaja općeg stanja, općim simptomima infekcije, izraženosti lokalnih simptoma infekcije, učestalosti pojavljivanja i sklonosti recidiviranju, prisutnosti komplicirajućih čimbenika i riziku od njihova dodatnog nastanka, potrebnoj antimikrobnoj terapiji, ishodu i prognozi.

Cilj liječenja IMS jest nestanak kliničkih simptoma i eradikacija infekcije u svrhu prevencije nastanka recidiva.

Potrebno je liječiti sve simptomatske IMS i asimptomatsku bakteriuriju u odabranih osoba primjenom najmanje toksičnog i ujedno najjeftinijeg antimikrobnog lijeka u adekvatnoj dozi i u dovoljno dugom razdoblju za eradikaciju infekcije.

Antimikrobni spektar primijenjenog lijeka mora pokrivati spektar dokazanog ili očekivanog uzročnika i što je moguće manje poremetiti normalnu crijevnu floru.

Ove se smjernice odnose na dijagnozu, antimikrobno liječenje i profilaksu IMS u odraslih osoba i djece starije od 12 godina te donose preporuke za infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava u žena, nekomplicirani pijelonefritis, komplicirane IMS s pijelonefritisom ili bez njega, asimptomatsku bakteriuriju te rekurentne IMS. Ove smjernice ne odnose se na spolno prenosive bolesti, uretritis, epididimitis, orhitis ili prostatitis koje uzrokuju spolno prenosivi uzročnici.

Smjernice su ponajprije namijenjene liječnicima opće prakse te specijalistima koji rade u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i bolnicama.

Pridržavanje preporuka koje donose smjernice neće osigurati povoljan ishod u svakom slučaju, niti je cilj ovih smjernica dati pregled svih dostupnih dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti. Krajnju odluku o dijagnostičkom i terapijskom izboru za pojednog bolesnika donosi nadležan liječnik.

Razvoj smjernica

Potreba za donošenjem nacionalnih smjernica – inicijativa ISKRA

Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske inicirala je razvoj nacionalnih smjernica iz nekoliko područja medicine gdje antimikrobna terapija ima važnu ulogu u liječenju bolesnika. Cilj ove inicijative jest osigurati optimalne mogućnosti liječenja bolesnicima oboljelim od infektivnih bolesti, promovirati racionalnu potrošnju antibiotika te razviti strategiju za prevenciju infekcija te kontrolu širenja rezistentnih bakterija. Smjernice su u skladu s hrvatskom strategijom za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike koju je prihvatilo Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi RH prema preporukama Vijeća Europske unije (2002/77/EC). Kod odlučivanja o izboru antibiotske terapije uzeti su u obzir zbirni podaci Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj i već od 2004. godine postojeće hrvatske smjernice za antimikrobno liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava. Smjernice su donesene na temelju principa metodologije AGREE *(Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation)*.[1]

Radna grupa za izradu smjernica

Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi RH imenovalo je sljedeće predstavnike stručnih društava ili ustanova za članove Radne grupe (RG) za izradu smjernica antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava.

Radna grupa za IMS

- Višnja Škerk, voditeljica, Referentni centar za infekcije mokraćnog sustava Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH

Članovi (po abecednom redu):

- Saša Andrašević, Hrvatsko društvo za urogenitalne i spolno prenosive bolesti
- Jugoslav Bagatin, Hrvatsko društvo za kliničku farmakologiju
- Mario Ćorić, Hrvatsko društvo za urološku ginekologiju
- Daniel Ferlin, Hrvatsko društvo za obiteljsku medicinu
- Ivan Krhen, Hrvatsko društvo za urologiju
- Vesna Mađarić, Hrvatsko društvo za kemoterapiju
- Slobodan Milutinović, Hrvatsko društvo za nefrologiju
- Ana Mlinarić Džepina, Hrvatsko društvo za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju
- Ljiljana Perić, Hrvatsko društvo za infektivne bolesti
- Edita Sušić, Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Akademije medicinskih znanosti Hrvatske
- Arjana Tambić Andrašević, Referentni centar za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH

Pregled literature, snaga dokaza i stupnjevi preporuka

Pregled literature

Dokazi koji potkrepljuju ove smjernice temelje se na sistematskom pregledu literature. Za početno pretraživanje dokaza RG koristila se postojećim hrvatskim smjernicama za antimikrobno liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava;[2,3] smjernicama IDSA za antimikrobno liječenje akutnoga nekompliciranog bakterijskog cistitisa i pijelonefritisa u žena;[4] *Guidelines on the Management of Urinary and Male Genital Tract Infections* koje je sastavila *European Association of Urology;*[5] *National Clinical Guideline SIGN 88 – Management of Suspected Bacterial Urinary Tract Infections in Adults* koje je donijelo *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* u 2006. god.;[6] Nizozemske smjernice za antimikrobno liječenje kompliciranih infekcija mokraćnog sutava,[7] kao i člancima navedenim u popisu literature.

Također, pretražene su sljedeće baze podataka časopisa na engleskom jeziku, bez vremenskog ograničenja publiciranja: MEDLINE, *Evidence Based Medicine Reviews, Cochrane Database of Systematic Reviews*. Pri pretraživanju literature koristili smo se sljedećim ključnim riječima: infekcija mokraćnog sustava, dijagnoza, liječenje.

Lokalni podaci o osjetljivosti bakterija dobiveni su od Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Akademije medicinskih znanosti Hrvatske.[8–13]

Smjernice se temelje na postojećim kliničkim protokolima liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava, kao i prijedlozima i komentarima kolega liječnika tijekom više od 50 tečajeva trajne edukacije o antibiotskom liječenju i profilaksi IMS održanih u posljednje tri godine.

Snaga dokaza

Tablica 1. *Snaga dokaza prema US Agency for Health Care Policy and Research*[14]

Table 1. *Levels of evidence according to US Agency for Health Care Policy and Research*[14]

Snaga dokaza / Level of evidence	Kategorija dokaza / Type of evidence
Ia	Dokaz na temelju metaanalize randomiziranih kliničkih studija / Evidence obtained from meta-analysis of randomized trials
Ib	Dokaz na temelju najmanje jedne randomizirane studije / Evidence obtained from at least one randomized trial
IIa	Dokaz na temelju najmanje jedne dobro dizajnirane kontrolirane studije bez randomizacije / Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomization
IIb	Dokaz na temelju najmanje jedne dobro dizajnirane kvazi-eksperimentalne studije / Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study
III	Dokaz na temelju dobro dizajnirane neeksperimentalne deskriptivne studije, kao npr. komparativne, korelacijske ili prikazi slučaja / Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports
IV	Dokaz na temelju izvješća članova ekspertnih grupa te mišljenja ili kliničkog iskustva priznatih autoriteta / Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities

Stupanj preporuke

Tablica 2. *Stupanj preporuke za uporabu smjernica prema US Agency for Health Care Policy and Research*[14]

Table 2. *Grades of guideline recommendations, modified according to the US Agency for Health Care Policy and Research*[14]

Stupanj preporuke / Grade of recommendation	Vrsta preporuke / Type of recommendation
A	Zahtijeva barem jednu randomiziranu kontroliranu studiju kao dio literature dobre kvalitete koja obrađuje određeno područje / Based on clinical studies of good quality and consistency addressing the specific recommendations and including at least one randomized trial
B	Zahtijeva dobro dizajniranu, ne nužno i randomiziranu studiju iz određenog područja / Based on well--conducted clinical studies, but without randomized clinical studies
C	Preporuka unatoč nedostatku izravno primjenjivih kliničkih studija dobre kvalitete / Made despite the absence of directly applicable clinical studies of good quality

Savjetovanja i recenzije

Nacionalna društva i ustanove koje podupiru smjernice

Predsjednici društava i voditelji referentnih centara i ustanova spomenuti u odjeljku 2.2. delegirali su svoje predstavnike u radnu grupu za izradu smjernica. Radna grupa izradila je prijedlog smjernica koji predstavlja dokument donesen uz konsenzus svih njezinih članova. Predsjednici društava i voditelji referentnih centara i ustanova obavijestili su sve članove da je prijedlog smjernica dostupan za komentare na internetskoj stranici ISKRE http://iskra.bfm.hr tijekom dva mjeseca. Liječnici opće prakse su također, preko mreže predstavnika domova zdravlja, bili obaviješteni o smjernicama i pozvani da o njima daju svoje komentare. Radna grupa analizirala je dobivene komentare o prijedlogu smjernica i nakon analize primjedaba sastavila konačni tekst za publiciranje.

Pokusna primjena smjernica

Tijekom pokusne primjene od dva mjeseca, smjernicama se u svakodnevnoj praksi koristilo pet do deset specijalista urologa, ginekologa, infektologa, nefrologa te 47 liječnika opće prakse. Liječnici koji su se koristili smjernicama u pokusnom razdoblju bilježili su svoja zapažanja u posebno izrađeni upitnik, koji se temelji na pitanjima o primjenjivosti odnosno realnosti primjene smjernica. Članovi radne grupe razmotrili su dobivene prijedloge i komentare te ih uzeli u obzir prilikom objavljivanja konačnog teksta za publiciranje.

Međunarodni savjetnici

Kao dio projekta MATRA »Praćenje rezistencije na antibiotike u humanoj medicini« pomoć međunarodnih konzultanata bila je stalno dostupna tijekom izrade smjernica. Projekt je financijski potpomognula Vlada Kraljevine Nizozemske, a provodio ga je Referentni centar za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi. Međunarodni konzultanti iz nizozemske radne grupe o uporabi antibiotika (*nizoz.* Stichting Werkgroep Antibioticabeleid, SWAB) sudjelovali su u izradi smjernica u nizu radionica o pisanju preporuka te u osobnim kontaktima s članovima radne grupe.

Izvršni odbor ISKRE

Završnu verziju smjernica pregledao je i usvojio Izvršni odbor ISKRA-e u sastavu:

- A. Tambić Andrašević, voditeljica ISKRE, Referentni centar za praćenje antimikrobne rezistencije
- V. Stamenić, Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske
- B. Aleraj, Referentni centar za epidemiologiju
- Lj. Betica Radić, Hrvatsko društvo za infektivne bolesti
- T. Buble, Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje
- I. Francetić, Hrvatsko društvo za kliničku farmakologiju
- S. Kalenić, Referentni centar za bolničke infekcije
- V. Mađarić, Hrvatsko društvo za kemoterapiju
- Lj. Maltar, Ministarstvo poljoprivrede, šumarstva i vodnoga gospodarstva Republike Hrvatske
- M. Payerl Pal, Hrvatski odbor za praćenje antimikrobne rezistencije
- J. Škrlin, Hrvatsko društvo za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju
- A. Tomljenović, Ministarstvo znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske
- M. Vrca Botica, Hrvatsko društvo obiteljske medicine

Obnavljanje smjernica

Smjernice će se obnavljati/nadopunjavati svakih 5 godina ili ranije, ako bude postojao valjan razlog (npr. porast rezistencije, novi antibiotici).

Klasifikacija IMS

Smjernice su u skladu s IDSA (Infectious Diseases Society of America)[15] i ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases)[16] podjelom IMS jer se na taj način jednostavno mogu prepoznati prilikom

Tablica 3.1. *Kriteriji za dijagnostiku i antimikrobno liječenje IMS*
Table 3.1. *Criteria for the diagnosis and antimicrobial treatment of UTI*

	Kategorija / Category	Kliničke karakteristike / Clinical features	Laboratorijske pretrage / Laboratory examinations	Antimikrobno liječenje / Antimicrobial treatment *
1	**Akutne nekomplicirane infekcije donjeg dijela** mokraćnog sustava žena u premenopauzi koje nisu trudne / Acute uncomplicated lower urinary tract infections in pre-menopausal, non pregnant women	Dizurija, urgencija, učestalo mokrenje, suprapubična bol, bez vrućice ili malo povišena temperatura (< 37,5 ^{0}C). Simptomi traju kraće od 7 dana. Bez urinarnih simptoma 4 tjedna prije ove epizode, nekomplicirana sporadična epizoda. / Dysuria, urgency, frequency, suprapubic pain, no fever or low grade fever (< 37,5^{0}C), symptoms lasting less than 7 days, no urinary symptoms 4 weeks before this episode, uncomplicated sporadic episode	»dipstick« test leukocitne esteraze (≥ 10 leukocita/mm^3) i »dipstick« test nitrita / dipstick leukocyte esterase test and nitrite test ≥ 10 WBC/mm^3	**Prvi izbor / First choice:** nitrofurantoin 2×100 mg po. / 7 dana / nitrofurantoin 2×100 mg po. for 7 days **Alternativa / Alternative:** koamoksiklav 2×1 g po. / 7 dana / co-amoxiclav 2×1 g po. for 7 days cefaleksin 2×1 g po. / 7 dana / cefalexin 2×1 g po. for 7 days norfloksacin 2×400 mg po. / 3 dana / norfloxacin 2×400 mg po. for 3 days
2	**Akutni nekomplicirani pijelonefritis / Acute uncomplicated pyelonephritis**	Vrućica (>38 ^{0}C), zimica, mukla bol, druge dijagnoze isključene, bez klinički dokazane abnormalnosti urotrakta (ultrasonografija, radiografija) / Fever (>38^{0}C), chills, flank pain, other diagnoses excluded, no history or clinical evidence of urological abnormalities (ultrasonography, radiography)	≥ 10 leukocita/mm^3 / ≥ 10 WBC/mm^3 + ≥ 10^4 bakterija/mL / ≥ 10^4 cfu/mL**	**AMBULANTNO LIJEČENJE / AMBULATORY TREATMENT** **Prvi izbor / First choice:** koamoksiklav 2×1 g po. / 10–14 dana / co-amoxiclav 2×1 g po. for 10–14 days **Alternativa / Alternative:** cefalosporini II. i III. generacije / 10–14 dana (cefuroksim aksetil 2×500 mg po., ceftibuten 1×400 mg po., cefiksim 1×400 mg po.) / 2nd and 3rd generation cephalosporins for 10–14 days (cefuroxime axetil 2×500 mg po., ceftibuten 1×400 mg po., cefixime 1×400 mg po.) ciprofloksacin 2×500 mg po. / 7–10 dana *** / ciprofloxacin 2×500 mg po. for 7–10 days*** **BOLNIČKO LIJEČENJE / HOSPITAL TREATMENT** Indikacije za hospitalizaciju su: teška klinička slika koja uključuje neke od navedenih simptoma – malaksalost, temperatura >38.5 °C, retencija urina, nemogućnost oralnog uzimanja antibiotske terapije, indikacije za parenteralnu rehidrataciju. / Indications for hospitalization are: severe clinical presentation that includes some of the following symptoms– prostration, fever >38.5 °C, urine retention, impossibility of antibiotic oral intake, pregnancy, indications for parenteral rehydration **Ako je hospitalizacija nužna,** terapiju započeti parenteralno, zatim prijeći na peroralnu primjenu lijeka nakon kliničkog poboljšanja (nestanak vrućice uglavnom nakon 48–72 h): / **if hospitalization necessary** start parenteral therapy then switch to oral after clinical improvement (resolution of fever usually at 48–72h): **Prvi izbor / first choice:** koamoksiklav 3×1,2 g iv. / 10–14 dana / co-amoxiclav 3×1,2 g iv. for 10–14 days u težim slučajevima dodati gentamicin 1×4 mg/kg iv. (3 dana) *** / in severe cases add gentamicin 1×4 mg/kg iv. (3 days) *** **Alternativa / Alternative:** gentamicin 1×4 mg/kg iv., im.*** / gentamicin 1×4 mg/kg iv., im.*** cefalosporini II. ili III. generacije / 10–14 dana (cefuroksim 3×750–1500 mg iv., ceftriakson 1×1–2 g iv.) / 2nd or 3rd generation cephalosporins for 10–14 days (cefuroxime 3×750–1500 mg iv., ceftriaxone 1×1–2 g iv.) ciprofloksacin 2×400 mg iv. / 7–10 dana *** / ciprofloxacin 2×400 mg iv. for 7–10 days***
3	**Kompliciranе IMS uključujući sve IMS muškaraca / Complicated UTI including all UTI in men**	Bilo koja kombinacija simptoma iz 1. i 2. kategorije; jedan ili više čimbenika povezanih s kompliciranom IMS (vidi tekst) / Any combination of symptoms	≥ 10 leukocita/mm^3 / ≥ 10 WBC/mm^3 + **Za žene / For females:** ≥ 10^5 bakterija/mL** ili ≥ 10^4 bakterija/mL uzorka mokraće iz katetera	**AMBULANTNO LIJEČENJE / AMBULATORY TREATMENT** **Prvi izbor / First choice:** koamoksiklav 2×1 g po. / 10–14 dana / co-amoxiclav 2×1 g po. for 10–14 days **Alternativa / Alternative:** cefalosporini II. ili III. generacije / 10–14 dana (cefuroksim aksetil 2×500 mg po., ceftibuten 1×400 mg po., cefiksim 1×400 mg po.) / 2nd and 3rd generation cephalosporins for 10–14 days (cefuroxime axetil 2×500 mg po., ceftibuten 1×400 mg po., cefixime 1×400 mg po.) ciprofloksacin 2×500 mg po. / 7–10 dana *** / ciprofloxacin 2×500 mg po. for 7–10 days***

from categories 1 and 2 above; one or more factors associated with a complicated UTI (see text)	/ $\geq 10^5$ cfu/mL** or $\geq 10^4$ cfu/mL in straight catheter urine **Za trudnice / For pregnant women:** $\geq 10^3$ bakterija/mL** / $\geq 10^3$ cfu/mL** **Za muškarce / For males:** $\geq 10^4$ bakterija/mL** / $\geq 10^4$ cfu/mL**	**BOLNIČKO LIJEČENJE/ HOSPITAL TREATMENT** **Prvi izbor / First choice:** koamoksiklav 3×1,2 g iv. / 10–14 dana / co-amoxiclav 3×1.2 g iv. for 10–14 days + gentamicin 1×4 mg/kg iv.*** / 3 dana***[17, 18] / gentamicin 1×4 mg/kg iv.*** for 10 days***[17, 18] **Alternativa / Alternative:** ciprofloksacin 2×400 mg iv. / 7–10 dana*** / ciprofloxacin 2×400 mg iv. for 7–10 days*** cefalosporini II. ili III. generacije / 10–14 dana (cefuroksim 3×750–1500 mg iv., ceftriakson 1×1–2 g iv.) / 2nd or 3rd generation cephalosporins for 10–14 days (cefuroxime 3×750–1500 mg iv., ceftriaxone 1×1–2 g iv.) ***U muškaraca/ In males:*** **AMBULANTNO LIJEČENJE / AMBULATORY TREATMENT** ***Akutna IMS i sustavni simptomi (vrućica) / Acute UTI and systemic symptoms (fever)*** **Prvi izbor / First choice:** ciprofloksacin 2×500 mg po. / 2 tjedna*** / ciprofloxacin 2×500 mg po. for 2 weeks*** **Alternativa / Alternative:** koamoksiklav 2×1 g po. / 2 tjedna / co-amoxiclav 2×1 g po. for 2 weeks cefuroksim aksetil 2×500 mg po. / 2 tjedna / cefuroxime axetil 2×500 mg po. for 2 weeks ceftibuten 1×400 mg po. / 2 tjedna / ceftibuten 1×400 mg po., for 2 weeks cefiksim 1×400 mg po. / 2 tjedna/ cefixime 1×400 mg po., for 2 weeks ***IMS i tegobe koje odgovaraju bakterijskom prostatitisu*** (uz dizuriju prisutna i perinealna bol i/ili seksualna disfunkcija) / ***UTI and complaints that correspond to chronic bacterial*** *prostatitis (apart from dysuria, perianal pain and/or sexual dysfunction also present)* **Prvi izbor/ First choice:** ciprofloksacin 2×500 mg po. / 4 tjedna*** / ciprofloxacin 2×500 mg po. for 4 weeks*** **Alternativa / Alternative:** trimetoprim/sulfametoksazol 2×960 po. / 4 tjedna ako je poznata osjetljivost uzročnika / trimethoprim/sulfamethoxazole 2×960 po. for 4 weeks if sensitivity of the agent is known koamoksiklav 2×1g po. / 4 tjedna / co-amoxiclav 2×1g po. for 4 weeks cefuroksim aksetil 2×500 mg po. / 4 tjedna / cefuroxime axetil 2×500 mg po. for 4 weeks ceftibuten 1×400 mg po. / 4 tjedna / ceftibuten 1×400 mg po. for 4 weeks cefiksim 1×400 mg po. / 4 tjedna / cefixime 1×400 mg po., for 4 weeks **BOLNIČKO LIJEČENJE / HOSPITAL TREATMENT** **Ako je hospitalizacija nužna,** jednako kao gore navedeno osim što terapiju treba započeti parenteralno (ciprofloksacin 2×400 mg iv.***, koamoksiklav 3×1.2 g iv., cefuroksim 3×1.5 g iv., ceftriakson 1×1–2 g iv.) / **if hospitalization is necessary** same as above except start parenteral therapy (ciprofloxacin 2×400 mg iv. ***, co-amoxiclav 3×1,2 g iv., cefuroxime 3×1,5 g iv., ceftriaxone 1×1–2 g iv.) U težim slučajevima dodati gentamicin (1×4 mg/kg iv.***) betalaktamima / in severe cases add gentamicin (1×4 mg/kg iv.***) to beta-lactams ***U trudnica / In pregnant women:*** cefalosporini II. (cefuroksim aksetil) i III. generacije (ceftibuten ili cefiksim) ili koamoksiklav / 2nd (cefuroxime axetil) and 3rd (ceftibuten or cefixime) generation cephalosporins or co-amoxiclav cistitis / 7 dana / cystitis for 7 days pijelonefritis / 10–14 dana (preporučuje se bolničko liječenje) / pyelonephritis for 10–14 days nitrofurantoin 2–3×100 mg / 7 dana u prvom i drugom trimestru trudnoće samo za cistitis i asimptomatsku bakteriuriju / nitrofurantoin 2–3×100 mg for 7 days in the first and second trimester for cystitis and asymptomatic bacteriuria only **Ako je hospitalizacija nužna,** jednako kao gore navedeno osim što terapiju treba započeti parenteralno / **if hospitalization is necessary** same as above except start parenteral therapy ***Kod bolnički zadobivenih infekcija te infekcija stranih tijela (kateter) /*** ***In hospital acquired infections & foreign body (catheter) infections*** **Prvi izbor/ First choice:** netilmicin 1× 4–6 mg/kg iv. + ceftazidim 3×1–2 g iv. / 7–14 dana*** / netilmycin 1× 4–6 mg/kg iv. + ceftazidim 3×1–2 g iv. for 7–14 days*** **Alternativa / Alternative:** ciprofloksacin 2×400 mg iv. / 7–10 dana***/ ciprofloxacin 2×400 mg iv. for 7–10 days***

	Kategorija / Category	Kliničke karakteristike / Clinical features	Laboratorijske pretrage / Laboratory examinations	Antimikrobno liječenje / Antimicrobial treatment *
4	**Asimptomatska bakteriurija / Asymptomatic bacteriuria**	Bez urinarnih simptoma / No urinary symptoms	≥ 10 leukocita/mm^3 / ≥ 10 WBC/mm^3 **Za žene/For females:** ≥ 10^5 bakterija/mL** istog bakterijskog soja u dvije uzastopne urinokulture srednjeg mlaza urina uzete u razmaku ≥ 24 sata / ≥ 10^5 cfu/mL** of the same bacterial strain in two consecutive mid-stream urine cultures ≥ 24 hours apart **Za muškarce / For males:** ≥ 10^5 bakterija/mL** u jednoj kulturi srednjeg mlaza urina / ≥ 10^5 cfu/mL** in a single mid-stream urine culture	Bez liječenja osim u trudnica, prije invazivnih uroloških i ginekoloških zahvata, u primatelja transplantiranog bubrega i žena s bakteriurijom koja traje 48 h nakon odstranjenja trajnog katetera. / No treatment except in pregnant women, before invasive urologic and gynecologic procedures, in kidney transplant recipients and in women with catheter associated bacteriuria that persists 48 h after indwelling catheter removal. Liječenje prema antibiogramu 3–7 dana. / Treatment according to antibiogram for 3–7 days.
5	**Rekurentne IMS / Recurrent UTI**	Najmanje tri epizode nekompliciranе infekcije dokazane u urinokulturi u posljednjih 12 mjeseci ili dvije epizode u posljednjih 6 mjeseci; samo žene; bez strukturnih/funkcionalnih abnormalnosti / At least three episodes of uncomplicated infection documented by culture in the last 12 months or two episodes in the last 6 months: women only; no structural/functional abnormalities	≥ 10 leukocita/mm^3 / ≥ 10 WBC/mm^3 + Nekomplicirani cistitis ≥ 10^3 bakterija/mL** / Uncomplicated cystitis ≥ 10^3 cfu/mL** Nekomplicirani pijelonefritis ≥ 10^4 bakterija/mL** / Uncomplicated pyelonephritis ≥ 10^4 cfu/mL** Bolesnice kod kojih je potrebna profilaksa ne smiju imati znakove ni simptome akutne infekcije u času započinjanja profilakse. / Patients suitable for prophylaxis should not have signs and symptoms of acute infection when prophylaxis is initiated.	**Liječenje / Treatment** Jednako kao i za sporadične epizode, osim što u obzir treba uzeti podatke o prethodno dokazanim izolatima i njihovoj osjetljivosti. / The same as sporadic episodes except that previous isolates and their sensitivity patterns should be taken into account. **Profilaksa / Prophylaxis** Bolesnicama s rekurentnim IMS preporučuje se jedna od navedenih profilaksa / In patients with recurrent UTI one of the following prophylactic regimens may be recommended: 1. samoliječenje antibioticima preporučuje se 3–7 dana prema nalazu prethodne urinokulture i uspjehu izlječenja prethodne urinarne infekcije (u bolesnika s ≤ 2 epizode nekompliciranе IMS u posljednjih godinu dana) / selfmedication with antibiotics is recommended for 3–7 days according to finding of previous urinary culture and the success of treatment during the last urinary infection (in patients with ≤ 2 episodes of uncomplicated UTI in the last year) 2. u pojedinih bolesnica profilaksa se preporučuje nakon spolnog odnosa (u bolesnika s ≥ 3 epizode nekompliciranе IMS u posljednjih godinu dana) / in some patients taking prophylaxis is recommended after the sexual intercourse (in patients with ≥ 3 episodes of uncomplicated UTI in the last year) 3. kontinuirano uzimanje profilaktičke doze svaku večer ili tri puta na tjedan / continuous intake of prophylactic dose every evening or three times per week. Profilaksa, prema antibiogramu, treba trajati 6 mjeseci ili duže te uključivati ¼ ili ½ terapijske doze / Prophylaxis, according to antibiogram, should last for 6 months or longer and includes ¼ or ½ of therapeutic dose: nitrofurantoina 50–100 mg po. / nitrofurantoin 50–100 mg po. trimetoprim/sulfametoksazola 480 mg po. / trimethoprim-sulfamethoxazole 480 mg po. cefaleksina 250 mg po. / cefalexin 250 mg po. Fluorokinolone treba sačuvati za liječenje simptomatskih infekcija te se samo iznimno mogu rabiti / Fluoroquinolones should be saved for treatment of symptomatic infections and be used only exceptionally norfloksacin 200 mg po. / norfloxacin 200 mg po. ciprofloksacin 125 mg po. / ciprofloxacin 125 mg po. **Alternativna profilaksa / Alternative ways of prophylaxis** proizvodi brusnice (dva puta na dan) / cranberry products (2 times daily) intravaginalna primjena estrogena / intravaginal estrogen administration intravaginalna primjena suspenzije laktobacila (trenutačno se istražuje, nije standardna mjera) / intravaginal administration of lactobacillus suspension (under research at the moment, not standard of care)

IMS = infekcije mokraćnog sustava; Sve vrijednosti leukociturije odnose se na necentrifugirani urin. / UTI = urinary tract infections; WBC = white blood cells; cfu = colony forming units
All leukocyturia counts refer to unspun urine.

* Doziranje je prilagođeno referencama[19,20] ako nije drugačije naznačeno; doze se odnose na odraslu osobu srednje tjelesne težine s normalnom funkcijom bubrega. / Doses are adjusted according to[19,20], if not stated otherwise; doses are stated for an average adult body weight and normal kidney function;

** Uropatogeni u kulturi čistog srednjeg mlaza. / Uropathogen in mid-stream urine culture;

*** U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom doze se trebaju prilagoditi (vidi poglavlje: Opće preporuke) / Dosing should be adapted in patients with impaired kidney function (see Section: General recommendations)

prvog posjeta bolesnika liječniku kada se odlučuje o odabiru terapije.

IMS se dijele na:

1. akutne nekomplicirane infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava žena u premenopauzi koje nisu trudne
2. akutni nekomplicirani pijelonefritis
3. komplicirane IMS uključujući i sve IMS muškaraca
4. asimptomatsku bakteriuriju
5. rekurentne IMS (nekomplicirane, bez predisponirajućih čimbenika)

Opće preporuke za terapijski pristup svim kategorijama IMS:

Svi bolesnici s IMS trebaju biti dobro hidrirani, a treba im se po potrebi osigurati mirovanje, antipiretici i analgetici. Nakon kliničkog poboljšanja (nestanak vrućice, uglavnom nakon 48–72 h), započetu parenteralnu terapiju treba nastaviti *per os*.[2,3,5,17–21]

Empirijsku terapiju treba uskladiti s antibiogramom čim su nalazi urinokulture dostupni (antibiotsko liječenje treba uključivati onaj antibiotik koji ima najuži spektar i učinkovito djeluje na dokazanog uzročnika).[2,3,22]

Aminoglikozide ne treba primjenjivati duže od 10 dana kod bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. Nakon kliničkog poboljšanja (obično nakon 72 h), terapiju aminoglikozidima treba zamijeniti peroralnim antibiotikom. Ako je aminoglikozid dodan beta-laktamskom antibiotiku zbog sinergističkog učinka, nakon 3 dana uz kliničko poboljšanje, terapiju aminoglikozidima treba obustaviti i nastaviti rabiti samo beta-laktamske antibiotike. U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom doza lijeka mora se prilagođavati sukladno njegovu stanju[7,23–25] (Ib, A). Aminoglikozidi ograničeno prodiru u tkivo i izlučuju se putem bubrega. Doziranje se temelji na bolesnikovoj idealnoj ili prilagođenoj tjelesnoj težini i bubrežnoj funkciji. Pažljivim odabirom empirijskog doziranja te praćenjem razine lijeka u serumu osigurava se sigurna i učinkovita primjena ovih lijekova. U bolesnika kod kojih se očekuje trajanje primjene aminoglikozida >2 tjedna preporučuje se učiniti audiometrijski test.

Antimikrobni učinak aminoglikozida ovisi o koncentraciji antibiotika te se jednokratnim doziranjem postiže učinak jednak kao pri višekratnom doziranju, ali je pri jednokratnom doziranju toksični učinak aminoglikozida manji. Jednokratno doziranje primjenjuje se u bolesnika s kreatininskim klirensom >60 mL/min. Gentamicin se primjenjuje u jednokratnoj dozi od 4 do 7 mg/kg[17,18] (IIa, B). Infekcije uzrokovane pseudomonasom zahtijevaju doze gentamicina od 7 mg/kg[26,27] (IIa, B).

Kod bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom doziranje treba prilagoditi klirensu kreatinina.

Udarna doza od 2 mg/kg može se primijeniti kod bolesnika s teškim infekcijama.

Tablica 3.2. *Doziranje aminoglikozida u bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom*

Table 3.2. *Aminoglycoside dosing in patients with impaired kidney function*

Kreatininski klirens / Creatinine clearance	Doza (gentamicin, tobramicin) / Dose (gentamycin, tobramycin)
40–60 mL/min	1,2 – 1,5 mg/kg/doza IV q12 h / 1.2 – 1.5 mg/kg/dose IV q12 h
20–40 mL/min	1,2–1,5 mg/kg/doza IV q12–24 h / 1.2–1.5 mg/kg/dose IV q12–24 h
<20 mL/min	2 mg/kg udarna doza / 2 mg/kg loading dose

Akutne nekomplicirane infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava (cistitis) žena u premenopauzi, koje nisu trudne

Najčešći uzročnik akutne nekomplicirane infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava (cistitis) žena u premenopauzi, a koje nisu trudne, jest *E. coli* (80% slučajeva). *Staphylococcus saprophyticus* također se ubraja među primarne uzročnike infekcije kod mlađih žena (5–10% IMS u ovoj skupini).[28,29] U Hrvatskoj učestalost *S. saprophyticusa* niska je (manje od 5%).[30] Drugi mikroorganizmi (druge enterobakterije, enterokoki) većinom uzrokuju infekcije uz prisutnost drugih temeljnih bolesti.[19,31]

U žena s jasnim simptomima nekompliciranog cistitisa, nalaz od ≥ 10^3 bakterija po mL čistoga srednjeg mlaza urina smatra se granicom za signifikantnu bakteriuriju uz osjetljivost testa od oko 80%, a specifičnost oko 90%[5,32,33] (IV, C). U slučaju nejasnih simptoma IMS treba imati na umu da se niski broj bakterija (10^3/mL) često nalazi i u zdravih žena kao posljedica kontaminacije urina tijekom mokrenja.

Urinokulturu ne treba raditi u zdravih žena sa sporadičnim nekompliciranim cistitisom, budući da je uzročnik lako predvidiv[2,3,5,6,19] (IV, C). Ako se stanje bolesnice ne poboljša tijekom empirijske terapije, uzima se uzorak urina za analizu.

Dijagnoza se postavlja na temelju karakterističnih simptoma i nalaza »dipstick« testa. Prema navodima iz literature na infekciju upućuje pozitivan test nitrita i/ili test leukocitne esteraze[34] (Ia). Stoga RG predlaže uporaba i »dipstick« testa za analizu leukocitne esteraze i testa nitrita (A).

Iako nalaz leukociturije govori u prilog dijagnozi infekcije, ne znači uvijek da taj nalaz potvrđuje infekciju, niti ju odsutnost leukociturije isključuje.[35] U laboratorijskoj praksi se kao metoda detekcije leukociturije najčešće primjenjuje detekcija leukocita u velikome vidnom polju sedimenta urina (povećanje 10×40), pri čemu se nalaz od 5 do 10 leukocita u velikome vidnom polju smatra gornjom granicom normalnog nalaza u urinu zdravih osoba.[36] Rabeći ovu metodu dokazivanja leukociturije, velik broj bolesnika sa signifikantnom bakteriurijom ima negativan nalaz leukociturije te se ova metoda ne smatra dovoljno osjetljivom. Osjetljivijom se smatra metoda brojenja leukocita u necentrifugiranom urinu, gdje broj >10 leukocita/mm^3 predstavlja patološki nalaz.[15] Najjednostavnija metoda određivanja leukociturije je detekcija leukocitne esteraze. Test leukocitne esteraze je visoko osjetljiv i specifičan ako se obavlja kod simptomatskih bolesnika (osjetljivost 75–96%, a specifičnost 94–98%).[32,33] Iako negativan nalaz »dipstick« testa smanjuje vjerojatnost za IMS na manje od 20%, IMS se ne može isključiti u simptomatskih žena,[34] stoga se kliničkom procjenom stanja bolesnika treba odlučiti da li uzeti uzorak urina za urinokulturu ili naručiti bolesnika na kontrolu ako se simptomi nastave ili pogoršaju.

Povećan broj leukocita u urinu obično je znak infekcije mokraćnog sustava, no može biti i odraz nekih drugih čimbenika kao što su npr. prisutnost katetera, kamenaca, vulvovaginitis, erozije vaginalne i cervikalne sluznice ili dehidracija.[37] U takvim slučajevima treba dalje istražiti postojanje spolno prenosivih bolesti ili ginekološku patologiju bolesti.

Radna grupa za izradu smjernica IMS odabrala je nitrofurantoin kao lijek izbora za liječenje akutnih nekompliciranih infekcija donjeg dijela mokraćnog sustava (cistitis) žena u premenopauzi, koje nisu trudne, budući da je *E. coli* još uvijek visoko osjetljiva na ovaj antibiotik (97% u Hrvatskoj), rezistencija na lijek se još uvijek sporo razvija usprkos mnogim godinama njegove kliničke primjene,[13] pristupačnoj cijeni i niskoj toksičnosti. Postoji sumnja na toksičnost ni-

trofurantoina, koja se posebno manifestira kao akutna i kronična plućna bolest. Učestalost ovih nuspojava čini se relativno niskom, prema podacima iz literature[29,38,39] te osobnim iskustvima članova radne grupe.[2,3] Simptomi prestaju nakon prestanka primjene lijeka. Posebno treba paziti da se ne zanemare simptomi nuspojava te da se na vrijeme prekine terapija u slučaju njihova pojavljivanja. Radna se grupa odlučila na primjenu nitrofurantoina dva puta na dan zbog efikasnosti te dobre suradljivosti bolesnika.[40,41]

Nitrofurantoin treba primjenjivati 7 dana budući da ne postoji valjan dokaz da je kraće trajanje terapije jednako učinkovito[4,42] (IIb, B).

Radna je grupa odabrala 7-dnevno trajanje beta-laktamske terapije za ovu indikaciju, budući da nema dovoljno dobrih dokaza u literaturi da je kraća terapija jednako učinkovita kao i 7-dnevna[43–46] (Ib, A).

Rezistencija *E. coli* na fluorokinolone u Hrvatskoj trenutačno iznosi 10% te se fluorokinoloni trebaju čuvati za teže infekcije.[13] Ako se daje za liječenje nekompliciranog cistitisa, norfloksacin se ne smije primjenjivati duže od 3 dana, jer je dokazano da je ova terapija jednako učinkovita kao i 7-dnevna. Duže trajanje liječenja može uzrokovati pojavu rezistencije kod normalne fiziološke flore te se stoga treba izbjegavati[47–50] (Ia, A).

Rezistencija *E. coli* na najčešće primjenjivane antibiotike za liječenje infekcija mokraćnog sustava u razdoblju od 2001. do 2006. god. prikazana je na tablici 3.3.

Tablica 3.3. *Rezistencija E. coli na najčešće primjenjivane antibiotike u Hrvatskoj u razdoblju od 2002. do 2006.*[13]
Table 3.3. *The resistance of E. coli to most common antibitiotics in Croatia in the period from 2002–2006*[13]

Antibiotik / Antibiotic	Rezistencija (intermedijarna) % / Resistant (intermediate) %				
	2002.	2003.	2004.	2005.	2006.
nitrofurantoin / nitrofurantoin	4 (1)	3 (1)	3 (1)	3 (1)	2 (1)
trimetoprim-sulfametoksazol / trimethoprim-sulfamethoxazole	25 (0)	22 (0)	25 (0)	24 (1)	24 (0)
amoksicilin / amoxicillin	47 (1)	47 (1)	44 (1)	49 (1)	52 (1)
cefaleksin / cephalexin	11 (5)	9 (4)	9 (6)	11 (8)	8 (5)
koamoksiklav / co-amoxiclav	8 (4)	6 (4)	5 (3)	5 (4)	4 (4)
cefuroksim / cefuroxim	5 (1)	3 (1)	3 (1)	3 (2)	2 (2)
ceftibuten / ceftibuten	3 (0)	2 (0)	2 (0)	1 (0)	2 (0)
ceftriakson / ceftriakson	3 (0)	2 (0)	2 (0)	1 (0)	2 (0)
gentamicin / gentamicin	7 (1)	5 (0)	5 (0)	6 (0)	6 (0)
norfloksacin / norfloksacin	8 (0)	8 (0)	7 (0)	10 (0)	10 (1)
ciprofloksacin / ciprofloksacin	7 (0)	8 (0)	7 (0)	10 (0)	10 (1)

Akutni nekomplicirani pijelonefritis

Iako se za rutinsku dijagnostiku preporučuje kriterij značajne bakteriurije od ≥ 10^4 bakterija po mL čistoga srednjeg mlaza urina, u 80–95% slučajeva akutnog pijelonefritisa nalazi se ≥ 10^5 bakterija.[51]

Radna grupa za izradu smjernica IMS odabrala je koamoksiklav kao lijek izbora za liječenje akutnoga nekompliciranog pijelonefritisa zbog niske rezistencije *E. coli* (5% rezistentni i 4% intermedijarno osjetljivi sojevi u Hrvatskoj u 2005. g.),[13] relativno uskog spektra djelovanja i netoksičnosti. U slučaju bolničkog liječenja, terapiju treba započeti parenteralno (3×1,2 g), a u ambulantnih bolesnika peroralno (2×1 g)[52] (Ib). Dok je za liječenje pneumokoknih (respiratornih) infekcija koamoksiklav primijenjen dvaput na dan (2×1 g) očito djelotvorniji od doziranja 3×625 mg, suprotno vrijedi za gram-negativne (IMS) infekcije. Udio klavulanske kiseline je veći u dozi od 3×625 mg, što je bitno za gram-negativne uzročnike (infekcije IMS), ali nebitno za gram-pozitivne uzročnike (infekcije respiratornog sustava). Međutim, neke su studije pokazale jednaku kliničku djelotvornost obaju doziranja u liječenju IMS[53] te je RG odlučila preporučiti primjenu 2×1 g koamoksiklava računajući na bolju suradljivost bolesnika i manje nuspojava.

Alternativna terapija uključuje cefalosporine II. i III. generacije te ciprofloksacin. Međutim, ove lijekove treba čuvati za osobe alergične na penicilin s obzirom na mogući razvoj rezistencije[54,55,56,57] (IIa, B).

U slučaju anafilaktičke reakcije na penicilin, beta-laktami se ne smiju primjenjivati, a lijek izbora je ciprofloksacin.[54] Beta-laktamska terapija treba trajati 10–14 dana[26,58,59] (IV, C). Ciprofloksacin treba primjenjivati 7–10 dana[60,61] (Ib, A).

U hospitaliziranih bolesnika terapiju treba započeti parenteralno, a u težih slučajeva koamoksiklav treba kombinirati s gentamicinom za sinergijski učinak te širi spektar djelovanja[58] (IV, C).

Jedina kombinacija antibiotika s dokazanim sinergijskim učinkom jest kombinacija beta-laktama i aminoglikozida[62,63] (IIb, B). Čak i nakon mnogo godina uporabe aminoglikozida, rezistencija *E. coli* još je uvijek niska te iznosi 6% na gentamicin i 1% na netilmicin.[13] Preporučuje se primjena aminoglikozida jednom na dan budući da je ova doza najmanje jednako djelotvorna kao i višestruka te ujedno i manje toksična (Ib, A).

Kompliciranе IMS

Kompliciraju ći čimbenici infekcija mokraćnog sustava:

1. muški spol
2. trudnoća
3. bolnički dobivena infekcija
4. prisutnost katetera, stenta ili splinta (uretralni, ureteralni ili renalni) ili intermitentna kateterizacija mokraćnog mjehura
5. vezikoureteralni refluks i druge funkcionalne ili anatomske abnormalnosti urinarnog trakta (rezidualni urin nakon mokrenja >100 mL; kemijske ili radijacijske ozljede uroepitela; opstruktivna uropatija bilo koje etiologije uključujući opstrukciju vrata mokraćnog mjehura, neurogeni mokraćni mjehur, kamence, tumore; postoperacijske anomalije urotrakta i različite derivacije mokraće)
6. bubrežna insuficijencija (kreatininski klirens <30 mL/min) i transplantacija
7. intervencija na urotraktu unatrag 15 dana
8. uzimanje antibiotika unatrag 2–3 mjeseca
9. trajanje simptoma IMS dulje od 7 dana
10. šećerna bolest
11. imunosupresija ili imunokompromitirajuća bolest

IMS u muškaraca

U starijih muškaraca IMS su česte i uglavnom povezane s instrumentalnim zahvatima i opstrukcijom vrata mjehura, dok su u muškaraca mlađih od 50 godina IMS vrlo rijetke i uglavnom povezane s abnormalnostima mokraćnog sustava. Stoga se sve IMS u muškaraca svrstavaju u grupu kompliciranih IMS. IMS u muškaraca mogu biti i nekomplicirane uz laganu eradikaciju uzročnika, no takve su infekcije vrlo rijetke.[51] U većine muškaraca u kojih se u tijeku infekcije javlja febrilitet prisutna je subklinička infekcija prostate.[64]

Simptomi prostatitisa su, uz dizuriju, perinealna bol i seksualna disfunkcija.

Trimetoprim/sulfametoksazol i ciprofloksacin su antibiotici koji dobro prodiru u prostatu te se preporučuju u terapiji IMU u muškaraca[65,66,67,68] (IIb, B). Kako je rezistencija *E. coli* na kotrimoksazol u Hrvatskoj veća od 20%, Radna grupa za izradu smjernica odlučila se za ciprofloksacin u empirijskoj terapiji. Ako antibiogram uzročnika pokaže da se radi o izolatu osjetljivom na kotrimoksazol, kotrimoksazol se može primijeniti u ciljanoj terapiji. Terapija ciprofloksacinom ili kotrimoksazolom treba trajati najmanje 2 tjedna, a u slučaju izraženih simptoma prostatitisa 4 tjedna[69,70] (Ib, A).

U slučaju rezistencije uzročnika na oba antibiotika može se primijeniti koamoksiklav ili cefalosporin, sam ili u kombinaciji s aminoglikozidom, jer ovi antibiotici pokazuju dobar prodor u prostatu tijekom akutne upale.[66,68]

Kompliciranе IMS uz prisutnost funkcionalnih ili anatomskih abnormalnosti

Prvi korak u liječenju kompliciranih IMS jest pronalazak i eliminacija predisponirajućeg čimbenika.[2,3,5]

Antibioticima treba liječiti samo simptomatske epizode kompliciranih IMS.[5,71]

Akutne simptomatske epizode treba liječiti koamoksiklavom i gentamicinom u hospitaliziranih bolesnika ili ciprofloksacinom ako se liječe ambulantno. Uzorak urina za urinokulturu treba prikupiti prije početka antibiotske terapije. Empirijsku antibiotsku terapiju treba prilagoditi prema prethodnim nalazima urinokulture ili antibiogramu.

Bolničke IMS i IMS uz prisutnosti stranog tijela (kateter)

IMS povezane sa stranim tijelom često su bolnički stečene ili imaju jednake uzročnike kao IMS dobivene u bolnici. Bilo koja invazivna dijagnostička ili terapijska intervencija također može rezultirati nozokomijalnom infekcijom. Što je kateter duže prisutan, veće su šanse za bakteriuriju. Nakon 30 dana kateterizacije (dugotrajna kateterizacija) bakteriurija (često s više od dva uzročnika) nalazi se u gotovo svih bolesnika s trajnim urinarnim kateterom.[5,72,73] Intermitentna kateterizacija povezana je s manjom učestalosti asimptomatske bakteriurije.[74]

U asimptomatskih bolesnika s trajnim kateterom, urinokultura se ne preporučuje kao rutinski test, budući da su bakteriurija i leukociturija najčešće prisutne[6,75] (IIa, B).

Bakteriuriju bez simptoma ne treba liječiti antibioticima[74,75] (Ib, A).

U bolesnika s dugotrajnim uvedenim urinarnim kateterom, asimptomatska bakteriurija i leukociturija su česte i ne treba ih liječiti antibioticima[5,6,75–77] (Ib, A).

Dugotrajna antibiotska profilaksa kod kateteriziranih bolesnika se ne preporučuje budući da može dovesti do infekcija rezistentnim uzročnikom[77–79] (Ib, A).

Urinokulturu treba učiniti samo kod akutnih simptomatskih epizoda.[5] Iznimke ovom pravilu opisane su u poglavlju o asimptomatskoj bakteriuriji.

Simptome akutne IMS u bolesnika s urinarnim kateterom ponekad nije jednostavno odrediti.[80]

Povišena tjelesna temperatura nespecifičan je znak IMS, međutim, u odsutnosti drugih mogućih uzroka te u kombinaciji sa suprapubičnom ili lumbalnom boli i općom težinom kliničke slike te pogoršanjem mentalnog statusa može biti povod antimikrobnom liječenju[6,81,82] (IIa, B).

Pri odabiru empirijske terapije treba uzeti u obzir širi spektar uzročnika uključujući i *P. aeruginosa*. Stoga se Radna grupa za IMS odlučila za ceftazidim i aminoglikozid kao prvi izbor liječenja. Empirijsku terapiju treba prilagoditi prethodnim nalazima i lokalnim podacima o rezistenciji. Prije početka terapije ili promjene postojeće terapije treba uzeti urinokulturu. S obzirom na formiranje biofilma, odstranjenje katetera važan je dio u liječenju bolesnika.[5]

U slučaju ambulantnog liječenja jedini peroralni antibiotik s antipseudomonasnom djelatnošću je ciprofloksacin. Trajanje terapije jednako je kao i za bilo koje druge kompliciranе IMS.

Ispiranje mjehura s antibiotikom nije učinkovito i ne preporuča se[79] (IIb, B).

IMS u trudnica

U trudnica, probir na asimptomatsku bakteriuriju ($\geq 10^5$ bakterija/mL u dvije uzastopne kulture srednjeg mlaza urina, u razmaku ≥ 24 sata) treba učiniti u prvom trimestru trudnoće te u slučaju ranije poznate IMS ili asimptomatske bakteriurije, prilikom svakog posjeta liječniku do poroda[71,83,84] (Ia, A).

Trudnice koje nemaju pozitivnu urinokulturu prilikom probira u prvom tromjesečju trudnoće ne moraju ponoviti urinokulturu.[6]

Većina simptomatskih IMS u trudnica prezentira se kao akutni cistitis. Radna grupa za IMS predlaže uporabu betalaktamskih antibiotika (7 dana za cistitis, 14 dana za pijelonefritis) budući da su učinkoviti u liječenju IMS i sigurni za uporabu u trudnoći[85,86] (Ib, A). Kinoloni, tetracikini i trimetoprim/sulfametoksazol se u trudnoći NE SMIJU primjenjivati.[52] Nitrofurantoin se može rabiti u liječenju cistitisa i asimptomatske bakteriurije 7 dana, ali samo u prvom i drugom trimestru trudnoće.[87,88]

IMS u žena u postmenopauzi

IMS u žena u postmenopauzi treba liječiti jednako kao i kod žena u premenopauzi.[5] Međutim, potreban je detaljan fizikalni pregled zbog urooloških i ginekoloških poremećaja te u skladu s tim i liječenje predisponirajućih čimbenika.

Asimptomatska bakteriurija

Asimptomatska bakteriurija je česta u zdravih pojedinaca, a posebno u osoba sa strukturnim ili funkcionalnim abnormalnostima.[5,89]

Jedino se trudnice i bolesnici s invazivnim urološkim intervencijama svrstavaju u grupu visokorizičnih pojedinaca za razvoj simptomatske infekcije s teškim ishodom. Stoga se liječenje asimptomatske bakteriurije u ovih bolesnika preporučuje[29,71,90] (Ia, A).

Asimptomatska bakteriurija u starijih osoba vrlo je česta i ne treba se liječiti[5,76,78,] (Ib, A).

U bolesnika s dugotrajnom kateterizacijom asimptomatska bakteriurija i leukociturija su česte i ne treba ih liječiti antibioticima[5,6,75,76,77] (Ib, A). Jedina iznimka su bolesnici visokorizični za razvoj teških komplikacija (neutropenični), bolesnici koji se podvrgavaju urološkim zahvatima, bolesnici sa infekcijom *Serratiom marcescens* budući da ova vrsta ima velik potencijal da uzrokuje bakteriemiju i ponekad je liječenje ovih bolesnika opravdano ako mu je cilj eradikacija ovog posebno opasnog uzročnika s bolničkog odjela.[91–93] U bolesnika s trajnim kateterom urinokultura se ne preporučuje kao rutinski test, budući da su bakteriurija i leukociturija vrlo često prisutne[6,75] (IIa, B).

Postoje valjani dokazi da kratkotrajno antibiotsko liječenje žena s asimptomatskom bakteriurijom nakon kratkotrajne kateterizacije značajno smanjuje rizik od dobivanja simptomatske infekcije[5,94] (Ib). Stoga Radna grupa za IMS predlaže probir ovih bolesnica na bakteriuriju (A).

Smjernice za pripremu bolesnika za operacije velikih zglobova (kuka i koljena) uključuju pretragu urina i preporučuju liječenje asimptomatske bakteriurije u ovih bolesnika[95,96] (IV, C). Prospektivna studija je pokazala da su bakterije preoperativno prisutne u urinu rijetko uzročnici infekcije rane ili zgloba nakon operacije kuka[97] (IIa) te nalaz asimptomatske bakteriurije nije indikacija za odgađanje operacije (B).

Rekurentne IMS

Procjenjuje se da će u 20–30% žena s IMS, IMS biti rekurentna.[98] Predispozicija za rekurentnu IMS može se djelomice pripisati genetici, a djelomice ovisi o rizičnom ponašanju. Rizični čimbenici povezani s rekurentnom IMS su: IMS u osoba mlađih od 15 godina, IMS u majki, uporaba spermicida te učestalost spolnih odnosa.[5,99]

Epizode rekurentne IMS treba liječiti jednako kao i sporadične epizode cistitisa ili pijelonefritisa. Međutim, u obzir treba uzeti rezultate mikrobioloških pretraga prethodnih epizoda, dok se urinokultura treba uraditi prije započetog liječenja.

Za asimptomatsku reinfekciju vrijedi jednaki terapijski pristup kao i za asimptomatsku bakteriuriju, te se u većine žena ne treba liječiti.[19,99]

U nekih žena akutne egzacerbacije IMS su tako učestale da narušavaju normalan svakodnevni život, pa se u takvim slučajevima može uvesti profilaksa IMS.[100,101,102]

Dugotrajno profilaktičko uzimanje antibiotika, dnevno ili postkoitalno, pokazalo se uspješnim u smanjenju kliničkih rekurencija u usporedbi s placebom.[103] Međutim, treba uzeti u obzir rizike od dobivanja nuspojava (oralna ili vaginalna kandidoza, gastrointestinalni simptomi). Također, rizik od selekcije rezistentnih mikroorganizama je značajan.[99] Čini se da profilaksa ne mijenja prirodni tijek rekurentne IMS i čim se profilaksa prestane uzimati, većina žena ponovno postaje podložna reinfekciji. U bolesnika s niskim postotkom rekurencija, koji su kooperativni, preferira se bolesnički inicirano samoliječenje.[104] U takvih slučajeva posebno treba paziti na edukaciju bolesnika kako bi na vrijeme prepoznali simptome prave IMS.

Dugotrajna antibiotska profilaksa u bolesnika s trajnim kateterom ne preporučuje se budući da može dovesti do infekcije uzrokovane rezistentnim uzročnicima[77,78,79] (Ib, A).

Antimikrobna profilaksa može se primijeniti u bolesnika u kojih je učestalost i težina simptomatskih epizoda takva da teško narušava bolesnikovu kvalitetu života.[6]

Produžena terapija niskim dozama antibiotika vrlo vjerojatno selektira rezistentne bakterije i u tom smislu treba poticati alternativne oblike profilakse.

Pripravci brusnice razlikuju se po svojoj jačini, ali postoji dovoljno dobrih dokaza koji podupiru učinkovitost ovih proizvoda u profilaksi rekurentnih IMS[6,105–107] (Ia, A).

Estrogen ima važnu ulogu u održavanju normalne vaginalne flore i sprječava atrofične promjene u epitelu vagine. Pojedine su studije dokazale da estrogen smanjuje učestalost rekurencija u žena u postmenopauzi[5,30,108] (Ib). Međutim, metaanaliza sigurnosti i učinkovitosti pripravaka vaginalnog estrogena pokazala je proturječne rezultate kod smanjenja simptoma IMS.[109] Sigurnost dugotrajne uporabe estrogena tek se treba ispitati. Radna grupa ne preporučuje rutinsku primjenu estrogena kod svake žene u postmenopauzi s rekurentnom IMS, iako nekim bolesnicama može koristiti.

Primjena intravaginalnih pripravaka laktobacila ima za cilj obnoviti fiziološku floru vagine čime bi se smanjila kolonizacija tog područja drugim bakterijama. Učinkovitost ovih preparata se još ispituje.[110–112]

Bitne činjenice pri interpretaciji mikrobioloških nalaza i liječenju IMS

- Nalaz bakterija u urinu ne znači nužno i bolest

Urin je normalno sterilan, no distalni dio uretre koloniziran je saprofitnom florom susjednih regija te čak i pažljivo uzet uzorak izmokrenog urina može biti kontaminiran tim mikroorganizmima. Kako su ti isti mikroorganizmi i mogući uzročnici uroinfekcija, često je teško razlučiti istinsku bakteriuriju od kontaminacije urina saprofitnom florom distalne uretre. Kass je 1957. g. pokazao da nalaz bakterija u izmokrenom urinu veći od 10^5 bakterija/mL dobro korelira s nalazom bakterija u urinu dobivenim kateterizacijom mjehura, dok manji broj bakterija u izmokrenom urinu najčešće predstavlja kontaminaciju.[113] Od tada je nastao pojam »signifikantna bakteriurija« koji podrazumijeva nalaz od 10^5 ili više bakterijau/mL urina i uz prisutnost simptoma upućuje na infekciju mokraćnog sustava.

Danas su važeći kriteriji za »signifikantnu bakteriuriju« administrativno postavljeni poštujući mogućnost da kod nekih kategorija IMS čak i manji broj bakterija, u kombinaciji sa specifičnim kliničkim simptomima, može predstavljati značajan nalaz. Pri tome treba imati na umu da malen broj bakterija i u tim kategorijama, ipak, u većini slučajeva znači kontaminaciju. Kako mikrobiološkom laboratoriju nisu dostupni svi klinički podaci o bolesniku, laboratoriji izdaju nalaze i malog broja bakterija ($\geq 10^3$ bakterija/mL) za slučaj da se radi o nekom od tih rijetkih bolesnika, ali pri tome dolazi do velikog broja lažno pozitivnih nalaza koji nerijetko vode u nepotrebnu uporabu antibiotika.

Uropatogenim bakterijama se u prvom redu smatra *E. coli*, a u mladih žena i *S. saprophyticus*, dok za ostale bakterijske vrste (druge enterobakterije, enterokoki) treba tražiti čvršće kriterije (veći broj bakterija) za povezanost s kliničkim simptomima.[114]

Infekcije u 95% slučajeva izaziva jedna vrsta bakterija tako da nalaz većeg broja raznih bakterijskih vrsta u urinu obično predstavlja kontaminaciju.

- Pravilno uzimanje urina srednjeg mlaza

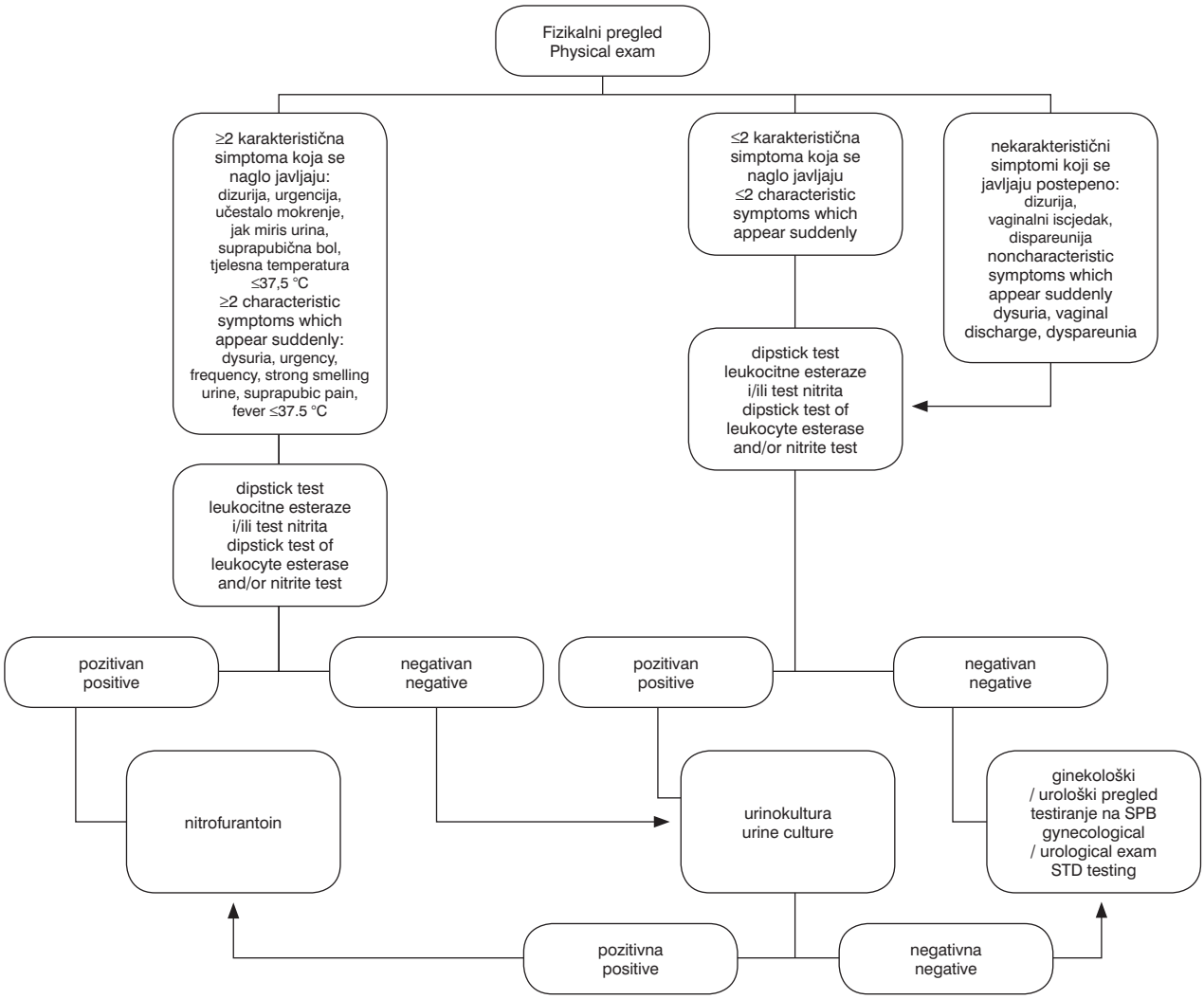
Za analizu se uzima prvi jutarnji urin ili uzorak urina nakon četiri sata nemokrenja. Prije uzimanja uzorka, genitalije treba oprati sterilnom fiziološkom otopinom (dezinficijensi se ne smiju rabiti).

- Urin treba obraditi unutar dva sata od uzimanja

Lažno pozitivne kulture urina mogu se dobiti ako se urin ne obradi odmah nakon uzimanja te se u njemu mali broj kontaminirajućih bakterija naknadno razmnoži do značajnih koncentracija. Stoga urin treba odmah nasaditi na hranjive podloge, a ako to nije moguće, uzorak urina može stajati na $+4^0$C do 24 sata.

- Dijagnoza IMS temelji se ponajprije na simptomima i znakovima

Dijagnoza IMS postavlja se ponajprije na temelju kliničke slike, a mikrobiološki nalaz pri tome nije toliko bitan za postavljanje dijagnoze koliko za identifikaciju uzročnika i njegove osjetljivosti na antibiotike ako klinički znakovi upućuju



Slika 1. *Dijagnoza i liječenje nekompliciranih IMS u žena koje nisu trudne*
Figure 1. *Diagnosis and treatment of uncomplicated UTI in nonpregnant women*

na infekciju. Glavna vrijednost urinokulture je identifikacija bakterija i njihove osjetljivosti na antibiotike.[6]

Simptomi učestalog i bolnog mokrenja ne moraju nužno biti povezani s infekcijom mokraćnog mjehura, već mogu biti odraz uretritisa ili vaginitisa uz istodobnu kontaminaciju urina bakterijama.

Rutinska urinokultura nakon provedene terapije se ne preporučuje u asimptomatskih bolesnika, osim u trudnica.[37]

- Asimptomatska bakteriurija najčešće ne zahtijeva antibiotsko liječenje

Bakteriurija je česta u starijih osoba i osoba s dugotrajnim urinarnim kateterom.[5, 6]

Asimptomatsku bakteriuriju treba liječiti antibioticima samo ondje gdje postoji uvjerljiv dokaz da eradikacija bakteriurije rezultira značajnim zdravstvenim dobitkom uz prihvatljiv rizik. U starijih osoba asimptomatska bakteriurija je česta i postoje valjani dokazi da je liječenje više štetno nego korisno. Nasuprot tomu, liječenje bakteriurije u trudnica donosi više dobra nego štete.

Asimptomatskom bakteriurijom ne smije se proglašavati nalaz bilo kojeg broja bakterija u samo jednom uzorku urina u žena (kriteriji za dijagnozu i terapiju asimptomatske bakteriurije opisani su na tablici 3.1.).

Leukociturija koja prati asimptomatsku bakteriuriju nije indikacija za antimikrobno liječenje.[4,15]

Zaključci iz literature

Snaga dokaza	Tvrdnja (literaturni navod/snaga dokaza)
IV	Urinokulturu nije potrebno raditi u mlađih žena sa sporadičnim nekompliciranim cistitisom budući da je uzročnik infekcije lako predvidiv.[2,3,5,6,19]
IV	Nitrofurantoin je lijek izbora za liječenje akutnih nekompliciranih infekcija donjeg dijela mokraćnog sustava (cistitis) žena u premenopauzi, koje nisu trudne, budući da je *E. coli* još uvijek visoko osjetljiva na ovaj antibiotik.[2,3,13]
II	Nitrofurantoin treba primjenjivati 7 dana budući da ne postoje valjani dokazi da je kraća terapija jednako učinkovita.[4,42]
IV	Radna grupa za izradu smjernica IMS odabrala je koamoksiklav kao lijek izbora za liječenje akutnoga nekompliciranog pijelonefritisa zbog niske rezistencije *E. coli* (4% rezistentni i 4% intermedijarno osjetljivi sojevi u Hrvatskoj u 2005. g.),[13] relativno uskog spektra djelovanja i netoksičnosti.
IV	Empirijsku terapiju treba uskladiti s antibiogramom čim su nalazi urinokulture dostupni.[2,3,22,58]

Snaga dokaza	Tvrdnja (literaturni navod/snaga dokaza)
IV	Ovisno o težini bolesti, terapiju treba započeti parenteralno te u nekim slučajevima koamoksiklav treba kombinirati s gentamicinom za sinergijski učinak i širi spektar djelovanja.[62,66,68]
I	U muškaraca terapija ciprofloksacinom ili kotrimoksazolom treba trajati najmanje 2 tjedna, a u slučaju izraženih simptoma prostatitisa 4 tjedna.[69,70]
IV	Antibiotikom treba liječiti samo simptomatske epizode komplicirane IMS.[5,71]
II	U bolesnika s trajnim kateterom urinokultura se ne preporučuje kao rutinski test, budući da su bakteriurija i leukociturija vrlo često prisutne.[6,75]
I	U bolesnika s trajnim kateterom ne preporučuje se antibiotska profilaksa.[77,78,79]
II	Povišena tjelesna temperatura je nespecifičan znak IMS, međutim, u odsutnosti drugih mogućih uzroka te u kombinaciji sa suprapubičnom ili lumbalnom boli i općom težinom kliničke slike i pogoršanjem mentalnog statusa, može biti povod antimikrobnom liječenju.[6,81,82]
I	Beta-laktamski antibiotici (7 dana za cistitis, 14 dana za pijelonefritis) učinkoviti su u liječenju IMS i sigurni za primjenu u trudnica.[85,86]
I	Asimptomatsku bakteriuriju ne treba liječiti antibioticima, osim u odabranih bolesnika (vidi tablicu 4.1).[74,75]
I	Jedine visokorizične osobe za razvoj simptomatske infekcije s teškim ishodom su trudnice i bolesnici koji se podvrgavaju invazivnom urološkom zahvatu.[29,71,90]
I	U trudnica probir na asimptomatsku bakteriuriju ($\geq 10^5$ bakterija/mL u dvije uzastopne kulture srednjeg mlaza urina, u razmaku ≥24 sata) treba učiniti u prvom trimestru trudnoće te u slučaju ranije poznate IMS ili asimptomatske bakteriurije, prilikom svakog posjeta liječniku do poroda.[71,83,84]
I	Asimptomatska bakteriurija u starijih osoba vrlo je česta i ne treba se liječiti.[5,76,78]
II	U nekih žena akutne egzacerbacije IMS su tako učestale da narušavaju normalan svakodnevni život, pa se u takvim slučajevima može uvesti profilaksa IMS.[100–102]
I	Pripravci brusnice razlikuju se po svojoj jačini, ali postoji dovoljno dobrih dokaza koji podupiru učinkovitost ovih proizvoda u profilaksi rekurentnih IMS.[6,105–107]
I	Radna grupa ne preporučuje rutinsku primjenu estrogena kod svake žene u postmenopauzi s rekurentnom IMS, iako nekim bolesnicama može koristiti.[5,30,108,109]
IV	Primjena intravaginalnih pripravaka laktobacila ima za cilj obnoviti fiziološku floru vagine čime bi se smanjila kolonizacija tog područja drugim bakterijama. Učinkovitost ovih preparata još se ispituje.[110–112]

Zahvale

Zahvaljujemo Vladi Kraljevine Nizozemske koja je poduprla inicijativu pisanja niza nacionalnih preporuka u Republici Hrvatskoj preko projekta MATRA »Praćenje antimikrobne rezistencije u humanoj medicini«. Posebna zahvalnost dr. Jaapu Kootu koji je organizirao nekoliko radionica u Republici Hrvatskoj o pisanju preporuka te članovima Nizozemske radne grupe o uporabi antibiotika (SWAB) i Sveučilištu u Trnavi za pomoć u oblikovanju preporuka.

Posebno zahvaljujemo dr. Suzanne Geerlings na recenziji smjernica, na razmjeni znanja i iskustva u području infekcija mokraćnog sustava te na pomoći pri pisanju ovih smjernica.

Sukob interesa

Članovi Radne grupe nisu otkrili mogući sukob interesa pri izradi Smjernica.

LITERATURA

1. *The AGREE Collaboration.* Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument. URL: http://www.agreecollaboration.org/
2. *Škerk V, Krhen I, Kalenić S i sur.* Smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava. Liječ Vjesn 2004;126:169–81.
3. *Škerk V, Tambić Andrašević A, Andrašević S i sur.* Prijedlog smjernica antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava – 2006. godina. Infektol Glasn 2006;26:47–52.
4. *Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer J, Stamm WE.* Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Clin Infect Dis 1999;29: 745–58.
5. *Naber KG, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE i sur.* Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. Netherlands: European Association of Urology; 2006.
6. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network.* Management of suspected bacterial urinary tract infections in adults: a national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2006.
7. *Geerlings SE, van den Broek PJ, van Haarst P i sur.* Optimalization of the antibiotic policy in the Netherlands: SWAB guidelines for antimicrobial therapy for complicated urinary tract infections (UTIs). Netherlands: The Working Party on Antibiotic Policy (SWAB); 2006.
8. *Tambić T, Tambić-Andrašević A.* Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2000. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2001.
9. *Tambić T, Tambić-Andrašević A.* Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2001. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2002.
10. *Tambić T, Tambić-Andrašević A.* Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2002. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2003.
11. *Tambić T, Tambić-Andrašević A.* Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2003. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2004.
12. *Tambić T, Tambić-Andrašević A.* Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2004. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2005.
13. *Tambić T, Tambić-Andrašević A.* Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2005. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2006.
14. *US Department of Health and Human Services.* Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR). URL: http://www.ahcpr.gov/clinic/epcindex.htm#methodology
15. *Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE.* Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis 1992;15(suppl 1):S216–27.
16. *Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE with modifications by a European Working Party (Norrby SR).* General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Taufkirchen, Germany: The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 1993, str. 294–310.
17. *Prins JM, Büller HR, Kuijper EJ, Tange RA, Speelman P.* Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infections. Lancet 1993; 341:335–9.
18. *Prins JM, Weverling GJ, De Blok K, Van Ketel R, Speelman P.* Validation and nephrotoxicity of a simplified once-daily aminoglycoside dosing schedule and guidelines for monitoring therapy. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:2494–9.
19. *Vrhovac B, ur.* Farmakoterapijski priručnik. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
20. *Bencarić L.* Registar lijekova u Hrvatskoj. Zagreb: Udruga poslodavaca u zdravstvu; 2007.
21. *Auckenthaler R.* Modern concept of antibiotic therapy of urinary tract infections. Adv Exp Med Biol 2000;485:279–87.
22. *Hamilton-Miller J.* Cefixime for switch therapy. Chemotherapy 1998; 44(Suppl 1):24–7.
23. *Orenstein R, Wong ES.* Urinary tract infections in adults. Am Fam Physician 1999;59:1225–34.
24. *Cunha BA.* Intravenous to oral antibiotic switch therapy. Drugs Today 2001;37:311–9.
25. *Sevinc F, Prins JM, Koopmans RP, Langendijk PN, Dankert J, Speelman P.* Early change from intravenous to oral antibiotics: switch therapy. Ned Tijdschr Geneeskd 1999;143:2364–9.
26. *Johnson JR, Stamm WE.* Urinary tract infections in women: diagnosis and treatment. Ann Intern Med 1989;111:906–17.
27. *Zhao C, Li J, Hou J, Guo M, Zhang Y, Chen Y.* A randomized controlled clinical trial on etimicin, a new aminoglycoside antibiotic versus netilmicin in the treatment of bacterial infections. Chin Med J (Engl) 2000;113:1026–30.
28. *Ramakrishnan K, Scheid DC.* Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. Am Fam Physician 2005;71:933–42.

29. *Penn RG, Preheim LC, Sanders CC, Giger DK.* Comparison of moxalactam and gentamicin in the treatment of complicated urinary tract infections. Antimicrob Agents Chemother 1983;24:494–9.
30. *Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R.* Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:650–5.
31. *Freeman CD, Nicolau DP, Belliveau PP, Nightingale CH.* Once-daily dosing of aminoglycosides: review and recommendations for clinical practice. J Antimicrob Chemother 1997;39:677–86.
32. *Stamm WE.* Scientific and clinical challenges in the management of urinary tract infections. Am J Med 2002;113(suppl 1A):1S–4S.
33. *Hummers-Pradier E, Kochen MM.* Urinary tract infections in adult general practice patients. Br J Gen Pract 2002;52:752–61.
34. *Andrašević S.* Istraživanje uzročnika infekcija mokraćnog sustava i njihove osjetljivosti na antimikrobna sredstva u ambulantno liječenih i hospitaliziranih bolesnika na Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević« (Magistarski rad). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2006, str. 72.
35. *Moore KN, Day RA, Albers M.* Pathogenesis of urinary tract infections: a review. J Clin Nurs 2002;11:568–74.
36. *Sobel JD, Kaye D.* Urinary tract infection. U: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, ur. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles & Practice of Infectious Diseases. New York: Elsevier/Churchill Livingstone; 2005: 875–905.
37. *Colgan R, Nicolle LE, McGlone A, Hooton TM.* Asymptomatic bacteriuria in adults. Am Fam Phys 2006;74:985–90.
38. *Hurlbut TA, Littenberg B.* The diagnostic accuracy of rapid dipstick test to predict urinary tract infection. Am J Clin Pathol 1991;96:582–8.
39. *Thysell H.* Evaluation of chemical and microscopical methods for mass detection of bacteriuria. Acta Med Scand 1969;185:393–400.
40. *European Confederation of Laboratory Medicine.* European urinalysis guidelines. Scand J Clin Lab Invest 2000;231:1–86.
41. *Komaroff AL, Pass TM, McCue JD, Cohen AB, Hendricks TM, Friedland G.* Management strategies for urinary and vaginal infections. Arch Intern Med 1978;138:1069–73.
42. *Penn RG, Griffin JP.* Adverse reactions to nitrofurantoin in the United Kingdom, Sweden and Holland. Br Med J 1982;284:1440–2.
43. *Dam-Larsen S, Kromann-Andersen H.* Hepatic toxicity of nitrofurantoin. Cases reported to the Center for Monitoring Adverse Drug Reactions 1968–1998. Ugeskr Laeger 1999;161:6650–2.
44. *Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE.* Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. Arch Intern Med 2007;167:2207–12.
45. *Ernst EJ, Ernst ME, Hoehns JD, Bergus GR.* Women's quality of life is decreased by acute cystitis and antibiotic adverse effects associated with treatment. Health Qual Life Outcomes 2005;3:45.
46. *Goettsch WG, Janknegt R, Herings RM.* Increased treatment failure after 3-daysž courses of nitrofurantoin and trimetoprim for urinary tract infections in women: a population-based retrospective cohort study using the PHARMO database. Br J Clin Pharmacol 2004;58:184–9.
47. *Karlowicz KA.* Pharmacologic therapy for acute cystitis in adults: a review of treatment options. Urol Nurs 1997;17:106–14.
48. *Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapleton AE, Roberts PL, Stamm WE.* Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. JAMA 2005;293: 949–55.
49. *Nicolle LE.* Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections. J Antimicrob Chemother 2000;46(Suppl 1):35–9.
50. *Vicković N.* Optimalizacija liječenja akutnog cistitisa antimikrobnim lijekovima (Magistarski rad). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2006, str. 65.
51. *Katchman EA, Milo G, Paul M, Cristiaens T, Baerheim A, Leibovici L.* Three-day vs longer duration of antibiotic treatment for cystitis in women: systematic review and meta-analysis. Am J Med 2005;118: 1196–207.
52. *Nicolle L, Anderson PA, Conly J i sur.* Uncomplicated urinary tract infection in women. Current practice and the effect of antibiotic resistance on empiric treatment. Can Fam Phys 2006;52:612–8.
53. *Thomson KS, Sanders WE, Sanders CC.* USA resistance patterns among UTI pathogens. J Antimicrob Chemother 1994;33:9–15.
54. *Gupta K.* Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. Infect Dis Clin North Am 2003;17:243–59.
55. *Roberts FJ.* Quantitative urine culture in patients with urinary tract infection and bacteremia. Am J Clin Pathol 1986;85:616–8.
56. *Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ, ur.* Antibiotic and Chemotherapy: Anti-inefective agents and their use in therapy. New York: Churchill Livingstone; 2003, str. 273–5.
57. RXList: The Internet Drug Index. Augmentin. Clinical Pharmacology. Clinical studies. URL: http://www.rxlist.com/cgi/generic/amoxclav_cp.htm
58. *Carson C, Naber KG.* Role of fluoroquinolones in the treatment of serious bacterial urinary tract infections. Drugs 2004;64:1359–73.
59. *Naber KG, Koch EM.* Cefuroxime axetil versus ofloxacin for short-term therapy of acute uncomplicated lower urinary tract infections in women. Infection 1993;21:34–9.
60. *Stein GE, Christensen S, Mummaw N.* Treatment of acute uncomplicated urinary tract infection with ceftibuten. Infection 1991;19:124–6.
61. *Hooton TM.* The current management strategies for community-acquired urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am 2003;17:303–32.
62. *Duff P.* The aminoglycosides. Obstet Gynecol Clin North Am 1992; 19:511–7.
63. *Wagenlehner FM, Naber KG.* Uncomplicated urinary tract infections in women. Curr Opin Urol 2001;11:49–53.
64. *Talan DA, Stamm WE, Hooton TM i sur.* Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. JAMA 2000; 283:1583–90.
65. *Elkharrat DM, Veyssier P, Botto H i sur.* A 7-day ciprofloxacin (Cip) regimen for community-acquired acute uncomplicated pyelonephritis (AUP) in adults: a prospective multicenter study in the emergency department (ED). Abstr Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother 2003;43:L262.
66. *Barnes AI, Herrero IL, Albesa I.* New aspect of the synergistic antibacterial action of ampicilin and gentamicin. Int J Antimicrob Agents 2005;26:146–51.
67. *Grzybowska W, Wojcik A, Tyski S.* Interaction of neomycin with other antibiotics on selected bacterial strains. Med Dosw Mikrobiol 2004; 56:187–98.
68. *Ulleryd P.* Febrile urinary tract infection in men. Int J Antimicrob Agents 2003;22(Suppl 2):89–93.
69. *Naber KG, Sorgel F.* Antibiotic therapy – rationale and evidence for optimal drug concentrations in prostatic and seminal fluid and in prostatic tissue. Andrologia 2003;35:331–5.
70. *Wagenlehner FM, Naber KG.* Current challenges in the treatment of complicated urinary tract infections and prostatitis. Clin Microbiol Infect 2006;12(Suppl 3):67–80.
71. *Leigh DA.* Prostatitis – an increasing clinical problem for diagnosis and management. J Antimicrob Chemother 1993;32(Suppl A):1–9.
72. *Stevermer JJ, Easley SK.* Treatment of prostatitis. Am Fam Phys 2000; 61:3015–22.
73. *Ulleryd P, Sandberg T.* Ciprofloxacin for two or four weeks in the treatment of febrile urinary tract infection in men: a randomized trial with a one year follow-up. Scand J Infect Dis 2003;35:34–9.
74. *Naber KG, Busch W, Focht J.* Ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a prospective, non-comparative multicentre clinical trial with long-term follow-up. The German Prostatitis Study Group. Int J Antimicrob Agents 2000;14:143–9.
75. *Nicolle LE, Bradley S, Colgan R i sur.* Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis 2005;40:643–54.
76. *Warren JW, Damron D, Tenney JH, Hoopes JM, Deforge B, Muncie HL.* Fever, bacteremia, and death as complications of bacteriuria in women with long-term urethral catheters. J Infect Dis 1987;155:1151–8.
77. *Steward DK, Wood GL, Cohen RL, Smith JW, Mackowiak PA.* Failure of the urinalysis and quantitative urine culture in diagnosing symptomatic urinary tract infections in patients with long-term urinary catheters. Am J Infect Control 1985;13:154–60.
78. *Vickrey BG, Shekelle P, Morton S, Clark K, Pathak M, Kamberg C.* Prevention and management of urinary tract infections in paralyzed persons. Evid Rep Technol Assess 1999;6:1–3.
79. *Tambyah PA, Maki DG.* The relationship between pyuria and infection in patients with indwelling urinary catheters: a prospective study of 761 patients. Arch Intern Med 2000;160:673–7.
80. *Nicolle LE, Mayhew WJ, Bryan L.* Prospective randomized comparison of therapy and no therapy for asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly women. Am J Med 1987;83:27–33.
81. *Warren JW, Anthony WC, Hoopes JM, Muncie HL.* Cephalexin for susceptible bacteriuria in afebrile, long-term catheterized patients. JAMA 1982;248:454–8.
82. *Nicolle LE.* Urinary tract infections in long-term-care facilities. Infect Control Hosp Epidemiol 2001;22:167–75.
83. *Taiwo SS, Aderounmu AOA.* Catheter associated urinary tract infection: aetiologic agents and antimicrobial susceptibility pattern in Ladoke Akintola University Teaching Hospital, Osogbo, Nigeria. Afr J Biomed Res 2006;9:141–8.
84. *Gammack J.* Use and management of chronic urinary catheters in long-term care: much controversy, little consensus. J Am Med Dir Assoc 2003;4(2 suppl):S52–9.
85. *Berman P, Hogan DB, Fox RA.* The atypical presentation of infection in old age. Age Ageing 1987;16:201–7.
86. *Tambyah PA, Maki DG.* Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: a prospective study of 1,497 catheterized patients. Arch Intern Med 2000;160:678–82.
87. *Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M.* Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. Obstet Gyn 1989;73:576–82.
88. *Quiroga-Feuchter G, Robles-Torres RE, Ruelas-Morán A, Gómez-Alcalá AV.* Asymptomatic bacteriuria among pregnant women. An underestimated threat. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2007;45:169–72.

89. *Krcmery S, Hromec J, Demesova D.* Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. Int J Antimicrob Agents 2001;17:279–82.
90. *Millar LK, Wing DA, Paul RH, Grimes DA.* Outpatient treatment of pyelonephritis in pregnancy: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 1995;86:560–4.
91. *Kämmerer W, Mutschler E.* Drugs in pregnancy – an overview. U: Freise K, Melchert F, ur. Arzneimitteltherapie in der Frauenheilkunde. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2002.
92. *Boothby LA, Doering PL.* FDA labeling system for drugs in pregnancy. Ann Pharmacother 2001;35:1485–9.
93. *Raz R.* Asymptomatic bacteriuria. Clinical significance and management. Int J Antimicrob Agents 2003;22(suppl 2):45–7.
94. *Smaill F, Vazquez J.* Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2007;(2):CD000490
95. *Rutala WA, Kennedy VA, Loflin HB, Sarubbi FA.* Serratia marcescens nosocomial infections of the urinary tract associated with urine measuring containers and urinometers. Am J Med 1981;70:659–63.
96. *Maki DG, Hennekens CG, Phillips CW, Shaw WV, Bennett JV.* Nosocomial urinary tract infection with Serratia marcescens: an epidemiologic study. J Infect Dis 1973;128:579–87.
97. *Schaberg DR, Weinstein RA, Stamm WE.* Epidemics of nosocomial urinary tract infection caused by multiply resistant gram-negative bacilli: epidemiology and control. J Infect Dis 1976;133:363–6.
98. *Harding GK, Nicolle LE, Ronald AR i sur.* How long should catheter-acquired urinary tract infection in women be treated? A randomized controlled study. Ann Intern Med 1991;114:713–9.
99. *David TS, Vrahas MS.* Perioperative lower urinary tract infections and deep sepsis in patients undergoing total joint arthroplasty. J Am Acad Orthop Surg 2000;8:66–74.
100. *MacKenzie RC.* Perioperative Medical Care of Rheumatic Disease Patients Having Orthopaedic Surgery. URL: http://hss.edu/conditions_13578.asp
101. *Levi N.* Urinary tract infection and cervical hip fracture. Int J Risk Safety Med 1998;11:41–4.
102. *Hooten TM.* Epidemiology. U: Stanton SL, Dwyer PL, ur. Urinary tract infection in the female. London: Dunitz M; 2000, str. 1–18.
103. *Hooton TM.* Recurrent urinary tract infection in women. Int J Antimicrob Agents 2001;17:259–68.
104. *Harding GK, Ronald AR, Nicolle LE, Thomson MJ, Gray GJ.* Long-term antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection in women. Rev Infect Dis 1982;4:438–43.
105. *Nicolle LE, Harding GK, Thomson M, Kennedy J, Urias B, Ronald AR.* Efficacy of five years of continuous, low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for urinary tract infection. J Infect Dis 1988;157:1239–42.
106. *Schönwald S, Škerk V, Puntarić A i sur.* Djelotvornost i podnošljivost profilaktičke primjene nitrofurantoina u žena s rekurentnim nekompliciranim infekcijama donjeg mokraćnog sustava. Infektol Glasn 2002;22:97–100.
107. *Vosti KL.* Recurrent urinary tract infections. Prevention by prophylactic antibiotics after sexual intercourse. JAMA 1975;231:934–40.
108. *Stapleton A, Stamm WE.* Prevention of urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am 1997;11:719–33.
109. *Jepson RG, Craig JC.* A systematic review of the evidence for cranberries and blueberries in UTI prevention. Mol Nutr Food Res 2007; 51:738–45.
110. *Stothers L.* A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. Can J Urol 2002;9:1558–62.
111. *Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M.* Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. Brit Med J 2001;322:1571.
112. *Raz R, Stamm WE.* A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. N Engl J Med 1993;329:753–6.
113. *Crandall C.* Vaginal estrogen preparations: a review of safety and efficacy for vaginal atrophy. J Womens Health (Larchmt) 2002;11:857–77.
114. *Reid G, Bruce AW, McGroarty JA, Cheng KJ, Costerton JW.* Is there a role for lactobacilli in prevention of urogenital and intestinal infections? Clin Microbiol Rev 1990;3:335–44.
115. *Reid G.* Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. Am J Clin Nutr 2001;73(2 Suppl):437S–443S.
116. *Škerk V, Tambić-Andrašević A, Ferinčević R i sur.* Ispitivanje djelotvornosti i podnošljivosti vaginalne primjene probiotika Lactobacillus acidophilus u žena sa simptomima kolpitisa. Infektol Glasn 2007; 27:81–5.
117. *Kass EH.* Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract with observations on the use of methionine as a urinary antiseptic. Arch Intern Med 1957;100:709–14.
118. *Kučišec-Tepeš N, Bejuk D, ur.* EU: Europske upute za analizu urina. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor; 2000.

* * *

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 2009. 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, Povjerenstvo za odličja i priznanja najkasnije do 31. listopada 2009. godine, s ispunjenim upitnikom za predlaganje odličja. Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi neće se uzeti u razmatranje.

Odličja i priznanja bit će prihvaćena i objavljena na 118. redovitoj godišnjoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora 26. veljače 2010. godine.

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

UTJECAJ FIBRINOLITIČKE I HEPARINSKE TERAPIJE U AKUTNOM INFARKTU MIOKARDA NA GASTROINTESTINALNO KRVARENJE KOD ASIMPTOMATSKIH ULKUSNIH BOLESNIKA

THE INFLUENCE OF FIBRINOLYTIC AND HEPARIN THERAPY IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION UPON GASTROINTESTINAL BLEEDING IN PATIENTS WITH ASYMPTOMATIC ULCEROUS DISEASE

DAVOR HORVAT, IGOR FRANCETIĆ*

Deskriptori: Infarkt miokarda – farmakoterapija; Gastrointestinalno krvarenje – kemijski izazvano; Fibrinolitici – terapijska uporaba, neželjeni učinci; Heparin – terapijska uporaba, neželjeni učinci; Ulkusna bolest – komplikacije

Sažetak. *Svrha rada:* utvrditi učestalost hematemeze i melene (H/M) kod asimptomatskih ulkusnih bolesnika kao komplikacije fibrinolitičke i heparinske terapije u akutnom infarktu miokarda sa ST-elevacijom (STEMI). *Metode:* bolesnici sa STEMI-em su prema terapiji heparinom ili streptokinazom bili podijeljeni u dvije skupine, a svaka je skupina imala ispitivanu podskupinu s asimptomatskim ulkusnim bolesnicima i kontrolnu podskupinu s bolesnicima bez ulkusne bolesti. *Rezultati:* kod heparinske terapije nije bilo značajnijeg povećanja H/M u bolesnika s ulkusnom bolesti i bez nje (3,4 vs 2,8%, n.s.), a isto tako ni kod fibrinolitičke terapije (5,9 vs 6,8%, n.s.). Fibrinolitička terapija uzrokuje više H/M u odnosu na heparinsku terapiju kod ulkusnih bolesnika (5,9 vs 3,4%; χ^2=6,389; p=0,011), ali i bolesnika bez ulkusne bolesti (6,8 vs 2,8%; χ^2=6,16; p=0,013). Kod bolesnika s H/M bilo je nesignifikantno više žena (42,4% vs 57,6%, n.s.). *Zaključak:* asimptomatski ulkusni bolesnici mogu dobivati fibrinolitičku i heparinsku terapiju u liječenju STEMI-a bez značajnijeg rizika od pojave H/M u odnosu na bolesnike bez ulkusne bolesti.

Descriptors: Myocardial infarction – drug therapy; Gastrointestinal hemorrhage – chemically induced; Fibrinolytic agents – therapeutic use, adverse effects; Heparin – therapeutic use, adverse effects; Peptic ulcer – complications

Summary. *Aim.* To determine in patients with asymptomatic ulcerous disease frequency of hemathemesis and melena (H/M) as complications of fibrinolytic and heparin therapy in acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI). *Methods.* According to heparin and streptokinase therapy, STEMI patients were divided into two groups. Each group consisted of case study subgroup with patients who had asymptomatic ulcerous disease and a control study subgroup with patients who did not have ulcerous disease. *Results.* In heparin therapy there was no significant increase of H/M in patients with and without ulcerous disease (3.4% vs 2.8%, n.s.) as well as in fibrinolytic therapy (5.9% vs 6.8%, n.s.). Fibrinolytic therapy causes more H/M in relation to heparin therapy in patients with ulcerous disease (5.9 vs 3.4%; χ^2=6.389; p=0.011) as well as in patients without ulcerous disease (6.8 vs 2.8%; χ^2=616; p=0.013). In patients with H/M there were insignificantly more women than men (42.4% vs 57.6%, n.s.). *Conclusion.* Patients with asymptomatic ulcerous disease can be exposed to fibrinolytic and heparin therapy when treating STEMI without a significant risk to H/M occurrence in relation to patients without ulcerous disease.

Liječ Vjesn 2009;131:119–121

Glavni terapijski cilj u liječenju akutnog infarkta miokarda sa ST-elevacijom (STEMI) jest prevencija ireverzibilnog oštećenja miokarda. U svrhu toga se uz hitnu perkutanu koronarnu intervenciju (PCI) s ugradnjom mehaničke potpornice ili bez nje rabe i lijekovi poput acetilsalicilne kiseline (ASK) i heparina, a fibrinolitici, koji su nekada bili prvi izbor, danas su samo alternativa PCI zahvatu.[1] Najopasnije komplikacije fibrinolitičke terapije su intracerebralno, gastrointestinalno i retroperitonealno krvarenje.[2] U slučaju prevencije gastrointestinalnog krvarenja kod ulkusnih bolesnika važnu ulogu imaju inhibitori protonske pumpe (IPP) ili blokatori histaminskih 2 receptora.[3,4] Ta profilaktička terapija djeluje na smanjenje želučanog acideiteta čime se reducira mogući nastanak gastrointestinalnog krvarenja.[5]

Svrha ovoga istraživanja je bila istražiti učestalost hematemeze i melene (H/M) kao komplikacije fibrinolitičke i heparinske terapije kod bolesnika sa STEMI-em i asimptomatskom ulkusnom bolesti (UB) te utvrditi činjenicu da se tom terapijom praktički ne povećava učestalost H/M u tih bolesnika.

Metode

Ispitivanje je provedeno od 1998. do 2007. godine u koronarnoj jedinici Opće bolnice u Karlovcu. Ukupno je u ovo opservacijsko istraživanje s prigodnim uzorkovanjem bilo uključeno 826 bolesnika, a zbog nezadovoljavanja kriterija je isključeno 378 bolesnika. Ukupno su bila 522 muškarca u dobi od 36 do 82 godine, srednje dobi 64,1 godina (SD=10,802) i 304 žene u dobi od 40 do 83 godine, srednja dob 69,2 godine (SD=8,082).

* **Služba za unutarnje bolesti, Opća bolnica Karlovac** (mr. sc. Davor Horvat, dr. med.), **Zavod za kliničku farmakologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar Zagreb** (prof. dr. sc. Igor Francetić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. D. Horvat, Služba za unutarnje bolesti, OB Karlovac, Andrije Štampara 3, 47000 Karlovac

Primljeno 5. kolovoza 2008., prihvaćeno 17. ožujka 2009.

Svi su bolesnici s obzirom na terapiju heparinom ili streptokinazom bili podijeljeni u 2 skupine, a svaka je skupina imala ispitivanu podskupinu s asimptomatskim ulkusnim bolesnicima i kontrolnu podskupinu s bolesnicima bez ulkusne bolesti.

Uključeni su bili samo bolesnici s novim STEMI-em dijagnosticiranim elektrokardiogramom i kliničkom slikom ili najmanje trostrukim porastom aktivnosti enzima kreatinfosfokinaze ili troponina I od normalnih vrijednosti. Liječenje fibrinolitikom provelo se samo onda ako je bol u prsima trajala manje od 6 h, a liječenje heparinom ako je bol trajala do 3 dana. Svi bolesnici s UB morali su imati potvrđenu dijagnozu ranije učinjenom endoskopskom pretragom i tipičnu ulkusnu bol unatrag 2 godine, a zadnja 3 mjeseca morali su biti bez simptoma. Pojavu hematemeze ili melene ili oboje zajedno smo pratili od početka bolničkog liječenja pa do desetog dana hospitalizacije. Kriteriji su bili makroskopska vidljivost H/M, a same promjene je utvrđivao liječnik odmah nakon dojave medicinske sestre ili na izjavu bolesnika o promjeni boje iskašljaja ili stolice.

Bolesnici su prvog dana boravka liječeni ASK-om u dozi od 300 mg te kasnije u dozi od 100 mg na dan. Od fibrinolitika je korištena streptokinaza ukupne doze 1,500.000 internacionalnih jedinica (ij), primijenjena u infuziji tijekom 60 min. Od heparina je primijenjen isključivo niskomolekularni heparin. U ovisnosti o dostupnosti primjenjivani su nadroparin, enoksaparin i dalteparin u dozi od 100 ij/kg tijekom prvih 48–72 h hospitalizacije. Bolesnici s UB su profilaktički dobivali parenteralnu antisekretornu terapiju do 48–72 h, a korišteni su IPP (pantoprazol u jednokratnoj dozi od 40 mg iv.) ili inhibitor histaminskih 2 receptora (ranitidin u 3 doze po 50 mg iv.).

U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici koji su prehospitalno uzimali veće količine alkoholnih pića, kortikosteroide, peroralne antikoagulanse i nesteroidne antiinflamatorne lijekove, a ni oni sa značajnom trombocitopenijom (trombociti ispod 100×10^9/l) i koagulopatijom (produženo protrombinsko vrijeme ispod 0,70 i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme iznad 40 s).

U osnovnoj analizi kvantitativnih podataka korištena je deskriptivna statistika. Određene su aritmetička sredina i medijan kao srednja vrijednost i standardna devijacija. Usporedba kvalitativnih podataka provedena je hi-kvadrat testom, dok je u slučaju malih frekvencija pojedinih pojava primijenjen Fisherov egzaktni test. U obradi neovisnih kvantitativnih podataka korišten je i Mann-Whitneyev test.

Rezultati

Fibrinolitičku terapiju je dobilo ukupno 239 bolesnika. Od toga je bilo 205 bolesnika bez UB kod kojih je 14 bolesnika ili 6,8% imalo H/M. Nasuprot tomu su kod 34 bolesnika s UB samo 2 bolesnika imala H/M ili 5,9% (6,8 vs 5,9%, n.s.) (tablica 1).

Tablica 1. *Učestalost H/M u fibrinolitičkoj terapiji*
Table 1. *Frequency of H/M according to fibrinolytic therapy*

Bolesnici/Patients (n=239)	Bez H/M Without H/M (%)	S H/M With H/M (%)
Bez UB / Without UD (n=205)	191 (93,2)	14 (6,8)
S UB / With UD (n=34)	32 (94,1)	2 (5,9)

H/M = hematemeza/melena / hemathemesis/melena
UB/UD = ulkusna bolest / ulcerous disease

Tablica 2. *Učestalost H/M u heparinskoj terapiji*
Table 2. *Frequency of H/M according to heparin therapy*

Bolesnici/Patients (n=587)	Bez H/M Without H/M (%)	S H/M With H/M (%)
Bez UB / Without UD (n=499)	485 (97,2)	14 (2,8)
S UB / With UD (n=88)	85 (96,6)	3 (3,4)

H/M = hematemeza/melena / hemathemesis/melena
UB/UD = ulkusna bolest / ulcerous disease

Tablica 3. *Usporedba bolesnika s H/M prema spolu*
Table 3. *Comparison of the patients with H/M according to sex*

Bolesnici/Patients (n=826)	Muškarci/Men (%)	Žene/Women (%)	p
Bez H/M / Without H/M (n=793)	508 (64,1)	285 (35,9)	<0,001
S H/M / With H/M (n=33)	14 (42,4)	19 (57,6)	n.s.

H/M=hematemeza/melena / H/M=hemathemesis/melena

Ukupno je 587 bolesnika dobilo heparinsku terapiju. Bez UB bilo je 499 bolesnika od kojih je 14 bolesnika ili 2,8% imalo H/M, a 88 bolesnika je bilo s UB od kojih su 3 bolesnika imala H/M ili 3,4% (2,8 vs 3,4%, n.s.) (tablica 2).

Usporedbom podataka dobiva se značajno više H/M kod bolesnika liječenih fibrinolitikom nego heparinom kod bolesnika s UB (5,9 vs 3,4%; χ^2=6,389; df=1; p=0,011), ali i kod bolesnika bez UB (6,8 vs 2,8%; χ^2=6,16; df=1; p=0,013) (tablice 1. i 2)

Kod ukupno 793 bolesnika bez H/M bilo je 508 muškaraca i 285 žena (64,1 vs 35,9%, p<0,001), a kod 33 bolesnika s H/M bilo je 14 muškaraca i 19 žena (42,4 vs 57,6%, n.s.) (tablica 3).

Prosječna dob muškaraca s H/M nije bilo značajno veća u odnosu na muškarce bez H/M (64,1 vs 70,2 godine, n.s.). Ni prosječna dob žena s H/M nije bila značajno veća od prosječne dobi žena bez H/M (69,2 vs 74,5 godine, n.s.).

Rasprava

Ovo ispitivanje nije verificiralo veću učestalost H/M u tretmanu fibrinolitikom i heparinom kod asimptomatskih bolesnika s UB u odnosu na bolesnike bez UB, a veći broj H/M u tretmanu fibrinolitikom u odnosu na heparin bio je očekivan sukladno dosadašnjim istraživanjima.[1,2] Nadalje, verificirali smo nešto veću učestalost H/M nakon fibrinolize u odnosu na dosadašnja istraživanja. Npr., prema Meissneru i sur. kod 84 bolesnika tretirana streptokinazom bilo je samo 1 krvarenje iz duodenalnog ulkusa,[6] a prema Erlemeieru i sur. u liječenju fibrinoliticima bilo 6,5% slučajeva ukupnih krvarenja.[7] Razloge za nešto veću učestalost H/M možda možemo djelomično objasniti nedovoljno dugim korištenjem antisekretorne terapije u naših ulkusnih bolesnika ili zbog korištenja ranitidina u nekih bolesnika, a koji je ipak slabije djelotvoran u odnosu na pantoprazol.[3,4] No, s obzirom na to da s druge strane postoje i mišljenja da se IPP-i u ovakvim slučajevima prečesto daju,[8] ipak će za potpunije objašnjenje trebati provesti dodatna istraživanja.

U tretmanu heparinom kod bolesnika s UB nismo verificirali značajno više H/M negoli kod bolesnika bez UB. Ti su podaci sukladni dosad objavljenim podacima. Npr. i u studiji FRAX.I.S je nadroparinska skupina imala nakon 14

dana 3,5% velikih krvarenja.[9] Prema Ngu i sur. bilo je 2,7% slučajeva gastrointestinalnog krvarenja u tretmanu enoksaparinom.[10]

Nadalje, kod bolesnika bez H/M verificirali smo značajno veći broj muškaraca od žena. No, kod bolesnika s H/M taj je trend bio suprotan. Iako ta razlika zbog veličine uzorka nije bila dovoljno značajna, možemo reći da se H/M ipak nešto češće javlja u ženskog spola. Ti rezultati odgovaraju rezultatima dosadašnjih istraživanja. Npr., prema Smartu i Langmanu je kod UB također bila nešto veća osjetljivost za pojavu H/M kod žena u odnosu na muškarce (21% vs 14%).[11]

Razlika u prosječnoj dobi naših muškaraca i žena s H/M i bez njih nije bila značajna. No, prema Farrellu i Friedmanu u starijih bolesnika opće populacije bila je povećana učestalost H/M u starijoj dobi, a razlog su bili češći komorbiditet i veća upotreba lijekova.[12] Razloge takvim našim rezultatima možemo također tražiti u eventualno manjem uzorku ispitanika ili možda u regionalnim osobitostima uzorka što bi se moglo istražiti u nekim budućim istraživanjima.

Kao slabosti ovoga rada možemo navesti sljedeće činjenice. Prvo, neki ulkusni bolesnici su za prevenciju krvarenja dobivali inhibitore histaminskih 2 receptora koji su slabije djelotvorni u odnosu na inhibitore protonske pumpe.[13,14] Drugo, nije bilo preciznih podataka o prisutnosti infekcije Helicobacterom pylori što je također moglo utjecati na rizik od nastanka H/M.[15] Treće, kod bolesnika s H/M nije bilo sasvim preciznih podataka o postojanju gastričnog ili duodenalnog ulkusa. Naime, prema Slatteryju i sur. postoji veći rizik od H/M kod duodenalnog ulkusa.[16]

Zaključno, učestalost H/M u fibrinolitičkoj i heparinskoj terapiji asimptomatskih ulkusnih bolesnika sa STEMI-em nije veća negoli u istih bolesnika bez ulkusne bolesti.

Kod tih bolesnika nema povećanja učestalosti H/M ni s obzirom na dob i spol. Stoga možemo reći da asimptomatski ulkusni bolesnici mogu dobivati fibrinolitičku i heparinsku terapiju u liječenju STEMI-a bez značajnijeg rizika od pojave H/M.

LITERATURA

1. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. Circulation 2004;110:588–636.
2. *Ribichini F, Wijns W.* Acute myocardial infarction: reperfusion treatment. Heart 2002;88:298–305.
3. *Hudson N, Taha AS, Russell RI i sur.* Famotidine for healing and maintenance in nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastroduodenal ulceration. Gastroenterology 1997;112:1817–22.
4. *Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L.* Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1998;338:727–34.
5. *Metz DC.* Potential uses of intravenous proton pump inhibitors to control gastric acid secretion. Digestion 2000;62:73–81.
6. *Meissner AJ, Misiak A, Huszcza S, Ziemski JM.* Analiza powikłań ogólnych i krwotocznych po leczeniu ostrej, proksymalnej zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych antykoagulantami, streptokinazą lub trombektomią. Pol Merk Lek 2000;9:767–71.
7. *Erlemeier HH, Zangemeister W, Burmester L, Schofer J, Mathey DG, Bleifeld W.* Bleeding after thrombolysis in acute myocardial infarction. Eur Heart J 1989;10:16–23.
8. *Barada K, Karrowni W, Abdallah M, Shamseddeen W, Sharara AI, Dakik HA.* Upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes: clinical predictors and prophylactic role of proton pump inhibitors. J Clin Gastroenterol 2008;42:368–72.
9. *The Frax. I.S. Study Group.* Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAxiparine in Ischaemic Syndrome). Eur Heart J 1999;20:1553–62.
10. *Ng FH, Wong SY, Lam KF i sur.* Gastrointestinal bleeding in patients receiving a combination of aspirin, clopidogrel, and enoxaparin in acute coronary syndrome. Am J Gastroenterol 2007;102:1–7.
11. *Smart HL, Langman MJ.* Late outcome of bleeding gastric ulcers. Gut 1986;27:926–8.
12. *Farrell JJ, Friedman LS.* Gastrointestinal bleeding in older people. Gastroenterol Clin North Am 2000;29:1–36.
13. *Lanas A, Artal A, Blas JM, Arroyo MT, Lopez-Zaborras J, Sainz R.* Effect of parenteral omeprazole and ranitidine on gastric pH and the outcome of bleeding peptic ulcer. J Clin Gastroenterol 1995;21:103–6.
14. *Villanueva C, Balanzo J, Torras X i sur.* Omeprazole versus ranitidine as adjunct therapy to endoscopic injection in actively bleeding ulcers. Endoscopy 1995;27:308–12.
15. *Rosenstock S, Jorgensen T, Bonnevie O, Andersen L.* Risk factors for peptic ulcer disease. Gut 2003;52:186–93.
16. *Slattery J, Warlow CP, Shorrock CJ, Langman MJ.* Risks of gastrointestinal bleeding during secondary prevention of vascular events with aspirin-analysis of gastrointestinal bleeding during the UK-TIA trial. Gut 1995;37:509–11.

NEURORADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA HOSPITALIZIRANIH BOLESNIKA PSIHIJATRIJSKE BOLNICE VRAPČE

NEURORADIOLOGIC DIAGNOSTICS IN PATIENTS HOSPITALIZED IN VRAPČE PSYCHIATRIC HOSPITAL

KREŠIMIR HRABRIĆ, VLADO JUKIĆ, PETAR BILIĆ, IVAN ĆELIĆ, MIROSLAV HERCEG*

Deskriptori: Mentalni poremećaji – patologija, radiografija; Mozak – patologija, radiografija; Neurološke djagnostičke tehnike; Hospitalizacija

Sažetak. U radu je istražena učestalost indiciranja i potom rezultati CT-a i MR-a mozga u hospitaliziranih bolesnika Psihijatrijske bolnice Vrapče. Željeli smo pridonijeti rješavanju dileme treba li neuroradiološke pretrage provoditi kao dio rutinske dijagnostičke obrade svih psihijatrijskih pacijenata. Retrospektivno, na temelju povijesti bolesti analizirani su bolesnici u prvome devetomjesečnom razdoblju 2006. U tom je razdoblju snimljeno 90 CT-a mozga i 2 MRI-a, relativno najčešće kod bolesnika koji su obrađivani pod dijagnozama endogenih psihoza, psihoorganskog sindroma (demencija), afektivnih poremećaja i epilepsije. Većina CT-a mozga (59%) i oba MR-a mozga bila je uredna. Najčešći promijenjeni nalazi opisivali su moždanu atrofiju u različitim oblicima, nađen je samo jedan tumor mozga. Elektroencefalografski nalazi su bitno češće signifikantno odstupali od normale kod pacijenata s izmijenjenim CT-om mozga nego kada je on bio uredan. Zaključak je da vrlo malen broj pozitivnih nalaza osim atrofije mozga ne opravdava rutinsko snimanje CT-a i MR-a mozga svim hospitaliziranim psihijatrijskim bolesnicima. Indikacija se mora donijeti selektivno na temelju kliničke prosudbe psihijatra u konzultaciji s neurologom. EEG uz ograničenja pri tome može pomoći.

Descriptors: Mental disorders – pathology, radiography; Brain – pathology, radiography; Diagnostic techniques, neurological; Hospitalization

Summary. The authors discuss the frequency of indication for and the results of CT and MRI brain scans in patients hospitalized in Vrapče Psychiatric Hospital. They wanted to contribute to the solving of the dilemma whether neuroradiologic tests should be a part of a routine diagnostic procedure in all psychiatric patients. Retrospectively, on the basis of case histories, the patients were analyzed in the first nine months of 2006. In this period 90 CT brain scans and two MRI brain scans were done, most often in the patients who were treated under the diagnoses of endogeneous psychoses, psychoorganic syndrome (dementia), affective disorders and epilepsy. Most CT findings (59%) and both MRI findings were normal. Abnormal findings were most often described as various forms of brain atrophy. Only one brain tumor was found. Electroencephalographic findings quite more often differed significantly from normal in the patients with abnormal CT findings compared with the patients with normal CT findings. The conclusion is that very small number of positive findings, except the brain atrophy, does not give good reason for routine CT and MRI brain scan in all hospitalized psychiatric patients. Indication must be made selectively on the basis of clinical psychiatric-neurologic evaluation. EEG, with limitations, can be of help in this matter.

Liječ Vjesn 2009;131:122–125

Poznato je da se različite bolesti središnjega živčanog sustava poput tumora, apscesa mozga, cerebrovaskularnih i demijelinizacijskih bolesti mogu inicijalno manifestirati samo psihijatrijskim simptomima.[1,2] Stoga od početaka neuroradiološke dijagnostike postoji dilema da li svim težim psihijatrijskim bolesnicima, poglavito u prvoj obradi, treba snimati kompjutorsku tomografiju (CT) odnosno magnetsku rezonanciju mozga (MR), ili to treba učiniti samo kod onih kod kojih postoje jasni neurološki ispadi. U većini studija najčešća odstupanja od normale kod psihijatrijskih bolesnika u nalazima CT-a i MR-a mozga su atrofične promjene, dok su drugi patološki makrosupstrati vrlo rijetki, što dovodi u pitanje opravdanost tih pretraga.[3–6]

MR mozga uz to što nema izlaganja zračenju nedvojbeno je superioran CT-u u analizi bijele i sive moždane supstancije, diskretnijih patomorfoloških promjena u temoro-limbičkim, hipokampalnim, parahipokampalnim regijama te u dijagnostici infratentorijalnih regija. U Psihijatrijskoj bolnici Vrapče MR mozga je rijetko indiciran zbog objektivnih ograničenja troškovima. Stoga se u našem radu primarno opisuju rezultati dobiveni CT snimanjima mozga, dok je MR mozga s obzirom na vrlo malen broj pretraga (dva slučaja) sporedan, na nivou zapažanja. Isključeni su bolesnici s neurološkim ispadima ili s dubljim poremećajima svijesti koji su zahtijevali brzu neurološku obradu. Ti su pacijenti u kratko vrijeme nakon prijma i pregleda od dežurnog ili odjelnog liječnika premješteni u neurološke ili neurokirurške klinike. Radilo se o ranije nedijagnosticiranim krvarenjima ili drugim akutnim intrakranijalnim ekspanzivnim zbivanjima koja su zahtijevala hitan postupak.

Cilj našeg rada je istražiti učestalost indiciranja CT-a i MR-a mozga kod raznih psihijatrijskih bolesti hospitaliziranih pacijenata u rutinskoj praksi Psihijatrijske bolnice Vrapče, izvan akutnih stanja, te analizirati validnost rezultata tih pretraga i njihovu korelaciju s elektroencefalografskim nalazom.

Bolesnici i metode

Ciljana skupina su bolesnici hospitalizirani u Psihijatrijskoj bolnici Vrapče od 1. siječnja do 30. rujna 2006. godine.

* **Psihijatrijska bolnica »Vrapče«, Zagreb** (mr. sc. Krešimir Hrabrić, dr. med.; prof. dr. sc. Vlado Jukić, dr. med.; Petar Bilić, dr. med.; Ivan Ćelić, dr. med.; mr. sc. Miroslav Herceg, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. K. Hrabrić, Psihijatrijska bolnica Vrapče, Bolnička cesta 32, Zagreb, e-mail:kresimir.hrabric@bolnica-vrapce.hr

Primljeno 26. siječnja 2007., prihvaćeno 13. studenog 2008.

Pregledima povijesti bolesti retrogradno su analizirane psihijatrijske dijagnoze bolesnika koji su za vrijeme boravka u bolnici snimili CT i MR mozga, njihova učestalost prema broju ukupno hospitaliziranih bolesnika te elektroencefalografski nalazi tih pacijenata. Pretrage su indicirali odjelni liječnici psihijatri, u obradi izvan akutnih neuroloških stanja obično nakon konzultacije s neurologom.* Analiziran je eventualni patološki supstrat registriran pretragom u korelaciji s elektroencefalografskim nalazom kod istog bolesnika. Isključeni su pacijenti s jasnim neurološkim ispadima i dokazanim neurološkim bolestima osim epilepsije. Statistička značajnost procjenjivana je hi-kvadrat-testom.

Elektroencefalografski nalazi su snimani standardnom 16-kanalnom tehnikom, s bipolarnim i monopolarnim derivacijama s 10–20 elektroda, trajanja 20 minuta na elektroencefalografskim aparatima Nihon-Kodhen, Wickers-Medelec i Schwartzer. Snimanje je provedeno u nativnim okolnostima s uobičajenim provokacijama fotostimulacijom i hiperventilacijom, u malom broju slučajeva nakon deprivacije spavanja. Svi elektroencefalografski nalazi očitavani su u službi za Kliničku psihofiziologiju PB Vrapče, koja rutinski elektrofiziološki obrađuje bolničke pacijente. Kriteriji očitavanja su ujednačeni, patološkim nalazima smatrani su oni sa žarišnim ili jasnim lokaliziranim izbijanjima, generaliziranim paroksizimalnim izbijanjima sporijih zašiljenih valova i šiljaka te sa specifičnim epileptičkim grafoelementima. Iregularni i blaže difuzno disritmički nalazi smatrani su graničnim, nespecifičnim nalazima i nisu uvršteni u patološki promijenjene elektroencefalograme.

Kompjutorske tomografije mozga snimane su izvan Psihijatrijske bolnice Vrapče, velikom većinom u Domu zdravlja Centar na aparatu Shimatzu.

Rezultati

U navedenom razdoblju je kod 90 (54 muška i 36 ženskih, prosječne dobi 40,6 godina) od ukupno 5631 hospitaliziranog bolesnika snimljen CT, a kod 2 MR mozga, što je oko 1,6% od ukupnog broja hospitalizacija u tom razdoblju. U pravilu se radilo o prvome bolničkom psihijatrijskom liječenju. Najčešća skupina bolesnika kod koje su učinjene neuroradiološke pretrage bili su oboljeli od psihoze iz kruga shizofrenije – 34 od ukupno 90 snimljenih (38%). Ovi bolesnici činili su 23% od ukupnog broja hospitaliziranih (1295 oboljelih od shizofrenije i sličnih poremećaja od ukupno 5631 hospitaliziranog) – hi-kvadrat 10,04, p>0,05. U drugoj skupini po zastupljenosti među CT-ima (21%) bili su bolesnici s organskom deterioracijom do razine demencije (19 od 90). Oni su istodobno činili 14% od broja hospitaliziranih bolesnika u navedenom razdoblju (788 od ukupno 5631 hospitaiziranog) – hi-kvadrat 3,14, p>0,05. Oboljelih od afektivnih poremećaja u kojih su učinjene neuroradiološke pretrage bilo je 17% (15 od 90), dok ih je među ukupno hospitaliziranima bilo 11% (619 od 5631) – hi-kvadrat 1,6, p>0,05. Od svih CT-a mozga značajan broj je snimljen kod pacijenata s dijagnozom epilepsije – 4/90 (4%), a među tada bolnički liječenim pacijentima bilo ih je 56/5631 ili oko 1%, hi-kvadrat 7,11, p>0,05.

Premda je iz gore navedenih rezultata jasno da se najviše neuroradioloških pretraga radilo u bolesnika sa sumnjom na psihoze i organske encefalopatije te u oboljelih od epilepsije, nijedna razlika u odnosu na udio prema broju hospitaliziranih bolesnika nije statistički značajna. CT mozga se značajno rjeđe indicira kod ostalih u koje spadaju pacijenti oboljeli od ovisnosti, poremećaja osobnosti i neuroza, što je i očekivano (tablica 1).

CT mozga bio je u 59% slučajeva uredan (u 53 nalaza od ukupno 90 učinjenih). Uredna su bila i oba MR-a mozga. Među promijenjenim nalazima najčešći patološki supstrat (u 26% slučajeva) bila je atrofija mozga u raznim oblicima (difuzna atrofija, atrofija s lakunarnim promjenama, cerebelarna atrofija) – u 23 od 90 CT nalaza. U tri slučaja (oko 3%

Tablica 1. *Dijagnoze bolesnika kod kojih je indiciran CT mozga i dijagnoze hospitaliziranih bolesnika*
Table 1. *Diagnoses of patients with indicated CT brain scan and diagnoses of hospitalized patients*

	Snimili CT mozga Underwent CT brain scan n=90	Hospitalizirani Hospitalized n=5631		
Sch. i srodne dijagnoze Sch. and related diagnoses	34/90	1295/5631	r=10,04	P>0,05
Organska deterioracija Organ deterioration	19/90	788/5631	r=3,14	P>0,05
Afektivni poremećaji Affective disorder	15/90	619/5631	r=1,6	P>0,05
Epilepsija Epilepsy	4/90	56/5631	r=7,11	P>0,05
Ostalo / Other	18/90	2783/5631	r=30,99	P<0,05

Tablica 2. *Nalazi CT-a mozga n=90*
Table 2. *Findings of CT brain scans n=90*

Uredan nalaz/Normal finding	53/90
Atrofija mozga – difuzna/Brain atrophy – diffuse	12/90
s lakunarnim promjenama/with lacunar lesions	8/90
cerebelarna atrofija/cerebellar atrophy	3/90
Malacične promjene nakon kontuzije mozga/ Malatic lesions after brain contusion	3/90
Hiperdenzna zona (TM mozga)/Hyperdense zone (brain TM)	1/90
Promijenjen nalaz izvan mozga/ Abnormal finding aoutside brain	2/90
Nije dostupan nalaz/Finding unavailable	8/90

Tablica 3. *Elektroencefalografski nalaz kod bolesnika s urednim i promijenjenim CT-om mozga*
Table 3. *Elektroencephalographic findings in patients with normal and abnormal CT brain scans*

	Uredan CT mozga Normal CT brain scan n=53	Promijenjen CT mozga Abnormal CT brain scan n=37		
Uredan EEG Normal EEG	27/53	6/37		
Nespecifično promijenjen EEG Non-specifically abnormal EEG	13/53	14/37		
Patološki EEG Abnormal EEG	1/53	5/37	r=17,66	0,01>P>0,05
EEG nije rađen EEG was not done	12/53	12/37		

* S obzirom na činjenicu da se ove pretrage obavljaju u drugim zdravstvenim ustanovama, a na račun proračuna Psihijatrijske bolnice Vrapče (koji je nedovoljan za adekvatno funkcioniranje Bolnice), inzistira se na strogoj kontroli indiciranja ovih pretraga koje u konačnici uvijek osobno odobrava ravnatelj Bolnice.

ispitanih) nađene su malacične promjene nakon kontuzije mozga. Jedan nalaz od njih 90 (ili oko 1%) upozorio je na hiperdenznu zonu u moždanom deblu – moguć ekspanzivni proces (tablica 2).

Kod bolesnika s urednim CT-om mozga EEG nalazi bili su uredni u 51% slučajeva (u 27 od 53 uredna CT nalaza), u 25% slučajeva EEG je bio nespecifično promijenjen (u 13 od 53), a samo u jednom slučaju (u oko 2% urednih CT nalaza) registriran je jasan patološki EEG nalaz.

U skupini bolesnika s promijenjenim CT-om uredan EEG nađen je u 17% slučajeva (u 6 od ukupno 37 bolesnika s promijenjenim CT-om). Nespecifično promijenjen EEG nađen je u 38% bolesnika s patološkim CT-om (u 14 od 37 slučajeva). Signifikantne patološke promjene EEG-a nađene su u 13% ovih bolesnka (u 5 od njih 37). Statistička razlika učestalosti patoloških EEG nalaza u grupi s urednim i izmijenjenim CT-om mozga je značajna – hi-kvadrat 17,66, $0,01<P<0,05$ (tablica 3).

Rasprava i zaključak

Neuroradiološke pretrage (CT, a poglavito MR mozga) u bolničkih pacijenata Pshijatrijske bolnice Vrapče u promatranome devetomjesečnom razdoblju, a na osnovi iskustva može se reći da je to uobičajena praksa, izvršavane su relativno rijetko, što ne iznenađuje s obzirom na vrlo stroge indikacije za ove pretrage kojima je u osnovi intencija smanjenja troškova. Sam psihotični poremećaj, odnosno sama psihopatologija kao takva, nije u Psihijatrijskoj bolnici Vrapče, ali, koliko nam je poznato, ni u drugim hrvatskim psihijatrijskim ustanovama, indikacija za neuroradiološke pretrage. Iako se danas, s obzirom na neke indicije,[7–9] sve češće postavlja pitanje uvođenja CT mozga, pa i MR mozga, kao rutinskih dijagnostičkih postupaka u bolesnika koji pate od psihotičnih poremećaja, čini se da smo, barem u Hrvatskoj, još daleko od takvih stavova. Za sada, ne samo zbog relativno visokih troškova tih pretraga nego i radi zaštite bolesnika od nepotrebnog zračenja, a u prvom redu zbog potrebe ne samo njegovanja nego i produbljivanja dijagnostike psihičkih poremećaja klasičnim psihijatrijskim metodama (detaljna anamneza i heteroanamneza, pomna analiza cjelokupne psihopatologije koja se eksplorira klasičnim psihijatrijskim intervjuom!), ne treba inzistirati na uvođenju neuroradioloških pretraga kao rutinskih u oboljelih od psihotičnih poremećaja. Treba se zadržati na strogim kliničkim indikacijama koje, uz psihijatra, postavlja i neurolog.

Kao što je iz navedenih rezultata našeg istraživanja vidljivo neuroradiološke pretrage CT i MR mozga (vrlo rijetko) najčešće su bile indicirane kao dio dijagnostičke obrade endogenih psihoza i psihoorganskih poremećaja te u slučaju epileptičkih napadaja. U literaturi su kod tih bolesti, poglavito demencija, već prije nekoliko desetljeća opisane nespecifične atrofične promjene u obliku proširenja moždanih komora i sulkusa kore mozga,[10–13] a to je slučaj i u našem istraživanju. Drugi patološki makrosupstrati su, i prema najnovijim studijama,[14] vrlo rijetki ako nije bilo neuroloških ispada.

U našem uzorku nađen je (samo) jedan potencijalni tumor mozga. Treba naglasiti da se radi o svega oko 1% svih bolesnika u kojih je, na osnovi kliničke slike i pomne druge dijagnostičke obrade (EEG), bila indicirana neuroradiološka obrada. Uzimajući u obzir da je ova stroga indikacija postavljena na skupini od oko 5.000 bolesnika koji su ostvarili 5.631 hospitalizaciju (u Psihijatrijskoj bolnici Vrapče godišnje se ostvari oko 8.000 hospitalizacija) u oko 40% slučajeva radi se o prvim prijmovima, a oko 60% bolesnika je već prije liječeno u »Vrapču« od čega oko 10% u istoj godini,[15] proizlazi da se u (svega) oko 0,02% svih bolesnika može očekivati takav neuroradiološki nalaz nakon kojeg bi slijedio neurokirurški zahvat! Unaprijed odgovarajući na retoričko, ali i konkretno, pitanje da taj broj (oko 0,02% tumora mozga u psihotičnih bolesnika) nije takav da bi bilo opravdano CT mozga uvesti kao rutinsku pretragu, posebno imajući u vidu cijenu pretrage i zračenje bolesnika, naglašavamo da, za sada, ovim neuroradiološkim pretragama treba pristupiti selektivno, ovisno o anamnestičkim podacima koji upućuju na atipično javljanje i tijek bolesti, traumu, pojavu nagle smetenosti odnosno neurološke simptome. U tim slučajevima nema sigurne diferencijalne dijagnoze psihijatrijske bolesti bez CT-a i MR-a mozga. Elektroencefalografski nalaz može uz ograničenja zbog utjecaja psihofarmaka biti orijentir u odlučivanju za daljnju dijagnostiku pri čemu treba uzeti u obzir jasno patološki EEG, dok su granični i nespecifični nalazi od male koristi. Naime, kako pokazuju naši rezultati, kod promijenjenoga neuroradiološkog nalaza bitno je češći i abnormalni elektroencefalogram.

Zaključujući na osnovi konzultirane literature i na osnovi rezultata našeg istraživanja, smatramo da, za sada, nema jednoznačne preporuke o indikacijama za CT i MR mozga kod psihijatrijskih pacijenata. Nastavlja se, naime, stara dilema o širini indikacije za neuroradiološku dijagnostiku u psihijatriji. Najvažnija je klinička prosudba psihijatra uz eventualnu konzilijarnu pomoć neurologa. No, na kraju treba reći da je ipak bolje, postupajući racionalno, snimiti CT mozga s negativnim nalazom nego propustiti otkriti supstrat koji je moguće odgovarajuće liječiti (neurokirurški ukloniti).

Uzevši u obzir sve navedeno, dojam je da bi neuroradiološke pretrage u »hladnoj obradi« u Psihijatrijskoj bolnici Vrapče trebalo ordinirati strogo selektivno, ali ipak nešto češće nego do sada, što se odnosi na CT, a poglavito na MR mozga. Pri tome odsutnost neurološkog ispada nije presudna u psihijatrijskoj prosudbi indikacije za neuroradiološku obradu, već klinički dojam psihijatra u konzultaciji s neurologom.

LITERATURA

1. *Owens DG, Johnson EC, Bydder GM.* Unsuspected organic disease in chronic schizophrenia demonstrate by computed tomography. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1980;43:1065–9.
2. *Evans NJR.* Cranial computerized radiography in clinical psychiatry: 100 consecutive cases. Compr Psychiatr 1982;23:445–50.
3. *Hollister LE, Boutros N.* Clinical Use of CT and MR Scans in Psychiatric Patients. J Psychiatr Neurosci 1992;16:194–8.
4. *Bain BK.* CT Scans of First-Break Psychotic in Good General Health. Psychiatr Serv 1998;49:234–5.
5. *Ananth JA, Gamal R.* Miller M, Wohl M, Vinderwater S. Is the Routine CT Head Scan Justified for Psychiatric Patients? A Prospective Study. J Psychiatr Neurosci 1993;18:69–73.
6. *McKay D, Gorrell L, Cornish A i sur.* Let get physical: an adult of medical practice in first epizode psychosis. Australasian Psychiatr 2006; 14:146–9.
7. *Galasko D, Kwo-On-Yuen PF, Thal L.* Intracranial mass lesions associated with late-onset psychosis and depression. Psychiatr Clin North Am 1988;11:151–66.
8. *Hollister LE, Shah NN.* Structural brain scanninig in psychiatric patients: a further look. J Clin Psychiatr 1996 ;57:241–4.
9. *Gewirtz G, Squires-Wheeler E, Sharif Z, Honer WG.* Results of computed tomography during first admission for psychosis. Br J Psychiatr 1994;164:789–95.
10. *Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD i sur.* The dementia of dementia praecox. Acta Psychiatr Scand 1978;57:305.

11. *Weinberger DR, Torry EF, Neophydes AN, Wyatt RJ.* Lateral cerebral enlargment in chronic schizophrenia. Arch Gen Psychiatr 1979;36: 735–6.
12. *Victor M, Ropper AH.* Principles of Neurology. New York: McGraw-Hill; 2001, str. 1633–4.
13. *Okazaki Y.* Morphological brain imaging studies on major psychoses. Psychiatr Clin Neurosci 1998;52Suppl:215–8.
14. *Agzarian MJ, Chryssidis S, Davies RP, Pozza CH.* Use of routine computed tomography brain scanning of psychiatry patients. Australasian Radiol 2006;50:27–8.
15. *Jukić V.* Izvješće o kretanju broja i strukture bolesnika hospitaliziranih u Psihijatrijskoj bolnici Vrapče u desetogodišnjem (od 1995. do 2005. godine) razdoblju. Neobjavljeno, predavanje održano u Psihijatrijskoj bolnici Vrapče, 26. rujna 2006.

* * *

Vijesti
News

AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE

raspisuje

NATJEČAJ
za dodjelu nagrada

— Nagrada »Ante Šercer«

• autoru iz Hrvatske za najbolji znanstveni rad objavljen u 2008. godini

— Nagrada »Borislav Nakić«

• autoru iz Hrvatske mlađem od 35 godina za najbolji znanstveni rad objavljen u 2008. godini

Kandidate mogu predlagati:

• Kolegiji AMZH
• Glavni odbor AMZH
• Znanstveno-nastavna vijeća zdravstvenih fakulteta
• Hrvatski liječnički zbor i njegova strukovna društva

Prijedlozi trebaju sadržavati:

• životopis kandidata
• publikaciju koja se predlaže za nagradu
• temeljito obrazloženje i prijedlog za jednu od navedenih nagrada

Prijedloge s kompletnom dokumentacijom **u tri primjerka** šaljite na adresu:

Akademija Medicinskih Znanosti Hrvatske
– Odboru za nagrade i priznanja AMZH
Praška 2/III, 10000 Zagreb

Natječajni rok traje od 1. svibnja do 31. kolovoza 2009.

O rezultatima natječaja kandidati će biti obaviješteni u roku od 60 dana nakon isteka natječajnog roka.

Sve obavijesti možete dobiti u Tajnišvu AMZH,
tel. 01/4640 586 ili 4828 662, fax 01/4828 038,
e-mail: amzh@zg.t-com.hr ili office@amzh.hr
www.amzh.hr

Klinička zapažanja
Clinical observations

NEKROTIZIRAJUĆI FASCITIS NATKOLJENICE – PRIKAZ BOLESNIKA I PREGLED LITERATURE

NECROTIZING FASCIITIS OF THE UPPER LEG – CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

KREŠIMIR MARTIĆ, ŽELJKO BUŠIĆ, SREĆKO BUDI, VLATKA ČAVKA, MISLAV ČAVKA*

Deskriptori: Nekrotizirajući fascitis – dijagnostika, kirurgija; Noga – kirurgija

Sažetak. Nekrotizirajući fascitis je rijetka, ali vrlo teška infekcija kože, potkožnog tkiva i fascije, karakterizirana izrazito brzim širenjem upale. Povezana je sa značajnim morbiditetom i mortalitetom. Četrdesetdvogodišnji muškarac primljen je u Kliniku za kirurgiju preko Hitne kirurške službe, zbog nekrotizirajućeg fascitisa desne natkoljenice. Višekratno je učinjen kirurški debridman zahvaćene regije uz intravensku primjenu antibiotika i mjere intenzivnog liječenja. Zbog septičkog šoka s početnim stadijem multiorganskog zatajenja bolesnik je tjedan dana liječen u jedinici intenzivnog liječenja (JIL). Defekt kože, zaostao nakon učinjenih nekrektomija, rekonstruiran je kožnim transplantatom djelomične debljine kože, četvrti dan nakon prijma u bolnicu. Bolesnik je otpušten na kućnu njegu dvadeset prvi dan nakon primitka u bolnicu. Nekrotizirajući fascitis je bolest opasna za život koja zahtijeva brzu dijagnozu, hitnu opsežnu kiruršku eksciziju nekrotičnog tkiva i rekonstrukciju nastalog defekta što ranije radi prevencije sekundarnih infekcija. Mjere intenzivnog liječenja i intravenska primjena antibiotika gotovo uvijek su potrebni u liječenju bolesti.

Descriptors: Fasciitis, necrotizing – diagnosis, surgery; Leg – surgery

Summary. Necrotizing fasciitis is an uncommon but serious infection of skin, subcutaneous fat and fascia, characterised by rapidly spreading inflammation and associated with considerable morbidity and mortality. A 42-year-old man, with necrotizing fasciitis of the right upper leg, was hospitalized and treated by surgical debridement, along with intravenous administration of antibiotics, fluid resuscitation, correction of acidosis and electrolyte abnormalities. Four debridements were performed over four days. The patient developed septic shock with early stage of multiple organ failure, requiring one week in intensive care unit (ICU). Split-thickness skin grafts were placed on the fourth day after admission to the hospital. The patient was released to home care on the 21st day after admission, fully recovered. Necrotizing fasciitis is a life threatening infectious entity that requires rapid diagnosis, urgent extensive surgical debridement and tissue coverage as soon as possible to prevent secondary infections. ICU measures including intravenous antibiotics are often necessary, along with surgical treatment.

Liječ Vjesn 2009;131:126–129

Nekrotizirajući fascitis (NF) rijetka je, ali ozbiljna infekcija kože, potkožnog tkiva i fascije, karakterizirana vrlo brzim širenjem upale i posljedične nekroze kože, potkožnog tkiva i mišićne fascije. Bolest je praćena značajnim morbiditetom i mortalitetom.[1–15] Meleney je prvi opisao ovu bolest 1924. god. pod imenom »hemolitička streptokokna gangrena«.[16] Prema literaturi incidencija bolesti je od 0,4/100.000 stanovnika/god. do 5,8/100.000 stanovnika/god. Učestalost je veća u manje razvijenim zemljama i regijama.[1,2,17,18] NF najčešće nastaje na mjestu prethodnih ozljeda kao što su penetrantne ozljede, posjekotine, ogrebotine, opekline, rane od kirurških zahvata, kao i nakon poroda, tupe traume, vodenih kozica, intravenske konzumacije droge, ugriza insekta i sl.[8,9,11,19–24] Također se može pojaviti i bez prethodno vidljive ozljede.[1,2,17,18, 22, 25] Tijekom rata i velikih prirodnih katastrofa NF može se javiti češće nego je to uobičajeno.[26–28] Većina bolesnika obično ima neku pridruženu bolest ili stanje kao što su visoka životna dob, šećerna bolest, akutno ili kronično zatajenje bubrega, periferna bolest krvnih žila, limfedem, pretilost, kronični alkoholizam, pothranjenost, maligna bolest, paraplegija i sl.[3,7–9,11,21,23, 24,29–33] NF se može javiti u bilo kojoj dobi uključujući rano djetinjstvo.[34,35] Češće se pojavljuje u muškoj populaciji.[12,32] Uzimanje nesteroidnih protuupalnih lijekova može odgoditi postavljanje prave dijagnoze ublažavanjem glavnih simptoma upale.[21] Djelovanjem bakterija i toksina koje luče dolazi do razvoja simptoma upale, nekroze kože i sistemskog odgovora, koji može uključivati i razvoj šoka i zatajenje organa.[1,3–9,21,36,37] Iako je broj bolesnika s ovom bolešću malen, moguće komplikacije koje uključuju sepsu, sindrom toksičnog šoka, respiratornu insuficijenciju, zatajenje bubrega, miozitis, acidozu, anemiju, poremećaje zgrušavanja krvi, čine ovu bolest izuzetno ozbiljnom.[1,3–5,7–9,12,17,22,34,38–40] Odgođeno postavljanje točne dijagnoze i brza progresija bolesti s većom nekrozom tkiva i razvojem sepse ostaju velik problem u liječenju ove bolesti.[1,2,5–9,18,21,40] Rana dijagnoza obič-

* **Odjel za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju, Klinika za kirurgiju, KB »Dubrava«, Zagreb** (Krešimir Martić, dr. med.; dr. sc. Srećko Budi, dr. med.), **Zavod za abdominalnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju, KB »Dubrava«, Zagreb** (doc. dr. sc. Željko Bušić, dr. med.), **Klinika za kožne i spolne bolesti, KB »Sestara milosrdnica«, Zagreb** (Vlatka Čavka, dr. med.), **Zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, KB »Dubrava«, Zagreb** (Mislav Čavka, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. K. Martić, Odjel za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju, Klinika za kirurgiju, KB »Dubrava«, Av. Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb, e-mail: kmartic@kbd.hr

Primljeno 29. veljače 2008., prihvaćeno 31. prosinca 2008.

no se propusti postaviti na vrijeme zbog oskudnih kliničkih simptoma i nedovoljnog kliničkog iskustva, zbog rijetke pojavnosti bolesti.[3,4,6,8,12,21,40–42] U početku bolest može izgledati kao celulitis, a kasnije koža postane tipično crvena, vruća, izuzetno osjetljiva i bolna s pojačanim znojenjem zahvaćene regije. Mjehuri ispunjeni crvenom ili crnom tekućinom također mogu biti prisutni. Tipičan znak za NF je izrazita lokalna bolnost koja je neproporcionalna s kliničkim nalazom.[1,2,12,16,18,21,37,38,40,43,44] Ako se ne poduzme pravovremeno liječenje, dolazi do brzog razvoja upalnog procesa, nekroze kože i sustavnog odgovora s razvojem šoka i organskog zatajenja.[1,3–5,7–9,12,17,21,22,29,38–40] Kompjutorizirana tomografija (CT), magnetska rezonancija (MR) i laboratorijski nalazi (leukocitoza, acidoza, anemija, elektrolitski disbalans, poremećeno zgrušavanje krvi) mogu pomoći u donošenju pravilne dijagnoze.[1,3,6,8,9,12,21,39,40,43,45] Postoje dva tipa NF-a: tip I – polimikrobni tip i tip II – streptokokna gangrena uzrokovana streptokokom grupe A (rjeđe grupa B, C ili G), a ponekad u kombinaciji sa zlatnim stafilokokom.[1,5,7,8,10,46] NF se može pojaviti na bilo kojem dijelu tijela, ali obično se javlja na ekstremitetima ili trupu.[1,3–5,8,9,12,15,20,21,29–31,34,40,46] Prema literaturnim navodima udio polimikrobnih infekcija se povećava.[10,15,22,32,37] Bolnički mortalitet NF-a je do 37%.[1–4,7–11,15,17,18,31,32,47–50] U literaturi je opisan mortalitet od 64,7% bolesnika u grupi od 17 bolesnika s cirozom jetre.[14] Kod bolesnika koji prežive NF često zaostane značajno narušenje općega zdravstvenog stanja ili fizičkog izgleda, što obično zahtijeva dugotrajno liječenje i rehabilitaciju.[1,3,7–9,12–15,20,29,30,34,38,39,51,52]

Prikaz bolesnika

Četrdesetdvogodišnji muškarac zatražio je liječničku pomoć zbog jakih boli u desnoj natkoljenici. Četiri dana ranije radio je u vlastitoj garaži gdje je zadobio manju ogrebotinu u području desne natkoljenice, koju je zagrebao rukom nekoliko puta. Nakon dva dana pojavilo se područje crvenila oko rane s izrazitom bolnošću i osjetljivošću. Crvenilo se brzo širilo. Treći dan imao je povišenu tjelesnu temperaturu do 39 °C. Četvrti dan javio se u Kliniku za zarazne bolesti gdje ga je pregledao infektolog i zatim je upućen u Hitnu kiruršku službu KB »Dubrava«. Kod prijma bolesnik je bio somnolentan, razdražljiv, tražio je analgetike zbog jakih boli koje je trpio. Kliničkim pregledom u Hitnoj službi utvrđeno je da je bolesnik imao blago povišenu temperaturu 37,6 °C (uz raniju konzumaciju analgetika i antipiretika), krvni tlak 110/60 mmHg, puls 95 otkucaja u minuti, bio je blago tahipnoičan (17 udaha u minuti). Desna natkoljenica bila je natečena i izrazito bolna u mirovanju i na palpaciju s područjem crvenkaste i zagasito crvene kože veličine 20×30 cm, s prednje i medijalne strane desne natkoljenice. Mjestimično su na zahvaćenom dijelu bila prisutna područja epidermolize, a na rubovima mjehuri različite veličine ispunjeni crnom tekućinom. Anamnestički i heteroanamnestički u bolesnika nije utvrđeno postojanje pridruženih bolesti ili stanja koji povećavaju rizik od nastanka bolesti. Utvrđena je alergija na sulfonamide, prašinu, dlake i perje.

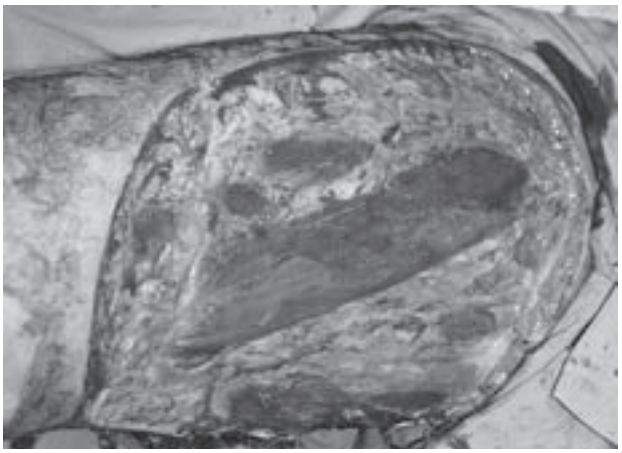
Laboratorijski nalazi kod prijma bili su izvan referentnih vrijednosti: leukociti 18.100, pH 7,291, HCO_3 16,1 mmol/l, BE –9,2, Na 124 mmol/l, Ca 1,86 mmol/l, PV 45%, APTV 42 s, E 3,40, HGB 108, HCT 0,298, trombociti 124, ukupni proteini 47 g/l, albumini 29 g/l, urea 10,3 mg/dl i kreatinin 101 mg/dl.

Postavljen je venski put i započeta nadoknada tekućine, korekcija poremećaja elektrolita, intravenska primjena antibiotika (benzilpenicilin 6×5 mil. i.j., klindamicin 3×600 mg, gentamicin 2×120 mg, kloksacilin 4×2 g) i analgetici. Brza CT snimka desne natkoljenice pokazala je veliki edem potkožnog tkiva i koljena uz prisutnost sloja tekućine oko 1 cm u supfascijalnom prostoru oko mišića aduktora i bicepsa. Limfni čvorovi desne ingvinalne regije bili su povećani do 2 cm.

Bolesnik je intubiran, sediran i hitno premješten u operacijsku salu gdje je učinjena opsežna nekrektomija mrtvog tkiva. Intraoperativno je nađena nekroza kože, potkožnoga masnog tkiva i fascije i sloj žućkaste tekućine ispod fascije. Mišići nisu bili zahvaćeni nekrozom. Dio nekrotičnog tkiva hitno je pregledao mikrobiolog pod mikroskopom s nalazom gram-pozitivnih okruglih bakterija koje formiraju lance. Nakon potvrde dijagnoze učinjena je opsežna ekscizija nekrotičnog tkiva koje je označeno i poslano na definitivnu patohistološku analizu (slika 1.). Na mikrobiološku analizu poslan je dio ekscidiranog tkiva te obrisak rane. Bolesnik je postoperativno premješten u Jedinicu intenzivnog liječenja (JIL). Tijekom obrade bolesnika i kirurškog zahvata stanje bolesnika bilo je u stalnom pogoršanju. Tlak je bio 80/40, puls 130 otkucaja u minuti, tjelesna temperatura 38,5 °C. Ponovljene kirurške ekscizije učinjene su 2 h i 24 h nakon prvog zahvata. U JIL-u su poduzete potrebne mjere intenzivnog liječenja. Diureza je stimulirama diureticima (furosemid). Bolesnik je primio 3 doze koncentrata eritrocita (ukupno 950 ml), intravensku primjenu imunoglobulina tijekom 3



Slika 1. *Nekrotično tkivo nakon široke kirurške ekscizije*
Figure 1. *Necrotic tissue after radical debridement*



Slika 2. *Defekt tkiva prije rekonstrukcije slobodnim kožnim transplantatom djelomične debljine kože*
Figure 2. *Tissue defect prepared for split-thickness skin graft*



Slika 3. *Slobodni kožni transplantat djelomične debljine kože po Thierschu uredno zarastao u cijelosti dva mjeseca nakon rekonstrukcije defekta*
Figure 3. *Split-thickness skin graft completely healed two months after defect reconstruction*

dana u dozi od 0,4 mg/kg. Tromboprofilaksa je provedena niskomolekularnim heparinom. Prva dva dana također je primjenjivan noradrenalin radi regulacije vrijednosti krvnog tlaka. Bolesnik je bio na totalnoj parenteralnoj prehrani. Drugi dan nakon primitka bolesnik je počeo disati spontano, iz terapije je isključen kloksacilin. Treći dan dolazi do postupne stabilizacije krvnog tlaka i drugih vitalnih znakova. Četvrti dan nakon primitka učinjen je ponovni debridman rane i defekt kože je pokriven slobodnim kožnim transplantatom djelomične debljine kože po Thierschu, koji je uzet sa suprotne noge (slika 2.). Peti dan iz terapije su isključeni klindamicin i gentamicin.

Sedmi dan bolesnik je stabiliziran i premješten na Odjel za plastičnu kirurgiju. Jedanaesti dan iz terapije je isključen i benzilpenicilin. Bolesnik je boravio na odjelu 2 tjedna, nakon čega je otpušten na kućnu njegu, potpuno oporavljen.

Definitivni patohistološki nalaz utvrdio je da se radi o nekrotičnim promjenama kože, potkožnog tkiva i fascije s brojnim bakterijama. Iz uzorka tkiva i obriska rane učinjeno je kvantitativno određivanje uzročnika (aerobnih bakterija, anaerobnih bakterija i gljiva). Inkubacija je trajala 5–7 dana. U oba uzorka izoliran je Streptococcus pyogenes (grupa A) koji je osjetljiv na penicilin, klindamicin i azitromicin.

Kontrolni pregled bolesnika 2 mjeseca nakon rekonstrukcije defekta kože pokazuje jako dobar estetski izgled (slika 3.). Bolesnik nema nikakvih funkcionalnih smetnja s nogom.

Rasprava

Rano postavljena dijagnoza i rano započeto liječenje najvažniji su čimbenici za poboljšanje ishoda liječenja NF-a. Cilj ovog rada je naglasiti važnost brze dijagnoze i kirurškog liječenja bez nepotrebnog odgađanja zbog proširene dijagnostičke obrade bolesnika. Naše liječenje sastojalo se od hitne široke kirurške ekscizije nekrotičnog tkiva, praćene parenteralnom antibiotskom terapijom, parenteralnim unosom tekućine i ostalim mjerama intenzivnog liječenja. Neki autori savjetuju stabilizaciju bolesnika, a zatim kirurško liječenje.[1,12,21,32] Odgađanje kirurškog zahvata može samo pogoršati opće stanje bolesnika, simptome sepse i ubrzati nastanak drugih komplikacija.[1,3–9,12,15,22,32,34,40,47,48,53] Hitno kirurško liječenje treba napraviti istovremeno sa stabilizacijom općeg stanja bolesnika, jer u uznapredovaloj fazi bolesti svaka je minuta važna za povoljan ishod liječenja. Prema literaturi i vlastitom iskustvu jedini način za prevenciju progresije lokalnih i sustavnih simptoma je radikalna kirurška ekscizija kako bi se eliminiralo ne samo nekrotično tkivo već i bakterije i njihovi toksini.[1,6–9,12,15,22,32,34,40,53] U našem slučaju napravljena je hitna kirurška ekscizija kao primarno liječenje bez čekanja da se bolesnik stabilizira. Debridman je ponavljan dva puta u iduća 24 sata. Zajedno s ostalim mjerama intenzivnog liječenja bolesnik je nakon četiri dana stabiliziran, a sedmi dan je liječenje nastavljeno na Odjelu za plastičnu kirurgiju, što je prema navodima iz literature izuzetno kratko vrijeme.[1,3,11,12,14,15,21,22,29,32,34,41,50,54,55] Zbog razvoja sindroma toksičnog šoka tri dana primjenjivani su imunoglobulini intravenski, što odgovara navodima iz literature.[1,21,38,53–60] Rana kirurška ekscizija nekrotičnih dijelova omogućila nam je da relativno rano prekrijemo ranu kožnim transplantatom djelomične debljine kože i na taj način spriječimo sekundarnu infekciju i ubrzamo cjelokupni proces liječenja. Nakon 21 dana bolesnik je otpušten na kućnu njegu sa zadovoljavajućim estetskim i funkcionalnim ishodom.

Ishod liječenja bolesnika s NF-om najviše ovisi o postavljanju rane dijagnoze i što ranijem liječenju, koje uključuje ranu opsežnu kiruršku eksciziju zajedno s adekvatnom antibiotskom terapijom i ostalim suportivnim mjerama.[1,3,4,6–10,15,22,40,43,46,54] Prema navodima iz literature, visoke doze penicilina i klindamicina lijekovi su izbora u liječenju što smo i mi prihvatili u liječenju.[1,6,7,12,24,34,40,43,50,54] Intravenska primjena imunoglobulina učinkovita je u bolesnika s razvijenom slikom sindroma toksičnog šoka.[1,6,21,38,40,53–60] Liječenje u hiperbaričnoj komori primjenjuje se samo kao dodatna metoda.[1,6,37,61,62] U ovom slučaju nismo se koristili navedenim liječenjem.

Glavni uzrok lošeg ishoda liječenja i komplikacija u liječenju NF-a su prije svega odgođeno postavljanje prave dijagnoze i neadekvatno i zakasnjelo kirurško liječenje.[6–10,12,15,17,22,34,38–40] Naš slučaj pokazuje da hitna široka kirurška ekscizija nekrotičnog tkiva i ponovljene ekscizije po potrebi čine osnovu kvalitetnog liječenje te omogućuju daljnje kirurške postupke koji vode definitivnom izlječenju.

LITERATURA

1. *Hassell M, Fagan P, Carson P, Currie BJ.* Streptococcal necrotising fasciitis from diverse strains of Streptococcus pyogenes in tropical

northern Australia: case series and comparison with the literature. BMC Inf Dis 2004;4:60.
2. *Haywood C, McGeer A, Low D.* Clinical experience with 20 cases of Group A streptococcus necrotizing fasciitis and myonecrosis: 1995 to 1997. Plast Reconst Surg 1999;103:1567–73.
3. *Golger A, Ching S, Goldsmith CH, Pennie RA, Bain JR.* Mortality in patients with necrotizing fasciitis. Plast Reconstr Surg 2007;119(6): 1803–7.
4. *Younggren BN, Denny M.* Emergency management of difficult wounds: part II. Emerg Med Clin North Am 2007;25(1):123–34.
5. *Betalis NI, Caplan MJ, Schandl CA.* Acute deaths in nonpregnant adults due to invasive streptococcal infections. Am J Forensic Med Pathol 2007;28(1):63–8.
6. *Anaya DA, Dellinger EP.* Necrotizing soft-tissue infection: diagnosis and management. Clin Infect Dis 2007;44(5):705–10.
7. *Hefny AF, Eid HO, Al-Hussona M, Idris KM, Abu-Zidan FM.* Necrotizing fasciitis: a challenging diagnosis. Eur J Emerg Med 2007;14(1):50–2.
8. *Kwan MK, Saw A, Chee EK i sur.* Necrotizing fasciitis of the lower limb: an outcome study of surgical treatment. Med J Malaysia 2006;61: 17–20.
9. *Ozalay M, Ozkoc G, Akpinar S, Hersekli MA, Tandogan RN.* Necrotizing soft-tissue infection of a limb: clinical presentation and factors related to mortality. Foot Ankle Int 2006;27(8):598–605.
10. *Kihiczak GG, Schwartz RA, KapilaR.* Necrotizing fasciitis: a deadly infection. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006;20(4):365–9.
11. *Yu KH, Ho HH, Chen JY, Luo SF.* Gout complicated with necrotizing fasciitis – report of 15 cases. Rheumatology 2004;43:518–521.
12. *Cunningham JD, Silver L, Rudikoff D.* Necrotizing fasciitis: a plea for early diagnosis and treatment. Mt Sinai J Med 2001;68:253–61.
13. *Bryant AE, Bayer CR, Chen RY, Guth PH, Wallace RJ, Stevens DL.* Vascular dysfunction and ischemic destruction of tissue in Streptococcus pyogenes infection: the role of streptolysin O-induced platelet/neutrophil complexes. J Infect Dis 2005;192:1014–22.
14. *Cheng NC, Tai HC, Tang YB, Chang SC, Wang JT.* Necrotising fasciitis: clinical features in patients with liver cirrhosis. Br J Plast Surg 2005; 58:702–7.
15. *Tiu A, Martin R, Vanniasingham P, MacCormick AD, Hill AG.* Necrotizing fasciitis: analysis of 48 cases in South Auckland, New Zealand. ANZ J Surg 2005;75:32–4.
16. *Meleney FL.* Hemolytic streptococcus gangrene. Arch Surg 1924;9: 317–64.
17. *Chelsom J, Halstensen A, Haga T, Höiby EA.* Necrotising fasciitis due to group A streptococci in western Norway: incidence and clinical features. Lancet 1994, 344:1111–5.
18. *Kaul R, McGeer A, Low DE, Green K, Schwartz B.* Population based surveillance for Group A streptococcal necrotizing fasciitis: clinical features, prognostic indicators, and microbiologic analysis of seventy-seven cases. Am J Med 1997;103:18–24.
19. *Sharma D, Dalencourt G, Bitterly T, Benotti PN.* Small intestinal perforation and necrotizing fasciitis after abdominal liposuction. Aesthetic Plast Surg 2006;30(6):712–16.
20. *Poitelea C, Wearne MJ.* Periocular necrotising fasciitis – a case report. Orbit 2005;24:215–7.
21. *Nseir S, Pronnier P, Soubrier S i sur.* Fatal streptococcal necrotizing fasciitis as a complication of axillary brachial plexus block. BJA 2004; 92(3):427–9.
22. *Childers BJ, Potyondy LD, Nachreiner R i sur.* Necrotizing fasciitis: a fourteen-year retrospective study of 163 consecutive patients. Am Surg 2002;68:109–16.
23. *Aebi C, Ahmed A, Ramilo O.* Bacterial complications of primary varicella in children. Clin Infect Dis 1996;23:698–705.
24. *Waldhausen JH, Holterman MJ, Sawin RS.* Surgical implications of necrotizing fasciitis in children with chickenpox. J Pediatr Surg 1996; 31:1138–1141.
25. *Haywood C, McGeer A, Low D.* Clinical experience with 20 cases of Group A streptococcus necrotizing fasciitis and myonecrosis: 1995 to 1997. Plast Reconst Surg 1999, 103:1567–1573.
26. *McGrath V, Fabian TC, Croce MA, Minard G, Pritchard FE.* Rectal trauma: management based on anatomic distinctions. Am Surg 1998; 64(12):1136–41.
27. *Patiño JF, Castro D, Valencia A, Morales P.* Necrotizing soft tissue lesions after a volcanic cataclysm. World J Surg 1991;15(2):240–7.
28. *Snell BJ, Tavakoli K.* Necrotizing fasciitis caused by Apophysomyces elegans complicating soft-tissue and pelvic injuries in a tsunami survivor from Thailand. Plast Reconstr Surg 2007;119(1):448–9.
29. *Marinella MA.* Group C streptococcal sepsis complicating Fournier gangrene. South Med J 2005;98(9):921–3.
30. *Sen C, Agir H, Ozkeskin B, Cek D.* Necrotizing fasciitis of the scalp: a case of an uneventful healing. Ulus Travma Derg 2005;11(1):69–72.
31. *Hung CC, Chang SC, Lin SF, Fang CT, Chen YC, Hsieh WC.* Clinical manifestations, microbiology and prognosis of 42 patients with necrotizing fasciitis. J Formos Med Assoc 1996;95:17–22.
32. *McHenry CR, Piotrowski JJ, Petrinic D, Malangoni MA.* Determinants of mortality for necrotizing soft-tissue infections. Ann Surg 1995;221: 558–65.
33. *Timmons J.* Necrotizing fasciitis in primary care: presentation, risk factors and treatment. Br J Community Nurs 2004;9(9):16–24.
34. *Sakran W, Mazzawi S, Merzel Y, Colodner R.* Streptococcal necrotizing fasciitis with toxic shock syndrome following cervical adenitis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2004;68(9):1209–13.
35. *Hsieh WS, Yang PH, Chao HC, Lai JY.* Neonatal necrotizing fasciitis: A report of three cases and review of the literature. Pediatrics 1999;103 (4):53.
36. *Chatellier S, Ihendyane N, Kansal RG i sur.* Genetic relatedness and superantigen expression in group A streptococcus serotype M1 isolates from patients with severe and nonsevere invasive diseases. Infect Immun 2000;68:3523–34.
37. *Saini S, Gupta N, Aparna, Lokveer, Griwan MS.* Surgical infections: a microbiological study. Braz J Infect Dis 2004;8(2):118–25.
38. *Jackson MA, Colombo J, Boldrey A.* Streptococcal fasciitis with toxic shock syndrome in the pediatric patient. Orthop Nurs 2003;22(1):4–8.
39. *Bryant AE.* Biology and pathogenesis of thrombosis and procoagulant activity in invasive infections caused by group A streptococci and Clostridium perfringens. Clin Microbiol Rev 2003;16(3):451–62.
40. *Smeets L, Bous A, Heymans O.* Necrotizing fasciitis: case report and review of literature. Acta Chir Bel 2007;107(1):29–36.
41. *Fritzsche SD.* Soft-tissue infection: necrotizing fasciitis. Plast Surg Nurs 2003;23(4):155–9.
42. *Simonart T.* Group a beta-haemolytic streptococcal necrotising fasciitis: early diagnosis and clinical features. Dermatology 2004;208(1):5–9.
43. *Wall DB, Klein SR, Black S, de Virgilio C.* A simple model to help distinguish necrotizing fasciitis from nonnecrotizing soft tissue infection. J Am Coll Surg 2000;191:227–31.
44. *Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG.* Wound microbiology and associated approaches to wound management. Clin Microbiol Rev 2001; 14(2):244–69.
45. *Wong CH, Wang YS.* The diagnosis of necrotizing fasciitis. Curr Opin Infect Dis 2005;18(2):101–6.
46. *DiNubile MJ, Lipsky BA.* Complicated infection of skin and skin structures: when the infection is more than skin deep. J Antimicrob Chemother 2004;Suppl S2:37–50.
47. *Qazi SA, Mohammed AA, Saber EI, Mirza SM.* Necrotizing fasciitis. Role of early surgical intervention. Saudi Med J 2004;25(7):890–4.
48. *Brook I.* Aerobic and anaerobic microbiology of necrotizing fasciitis in children. Pediatr Dermatol 1996;13:281–4.
49. *Elliott DC, Kufera JA, Myers RAM.* Necrotizing soft tissue infections. Risk factors for mortality and strategies for management. Ann Surg 1996;224:672–83.
50. *Mulla ZD, Leaverton PE, Wiersma ST.* Invasive group A streptococcal infections in Florida. South Med J 2003;96:968–73.
51. *Zahar JR, Goveia J, Lesprit P, Brun-Buisson C.* Severe soft tissue infections of the extremities in patients admitted to an intensive care unit. Clin Microbiol Infect 2005;11(1):79–82.
52. *Balbierz JM, Ellis K.* Streptococcal infection and necrotizing fasciitis – implications for rehabilitation: a report of 5 cases and review of the literature. Arch Phys Med Rehabil 2004;85(7):1205–9.
53. *Wong CH, Khin LW, Heng KS, Tan KC, Low CO.* The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. Crit Care Med 2004;32(7):1535–41.
54. *Mulla ZD.* Treatment options in the management of necrotising fasciitis caused by Group A Streptococcus. Expert Opin Pharmacother 2004;5 (8):1695–700.
55. *Norrby-Teglund A, Muller MP, Mcgeer A i sur.* Successful management of severe group A streptococcal soft tissue infections using an aggressive medical regimen including intravenous polyspecific immunoglobulin together with a conservative surgical approach. Scand J Infect Dis 2005;37(3):166–72.
56. *Valiquette L, Low DE, Chow R, McGeer AJ.* A survey of physician's attitudes regarding management of severe group A streptococcal infections. Scand J Infect Dis 2006;38(11–12):977–82.
57. *Darenberg J, Ihendyane N, Sjolin J i sur.* StreptIg Study Group: Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis 2003;37:333–40.
58. *Laupland KB, Boucher P, Rotstein C, Cook DJ, Doig CJ.* Intravenous immunoglobulin for severe infections: a survey of Canadian specialists. J Crit Care 2004;19(2):75–81.
59. *Crum NF, Wallace MR.* Group B streptococcal necrotizing fasciitis and toxic shock-like syndrome: a case report and review of the literature. Scand J Infect Dis 2003;35(11–12):878–81.
60. *Seal DV.* Necrotizing fasciitis. Curr Opin Infect Dis 2001;14:127–32.
61. *Jallali N, Withey S, Butler PE.* Hyperbaric oxygen as adjuvant therapy in the management of necrotizing fasciitis. Am J Surg 2005;189(4):462–6.
62. *McGee EJ.* Necrotizing fasciitis: review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. Crit Care Nurs Q 2005;28(1):80–4.

DVOSTRUKA HIPOFIZA

DUPLICATION OF THE PITUITARY GLAND

NEVENA KRNIĆ, KATJA DUMIĆ, MARKO RADOŠ,
NATAŠA ROJNIĆ PUTAREK, ANDRIJA STANIMIROVIĆ*

Deskriptori: Hipofiza – anomalije; Srednja moždana arterija – anomalije; Preuranjeni pubertet – etiologija, farmakoterapija; Višestruke anomalije

Sažetak. Dvostruka hipofiza rijetka je malformacija. Do sada je u svijetu opisana u četrdesetak bolesnika, a zbog pridruženih anomalija često je povezana s letalnim ishodom. Samo 7 bolesnica doživjelo je pubertet, koji je u tri od njih započeo preuranjeno. Prikazujemo djevojčicu s dvostrukom hipofizom, pravim preuranjenim pubertetom i pridruženim malformacijama središnje linije. Uz već opisanu fenestraciju bazilarne arterije imala je i duplikaciju M1-segmenta lijeve medijalne cerebralne arterije koja do sada nije nađena u ovih bolesnika. Naša je bolesnica jedna od četiri u kojih je započeta terapija preuranjenog puberteta agonistima »releasing hormona« za gonadotropine (GnRH), no jedina u koje je ta terapija do sada i uspješno završena.

Descriptors: Pituitary gland – abnormalities; Middle cerebral artery – abnormalities; Puberty, precocious – etiology, drug therapy; Abnormalities, multiple

Summary. Duplication of the pituitary gland is a rare malformation. To the best of our knowledge, only 40 cases throughout the world have been reported previously. Due to associated severe developmental anomalies lots of these cases were diagnosed at autopsy. Only 7 patients survived beyond puberty, however, it is important to stress that none of them had major brain anomalies. We present the case of a girl with duplication of the pituitary gland (DPG), central precocious puberty and associated midline defects. Among fenestration of basilar artery, previously described in the literature, we also found, for the first time, a duplication of the M1-segment of the left median cerebral artery. Our patient is one of the 4 DPG patients with associated precocious puberty treated with gonadotropine releasing hormone agonists (GnRH), but the only one in whom this treatment was finished successfully.

Liječ Vjesn 2009;131:130–132

Dvostruka hipofiza opisana je do sada u 40-ak bolesnika u svijetu.[1–11] Iako većina bolesnika ne preživi dojenačku dob zbog pridruženih teških razvojnih anomalija, u nekih se dvostruka hipofiza može otkriti kao slučajan nalaz.[1–3] Prema našim saznanjima, samo je sedmero djece s dvostrukom hipofizom doživjelo pubertetsku dob.[1,3–6]

Prikazujemo djevojčicu s dvostrukom hipofizom, rascjepom nepca i jezika, nepčanim fibrolipomima, dismorfijom lica i prijevremenim pubertetom koji je uspješno liječen agonistima »releasing hormona« za gonadotropine (GnRH).

Osim fenestracije bazilarne arterije, do sada nađene u deset bolesnika,[3,6–9] ona je imala i duplikaciju M1-segmenta lijeve medijalne cerebralne arterije, koja do sada nije opisana u ovih bolesnika.

Prikaz bolesnice

Djevojčica je rođena u terminu, iz trudnoće koja je komplicirana majčinim krvarenjem u drugome mjesecu gestacije. Porođajna težina bila je 2800 grama (–1,57 SDS), a dužina 47 cm (–1,63 SDS). Apgar skor bio je 7 u prvoj i 10 u petoj minuti. Nakon rođenja uočeni su dismorfija lica, hipertelorizam, širok nos, rascjep mekog i tvrdog nepca te fibrolipomi koji su protrudirali s krova usne šupljine, a odstranjeni su već u dobi od 7 dana. Do navršene treće godine života kirurški su korigirani rascjep nepca i atretični desni nazolakrimalni kanal, a u dobi od 7,5 godina zbog disfunkcije lijeve Eustachijeve tube ugrađena je umjetna tuba.

Psihomotorički i intelektualni razvoj djevojčice bio je blaže usporen tijekom djetinjstva. Kvocijent inteligencije procijenjen u životnoj dobi od dvije i četiri godine bio je na donjoj granici normale. Zbog teškoća u razvoju govora provođene su govorne vježbe.

Preuranjeni pubertet započeo je u dobi od 5 godina razvojem dojki. U dobi od 7 godina nastupila je menarhe, a nakon 3 mjeseca uspostavili su se i redoviti menstruacijski ciklusi. U dobi od 8 godina, kada je upućena u Zavod za endokrinologiju i dijabetes Klinike za pedijatriju Rebro bila je visoka 136 cm (+1,94 SDS), teška 34 kg (+1,5 SDS), dojke su bile 3., a pubična dlakavost 2. stupnja po Tanneru. Koštana zrelost bila je uznapredovala (oko 10,5 godina prema Greulich-Pyleovim standardima),[12] a brzina rasta u zadnje dvije godine bila je ubrzana (iznad 95. centile). Osjet mirisa i okusa bio je uredan.

Razine folikul-stimulirajućeg hormona (FSH), luteinizirajućeg hormona (LH) i estradiola (E2) u ponavljanim su mjerenjima bile povišene, ali ne značajno – LH 1,6–3,9 IU/l (normalne razine 0,2–1,2 IU/l), FSH 2,88 – 4,4 IU/l (normalne razine 1,0–4,2 IU/l), E2 0,05 – 0,07 μmol/l (normalne razine 0,02–0,04 μmol/l). Ultrazvučnim pregledom male zdjelice nađen je stimuliran uterus (volumen 10 ml) i multipli primordijalni folikuli obostrano u jajnicima.

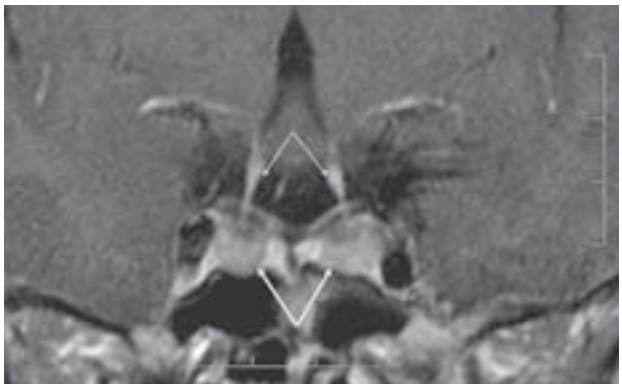
Razine hormona adenohipofize i njezinih ciljnih žlijezda, kao i mjerenje količine i specifične težine urina upućivale su na normalnu funkciju adenohipofize i neurohipofize.

Magnetska rezonancija hipotalamo-hipofizne regije (MR) (Siemens Symphony 1,5 T, Erlangen, Njemačka) pokazala je veliku selu turciku, podijeljenu u dvije hipofizne udubine, s dvostrukim infundibulumom koji se protežu prema dvje-

* **Klinika za pedijatriju Rebro, Medicinski fakultet i KBC Zagreb** (Nevena Krnić, dr. med.; Katja Dumić, dr. med; mr. sc. Nataša Rojnić Putarek, dr. med.), **Klinika za radiologiju Rebro, Medicinski fakultet i KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Marko Radoš, dr. med.), **Zdravstveno veleučilište Zagreb** (prof. dr. sc. Andrija Stanimirović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. N. Krnić, Klinika za pedijatriju Rebro, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 5. prosinca 2007., prihvaćeno 31. prosinca 2008.



Slika 1. *T1 u frontalnom presjeku s kontrastom pokazuje dvije hipofizne udubine koje sadržavaju dvije male hipofize (deblje strelice) s odvojenim infundibulumima (tanje strelice)*

Figure 1. *T1 in frontal plane with contrast shows two pituitary fossae containing two small pituitary glands (thick arrows) with separated infundibula (thin arrows)*

ma malim hipofizama. Hipotalamus je bio povećan, debljine 5–6 mm u srednjem dijelu (slika 1). Krov treće moždane komore bio je zadebljan. Druge strukture srednje linije mozga bile su normalne. MR angiografija pokazala je bazilarne arterije koje su samo malim dijelom, dužine 4 mm, povezane u proksimalnom segmentu. Osim toga nađena je duplikacija M1-segmenta lijeve medijalne cerebralne arterije (MCA) (slika 2a i 2b).

U dobi od 8 godina započeto je liječenje agonistima GnRH (Decapeptyl CR, 3,75 mg triptorelina, jedanput na mjesec intramuskularno, u dozi od 80 mcg/kg). Nakon tri mjeseca liječenja prestala su menstruacijska krvarenja i zaustavljen je rast dojki, uz supresiju koncentracije gonadotropina i estradiola u plazmi. Tijekom 4,5 godina liječenja brzina rasta i koštanog dozrijevanja bili su normalni, jedino je pubična dlakavost progredirala do 3. stupnja po Tanneru. Terapija je prekinuta u dobi od 13,5 godina kada je dostigla konačnu visinu od 156 cm (–0,48 SDS). Šest mjeseci poslije prekida terapije nastupilo je spontano menstruacijsko krvarenje, da bi se nakon toga uspostavili redoviti menstruacijski ciklusi.

Rasprava

Dvostruka hipofiza je rijetka anomalija, najčešće praćena drugim poremećajima u razvoju lica i mozga, koja je do sada opisana u četrdesetak bolesnika.[1–11] U 27 od njih dvostruka hipofiza otkrivena je u novorođenačkoj ili dojenačkoj dobi.[1–3,7–11] Petnaest bolesnika umrlo je do navršene prve godine života zbog teških razvojnih anomalija nespojivih sa životom,[1–3] a podaci o preživljenju ostalih bolesnika otkrivenih u toj najranijoj dobi nedostaju.

Osim naše pacijentice još ih je samo sedam doživjelo pubertetsku dob,[1,3–6] s tim da su sve bile djevojčice i za razliku od naše bez pridruženih težih anomalija.

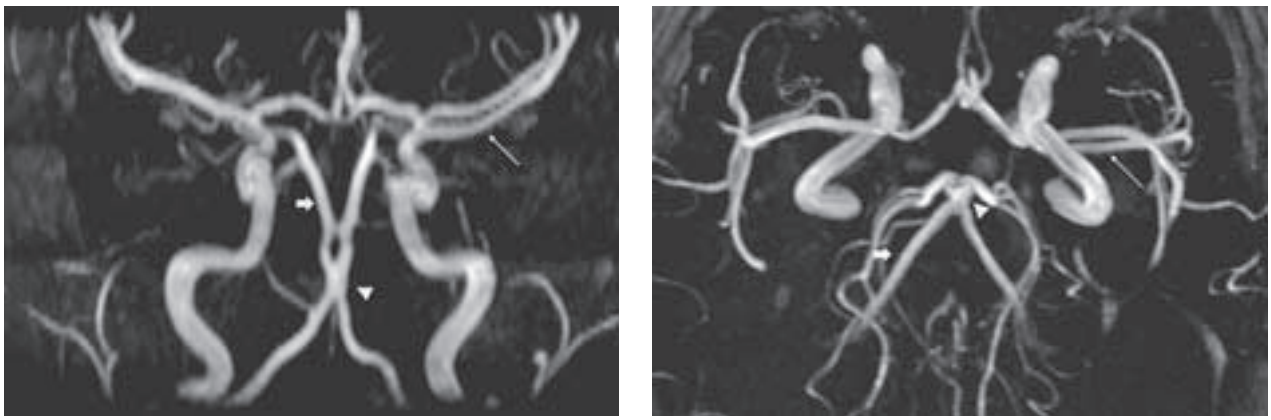
Pregledom literature nalazimo da je većina dječaka s dvostrukom hipofizom imala teške anomalije s lošom prognozom s obzirom na preživljavanje.[7] Valja pretpostaviti da razvojni proces koji je doveo do podvostručenja hipofize uzrokuje mnogo težu kliničku sliku u dječaka rezultirajući letalnim ishodom u fetalno i/ili rano neonatalno doba. Od 39 opisanih bolesnika u kojih je naveden spol, dječaka je bilo 14, a djevojčica 25.

Ako se isključe poremećaji u spolnom razvoju, u svih bolesnika u kojih je ispitana, funkcija adenohipofize i neurohipofize bila je uglavnom uredna. Dvije su bolesnice međutim imale hipogonadotropni hipogonadizam,[1,4] jedna prematurne telarhe,[2] a čak četiri pravi preuranjeni pubertet.[3,5,6] U bolesnica s pravim preuranjenim pubertetom koncentracije gonadotropina i estradiola nisu bile značajnije povišene,[3,5,6] a to je bio slučaj i u naše bolesnice. To i inače nije rijetkost u bolesnica s pravim preuranjenim pubertetom, a tumači se cikličkim izlučivanjem gonadotropina čija razina u vrijeme uzimanja uzorka krvi za mjerenje hormona ne mora biti značajno viša.

U tri je bolesnice do sada započeto, no još uvijek nije završeno liječenje agonistima GnRH.[5,6]

Naša je djevojčica prva u koje je nakon uspješno provedene terapije agonistima GnRH došlo do spontanog završetka pubertetskog razvoja i uspostavljanja redovitih menstruacijskih ciklusa.

U više od 50% bolesnica s dvostrukom hipofizom i u svih bolesnica s preuranjenim pubertetom, uključujući i našu bolesnicu, na MR snimkama vidjelo se zadebljanje hipotalamusa izgledom slično hamartomu.[1–9] Osim makroskopski, takva hipotalamička zadebljanja i patohistološki[2] odgovaraju hamartomu, pa se i nastup pravog preuranjenog puberteta u ovih bolesnika može tumačiti na isti ili sličan način kao i u bolesnika s hamartomom – endogenom sekrecijom GnRH iz ektopično smještenih neurona koji su zaostali u hipotalamičkom zadebljanju u vrijeme stvaranja hipotala-



Slika 2A i 2B. *3D TOF MRA (3D Time-of-flight magnetic resonance angiography) u koronarnom (A) i aksijalnom (B) presjeku pokazuje bazilarne arterije (➡) povezane malim proksimalnim segmentom (▶) i duplikaciju M1-segmenta lijeve medijalne cerebralne arterije (→)*

Figure 2A i 2B. *3D TOF MRA (3D Time-of-flight magnetic resonance angiography) in coronal (A) and axial (B) plane shows basilary arteries (➡) connected with a small proximal segment (▶) and duplication of the M1-segment of the left median cerebral artery (→)*

mičkih jezgara lateralnom migracijom neurona.[5] Valja uočiti da ni u jednog od opisanih pacijenata s dvostrukom hipofizom nema anamnestičkih podataka o epileptičkim napadajima ili napadajima smijeha, koji se često vide osobito u muških bolesnika s hipotalamičkim hamartomom.[6]

Za nastanak hipogonadotropnog hipogonadizma nađenog u dva bolesnika za sada nema objašnjenja.

U naše pacijentice MR angiografijom prikazana je fenestracija bazilarne arterije, što je u skladu s prijašnjim navodima u literaturi.[3,7–10] Pretpostavlja se da bi fenestracija bazilarne arterije mogla rezultirati razvojem aneurizme zbog promjene dinamike krvi,[3,10] a kako anomalije bazilarne arterije nisu rijetke u bolesnika s dvostrukom hipofizom, preporučuje se u svih učiniti MR angiografiju.

U naše pacijentice MR angiografija je pokazala također duplikaciju M1-segmenta MCA. To je rijetka malformacija koja se viđa u 0,15 do 1,5% osoba u kojih je učinjena angiografija,[14] a pregledom literature nismo našli da je do sada opisana u bolesnika s dvostrukom hipofizom.

Dvostruka hipofiza je u svakom slučaju rijetka anomalija, no valja uočiti da su 32 bolesnika (više od ¾ do sada opisanih) otkrivena od kada se u dijagnostici bolesti središnjega živčanog sustava rabi MR, što upućuje na to da je učestalost ove malformacije vjerojatno ipak podcijenjena. Valja očekivati da će sve češća primjena MR na aparatima sa sve boljom rezolucijom značajno unaprijediti dijagnostiku, što će rezultirati točnijom procjenom učestalosti ovog entiteta, a vjerojatno omogućiti i otkrivanje novih pridruženih anomalija. Kako su većina do sada opisanih bolesnika dojenčad i mala djeca, malo se zna o tome što se s njima zbiva ako prežive i odrastu. Nužno je stoga trajno ih pratiti kako bi se otkrile i eventualno spriječile komplikacije vezane uz morfološke promjene i povećano ili smanjeno lučenje hormona hipofize koji se mogu javiti u kasnijoj životnoj dobi.

LITERATURA

1. *Kollias SS, Ball WS, Prenger EC.* Review of the embryologic development of the pituitary gland and report of a case of hypophyseal duplication detected by MRI. Neuroradiology 1995;37:3–12.
2. *Slavotinek A, Parisi M, Heike C i sur.* Craniofacial defects of blastogenesis: duplication of pituitary with cleft palate and oropharyngeal tumors. Am J Med Genet A 2005;135:13–20.
3. *Shroff M, Blaser S, Jay V i sur.* Basilar artery duplication associated with pituitary duplication: a new finding. Am J Neuroradiol 2003;24: 956–61.
4. *Lam WW, Metreweli C.* MRI of double hypophysis. Clin Radiol 1999; 54:774–5.
5. *Burke M, Zinkovsky S, Abrantes MA i sur.* Duplication of the hypophysis. Pediatr Neurosurg 2000;33:95–9.
6. *Fenoglio KA, Wu J, Kim do Y, Simeone TA i sur.* Hypothalamic hamartoma: basic mechanisms of intrinsic epileptogenesis. Semin Pediatr Neurol 2007;14:51–9.
7. *de Penna GC, Pimenta MP, Drummond JB i sur.* Duplication of the hypophysis associated with precocious puberty: presentation of two cases and review of pituitary embryogenesis. Arq Bras Endocrinol Metabol 2005;49:323–7.
8. *Huisman TA, Fischer U, Boltshauser E i sur.* Pituitary duplication and nasopharyngeal teratoma in a newborn: CT, MRI, US and correlative histopathological findings. Neuroradiology 2005;47:558–61.
9. *Vittore CP, Murray RA, Martin LS.* Case 79: pituitary duplication. Radiology 2005;234:411–4.
10. *Uchino A, Sawada A, Takase Y i sur.* Extreme fenestration of the basilar artery associated with cleft palate, nasopharyngeal mature teratoma, and hypophyseal duplication. Eur Radiol 2002;12:2087–90.
11. *Mutlu H, Paker B, Gunes N i sur.* Pituitary duplication associated with oral dermoid and corpus callosum hypogenesis. Neuroradiology 2004; 46:1036–8.
12. *Hamon-Kerautret M, Ares GS, Demondion X i sur.* Duplication of the pituitary gland in a newborn with median cleft face syndrome and nasal teratoma. Pediatr Radiol 1998;28:290–2.
13. *Greulich WW, Pyle SI.* Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, 2. izd. Stanford: Stanford University Press; 1959.
14. *Uchino A, Takase Y, Nomiyama K i sur.* Fenestration of the middle cerebral artery detected by MR angiography. Magn Reson Med Sci 2006; 5:51–5.

ULOGA TAKSANA U KEMOTERAPIJI RAKA DOJKE: IMA LI NOVOSTI NAKON 15-GODIŠNJEG ISKUSTVA?

THE ROLE OF TAXANES IN BREAST CANCER CHEMOTHERAPY: WHAT'S NEW 15 YEARS AFTER?

DAVORIN HERCEG, DAMIR VRBANEC*

Deskriptori: Tumori dojke – farmakoterapija, patologija, mortalitet; Taksoidi – terapijska upotreba, primjena i doziranje; Paklitaksel – terapijska upotreba, primjena i doziranje; Protutumorski lijekovi, biljni – terapijska upotreba, primjena i doziranje; Protutumorski kombinirani kemoterapijski protokoli – terapijska upotreba

Sažetak. U zadnjem desetljeću taksani se dokazuju kao vodeći citostatici u liječenju karcinoma dojke. U prvoj liniji kemoterapije metastatske bolesti taksani se kombiniraju s drugim citostaticima, premda zasad nema dovoljno dokaza, koji bi potvrdili prednost taksanskih kombinacija u usporedbi sa slijedom (sekvencijom) taksana i drugih citostatika. Više je primjera uspješnih kombinacija taksana s drugim citostaticima: antraciklinima, kapecitabinom, gemcitabinom. Zasad nema dovoljno podataka koji bi odredili neku taksansku kombinaciju kao optimalni izbor. Taksani su također temelj adjuvantnog liječenja ranog karcinoma dojke. Dosad su se uglavnom primjenjivali kod bolesnica s pozitivnim limfnim čvorovima pazuha. Rezultati nedavno objavljenih metaanaliza pokazuju da uspjeh adjuvantne kemoterapije temeljene na taksanima ne ovisi o broju pozitivnih limfnih čvorova, niti o estrogenskom receptorskom statusu. Zasad nema dokazane razlike u efikasnosti između nekog od taksana. Paklitaksel je više ovisan o načinu primjene, ima bolje rezultate u tjednoj primjeni, dok je za docetaksel uobičajena trotjedna primjena. Ciljana terapija trastuzumabom u kombinaciji s taksanima poboljšava preživljenje kako kod rane tako i kod metastatske bolesti.

Descriptors: Breast neoplasms – drug therapy, pathology, mortality; Taxoids – therapeutic use, administration and dosage; Paclitaxel – therapeutic use, administration and dosage; Antineoplastic agents, phytogenic – therapeutic use, administration adn dosage; Antineoplastic combined chemotherapy protocols – therapeutic use

Summary. Taxanes were established as leading drugs in chemotherapy of breast cancer. In the first line chemotherapy of advanced disease taxanes were combined with other cytostatics. Taxane-based combinations in comparison with taxanes in sequential use were observed. There was insufficient evidence to discriminate in favour of taxane-based combinations. In randomized studies several of taxane-based combinations were tested: taxanes with anthracyclines, capecitabine and gemcitabine. There is no evidence data to prefer any taxane combination to another. Taxanes became fundamental in the adjuvant setting of node positive breast cancer patients. The results of recent meta-analysis were not influenced by the number of axillary metastases or by estrogen receptor expression. At this time there is no data to support the superiority of any particular taxane. Paclitaxel is treatment schedule dependent, because its weekly administration setting may result in better treatment outcome. Docetaxel may be more effective if given every 3 weeks rather than weekly. Targeted therapy in combination with taxanes improves survival rate in adjuvant setting as in advanced disease.

Liječ Vjesn 2009;131:133–141

U većini zemalja Zapadne Europe i SAD-u posljednjih je dvadesetak godina došlo do pada smrtnosti od karcinoma dojke usprkos porastu incidencije. Razlozi za to su ne samo bolja dijagnostika, odnosno rano otkrivanje karcinoma dojke, već se navedeni rezultati mogu pripisati i sve uspješnijoj terapiji. Svjedoci smo također ubrzanog napretka u sistemskom liječenju ranog karcinoma dojke zahvaljujući kemoterapiji, hormonskoj terapiji te ciljanoj terapiji.

Primjena adjuvantne kemoterapije karcinoma dojke ili liječenje ranog karcinoma dojke započelo je kasnih 60-ih i početkom 70-ih godina. Brojne su velike randomizirane studije analizirale različite lijekove, njihove kombinacije i različite duljine njihove primjene. U Oxfordu je 1985. god. ustanovljena EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Zaslugom EBCTCG-a u petogodišnjim razmacima možemo pratiti zbirne rezultate u metaanalizama te imamo pouzdaniju procjenu relativne i apsolutne koristi primijenjene terapije. U posljednjoj je objavljenoj metaanalizi EBCTCG-a iz 2005. god. nakon 15 god. praćenja[1] analizirana adjuvantna polikemoterapija (CMF; ciklofosfamid, metotreksat, 5-fluoruracil, FAC; 5-fluoruracil, doksorubicin, ciklofosfamid, FEC; 5-fluoruracil, epirubicin, ciklofosfamid) na temelju 194-ju studija i uzorku 194 000 bolesnica. Pokazalo se za rani karcinom dojke da se primjenom polikemoterapije, koja sadržava antracikline (protokoli FAC i FEC) rizik od smrti zbog karcinoma dojke smanjio za 38% za bolesnice mlađe od 50 god., a 20% za one u dobnoj skupini između 50 i 69 godina. Uspjeh kemoterapije postiže se neovisno o hormonskom statusu te sukladno tomu rezul-

* **Zavod za internističku onkologiju, Klinika za onkologiju, Klinički bolnički centar Zagreb** (Davorin Herceg, dr. med.; prof. dr. sc. Damir Vrbanec, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. D. Herceg, Zavod za internističku onkologiju, Klinika za onkologiju, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 10. kolovoza 2008., prihvaćeno 17. veljače 2009.

tati kemoterapije nisu ovisni o primjeni tamoksifena (antiestrogena, koji je do prije nekoliko godina bio standard u adjuvantnom liječenju hormonski ovisnog raka dojke). Usporedba antraciklinskih adjuvantnih protokola (FAC, FEC) i protokola bez antraciklina (CMF) nakon desetogodišnjeg praćenja pokazala je apsolutnu razliku od 4% u korist antraciklina kako za povrat bolesti tako i za smrtnost od karcinoma dojke. Na temelju tih rezultata antraciklinski utemeljena adjuvantna kemoterapija se od 1995. smatra zlatnim standardom za bolesnice mlađe od 70 god.

Za razliku od ranog karcinoma dojke, terapijske opcije kod metastatske bolesti nemaju još uvijek dovoljnu snagu dokaza (engl. level 1 evidence). Randomizirane kontrolirane studije su uglavnom orijentirane na prvu terapijsku liniju te ispituju dodatak nekog lijeka standardnim antraciklinski temeljenim kemoterapijskim kombinacijama citostatika.[2]

Primjena taksana u liječenju raka dojke počela je 90-ih godina prošlog stoljeća. Od tada su brojne studije provjeravale uspješnost taksana, prvo u uznapredovaloj bolesti, a potom i u adjuvantnoj primjeni. Taksani, paklitaksel i docetaksel, uzrokuju prekid staničnog ciklusa i apoptozu tumorskih stanica primarno djelujući na mikrotubularnu depolimerizaciju diobenog vretena, stoga ih zovu mikrotubularnim inhibitorima. Razlike između taksana docetaksela (Taxotere®) i paklitaksela (Taxol®) bile su poznate od samog otkrića. Američka agencija za hranu i lijekove odobrila je paklitaksel za kliničku primjenu 1992. godine u liječenju uznapredovalog raka jajnika, a 1994. godine u liječenju metastatskog raka dojke. Paklitaksel je prvotno bio izoliran iz kore pacifičke tise (*Taxus brevifolia*), dok je docetaksel sintetiziran nekoliko godina kasnije iz 10-deacetiltilbakatina III (inaktivnog prekursora taksana), koji je izoliran iz iglica europske tise (*Taxus baccata*). U pretkliničkim studijama docetaksel je imao šire djelovanje u staničnom ciklusu od paklitaksela.[3] Postizao se bolji prijenos u stanicu i usporeniji izlazak iz tumorskih stanica, što je rezultiralo postojanijim unutarstaničnim koncentracijama docetaksela u usporedbi s paklitakselom.[4] Docetaksel je imao i snažniju indukciju fosforilacije bcl-2 te 12 puta jaču citotoksičnu aktivnost.[5] Sljedeći važan podatak je da se u pokusima na staničnim linijama docetakselom postizala snažnija inhibicija receptora za humani epidermalni faktor rasta 2 (HER2/neu) nego paklitakselom.[4] U pretkliničkim studijama također je nađena izraženija aktivnost timidin fosforilaze kod primjene docetaksela u kombinaciji s kapecitabinom, čime se postiže bolji sinergistički učinak navedene kombinacije lijekova od kombinacije paklitaksela i kapecitabina.[6]

Cilj ovog pregleda je prikazati sadašnje mjesto taksana u adjuvantnoj terapiji i u metastatskoj bolesti te prikazati razlike u primjeni obaju lijekova (kombinacijski, sekvencijski; u tipičnim razmacima (klasično), ili učestalijom primjenom (engl. dose-dense).

Metodološki je pretraživan »PubMed«, kako bi se pronašle prospektivne randomizirane studije faze III vezane uz primjenu taksana kod rane odnosno metastatske bolesti karcinoma dojke. Uključene su i studije III. faze nedavno objavljene u obliku sažetaka i kongresnih priopćenja.

Primjena taksana u metastatskoj bolesti

Pregled rezultata studija

Taksane u drugoj liniji liječenja metastatske bolesti karcinoma dojke provjerile su studije kliničke faze II.[7,8] U njima se dokazala djelotvornost primjene taksana nakon provedene terapije antraciklinima. Zatim su uslijedile studije koje su imale zadatak provjeriti efikasnost taksana u prvoj liniji liječenja uznapredovale bolesti karcinoma dojke. Na tablici 1. prikazane su studije faze III, koje su uspoređivale taksane u monoterapiji prema dotadašnjem standardu liječenja (kemoterapijskim protokolima temeljenima na antraciklinima), odnosno u jednoj studiji se efikasnost taksana ispituje prema kombinaciji mitomicina i vinblastina.[9] U studiji Chana i sur.[10] docetaksel u monoterapiji (primijenjen sam) ima bolji ukupni terapijski odgovor od antraciklina u monoterapiji (engl. overall response rate, ORR), ali nema razlike u ukupnom preživljenju (engl. overall survival, OS). Paklitaksel u studiji Sledga i sur. (Intergroup trial E1193)[11] ima jednaku efikasnost kao antraciklin doksorubicin ako se oba primijene u prvoj liniji liječenja kao monoterapija.

Slijedi na tablici 1. studija TAX 311.[12] Radi se o dosad jedinoj objavljenoj direktnoj usporedbi (engl. head-to-head), studiji faze III, dvaju najvažnijih taksana: docetaksela i paklitaksela. U analizi svih bolesnica koje su bile randomizirane (engl. intent-to-treat analysis) rezultati su bili sljedeći: ORR je bio 32% u docetakselskoj skupini prema 25% u paklitakselskoj; rezultati su bez statistički značajne razlike. Za razliku od prethodno navedenih rezultata, nakon dva ciklusa kemoterapije postojala je razlika u ORR-u između docetaksela i paklitaksela: 37% vs. 25,9% ($P<0,05$). Srednje vrijeme do progresije (engl. time to progression; TTP) za docetaksel iznosilo je 5,7 mjeseci, a za paklitaksel 3,6 mjeseci ($P<0,0001$). Docetaksel je bio bolji i u OS-u za 2,7 mjeseci. Ipak, terapija docetakselom trajala je duže, što je uz neuobičajeno dugo vrijeme uključivanja jedan od važnijih prigovora ovoj studiji. Slijedila je analiza nakon zamjena terapija (engl. crossover); oko 22% bolesnika nakon paklitaksela dobivalo je docetaksel, dok je 25% bolesnika nakon progresije na docetaksel dobivalo paklitaksel. Ukupno preživljenje se u obje grupe nije razlikovalo. Zaključuje se da u efikasnosti, u direktnoj usporedbi, između docetaksela i paklitaksela nema jasne razlike.

Sljedeća generacija kliničkih studija ispitivala je različite načine primjene te različite terapijske doze taksana. Tako su u studiji CALGB /Cancer and Leukemia Group B/9840 III. faze,[13] autori uspoređivali tjednu prema trotjednoj primjeni paklitaksela. Bolesnici su dobivali paklitaksel 80 mg/m^2 na tjedan ili standardnu trotjednu terapiju (175 mg/m^2). Tjedni paklitaksel bio je učinkovitiji u odnosu na trotjedni protokol ako se gledao ukupni terapijski odgovor (40% vs. 28%; $P=0,017$). Također je značajna razlika bila u TTP-u (9 vs. 5 mjeseci; $P=0,0008$), a postojao je i trend boljeg ukupnog preživljenja za tjednu primjenu paklitaksela (24 vs. 16 mjeseci; $P=0,17$). Kritičari tjednog načina primjene paklitaksela ističu nuspojave takvog načina primjene. Osim nuspojava koje mogu ugroziti kvalitetu života, bolesnici s tjednim paklitakselom dobivaju 37% višu dozu, što može biti uzrok boljih rezultata tjedne aplikacije paklitaksela.

Višom dozom docetaksela (100 mg/m^2) može se postići prema studiji faze III Mouridsena i sur.[14] bolji terapijski odgovor nego dozom od 60 ili 75 mg/m^2. U sličnim usporedbama više doze paklitaksela uzrokuju samo veću toksičnost.[15,16]

Ubrzo nakon provjere efikasnosti taksana u usporedbi s dosadašnjim antraciklnskim standardom liječenja metastatske bolesti ispituje se istodobna primjena obaju lijekova (kombinacije taksana s antraciklinima). Većina studija[11,17–21] za kombinaciju taksana s antraciklinima (poglavito s doksorubicinom) dokazuje statistički značajno bolji RR i TTP. U samo jednoj studiji kombinacija paklitaksela i doksorubicina[18] ima statistički značajno bolje ukupno preživljenje od antraciklinskog protokola.

Tablica 1. *Rezultati randomiziranih studija s taksanima faze III kod metastatske bolesti karcinoma dojke*
Table 1. *Results of randomized studies with stage III taxanes in metastatic breast cancer*

Studija Study	Bolesnici Patients	Terapija Therapy	ORR*	TTP**	TTF++	OS***
Nabholz i sur.[9] Nabholz et al.	200	docetaksel/docetaxel 100 mg/m^2 trotjedno/every 3 weeks vs. mitomicin/mitomycin 12 mg/m^2 svaki 6. tj./every 6 weeks + vinblastin/vinblastine 6 mg/m^2 trotjedno/every 3 weeks	28 vs. 13%	17 vs. 9 tj./w.		
Chan i sur.[10] Chan et al.	326	docetaksel/docetaxel 100 mg/m^2 trotjedno/every 3 weeks vs. doksorubicin/doxorubicin 75 mg/m^2 trotjedno/every 3 weeks	47% vs. 33.3% P=0,008	26 vs. 21 tj./w. NS		15 vs. 14 mj./mo. NS
Sledge i sur. Sledge et al. Intergroup trial E1193[11]	739	A (doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m^2) vs. P (paklitaksel/paclitaxel 175 mg/m^2) vs. AT (doksorubicin/doxorubicin 50 mg/m^2 + paklitaksel/paclitaxel 150 mg/m^2+GCSF+)	A36% vs. P 34% NS , A vs. AT 47% P=0,007, P vs. AT P=0,004		A5,8 mj vs P 6.0 mj NS, A vs AT 8mj P=0,003, P vs AT P=0,009	A18,9 mj./mo. vs. P22,2 mj./mo. vs. AT22,0 mj./mo. A vs. P vs. AT NS
TAX 306 Study group[17]	644	AT (doksorubicin/doxorubicin 50 mg/m^2 + docetaksel/docetaxel 75 mg/m^2) vs. AC (doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m^2 + ciklofosfamid/ cyclophosphamide 600 mg/m^2)	59% vs. 47% P= 0,009	37,3 vs. 31,9 tj./w. P=0,014	25,6 vs 23,7 tj P=0,048	NS
Jassem i sur.[18] Jassem et al.	267	AT (doksorubicin/doxorubicin 50 mg/m^2 + paklitaksel/paclitaxel 220 mg/m^2) vs. FAC (5-fluoruracil/floururacil 500 mg/m^2, doksorubicin/ doxorubicin 50 mg/m^2, ciklofosfamid/cyclophosphamide 500 mg/m^2	68% vs. 55% P=0,032	8,3 vs. 6,2 mj. P=0,013		23,3 vs. 18,3 mj./mo. P=0,013
EORTC 10961[19]	275	AT (doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m^2 + paklitaksel/paclitaxel 175 mg/m^2) vs. AC doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m^2 + ciklofosfamid/ cyclophosphamide 600 mg/m^2	58% vs. 54% NS			20,6 vs. 20,5 mj./mo. NS
Luck i sur.[20] Luck et al.	429	EC (epirubicin 60 mg/m^2 + ciklofosfamid/cyclophosphamide 600 mg/m^2) vs. ET epirubicin 60 mg /m^2 + paklitaksel/paclitaxel 175 mg/m^2	41% vs. 46% NS	33 vs. 39 tj. P=0.039		
UKCCCR Trial[21]	705	EC (epirubicin 75 mg/m^2 + ciklofosfamid/cyclophosphamide 600 mg/m^2) vs. ET epirubicin 75 mg/m^2 + paklitaksel/paclitaxel 200 mg/m^2	56% vs. 67%	6,7 vs. 6,5 mj. NS		13,8 vs. 13,7 mj./mo. NS

* ORR – ukupni terapijski odgovor/overall response rate, ** TTT – vrijeme do progresije bolesti/ time to progression, *** OS – ukupno preživljenje/ overall survival, + faktor rasta granulocita/ granulocyte colony-stimulating factor, ++ vrijeme do neuspjeha terapije/ median time to treatment failure

Dodatnu potvrdu o utemeljenosti kombinacije taksana i antraciklina našli smo u nedavno objavljenoj metaanalizi.[22] Prikupljeni su podaci iz osam randomiziranih kombinacijskih studija taksana i antraciklina na ukupno 3034 bolesnice. Njima su priključene još tri studije s 919 bolesnika, koje uspoređuju antraciklinsku kemoterapiju s monoprimjenom taksana. Ako se promatrao terapijski odgovor, odnosno slobodno vrijeme do progresije (engl. progression free survival, PFS), kombinacije temeljene na taksanima bile su značajno bolje nego one utemeljene na antraciklinima, ali nije bilo statistički značajne razlike u preživljenju.

Posljednjih nekoliko godina objavljene su studije faze III koje provjeravaju kombinacije taksana i s drugim lijekovima. Tako je studija O'Shaugnessy i sur.[23] pokazala razliku u ukupnom preživljenju kombinacije docetaksela i kapecitabina prema monoterapiji docetakselom u prvoj liniji kemoterapijskog liječenja. Međutim, navedena kombinacija s kapecitabinom imala je statistički značajno više toksičnosti. U kombinaciji taksana s gemcitabinom poglavito paklitaksel s gemcitabinom ima dobre rezultate na velikom uzorku od 529 bolesnica, koji su doveli do registracije kombinacije gemcitabina i paklitaksela u prvoj liniji liječenja metastatskog karcinoma dojke – ukupno preživljenje signifikantno bolje za kombinaciju gemcitabina i paklitaksela (GT) u usporedbi s monoterapijom paklitakselom 18,6 vs. 15,8 mj. (P=0.0489).[24] Hematološka toksičnost bila je češća kod GT kombinacije. Ipak bi kombinaciju gemcitabina i docetaksela trebale potvrditi i druge randomizirane studije s više bolesnika. Imamo i studiju faze III Chana i sur.[25] koja u osnovi uspoređuje kemoterapiju kapecitabin-docetaksel (XT) i gemcitabin-docetaksel (GT) u prvoj i drugoj liniji kemoterapije. GT kemoterapijska kombinacija prema RR-u i PFS-u pokazuje vrlo slične rezultate kao XT.

Primjena biološke ili ciljane terapije (bilo monoklonskim protutijelima, bilo tzv. malim molekulama) dovela je do daljnjeg napretka u liječenju metastatskog karcinoma dojke.

Tako primjerice trastuzumab (Herceptin®) (monoklonsko protutijelo na HER2) pokazuje učinkovitost kod prekomjerne ekspresije HER2/neu. Učinkovitost kombinacije trastuzumaba i taksana pokazana je u studijama Martya i sur.[26] te Slamona i sur.[27] Prva je studija faze II (186 bolesnica) pokazala da je kombinacija trastuzumaba i docetaksela značajno bolja u RR-u, TTF-u, OS-u nasuprot monoterapiji docetakselom. Slamonova studija pokazuje na 496 analiziranih bolesnika isto, tj. da dodatak trastuzumaba kemoterapiji dovodi do 20%-tnog smanjenja smrtnosti. Značajna je 13%-tna pojavnost kardijalne disfunkcije uz terapiju paklitakselom i trastuzumabom, za koju se pokazalo da je u većini slučajeva reverzibilna i ne predstavlja značajniju zapreku liječenju.

Drugo monoklonsko antiangiogeno protutijelo – bevacizumab (Avastin®) (protutijelo na vaskularni endotelni čimbenik rasta), prema nedavno objavljenim rezultatima studije E 2100, vjerovalo se da će zauzeti mjesto analogno trastuzumabu, no sada i u HER2-negativnih bolesnica. U navedenoj studiji na ukupno 722 bolesnika paklitakselu je dodan bevacizumab. Time se postiže statistički značajno poboljšanje RR-a, udvostručenje PFS-a i povećanje OS-a prvih 30 mjeseci, no kasnije se statistički signifikanta razlika ipak gubi.[28] Nedavno su postali dostupni prvi rezultati studije AVADO,[29] gdje su docetaksel u kombinaciji s bevacizumabom uspoređivali s monoterapijom docetakselom. U obje primijenjene doze (7,5 mg/kg i 15 mg/kg) bevacizumab je imao duži PFS (P=0,0035 i P=0,0001), ali ni približno nije postignuto podvostručenje PFS-a (8,7 vs. 8,0 mjeseci). Za konačan sud o mjestu antiangiogenih protutijela kod metastatskog karcinoma dojke potrebno je pričekati konačne rezultate studije AVADO te potvrdu drugih studija.

Komentar studija

Kandidati za kemoterapijsko liječenje metastatske bolesti su bolesnice s negativnim hormonskim receptorima, progresijom bolesti na hormonsku terapiju ili s visceralnim metastazama.

Prema slijedu studija iz tablice 1. vidljivo je da se taksani ubrzo počinju provjeravati u kombinacijama s drugim citostaticima, jer su rezultati prethodnih studija upućivali da taksani primijenjeni sami imaju jednaku efikasnost kao antraciklini.[10,11] Nažalost, rezultati studija u kojima se kombiniraju taksani i antraciklini ne jamče jednoznačne zaključke. Dodatak taksana antraciklinu proizvodi bolji ORR, no nema dokaza da se time mijenja OS. Samo jedna studija[18] ima statistički značajno duži OS kombinacije taksana i antraciklina u usporedbi s protokolom temeljenim na antraciklinima. Medijan preživljenja bolesnica s metastatskim karcinomom dojke liječenih kombinacijom taksana i antraciklina široko oscilira između 13 i 23 mjeseca,[11,17,18,21] a u metaanalizi Piccart-Gebhart i sur.[22] iznosi 19,3 mjeseca. Korak dalje su kombinacije taksana i kapecitabina odnosno taksana i gemcitabina. Obje kombinacije imaju statistički bolji OS nego taksan sam u kontrolnoj skupini. Navedene studije imaju u kontrolnoj skupini taksan, stoga su teško usporedive s onima koje ispituju kombinacije taksana i antraciklina, jer je njima u kontrolnoj skupini protokol temeljen na antraciklinima. Iz navedenoga slijedi zaključak da zasad nema dovoljno dokaza da bi se neka taksanska kombinacija prepoznala kao najefikasnija. Razlika pojedinih taksanskih kombinacija u profilu je nuspojava pojedine taksanske kombinacije. Kako bismo saznali koja je kombinacija lijekova najefikasnija, nužna bi bila daljnja ispitivanja.

Moguće je zasad postaviti pitanje je li bolje primijeniti kombinaciju taksana s nekim drugim citostatikom ili oba lijeka primijeniti u slijedu (sekvencijski). Studija Intergroup trial E1193[11] pokazuje da dodatak taksana antraciklinu proizvodi bolji ORR i TTP, ali između kombinacije taksana i antraciklina i njihove sekvencije nema razlike u OS-u.

U odabiru optimalne kemoterapije kod metastatskog karcinoma dojke potrebno je razmotriti opće stanje bolesnika (engl. performance status), prisutnost ili odsutnost drugih bolesti, u svezi s navedenim rizikom od terapijske kardiotoksičnosti. Nedvojbeno je važna lokalizacija metastaza i brzina progresije bolesti. Konačno, potrebno je uzeti u obzir i preferencije bolesnika. Ako status nalaže postizanje bržeg i boljeg terapijskog odgovora, izbor bi bila neka od taksanskih kombinacija, a ne slijed.

Je li bolje primijeniti docetaksel ili paklitaskel? Jedina relevantna studija[12] koja ispituje taj problem odgovorila je da između docetaksela i paklitaksela nema razlike u efikasnosti.

S ciljanom terapijom otvara se i novo poglavlje liječenja metastatskog karcinoma dojke. Bolesnice koje imaju HER2/neu-pozitivne tumore liječene kemoterapijom (uključujući i bolesnice liječene taksanom) dodatkom trastuzumaba doživljavaju bolji OS u usporedbi s bolesnicama koje su dobile samo kemoterapiju, stoga je kombinacija taksana i trastuzumaba standard liječenja HER/neu-pozitivnog karcinoma dojke.

Za bolesnice s negativnim HER2/neu-receptorima vjerojatno će efikasnost taksana poboljšati bevacizumab. Zasad imamo rezultate dviju randomiziranih studija III. faze (E2100 i AVADO).[28,29] Obje studije postižu statistički značajnu razliku za RR, PFS, ali AVADO premda ima signifikantnu razliku PFS-a, ni izbliza ne postiže udvostručenje PFS-a kao što je bilo u studiji E2100. Razlog može biti u primijenjenim različitim taksanima. U E2100 primijenjen je paklitaksel tjedno, a u studji AVADO docetaksel. Navedeno otvara i pitanje taksanskog partnera bevacizumabu.

Na kraju neka nam bude dopuštena spekulacija o budućnosti liječenja metastatskog karcinoma dojke: vjerojatno će se bolest liječiti izmjenom različitih partnera taksanu. Kako se sve više širi lista potencijalnih partnera taksanima (antraciklin, kapecitabin, gemcitabin, bevacizumab), nužne će biti studije koje će odrediti optimalan slijed taksanskih kombinacija.

Primjena taksana u adjuvantnoj kemoterapiji

Pregled rezultata studija

Rezultati kliničkih studija primjene taksana u adjuvantnom liječenju raka dojke prikazani su na tablici 2.

Randomizirane adjuvantne studije isprva su uspoređivale taksane prema konvencionalnoj terapiji, i to nakon uobičajene antraciklinske kemoterapije. Radi se dakle o sekvencijskoj primjeni taksana nakon primjene antraciklina u usporedbi s antraciklinskim protokolima.

Tako su u studiji CALGB 9344 (Cancer and Leukemia Group B)[30] i NSABP B28 (National Surgical Breast and Bowel Project B28)[31] nakon četiri standardna AC protokola bolesnice dobivale četiri ciklusa paklitaksela (sekvencijska primjena). U studiji CALGB 9344 bolesnice koje su dobivale paklitaksel imale su bolji DFS i OS nego bolesnice, koje su dobivali samo AC, što je rezultiralo 17%-tnim relativnim smanjenjem rizika od relapsa i 18%-tnim smanjenjem rizika od smrti. Rezultati studije NSABP B28 bili su nešto drugačiji; postignuto je statistički značajno smanjenje rizika od relapsa bolesti, no ne i ukupnog preživljenja (OS). Navedene razlike tumače se prije svega nejednakostima u skupinama bolesnika (više bolesnika s četiri i više pozitivnih limf-

Tablica 2. *Rezultati randomiziranih studija s taksanima faze III kod rane bolesti karcinoma dojke (adjuvantne studije)*
Table 2. *Results of randomized studies with stage III taxanes in early breast cancer (adjuvant studies)*

Studija Study	Bolesnici Patients	Terapija Therapy	DFS*	OS**
CALGB 9344[30]	3121 N+	4X AC (doksorubicin/doxorubicin 60 – 90 mg/m^2, ciklofosfamid/cyclophosphamide 75 ili/or 600 mg/m^2) trotjedno/every 3 weeks vs. 4X AC → 4XP (paklitaksel/paclitaxel 175 mg/m^2) trotjedno/every 3 weeks	70% vs. 65% P= 0,0023	80% vs. 77% P=0,0064
NSABP B28[31]	3060 N+	4X AC (doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m^2, ciklofosfamid/cyclophosphamide 600 mg/m^2) trotjedno/every 3 weeks vs. 4X AC → 4 P (paklitaksel/paclitaxel 225 mg/m^2) trotjedno/every 3 weeks	76% vs. 72 P=0.006	85% vs. 85% NS
PACS 01[32]	1999 N+	6X FEC (5-fluoruracil/fluoruracil 500 mg/m^2, epirubicin 100 mg/m^2, ciklofosfamid/cyclophosphamide 500 mg/m^2) trotjedno/every 3 weeks vs. 3X FEC → 3X T (docetaksel/docetaxel 100 mg/m^2) trotjedno/every 3 weeks	78% vs. 73% P=0,012	91% vs. 87% P=0,017
GEICAM 9906[33]	1248 N+	6X FEC (epirubicin 90 mg/m^2, ciklofosfamid/cyclophosphamide 600 mg/m^2) trotjedno/every 3 weeks vs. 4X FEC trotjedno/every 3 weeks → 8X P (paklitaksel/paclitaxel 100 mg/m^2 tjedno/weekly)	85% vs. 79% P= 0,0008	95% vs. 92% NS
M.D Anderson MDACC2002[34]	524	8X FAC (5-fluoruracil/fluoruracil 500 mg/m^2 1. i 4. dan/1st and 4th day, doksorubicin/doxorubicin 50 mg/m^2 u 72-satnoj infuziji/in 72-hour infusion, ciklofosfamid/cyclophosphamide 500 mg/m^2) 1. dan/1st day vs. 4X paklitaksel/paclitaxel 250 mg/m^2 u 24-satnoj infuziji/in 24-hour infusion → 4X FAC (5-fluoruracil/fluoruracil 500 mg/m^2 1. i 4. dan/1st and 4th day, doksorubicin/doxorubicin 50 mg/m^2 u 72-satnoj infuziji/in 72-hour infusion, ciklofosfamid/cyclophosphamide 500 mg/m^2) 1. dan/1st day	83% vs. 86% P=0.09	
BCIRG 001[35]	1491N+	6X FAC (5-fluoruracil/fluoruracil 500 mg/m^2, doksorubicin/doxorubicin 50 mg/m^2, ciklofosfamid/cyclophosphamide 500 mg/m^2) vs. 6X TAC (docetaksel/docetaxel 75 mg/m^2, doksorubicin/doxorubicin 50 mg/m^2, ciklofosfamid/cyclophosphamide 500 mg/m^2)	75% vs. 68% P=0,001	87% vs. 81% P=0.008
E 2197[36]	2952 N+ i i HR N-[#]	4X AC (doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m^2, ciklofosfamid/ cyclophosphamide 600 mg/m^2) vs. 4X AT (doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m^2, docetaksel/docetaxel 60 mg/m^2)	87% vs. 87% NS	
USO 9735[37]	1016 N+ i HR N-[#]	4X AC (doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m^2, ciklofosfamid/cyclophosphamide 600 mg/m^2) vs. 4X TC (docetaksel/docetaxel 75 mg/m^2, ciklofosfamid/cyclophosphamide 600 mg/m^2)	81% vs. 75% P=0,033	87% vs. 82% P=0,032
GEICAM 9805[38]	1059 N –	6X TAC (docetaksel/docetaxel 75 mg/m^2, doksorubicin/doxorubicin 50 mg/m^2, ciklofosfamid/cyclophosphamide 500 mg/m^2) vs. 6X FAC (5-fluoruracil/fluoruracil 500 mg/m^2, doksorubicin/doxorubicin 50 mg/m^2, ciklofosfamid/cyclophosphamide 500 mg/m^2)	91% vs. 86% P=0,0202	97% vs. 95% NS
CALGB 9741[39]	2005 N+	1. 4X AC (doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m^2, ciklofosfamid/cyclophosphamide 600 mg/m^2) → 4X P (paklitaksel/paclitaxel 175 mg/m^2) trotjedno/every 3 weeks 2. 4X A (doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m^2) → 4X P (paklitaksel/paclitaxel 175 mg/m^2) → 4X C (ciklofosfamid/cyclophosphamide 600 mg/m^2) trotjedno/every 3 weeks 3. 4X AC (doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m^2, ciklofosfamid/cyclophosphamide 600 mg/m^2) → 4X P (paklitaksel/paclitaxel 175 mg/m^2) dvotjedno/every 2 weeks + G-CSF*** 4. 4X A (doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m^2) → 4X P (paklitaksel/paclitaxel 175 mg/m^2) → 4X C (ciklofosfamid/cyclophosphamide 600 mg/m^2) dvotjedno/every 2 weeks + G-CSF***	dvotjedni/ every 2 weeks vs. trotjedni/ every 3 weeks P=0,01 A→P→C vs. AC→P NS	dvotjedni/ every 2 weeks vs. trotjedni/ every 3 weeks P=0,013 A→P→C vs. AC→P NS
E 1199[40]	4988 N+ i HR N-[#]	1. 4X AC (doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m^2, ciklofosfamid/cyclophosphamide 600 mg/m^2) → 4X P (paklitaksel/paclitaxel 175 mg/m^2 trotjedno/every 3 weeks) 2. 4X AC (doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m^2, ciklofosfamid/cyclophosphamide 600 mg/m^2) → 12X P (paklitaksel/paclitaxel 80 mg/m^2 tjedno/every 3 weeks) 3. 4X AC (doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m^2, ciklofosfamid/cyclophosphamide 600 mg/m^2) → 4X T (docetaksel/docetaxel 100 mg/m^2 trotjedno/every 3 weeks) 4. 4X AC (doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m^2, ciklofosfamid/cyclophosphamide 600 mg/m^2) → 12X T (docetaksel/docetaxel 35 mg/m^2 tjedno)	P vs. T NS P trotjedni/ every 3 weeks vs. P tjedni/weekly P=0,006 T trotjedni/ every 3 weeks vs. T tjedni/weekly P=0,02	P trotjedni/ every 3 weeks 89% P tjedni/ weekly 92%, P=0,01 T trotjedni/ every 3 weeks 89% T tjedni/ weekly 89%
NCIC CTG MA 21.1 [41]	2104 N+ i HR N- *	1. 6X CEF (ciklofosfamid/cyclophosphamide 75 mg/m^2 1–14 dan/1st–14th day, epirubicin 60 mg/m^2 1. i 8. dan/1st and 8th day, 5-fluoruracil/floururacil 1. i 8. dan/1st and 8th day 2. 4X EC (epirubicin 120 mg/m^2, ciklofosfamid/cyclophosphamide 30 mg/m^2) + G-CSF*** → 4X P (paklitaksel/paclitaxel 175 mg/m^2) dvotjedno/every 2 weeks 3. 4X AC (doksorubicin/doxorubicin 60 mg/m^2, ciklofosfamid/cyclophosphamide 600 mg/m^2) → 4X P (paklitaksel/paclitaxel 175 mg/m^2) trotjedno/every 3 weeks	CEF 90% vs. EC→P 89,5% vs. AC→P 85% AC→P vs. CEF P=0.005 AC→ P vs. EC→P P=0,0006 EC→P vs. CEF P=0,46	
BIG 02-98[42]	2887 N+	4X A (doksorubicin/doxorubicin 75 mg/m^2) → 3X CMF (ciklofosfamid/cyclophosphamide 100 mg/m^2 1–14. dan/1st–14th day, metotreksat/metotrexate 40 mg/m^2, 1. i 8. dan/ 1st and 8th day 5-fluoruracil 600 mg/m^2 svakih 28 dana) trotjedno/every 3 weeks 4X AC (doksurubicin/doxorubicin 60 mg/m^2, ciklofosfamid/ cyclophosphamide 600 mg/m^2 trotjedno/every 3 weeks) → 3X CMF 3X A (doksorubicin/doxorubicin 75 mg/m^2 trotjedno/every 3 weeks) → 3X T (docetaksel/docetaxel 100 mg/m^2) → 3X CMF 4X AT (doksorubicin/doxorubicin 50 mg/m^2, docetaksel/docetaxel 75 mg/m^2) → 3X CMF	A → CMF vs. AT →CMF NS A → CMF vs. A → T → CMF P=0,035	
TACT trial	4162 N+ i HR N-****	4X FEC (5-fluoruracil/fluoruracil 600 mg/m^2, epirubicin 60 mg/m^2, ciklofosfamid/ cyclophosphamide 600 mg/m^2) → T (doksorubicin/doxorubicin 100 mg/m^2) Kontrolna grana: 8X FEC ili/or 4X epirubicin 100 mg/m^2 → CMF (ciklofosfamid/cyclophosphamide 100 mg/m^2 po. 1–14. dan/1st–14th day, ili 600 mg/m^2 iv. 1. i 8. dan/1st and 8th day, metotreksat/metotrexate 40 mg/m^2, 5-fluoruracil/floururacil 600 mg/m^2)	74% vs. 73.9 % HR=0,97 NS	82% vs. 81.8 HR 0,98 NS

NS – nije statistički značajna razlika/difference is not statistically significant, N+ – bolesnici s pozitivnim limfnim čvorovima/patients with positive lymph nodes, * DFS – vrijeme bez bolesti/disease free survival, ** OS – ukupno preživljenje/overall survival, *** G-CSF – čimbenik rasta granulocita/granulocyte--colony stimulating factor, **** HR N- – visokorizične bolesnice s negativnim limfnim čvorovima/high risk patients with negative lymph nodes

nih čvorova u studiji CALGB 9344). Nadalje, smatra se da bi konkomitantna primjena tamoksifena u studiji NSABP B28 mogla biti uzrok smanjenja uspjeha adjuvantne terapije paklitakselom. Interesantan je podatak da je viša doza paklitaksela u studiji NSABP B28 postigla slabiji terapijski učinak. Višu dozu slijedi više nuspojava, poglavito neurotoksičnosti, što je moglo uzrokovati veći broj odustajanja od terapije. Kritike obiju studija odnose se na činjenicu da su grane studije bile nejednaka trajanja (4 ciklusa kemoterapije nasuprot 4+4=8 ciklusa).

Dok je u SAD-u standardni antraciklinski kemoterapijski protokol AC, u Europi, posebno u Francuskoj, uobičajen je FEC protokol (5-FU, epirubicin 90 ili 100 mg/m^2, ciklofosfamid). Tako je u studiji PACS 01[32] ispitivana sekvencijska primjena drugog taksana – docetaksela. Osim toga PACS 01 ispravlja prigovor na prethodne studije (CALGB 9244 i NSABP B28) o različitosti trajanja kemoterapije, jer ima jednako trajanje grane s docetakselom i kontrolne grane (FEC). Bolesnici u docetakselskoj grani imali su statistički značajno bolji DFS i OS nego oni koji su dobivali samo FEC. Primjena docetaksela smanjuje povrat bolesti za 18% i poboljšava OS za 4%, što odgovara 27%-tnom relativnom smanjenju rizika od smrti. U analizi podskupina pokazan je signifikantno bolji ishod za bolesnike, koji su imali do tri pozitivna pazušna limfna čvora (P=0,042), no to nije pokazano za bolesnike s više od četiri pozitivna limfna čvora. Nadalje, statistički značajan DFS postignut je za bolesnice starije od 50 godina (P=0,001), dok za mlađe od 50 godina nije bila postignuta statistička značajnost. Ovo se objašnjava pogreškom u dizajnu studije, jer mnoge mlađe ER-pozitivne bolesnice nisu dobivale tamoksifen, što je moglo utjecati na takve rezultate. U analizi nuspojava bilo je manje neutropenija i kardijalnih nuspojava u grani s taksanima.

Još su dvije studije ispitivale sekvencijsku primjenu taksana. U GEICAM 9906[33] pokušala se provjeriti uspješnost tjedne primjene paklitaksela, približnog trajanja kemoterapije kao kod kontrolne skupine bolesnica, koje su dobivale FEC. Nakon 46 mjeseci praćenja studija ima povoljne rezultate u DFS-u, bilježi se i poboljšanje OS-a s 26%-tnim smanjenjem smrtnosti, no zasad se ne dostiže statistička značajnost. U studiji MD Anderson[34] bolesnici su dobivali u obje grane nešto dužu kemoterapiju (8 ciklusa) te doksorubicin i paklitaksel u kontinuiranoj infuziji. U ranim rezultatima nakon 48 mjeseci praćenja u paklitakselskoj grani dobivena je 30%-tna redukcija rizika od povrata bolesti u usporedbi s antraciklinskom granom, no to se zasad nije odrazilo u statistički značajnoj razlici u preživljenju bez bolesti (engl. relapse free survival, RFS), zbog nedovoljne snage studije (nedovoljno povrata bolesti u FAC-grani).

Taksane primijenjene istodobno s doksorubicinom i ciklofosfamidom (kombinirani način primjene) ispituju studija BCIRG 001,[35] nedovršena studija ECOG 2197[36] i studija USO 9735.[37] U studiji BCIRG 001 postižu se statistički signifikantne razlike između grane TAC (kombinacija docetaksela, doksorubicina, ciklofosfamida) i kontrolnog FAC-a za DFS i OS. Primjenom TAC-a postiže se 28%-tno smanjenje rizika od povrata bolesti i 30%-tno relativno smanjenje rizika od smrti. U analizi podskupina TAC je bolji od FAC-protokola neovisno o broju limfnih čvorova, hormonskome receptorskom statusu, HE2/neu-statusu ili pak menopauzalnomu statusu. Doduše, za četiri i više pozitivnih limfnih čvorova ne dostiže se zasad statistički značajna razlika u kontroli recidiva bolesti. S obzirom na statistički značajno više bolesnika s febrilnom granulocitopenijom kod primjene TAC-a, uz navedeni se protokol preporučuje profilaksa s faktorima rasta granulocita.

Dvije studije navedene na tablici 2. razmatraju kraću primjenu taksana: primjenu samo četiriju ciklusa (što je uobičajena praksa u SAD-u). Tako je recentna studija E 2197 provjeravala kombinaciju AT-a (doksorubicina i docetaksela) prema kombinaciji AC (doksorubicin i ciklofosfamid). Zasad nakon 53 mjeseca praćenja nije bilo razlike u uspješnosti između dva protokola, no čini se da su u toj studiji doze docetaksela i broj ciklusa suboptimalni. Za razliku od navedene, studija USO 9735 (US Oncology Group) razmatra primjenu taksana (ovdje docetaksela) bez antraciklina. Kandidati za takvu terapiju su prije svega bolesnici s rizikom od antraciklinske kardiotoksičnosti. Kombinacija 4X TC (docetaksel i ciklofosfamid) bolja je prema rezultatima USO 9735 (gledajući DFS i OS) od standardnog protokola 4X AC, neovisno o dobi bolesnica. Nešto je bilo više febrilnih neutropenija u TC-grani neovisno o dobi bolesnica, a kod AC-grane više anemija kod starijih bolesnica. Na osnovi takvih rezultata TC-protokol postaje standard neantraciklinskih adjuvantnih protokola.

Dosad prikazane studije razmatrale su primjenu taksana kod bolesnica s pozitivnim limfnim čvorovima. Nedavno je objavljena studija GEICAM 9805[38] koja ispituje primjenu taksana na visokorizičnim bolesnicima bez metastaza pazušnih limfnih čvorova. Kao visokorizične se definiraju bolesnice koje su imale jedan ili više navedenih kriterija: primarni tumor veći od 2 cm, gradus II/III, manje od 35 godina, negativne hormonske receptore. Bolesnice bi dobivale TAC ili FAC (vidi tablicu 2.). Nakon šest godina praćenja bolesnice u TAC-grani imale su signifikantno bolji DFS, dok još nema razlike između dva protokola u OS-u.

Druga generacija adjuvantnih studija razmatra razliku između učestalije primjene taksana (engl. dose-dense) (dvotjedne primjene) i standardnih (trotjednih), zatim između sekvencijske i kombinacijske primjene taksana. Studija Intergroup/CALGB C9741[39] razmatra razliku sekvencijske primjene triju lijekova: A (doksorubicin)→P (paklitaksel)→C (ciklofosfamid) i standardnog slijeda: AC (doksorubicin + ciklofosfamid) → P (paklitaksel) te razlike između istih načina primjene triju lijekova primijenjenih trotjedno i dvotjedno. Nakon 36 mjeseci praćenja dvotjedni načini primjene (A→P→C i AC→P) imali su značajno bolji DFS i OS. No nakon 69 mjeseci praćenja razlika se u OS izgubila.[38] Standardna sekvencija AC→P bila je u rezultatima jednaka načinu primjene sa sva tri lijeka u sekvenciju.

Kanadska studija MA 21.1. National Cancer Institute of Canada Trials group (NCIC CTG)[41] uspoređivala je tri različita protokola i načina primjene kod žena s pozitivnim limfnim čvorovima ili bolesnica s visokim rizikom od povrata bolesti, a bez pozitivnih pazušnih limfnih čvorova. Nakon trogodišnjeg praćenja RFS za trotjedni protokol s taksanom AC→P (doksorubicin konkomitantno s ciklofosfamidom i zatim u slijedu paklitaksel) bio je slabiji, premda manje toksičan od dvotjedne EC→T-grane (konkomitantno epirubicin i ciklofosfamid, zatim u slijedu paklitaksel). Također je AC→P bio slabiji od CEF-a (ciklofosfamid, epirubicin, 5-fluoruracil). CEF je imao najviše kardijalnih nuspojava (36,9%). Neuropatije je dakako bilo više u taksanskim granama. Kanadska studija u osnovi je ozbiljnije otvorila pitanje važnosti načina primjene lijeka. Prema ovakvim rezultatima izgledalo bi da je za rezultate važniji način primjene citostatika (bolji rezultati dvotjednih protokola) i trajanja primjene lijekova (svi su ispitivani protokoli trajanja osam ciklusa) negoli vrsta lijeka (taksani su u ovom slučaju slabiji od antraciklina). Kritičari studije isticali su neuobičajen dizajn studije.

Studija BIG 2-98,[42] još jedna u slijedu s kompliciranim dizajnom, trebala je odgovoriti na pitanje razlike sekvencijskog i kombinacijskog načina primjene lijekova. Prvi rezultati pokazali su jedino prednost sekvencije s taksanom A→T→CMF nasuprot A→CMF, ali ne i AT→CMF nasuprot A→CMF.

U studiji North American Breast Cancer Intergroup E1199[40] ispitivala su se oba lijeka: docetaksel i paklitaksel te tjedni i trotjedni način primjene. Nakon 43,7 mjeseci praćenja nije bilo statistički značajne razlike za DFS između docetaksela i paklitaksela (P=0,83), no nakon 63.8 mjeseci praćenja pokazuje se u DFS-u prednost tjednog načina primjene paklitaksela (P=0,006) i trotjedne primjene docetaksela (P=0,02). Samo je u tjednom načinu primjene paklitaksela pokazan signifikantno duži OS (P=0,01). U istoj studiji tjedni paklitaksel je imao bolji DFS i OS za bolesnice s pozitivnim hormonskim receptorima i HER2/neu-negativnim, što je značajno, jer je takvih bolesnica najveći broj, a ni dotad nije bilo takvih rezultata. U profilu nuspojava granulocitopenija III. i IV. stupnja bile su češće u trećoj grani s trotjednim docetakselom, srednje teška do teška polineuropatija je češća kod tjedne primjene paklitaksela.

Konačno, nedavno je objavljena i britanska studija UK TACT[43] na respektabilnom broju od 4162 bolesnika. Uspoređuje se sekvencijska primjena 4X FEC→4X docetaksel s uobičajenom antraciklinskom kemoterapijom u Velikoj Britaniji (FEC ili 4X epirubicin→4X CMF). Taksanska sekvencija imala je isti broj ciklusa (osam), kao i kemoterapija u kontrolnim skupinama. Nakon 52 mjeseca praćenja nije bilo razlike u rezultatima DFS-a i OS-a između standardnih antraciklinski temeljenih terapija i sekvencijske primjene FEC→docetaksel.

Do danas su objavljene dvije metaanalize, gdje je analizirano liječenje protokolima koji sadržavaju taksan nasuprot kontroli bez taksana. U metaanalizi Nowaka i sur.[44] bilo je analizirano ukupno 17056 bolesnica u 20 studija. Bolesnice koje su dobivale neki od taksana bilo sekvencijski, bilo konkurentno s antraciklinima, nakon 54,6 mjeseci praćenja imale su bolji OS (HR 0,81, (95%CI=0,75–0,88, P<0,00001) i također DSF (HR=0.81(95%CI=0,75–0,86, P<0,0001) nego antraciklinske kemoterapije. U sljedećoj metaanalizi De Laurentisa i sur.[45] analizirane su 22903 bolesnice iz 12 studija, koje su uspoređivale također taksansko-antraciklinske protokole s antraciklinskim. Kao i u prethodnoj metaanalizi OS (HR=0,85(95%CI=0,79–0,91, P<0.00001) i DFS (HR=0.83(95%CI=0,79–0,88, P=0,0001) jasno su u korist protokola koje sadržavaju taksane. Ako se adjuvantno primijene taksani prema posljednjoj metaanalizi, doći će do smanjenja rizika od smrti za 15% odnosno rizika od povrata bolesti za 17% (apsolutno petogodišnje smanjenje rizika od povrata bolesti za 5% odnosno rizika od smrti 3%). Smanjenje rizika od povrata bolesti i smrti neovisno je o vrsti taksana koji se primijeni te načina primjene (sekvencijski ili kombinirano). Dosada je bilo dvojbeno u kojoj mjeri estrogenski receptorski status mijenja efikasnost primjene taksana u adjuvantnoj primjeni, pa je i u Republici Hrvatskoj obavezna prisutnost negativnih hormonskih receptora kao kriterij adjuvantne primjene taksana. Iz ove je metaanalize proizašao posebno zanimljiv rezultat: estrogenski receptorski status ne mijenja rizik od povrata bolesti kod adjuvantne primjene taksana, što je u skladu s dosadašnjim preporukama panela stručnjaka.[46] Dosad nije bilo jasno pokazano da bi bolesnice s četiri ili više pozitivnih aksilarnih limfnih čvorova imale korist od adjuvantne primjene taksana, što se u ovoj analizi[45] pokazuje, odnosno broj limfnih čvorova ne mijenja rizik od povrata bolesti. Isto tako dob i menopauzalni status na sličan način ne mijenjaju efikasnost taksana.

Četvrtina bolesnica s novootkrivenim karcinomom dojke ima pozitivan epidermalni faktor rasta HER2, što je povezano s većim rizikom od relapsa i smrti od metastatske bolesti. U adjuvantnom liječenju objavljene su četiri velike studije, s više od 13 000 ispitanica koje su bile HER2-pozitivne, te dvije manje studije. U prvoj HERA-i[47] bolesnici su bili randomizirani da dobivaju trastuzumab nakon standardne kemoterapije ili u kontrolnoj skupini ne dobivaju trastuzumab. U studijama NSABP B-31 i NCCTG N9831 bolesnici bi dobivali nakon 4 ciklusa standardnih AC-a paklitaksel trotjedno (NSABP-31) ili tjedno (NCCTG N9831) te su randomizirani s trastuzumabom ili bez njega godinu dana.[48] Multicentrična studija BCIRG 006[49] bila je dizajnirana na sljedeći način: nakon standardne kemoterapije po shemi AC, slijedila je terapija trotjednim docetakselom ili u drugoj grani docetakselom i trastuzumabom, treća je grana bila neantraciklinska: bolesnice su dobivale kombinaciju docetaksela-karboplatine-trastuzumaba. U sve četiri studije je nakon dvije odnosno tri godine praćenja konzistentna redukcija smrtnosti za trećinu. Rezultati ne ovise o statusu limfnih čvorova, niti o dobi. Pojavnost teške kardijalne insuficijencije je ovisno o studiji između 0,4 do 3,8%. U maloj Finskoj studiji (Fin-Her)[50] u osnovi se ispitivao dodatak vinorelbina docetakselu, no važniji su rezultati dobiveni u HER2-podgrupi, koja je uz kemoterapiju dobivala još i trastuzumab. U toj grupi na maloj skupini bolesnika dobilo se signifikantno poboljšanje preživljenja bez bolesti (RFS). U studiji PACS-04[51] bolesnice s pozitivnim limfnim čvorovima dobivale bi u jednoj grani kemoterapiju po shemi FEC ili epirubicin/docetaksel u drugoj grani. U sekundarnoj randomizaciji (528 bolesnica) HER-pozitivne bi dobivale trastuzumab ili u kontrolnoj skupini ne bi dobivale terapiju. Nakon 48 mjeseci praćenja dobio se samo blaži trend poboljšanja DFS-a, za OS nema statistički značajne razlike, što odskače od rezultata drugih studija. Objašnjenje takvih rezultata je vjerojatno u tome da se radi o maloj grupi bolesnica.

Komentar adjuvantnih studija

Tri su velike ključne studije (CALGB 9344, PACS 01, BCIRG 001) koje postavljaju taksane u temelje adjuvantne kemoterapije karcinoma dojke.

U posljednje vrijeme objavljene su dvije velike studije s respektabilnim brojem bolesnika, koje donekle relativiziraju ulogu taksana u adjuvantnom liječenju ranog karcinoma dojke. Prva je studija Nacionalnog instituta Kanade NCIC MA.21, gdje je randomizirano 2014 bolesnica. Kako je vidljivo iz prethodnog poglavlja i tablice 2. ispitivani protokol, koji je sadržavao taksan AC→T bio je slabiji od standardnog antraciklinskog protokola za DFS (nakon 30 mjeseci praćenja bilo je prerano za konačni zaključak o OS-u). U drugoj studiji TACT (4162 bolesnice) nije bilo razlike između taksanskih i netaksanskih za DFS i OS. I ova je studija neuobičajena dizajna, kao i prethodna Kanadska studija.

Na ovome mjestu treba se prisjetiti metaanalize de Laurentisa i sur.[45] koja je uključila u analizu 22903 bolesnice i uspoređivala je taksansko-antraciklinske protokole s antraciklinskim. Rezultati OS-a i DFS-a su jasno u prilog taksanu.

Kako bi se taksani trebali aplicirati i koji od njih? Najviše o tome naučili smo iz studije E1199.[40] Opet se i ovdje u adjuvantnoj primjeni ne dokazuju razlike između paklitak-

sela i docetaksela. Nakon 64-mjesečnog praćenja paklitaksel u tjednoj primjeni pokazuje bolji DFS i OS. Za docetaksel preostaje trotjedna primjena. Rezultati su slični za primjenu u metastatskoj bolesti.[13]

Sljedeće je pitanje bismo li mogli izbjeći antraciklin kod bolesnica starijih bolesnica ili s kardijalnim rizikom? Odgovor je potvrdan. Potvrđen je nedavno novijim rezultatima studije US Oncology 9735.[37] Kombinacija docetaksela s ciklofosfamidom postigla je u usporedbi sa standardnim AC-om (kombinacija adriamicina i ciklofosfamida) statistički značajno poboljšanje za OS.

LITERATURA

1. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.* Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365:1687–717.
2. *Jones D, Ghersi D, Wilcken N.* Addition of drugs to a chemotherapy regimen for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006;19(39:CD003368.
3. *Riou JF, Naudin A, Lavelle F.* Effects of Taxotere on murine and human tumor cell lines. Biochem Biophys Res Commun 1992;187:164–70.
4. *Riou JF, Combeau C.* Cellular uptake and efflux of docetaxel (Taxotere) and paclitaxel (Taxol) in P388 cell line. Proc Am Assoc Cancer Res 1994;35:2292.
5. *Lavell F, Bissery MC, Combeau C, Riou JF, Vrigand P, Andre S.* Preclinical evaluation of docetaxel (Taxotere). Sem Oncol 1995;22:3–16.
6. *Fujimoto-Ouchi K, Tanaka Y, Toinga T.* Schedule dependency of antitumor activity in combination therapy with capecitabine/5'-deoxy-5-flurouridine and docetaxel in breast cancer models. Clin Cancer Res 2001;7:1079–86.
7. *Holmes FA, Wolters RS, Theriaut RL i sur.* Phase II trial of taxol, an active drug in the treatment of metastatic breast cancer. J Natl Cancer Inst 1991;83:1797–805.
8. *Ravdin PM, Burris 3rd HA, Cook G i sur.* Phase II trial of docetaxel in advanced antracycline-resistent or antracenedione-resistent breast cancer. J Clin Oncol 1995;13:2879–85.
9. *Nabholz JM, Thuerliman B, Bezwoda WT i sur.* Docetaxel vs mitomycin plus vinblastine in antracycline-resistant metastatic breast cancer patients. Oncology (Williston Park) 1997;11(Suppl 8):25–30.
10. *Chan S, Friedrichs K, Noel D i sur.* Prospective randomised trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1999;35:1431–9.
11. *Sledge GW, Neuberg D, Bernardo i sur.* Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel, as front–line chemotherapy for metastatic breast cancer: a intergroup trial (E1193). J Clin Oncol 2003;21:588–92.
12. *Jones SE, Erban J, Overmoyer B.* Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:5542–51.
13. *Seidman AD, Berry D, Cirrincione C i sur.* CALGB 9840: Phase III study of weekly (W) paclitaxel (P) via 1-hour(h) infusion versus standard (S) 3h infusion every third week in the tretament of metastatic breast cancer (MBC), with trastuzumab (T) for HER2 positive MBC and randomized fot T in HER2 normal MBC. J Clin Oncol 2004; 22(14S):512.
14. *Mouridsen H, Harvey H, Semiglazov V i sur.* Phase III study of docetaxel 100 versus 75 versus 60 mg/m^2 as second line chemotherapy in advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2002;78:S88.
15. *Nabholz JM, Gelmon K, Bontebal M.* Multicentric, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1996;14:1858–67.
16. *Winer EP, Berry DA, Woolf S i sur.* Failure of higher-dose paclitaxel to improve outcome in patients with metastatic breast cancer: cancer and leukemia group B trial 9342. J Clin Oncol 2004;22:2061–8.
17. *Nabholz JM, Pienkowski T, Pluzanska A i sur.* Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. J Clin Oncol 2003;21:968–75.
18. *Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A i sur.* Doxorubicin and paclitaxel versus fluoruracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicentric trial. J Clin Oncol 2001;19:1707–15.
19. *Biganzoli L, Cufer T, Bruning P i sur.* Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. J Clin Oncol 2002;20:3114–21.
20. *Luck H, Thomssen C, Untch M i sur.* Multicentric phase III study in first line treatment of advanced metastatic breast cancer (ABC). Epirubicin/ Paclitaxel (ET) vs Epirubicine/Cyclophosphamide (EC). A study of the Ago Breast Cancer Group. Proc Am Soc Clin Oncol 2000:19:280.
21. *Carmichel J.* UKCCCR Trial of Epirubicin and Cyclophosphamide (EC) Vs. Epirubicin and Taxol® (ET) in the First Line Treatment of Women with Metastatic Breast Cancer (MBC). Proc Am Soc Clin Oncol 2001:20:Abstr 84.
22. *Piccart-Gebhardt MJ, Burzykowski T, Buyse M i sur.* Taxanes alone or in combination with antracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2008;20:1980–6.
23. *O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S i sur.* Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in antracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. J Clin Oncol 2000;20:812–2823.
24. *Melemed AS, O'Shaughnessy J, Nag S i sur.* Phase III study of gemcitabine plus paclitaxel compared with paclitaxel alone in patients with unresectable, locally reccurrent, or metastatic breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2007:Abstr150.
25. *Chan S, Romieu G, Huober J i sur.* Gemcitabine plus docetaxel (GD) versus capecitabine plus docetaxel (CD) for antracycline-pretreated metastatic breast cancer (MBC) patients (pts): Results of a European phase III study. J Clin Oncol 2005:23:581.
26. *Marty M, Cognetti F, Maraninchi D.* Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor-2-positive metastatic breast cancer administered as first line treatment: the M77001 study group. J Clin Oncol 2005;23:4265–74.
27. *Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S i sur.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001;344:783–92.
28. *Miller K, Wang M, Gralow J.* Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J M 2007;357:2666–76.
29. *Miles D, Chan G, Romieu G i sur.* Randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. J Clin Oncol 2008; 20Supp: AbstrLBA1011.
30. *Henderson IC, Berry DA, Demetri GD i sur.* Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. J Clin Oncol 2003;21:976–83.
31. *Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B i sur.* Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. J Clin Oncol 2005;25: 3686–96.
32. *Roché H, Fumoleau P, Spielmann i sur.* Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC 100 vs 3 cycles of FEC 100 followed by the 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. SABCS 2004;Abstr. 27.
33. *Martin M, M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A i sur.* Multicenter, randomized phase III study od adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer comparing 6 cycles of FEC90C versus 4 cycles of FEC 90C followed by 8 weekly paclitaxel administrations: interim efficacy analysis of GEICAM 9906 trial. Breast Cancer Res Treat 2005;94(Supp1):Abstr39.
34. *Buzdar AU, Singletary SE, Valero V i sur.* Evaluation od paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. Clin Cancer Res 2002; 8:1073–79.
35. *Martin M, Pienkowski T, Mackey J i sur.* Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;352:2302–13.
36. *Goldstein L, O'Neill A, Sparano J i sur.* E2197: Phase III AT (doxorubicin/docetaxel) vs. AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive and high risk node negative breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2005;23:512.
37. *Jones SE, Holmes FA, O'Shaughnessy J i sur.* Extended follow-up and analysis by age of the US Oncology Adjuvant trial 9735: docetaxel/cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared to doxorubicin/cyclophosphamide and is well-tolarated in woman 65 or older. SABCS 2007; Abstr 12.
38. *Martin M, Iluch A, Segui M i sur.* Multicenter, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for high risk, node–negative breast cancer comparing tac with fac: 5-year efficacy analysis of the GEICAM 9805 trial. J Clin Oncol 2008:26 Supp, Abstr 542.
39. *Hudis C, Citron M, Berry DC i sur.* Five year follow-up of INT C9741: dose-dense (DD) chemotherapy (CRx) is safe and effective. SABCS 2005; 2005: Abstr. 41.
40. *Sparano JA, Wang M, Martino S i sur.* Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N Engl J Med 2008;358:1663–71.
41. *Burnell M, Levine M, Chapman JA i sur.* A randomized trial of CEF versus dose-dense EC followed versus AC followed by paclitaxel in woman with node positive or high risk node negative breast cancer,

NCIC CTG MA.21.1.: Results of an interim analysis. Proc Am Soc Clin Oncol 2007; Abstr. 550.
42. *Crown JP, Francis P, Di Leo A i sur.* Docetaxel (T) given concurrently with or sequentially to antracyline-based (A) adjuvant therapy (adjRx) for patients (pts) with node-positive (N+) breast cancer (BrCa), in comparison with non-T adjRx: First results of the BIG 2–98 trial at 5 year median follow-up (MFU). Proc Am Soc Clin Oncol 2006;24: Abstr 519.
43. *Barett-Lee, Bliss JM, Wardley A i sur.* UK TACT trial results – does everyone need adjuvant taxanes? Eur J Cancer 2008; 6(Supp):3LB.
44. *Nowak AK, Ferguson T, Wilcken NR, Ghersi D.* A meta-analysis of taxanes in adjuvant chemotherapy (ACT) of early breast cancer (EBC). Proc Am Soc Clin Oncol 2007; Abstr 545.
45. *De Laurentis M, Cancello G, D'Agostino D i sur.* Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: A meta analysis od randomized trials. J Clin Oncol 2008;26:44–53.
46. *Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD i sur.* Meeting highlights expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. Ann Oncol 2005; 16:1569–83.
47. *Smith I, Procter M, Gelber i sur.* HERA study team. 2 year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive breast cancer: a randomizesd controlled trial. Lancet 2007;309:29–36.
48. *Romond EH, Perez EA, Bryant J i sur.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1673–84.
49. *Slamon D, Eiermann W, Robert N i sur.* Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. Breast Cancer Res Treat 2005;94(Suppl1):S5.
50. *Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Bono P i sur.* Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med 2006;354:809–20.
51. *Spielman M, Roché H, Humblet Y i sur.* 3-year follow-up of trastuzumab following adjuvant chemotherapy in node positive HER2-positive breast cancer patients: results of the PACS-04 trial. SABCS 2007; Abstr 72.

DIJABETIČKA NEFROPATIJA I PRIMARNE BOLESTI GLOMERULA

DIABETIC NEPHROPATHY AND PRIMARY GLOMARULAR DISEASES

KREŠIMIR GALEŠIĆ, MIRJANA SABLJAR-MATOVINOVIĆ, INGRID PRKAČIN, IVANA KOVAČEVIĆ-VOJTUŠEK*

Deskriptori: Dijabetičke nefropatije – dijagnoza, patologija, farmakoterapija; Bubrežni glomerul – patologija; Bubrežne bolesti – komplikacije, patologija, farmakoterapija; Šećerna bolest, tip 2 – komplikacije, patologija, farmakoterapija

Sažetak. U bolesnika sa šećernom bolešću primarne bolesti glomerula rijetko se javljaju. Prema dostupnim podacima iz literature dosad je opisano nekoliko oblika primarnih bolesti glomerula u bolesnika od kojih su neki već imali razvijenu dijabetičku nefropatiju. Prepoznavanje nedijabetičke bubrežne bolesti od posebnog je značenja jer se neki oblici primarnih bolesti glomerula mogu uspješno liječiti i izliječiti, za razliku od razvijene dijabetičke nefropatije, te se prognoza bolesnika može značajno poboljšati. Pojava hematurije, težega nefrotskog sindroma, pogoršanje bubrežne funkcije, bez istodobno prisutne dijabetičke retinopatije, upućuju na nedijabetičku bubrežnu bolest. U radu su prikazani bolesnici sa šećernom bolešću u kojih je zbog težega nefrotskog sindroma, nenefrotske proteinurije bez istodobno prisutne dijabetičke retinopatije, hematurije i/ili zbog pogoršanja bubrežne funkcije učinjena biopsija bubrega. Temeljem patohistološke analize bubrežnog tkiva dijagnosticirani su različiti oblici primarnih bolesti glomerula od kojih su neki uspješno liječeni imunosupresivnim lijekovima, što potvrđuje važnost prepoznavanja nedijabetičke bubrežne bolesti u bolesnika sa šećernom bolešću.

Descriptors: Diabetic nephropathies – diagnosis, pathology, drug therapy; Kidney glomerulus – pathology; Kidney diseases – complications, pathology, drug therapy; Diabetes mellitus, type 2 – complications, pathology, drug therapy

Summary. The primary glomerular disease in patients with diabetes mellitus is rare. Several reports have shown that primary glomerular diseases can be superimposed on diabetic nephropathy. The recognition of nondiabetic glomerular diseases in diabetic patients is of utmost importance since they might be successfully treated. This would positively affect the otherwise poor prognosis of renal disease in diabetic patients. The suspicion on nondiabetic renal disease is raised by the appearance of urinary abnormalities such as hematuria, massive nephrotic proteinuria or deterioration in renal function in patients with diabetes mellitus but without coexisting diabetic retinopathy. We report on diabetic patients who underwent renal biopsy because of the massive nephrotic proteinuria and non-nephrotic proteinuria without diabetic retinopathy, hematuria, and because of the deterioration of renal function. On pathohistological examination different types of primary glomerular diseases were found. The diagnosis and the treatement of glomerular diseases improved the renal prognosis in some of these patients.

Liječ Vjesn 2009;131:141–145

U 20–40% bolesnika sa šećernom bolesti razvije se dijabetička bubrežna bolest sa znakovitim promjenama na glomerulima i krvnim žilama, što u konačnici dovodi do kronične bubrežne insuficijencije.[1]

Dijabetička nefropatija nije jedini oblik bubrežne bolesti koja se javlja u bolesnika sa šećernom bolešću. Analiza ve-

* **Odjel nefrologije, Interna klinika, KB Dubrava, Zagreb** (prof. dr. sc. Krešimir Galešić, dr. med.), **Odjel nefrologije, Interna klinika, KB Merkur, Zagreb** (prof. dr. sc. Mirjana Sabljar-Matovinović, dr. med.; doc. dr. sc. Ingrid Prkačin, dr. med.; Ivana Kovačević-Vojtušek, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. K. Galešić, KB Dubrava, Zagreb 10040, Av. G. Šuška 6, e-mail: kresog@kbd.hr

Primljeno 8. svibnja 2007., prihvaćeno 17. srpnja 2008.

likog broja biopsija bubrega, najčešće iz prikaza pojedinih bolesnika, pokazala je da se u bolesnika sa šećernom bolesti mogu istodobno naći i dijabetička nefropatija i neka od primarnih bolesti glomerula, odnosno nedijabetička bolest glomerula bez dijabetičke nefropatije. Uz već postojeću dijabetičku nefropatiju nađeni su sljedeći tipovi glomerulonefritisa: idiopatski membranski glomerulonefritis, IgA-nefropatija, lupusni nefritis, Henoch-Schönleinova nefropatija, membranoproliferativni glomerulonefritis, brzoprogresivni glomerulonefritis i fokalna segmentalna glomeruloskleroza.[2–11] Isti tipovi bolesti glomerula opisani su u bolesnika sa šećernom bolešću, ali bez postojanja dijabetičke nefropatije.[2–5,7–11]

U radu su opisani bolesnici s primarnim bolestima glomerula i šećernom bolešću s dijabetičkom nefropatijom ili bez nje. Patohistološkom analizom tkiva bubrega dobivenog biopsijom u nekih su bolesnika nađeni izolirani oblici primarnih bolesti glomerula bez istodobno prisutne dijabetičke nefropatije, a u drugih bolesnika primarne bolesti glomerula udružene s dijabetičkom nefropatijom. Slijedom gore navedenoga, kao i izvještaja iz literature proizlazi da dijabetička nefropatija nije obvezno i uvijek jedini uzrok proteinurije i nefrotskog sindroma u dijabetičnih bolesnika. Kako se neke od primarnih bolesti glomerula mogu uspješno liječiti i izliječiti za razliku od dijabetičke nefropatije, koja u razvijenom obliku s manifestnom proteinurijom ima progresivan tijek i dovodi do kroničnog zatajenja funkcije bubrega, otkriće nedijabetičke bubrežne bolesti može značajno promijeniti i poboljšati prognozu u dijabetičnih bolesnika s nefrotskim sindromom i primarnom bolešću glomerula.

Kako bismo pridonijeli boljemu dijagnostičkom pristupu bubrežnoj bolesti u bolesnika sa šećernom bolesti jer može dovesti do otkrivanja nedijabetičke glomerularne bolesti same ili udružene s dijabetičkom nefropatijom, istražili smo rezultate patohistološke analize tkiva bubrega dobivenog biopsijom te analizirali klinički tijek i liječenje glomerularnih bolesti u naših bolesnika sa šećernom bolešću.

Bolesnici i metode

U ovoj retrospektivnoj analizi prikazano je 11 bolesnika muškog spola sa šećernom bolešću, nefrotskim sindromom ili nenefrotskom proteinurijom u kojih je biopsija bubrega učinjena zbog sumnje na nedijabetičku bolest glomerula. U rad su uključeni samo oni bolesnici u kojih je patohistološka analiza tkiva bubrega nakon biopsije pokazala primarnu bolest glomerula uz dijabetičku nefropatiju ili samo bolest glomerula bez dijabetičke nefropatije.

Za patohistološku dijagnozu dijabetičke nefropatije korišteni su sljedeći kriteriji uznapredovalosti bolesti: početna, umjerena i uznapredovala dijabetička nefropatija.[12] Analizirani su sljedeći klinički podaci: dob i spol bolesnika, trajanje šećerne bolesti prije biopsije bubrega, simptomi i znakovi glomerularne bolesti prije biopsije, krvni tlak, nalaz očnog fundusa. Prikupljeni su sljedeći laboratorijski nalazi: kompletna krvna slika, urin, 24-satno izlučivanje proteina, serumski kreatinin, komplement, antistreptolizinski titar, serumski imunoglobulini, antinuklearna protutijela, ANCA-protutijela, klirens kreatinina. Biopsija bubrega učinjena je pod kontrolom ultrazvuka uz lokalnu anesteziju. Bubrežno je tkivo analizirano svjetlosnim, imunofluorescentnim i elektronskim mikroskopom. Nakon liječenja u nekih je bolesnika postignuta potpuna odnosno parcijalna remisija.

Potpuna remisija bolesti definirana je smanjenjem proteinurije <0,3 grama na dan uz stabilnu bubrežnu funkciju, dok je parcijalna remisija obilježena proteinurijom između 0,3–2,0 grama/dan sa stabilnom koncentracijom kreatinina u serumu <135 μmol/L. Tijekom dvije godine bolesnici su mjesečno dolazili na ambulantne kontrole.

Bolesnici s fokalnom segmentalnom glomerulosklerozom (FSGS) liječeni su kortikosteroidima 0,5–1 mg/kg/dan prvi mjesec dana, a nakon toga jednakom dozom svaki drugi dan uz postepeno sniženje doze nakon poboljšanja. U jednog bolesnika s FSGS uz kortikosteroide primijenjen je i ciklofosfamid 1–2 mg/kg/dan uz postupno sniženje doze. Bolesnik s membranskim glomerulonefritisom liječen je na isti način kao i bolesnici s FSGS-om. Bolesnici s IgA-nefropatijom liječeni su pripravkom omega-3 masnih kiselinu 2×1 gram uz ACE-inhibitore. Jedan bolesnik s FSGS-om i drugi s bolešću minimalnih promjena liječeni su ciklosporinom u dozi 3–5 mg/kg/dan uz postepeno praćenje laboratorijskih nalaza i postupno sniženje doze lijeka.[13] Jedan bolesnik s hepatitisom uzrokovanim virusom C i membranoproliferativnim glomerulonefritisom liječen je interferonom i ribavirinom. Svi bolesnici s proteinurijom liječeni su ACE-inhibitorima, kao etabliranom standardnom terapijom (budući da je primjena ACE-inhibitora standardna terapija bolesnika s proteinurijom). Bolesnici s arterijskom hipertenzijom liječeni su također ACE-inhibitorima ili blokatorima angiotenzina II sukladno aktualnim smjernicama.

Rezultati

Ukupno je bilo 11 bolesnika sa šećernom bolešću u kojih je učinjena biopsija bubrega, svi su bili muškog spola u dobi od 43 do 75 godina. Trajanje šećerne bolesti do vremena kada je učinjena biopsija bubrega iznosilo je 1 do 24 godine. Od ukupnog broja 2 bolesnika imala su tip 1 šećerne bolesti, a 9 bolesnika tip 2 bolesti. Proteinurija je bila prisutna u svih bolesnika, a mikrohematurija u 7 bolesnika. Granulirani cilindri, koji su znak bubrežne bolesti i obično se nalaze u bolestima glomerula, nađeni su u 9 bolesnika. Arterijska hipertenzija bila je dijagnosticirana u 9 bolesnika. Krvni tlak uspješno je reguliran ACE-inhibitorima ili blokatorima receptora za angiotenzin II. Dijabetička neproliferativna retinopatija nađena je u 5 bolesnika. Nefrotski sindrom bio je prisutan u 9 bolesnika, a pri biopsiji bubrega oštećena bubrežna funkcija u svih bolesnika s već razvijenom azotemijom. Najvažniji klinički i laboratorijski nalazi prikazani su na tablici 1, 2. i 3. Patološki nalazi u bubrezima prikazani su na tablici 2. Nalaz izolirane primarne bolesti glomerula, bez dijabetičke nefropatije nađen je u 7 bolesnika, dok su u preostala 4 bolesnika nađene udružene primarna bolest glomerula i dijabetička nefropatija. Patohistološkom analizom nađeni su sljedeći oblici glomerularnih bolesti: fokalna segmentalna glomeruloskleroza (3 bolesnika), membranoproliferativni glomerulonefritis (1 bolesnik), IgA-nefropatija (4 bolesnika), bolest minimalnih promjena (1 bolesnik) i membranski glomerulonefritis (2 bolesnika). Kompletna remisija primarne bolesti glomerula postignuta je u 5 bolesnika, a parcijalna u 3 bolesnika. U bolesnika koji su zbog glomerulonefritisa liječeni kortikosteroidima u početku je došlo do porasta glukoze u krvi te je zbog toga povišena doza inzulina. Sniženjem doze kortikosteroida nakon poboljšanja glomerulonefritisa, terapijske doze inzulina vraćene su na početne vrijednosti, tj. doze koje je pacijent dobivao prije početka liječenja kortikosteroidima.

U jednog bolesnika liječenog peroralnim hipoglikemicima nakon primjene kortikosteroida glikemija se poremetila do te mjere da je bilo potrebno uvesti inzulin u terapiju. U dvoje bolesnika s IgA-nefropatijom (redni brojevi bolesnika

Tablica – Table 1. *Klinički i laboratorijski nalazi / Clinical and laboratory data of patients*

Pacijent Patient	Dob Age	DM tip 1	DM tip 2	Trajanje DM u god.	Dijabetička retinopatija Diabetic retinopathy	Terapija DM DM therapy	Hipertenzija Hypertension
1.	46	+		24	+	inzulin	–
2.	43		+	4	+	inzulin	+
3.	57		+	1	+	peroralni antidijabetik oral antidiabetic	+
4.	48	+		9	–	inzulin	–
5.	56		+	1	–	peroralni antidijabetik oral antidiabetic	+
6.	62		+	5	–	dijeta	+
7.	75		+	12	+	peroralni antidijabetik oral antidiabetic	+
8.	58		+	2	–	dijeta	+
9.	61		+	10	–	peroralni antidijabetik oral antidiabetic	+
10.	54		+	2	+	inzulin	+
11.	59		+	1	–	dijeta/diet	+

Tablica – Table 2. *Klinički i laboratorijski nalazi / Clinical and laboratory data of patients*

Pacijent Patient	Indikacija za biopsiju bubrega Indication for renal biopsy	Tip glomerulonefritisa Type of glomerulonephritis	Terapija glomerulonefritisa Glomerulonephritis therapy	Dijabetička nefropatija Diabetic nephropathy
1.	nefrotski sindrom nephrotic syndrome	fokalna segmentalna glomeruloskleroza focal segmental glomerulosclerosis	glukokortikoidi ciklofosfamid	umjerena dijabetička nefropatija moderate diabetic nephropathy
2.	nefrotski sindrom nephrotic syndrome	membranoproliferativni glomerulonefritis membranoproliferative glomerulonephritis	interferon ribavirin	nema dijabetičke nefropatije no diabetic nephropathy
3.	nefrotski sindrom nephrotic syndrome	membranski glomerulonefritis membranoproliferative glomerulonephritis	glukokortikoidi ciklofosfamid glucocorticoids cyelophosphamide	nema dijabetičke nefropatije no diabetic nephropathy
4.	nefrotski sindrom nephrotic syndrome	fokalna segmentalna glomeruloskleroza focal segmental glomerulosclerosis	ciklosporin	nema dijabetičke nefropatije no diabetic nephropathy
5.	nefrotski sindrom nephrotic syndrome	IgA-nefropatija IgA nephropathy	glukokortikoidi omega-3 glucocorticoids omega-3	nema dijabetičke nefropatije no diabetic nephropathy
6.	nefrotski sindrom nephrotic syndrome	bolest minimalnih promjena minimal changes diseases	ciklosporin	nema dijabetičke nefropatije no diabetic nephropathy
7.	nefrotski sindrom nephrotic syndrome	membranski glomerulonefritis membranoproliferative glomerulonephritis	glukokortikoidi ciklofosfamid	početna dijabetička nefropatija incipient diabetic nephropathy
8.	proteinurija i eritrociturija proteinuria and erythrocyturia	IgA-nefropatija IgA nephropathy	omega-3	nema dijabetičke nefropatije no diabetic nephropathy
9.	nefrotski sindrom nephrotic syndrome	IgA-nefropatija IgA nephropathy	omega-3	blaga do umjerena mild to moderate
10.	nefrotski sindrom nephrotic syndrome	fokalna segmentalna glomeruloskleroza focal segmental glomerulosclerosis	glukokortikoidi glucocorticoids	umjerena dijabetička nefropatija moderate diabetic nephropathy
11.	proteinurija i eritrociturija proteinuria and erythrocyturia	IgA-nefropatija IgA nephropathy	omega-3	nema dijabetičke nefropatije no diabetic nephropathy

su 8. i 9.) koji su liječeni samo ACE-inhibitorima zbog proteinurije i omega-3 masnim kiselinama (jer prema patohistološkom i kliničkom nalazu nije bilo indikacije za imunosupresiju) postignuta je parcijalna remisija jer na kontrolnom pregledu nakon godine dana nije nađena progresija proteinurije niti poremećaj glomerularne filtracije, a vrijednosti krvnog tlaka bile su dobro regulirane.

U bolesnika s IgA-nefropatijom (redni broj 11.) započeto je liječenje ACE-inhibitorom zbog arterijske hipertenzije i omega-3 masnim kiselinama. Kako pacijent nije nakon nekoliko mjeseci dolazio na kontrolne pretrage, izgubljen je iz kontrole.

Bolesnik (pacijent pod rednim brojem 10.) koji je liječen kortikosteroidima zbog fokalne segmentalne glomeruloskleroze s teškim nefrotskim sindromom (proteinurija >10 grama/dan), 2 mjeseca nakon početka liječenja kortikosteroidima postaje febrilan. Sedmi dan od početka porasta tjelesne temperature pacijent dolazi u bolnicu s već razvije-

Tablica – Table 3. *Laboratorijski nalazi prije i poslije liječenja / Laboratory findings before and after therapy*

Pacijent Patient	Kreatinin /Creatinine (S) μmol/L		Klirens kreatinina /Creatinine clearance ml/min		Biuret g/24 h		Albumini Albumin g/L		Kolesterol Cholesterol mmol/L		Triglyceridi Triglyceride mmol/L		RR/BP mmHg		Tijek bolesti Course of disease
	prije /before th	poslije /after th	prije /before th	poslije /after th	prije /before th	poslije /after th	prije /before th	poslije /after th	prije /before th	poslije /after th	prije /before th	poslije /after th	prije /before th	poslije /after th	
1.	122	86	52,8	91,8	20,4	0,1	16	48	7,2	5,1	2,9	2,7	120/75	110/70	kompletna remisija complete remission
2.	204	91	48,8	113	11,6	0,2	14	50	5,27	3,4	2,9	1,8	210/90	150/90	kompletna remisija complete remission
3.	137	107	48,6	100	9,26	1,6	24	40	5,87	6,3	2,49	1,1	130/80	140/90	parcijalna remisija partial remission
4.	214	111	36	51	14,2	0,145	13	52	14,2	4,8	3,7	1,1	125/85	120/80	kompletna remisija complete remission
5.	177	102	48	108	4,5	1,03	35	38	4,5	4,7	1,95	2,1	130/100	110/75	parcijalna remisija partial remission
6.	116	91	90	98	12	0,21	14	31	8	5,1	6,6	2,4	160/90	120/80	kompletna remisija complete remission
7.	136	99	48,7	129	11,9	0,3	18	45	6,8	5,9	1,8	2,1	160/80	130/80	kompletna remisija complete remission
8.	133	153	56,8	48	1,5	2,2	39	38	6,12	5,96	4,39	2,98	140/80	150/90	liječenje bez učinka treatment without effect
9.	137	144	56,2	53,7	9,7	1,18	40	42	3,68	3,22	1,96	1,15	150/80	150/90	parcijalna remisija partial remission
10.	286	/	26	/	10,3	/	28	/	5,08	/	2,06	/	200/100	/	letalan ishod nakon 2 mjeseca lethal outcome after 2 months
11.	200	/	39,8	/	0,8	/	35	/	6,3	/	1,5	/	160/90	/	izgubljen iz kontrole lost in follow-up

nom respiratornom insuficijencijom i lobarnom pneumonijom. Drugi dan hospitalizacije respiratorna insuficijencija progredira te pacijent umire u kliničkoj slici sepse.

Rasprava

U bolesnika sa šećernom bolešću, poremećaj bubrežne funkcije ili promjene u nalazu urina, odnosno nalaz proteinurije s mikrohematurijom ili bez nje u pravilu se smatraju posljedicom dijabetičke nefropatije (pripisuju se dijabetičkoj nefropatiji).

Međutim, primarne bolesti glomerula same ili udružene s dijabetičkom nefropatijom mogu se pojaviti u nekih bolesnika sa šećernom bolešću,[2–4,6–10] što znači da se patološki nalazi mokraće: proteinurija i eritrociturija, ne mogu i ne smiju uvijek smatrati posljedicom dijabetičke nefropatije.[7,10] Takva mogućnost, tj. da patološki nalaz urina u bolesnika sa šećernom bolešću nije uvijek uzrokovan dijabetičkom nefropatijom dijagnostički je izazov i za kliničara i za patologa.

Postoji nekoliko izvještaja u literaturi o pojavi primarne bolesti glomerula posredovanih imunokompleksima u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom. Opisani su sljedeći tipovi glomerularnih bolesti udruženih s dijabetičkom nefropatijom: idiopatska membranska nefropatija, IgA-nefropatija, Henoch-Schönleinov nefritis, membranoproliferativni glomerulonefritis, lupusni nefritis, postinfekcijski glomerulonefritis i brzoprogresivni glomerulonefritis.[2–5,7–11] Postoje izvještaji i o pojavi bolesti minimalnih lezija, fokalne segmentalne glomeruloskleroze i amiloidoze s dijabetičkom nefropatijom.[3,6,7] Yum i suradnici retrospektivno su analizirali rezultate 18 biopsija bubrega u bolesnika sa šećernom bolešću. U osam bolesnika dijagnosticirana je primarna bolest glomerula uz nalaz dijabetičke nefropatije.[2] Izzedine i suradnici retrospektivno su analizirali incidenciju dijabetičke nefropatije u 21 bolesnika koji su bili podvrgnuti biopsiji bubrega zbog mikroskopske hematurije i/ili proteinurije. Šestero bolesnika imalo je fokalnu segmentalnu glomerulosklerozu bez znakova dijabetičke nefropatije.[11]

Za vrijeme života patohistološka dijagnoza dijabetičke nefropatije postavlja se temeljem nalaza difuzne ili nodularne glomeruloskleroze patohistološkim pregledom tkiva bubrega dobivenog biopsijom.[12] Prema istraživanjima Mauera i suradnika znakovita rana lezija dijabetičke nefropatije jest povećanje volumena mezangija.[5] Globalna skleroza (ožiljavanje) česta je u dijabetičnih bolesnika. Na imunofluorescentnoj mikroskopiji tipična promjena u dijabetičkoj nefropatiji nalaz je linearnih depozita uzduž glomerularne kapilare koji sadržavaju IgG i albumine.[12]

Najranija promjena vidljiva pod elektronskim mikroskopom je zadebljanje glomerularne bazalne membrane. Visceralne epitelne stanice (podociti) pokazuju različit stupanj stapanja nožica podocita. Nalazi se, također, povećanje mezangijskog matriksa te depoziti hijalina.[12,13]

Primarna fokalna segmentalna glomeruloskleroza čini do 20% glomerularnih bolesti koje se klinički očituju proteinurijom. Zadnjih 20-ak godina incidencija ovog tipa glomerularne bolesti je u porastu[13,15] te se može očekivati povećanje tog tipa glomerularne bolesti uz dijabetičku nefropatiju to više što je i incidencija šećerne bolesti u stalnom porastu.

Utjecaj nedijabetičke bolesti na prognozu ovisi o njezinu obliku i o vremenu pojave u sklopu dijabetičke nefropatije.

Smatramo da neočekivana i iznenadna pojava proteinurije ili eritrociturije u bolesnika sa šećernom bolešću ili naglo smanjenje bubrežne funkcije zahtijeva temeljitu obradu bolesnika prije nego što se navedene patološke promjene pripišu dijabetičkoj nefropatiji.

Pojava hematurije ili naglo nastale značajnije proteinurije nisu obilježja dijabetičke nefropatije te zahtijevaju daljnji dijagnostički postupak. Neočekivano pogoršanje bubrežne funkcije obilježje je koje može upućivati na mogućnost raz-

voja nedijabetičke bolesti u bolesnika sa šećernom bolešću.[7]

Opće je prihvaćeno da se u bolesnika sa šećernom bolešću biopsija bubrega rutinski ne izvodi. U većini centara dijagnoza dijabetičke nefropatije postavlja se na osnovi kliničkog pregleda i laboratorijskih nalaza; u prilog dijagnozi govori dugogodišnji tijek šećerne bolesti i prisutnost drugih komplikacija bolesti, ponajprije dijabetičke retinopatije. U kliničkoj praksi važno je odrediti u kojih se bolesnika mora učiniti bubrežna biopsija. Na osnovi podataka iz literature biopsiju bubrega treba učiniti u sljedećih bolesnika: 1. pojava nefrotskog sindroma u bolesnika u kojih šećerna bolest traje kraće od 10 godina, 2. prisutnost makrohematurije ili mikrohematurije, 3. naglo pogoršanje bubrežne funkcije, 4. nefrotski sindrom ili bubrežna insuficijencija u odsutnosti dijabetičke retinopatije ili hipertenzije.[2] Prema nekim autorima u tipu 2 šećerne bolesti postojanje nefrotskog sindroma nije nužno za izvođenje biopsije bubrega.[16] Tako su Christensen i suradnici objavili rezultate biopsije bubrega u 52 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 s proteinurijom >300 mg/dan, bez dijabetičke retinopatije i bez podataka o nekoj drugoj bubrežnoj bolesti. U 13 bolesnika nađen je primarni glomerulonefritis, pretežno IgA-nefropatija, a u 9 bolesnika nalaz bubrega bio je uredan. Ostali bolesnici (35 bolesnika) imali su dijabetičku nefropatiju.

U bolesnika koji nemaju šećernu bolest kortikosteroidi su osnovni lijekovi kojima se započinje liječenje primarnih bolesti glomerula. Rabe se u liječenju sljedećih vrsta bolesti glomerula: bolest minimalnih promjena, fokalna segmentalna glomeruloskleroza, membranska nefropatija, membranoproliferativni tip glomerulonefritisa, brzoprogresivni glomerulonefritis, IgA-nefropatija, pauciimuni tip glomerulonefritisa. U nekim oblicima bolesti glomerula često se uz kortikosteroide primjenjuju citostatici i kalcineurinski inhibitori posebice ako na primjenu kortikosteroida nije došlo do terapijskog odgovora.

U bolesnika sa šećernom bolešću primarne bolesti glomerula liječe se podjednako kao u bolesnika bez šećerne bolesti. Treba naglasiti da u bolesnika sa šećernom bolešću kortikosteroidi pogoršavaju regulaciju glukoze u krvi, što zahtijeva povišenje doze inzulina ili oralnih antidijabetika za dobru regulaciju šećerne bolesti. U većine naših bolesnika sa šećernom bolešću u liječenju primarnih bolesti glomerula rabili smo kortikosteroide, u nekih uz kortikosteroide i ciklofosfamid odnosno ciklosporin. U dostupnoj literaturi autori koji su analizirali pojavu primarnih bolesti glomerula u bolesnika sa šećernom bolešću navode isti terapijski pristup.[3,17,18] Ciklosporin je davan u liječenju dvojice naših bolesnika: u jednog s bolešću minimalnih promjena te u drugog s fokalnom segmentalnom glomerulosklerozom. U oba bolesnika postignuta je kompletna remisija bubrežne bolesti. U jednog bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 liječenje ciklosporinom je prekinuto nakon 2 godine nakon čega je došlo do relapsa bolesti. Na ponovljenoj biopsiji nađena je fokalna segmentalna glomeruloskleroza, isto kao prilikom prve biopsije bubrega, no za razliku od prvog nalaza, nije bilo znakova dijabetičke nefropatije. Slične opise nestanka početne dijabetičke nefropatije objavljene su u literaturi nakon dobre regulacije glukoze u krvi.[19] Bolesnik je ponovno liječen ciklosporinom te je ušao ponovno u remisiju. Takav odgovor na prekid liječenja ciklosporinom zapažen je u bolesnika s primarnom bolešću glomerula koji nemaju šećernu bolest, tako da nije poznato kada i da li se liječenje ciklosporinom može prekinuti nakon postizanja remisije.

U novijoj literaturi ciklosporin se navodi kao lijek odabira u bolesti minimalnih promjena, fokalnoj segmentalnoj glomerulosklerozi i membranskom glomerulonefritisu u slučaju rezistencije na kortikosteroide ili ciklofosfamid.[13,19,20] S obzirom na dobar učinak ciklosporina u ovim bolestima i s obzirom na to da su naša dva bolesnika dobro reagirala na liječenje ciklosporinom, u bolesnika sa šećernom bolešću ciklosporin bi mogao biti lijek odabira u liječenju primarnih bolesti glomerula između ostalog i zbog toga što se njegovom primjenom može izbjeći pogoršanje regulacije glukoze u krvi u slučaju primjene kortikosteroida.

U zaključku može se istaknuti da pri pojavi hematurije, težega nefrotskog sindroma, pogoršanja bubrežne funkcije, bez istodobno prisutne dijabetičke retinopatije u bolesnika sa šećernom bolešću valja posumnjati na nedijabetičku bubrežnu bolest. Bubrežna biopsija s kompletnom analizom (svjetlosna, imunofluorescentna i elektronska mikroskopija) jedina je metoda za postavljanje dijagnoze glomerularnih odnosno nedijabetičkih bubrežnih bolesti. Otkrivanje primarnih bolesti glomerula u bolesnika sa šećernom bolešću može promijeniti tijek, terapijski pristup i prognozu bubrežne bolesti u te skupine bolesnika.

LITERATURA

1. *Mogensen C, Keane W, Bennett P i sur.* Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. Lancet 1995;346: 1080–4.
2. *Yum M, Maxwell DR, Hamburger R, Kleit SA.* Primary Glomerulonephritis Complicating Diabetic Nephropathy. Hum Pathol 1984;15:921–7.
3. *Ahuja TS, Velasco A, Deiss W, Indrikovs AJ, Rajaraman S.* Diabetic Nephropathy With Anti-GBM Nephritis. Am J Kidney Dis 1998;31:127–30.
4. *Olsen S, Mogensen CE.* How often is NIDDM complicated with non-diabetic renal disease? An analysis of renal biopsies and the literature. Diabetologia 1996;39:1638–45.
5. *Mauer SM, Bilious RW, Ellis E, Harris R, Steffes MW.* Some Lesson from the Studies of Renal Biopsy in Patients with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. J Diab Complications 1988;2:197–202.
6. *Shimamura T, LeFavour GS, Eisinger RP.* Coexistence of focal segmental glomerulosclerosis and diabetic glomerulopathy. Pathol Int 1995; 45:257–8.
7. *Kasinath BS, Mujais SM, Spargo BH, Katz AI.* Nondiabetic Renal Disease in Patients with Diabetes Mellitus. Am J Med 1983;75:613–7.
8. *Waldherer R, Ilkenhans C, Ritz E.* How frequent is glomerulonephritis in diabetes mellitus type II. Clin Nephrol 1992;37:271–3.
9. *Chihara J, Takebayashi S, Taguchi T, Yokoyama K, Harada T, Naito S.* Glomerulonephritis in diabetic patients and its effect on the prognosis. Nephron 1986;43:45–9.
10. *Olsen S, Mogensen CE.* How often is NIDDM complicated with non-diabetic renal disease? An analysis of renal biopsies and the literature. Diabetologia 1996;39:1638–45.
11. *Izzedine H, Fongoro S, Pajot O, Beaufils H, Deray G.* Retinopathy, Hematuria, and Diabetic Nephropathy. Nephron 2001;88:382–3.
12. *Olson JL.* Diabetes Mellitus. U: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, ur. Heptinstall's Pathology of the kidney, 5 izd. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven Publishers; 1998, str. 1247–86.
13. *Appel GB.* Treatment of Glomerular Diseases. Renal Biopsy in Medical Diseaes of the Kidney. New York; 2007.
14. *Heptinstall RH.* Diabetes and Gout. U: Heptinstall RH, ur. Pathology of the kidney, 3. izd. Boston, Toronto: Little, Brown and Company; 1983, str. 1397–1454.
15. *Korbet SM.* Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis. J Am Soc Nephrol 1998;9:1333–40.
16. *Christensen PK, Larsen S, Horen T, Olsen S, Parving HH.* Causes of albuminuria in patients with type 2 diabetes without diabetic retinopathy. Kidney Int 2000;58:1719–31.
17. *Balai M, Paydas S, Seyrek N, Karayaylali I, Gonlusen G.* Other glomerular pathologies in three patients with diabetes mellitus. Renal Failure 2004;26:185–8.
18. *Dizdar O, Kahraman S, Genctoy G i sur.* Membranoproliferative glomerulonephritis associated with type 1 diabetes mellitus and Hashimoto's thyreoiditis. Nephrol Dial Transplant 2004;19:988–9.
19. *Fioretto P, Maurer M.* Histopathology of diabetic nephropathy. Sem Nephrol 2007;27:195–207.
20. *Falk RJ, Jennette JC, Nachman PH.* Primary Glomerular Disease. U: Brenner and Rector's. The Kidney, 7. izd. Philadelphia: Saunders; 2004, str. 1314–21.
21. *Kher V, Gulati S.* Mesangicapillary glomerulonephritis. U: Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 3. izd. Oxford: University Press; 2005, str. 523–44.

KUHINJSKA SOL – SKRIVENI OTROV U SVAKODNEVNOJ HRANI

SALT – HIDDEN POISON IN EVERYDAY MEAL

BOJAN JELAKOVIĆ, VEDRAN PREMUŽIĆ, BERISLAV SKUPNJAK, ŽELJKO REINER*

Deskriptori: Prehrana sa smanjenim unosom soli; Kuhinjska sol – štetni učinci; Kardiovaskularne bolesti – prevencija; Hipertenzija – prevencija; Nacionalni zdravstveni programi; Promicanje zdravlja; Hrvatska

Sažetak. Velik broj epidemioloških, evolucijskih i kliničkih istraživanja potvrđuje da je kuhinjska sol bitan čimbenik koji određuje visinu arterijskog tlaka (AT), a time i prevalenciju arterijske hipertenzije (AH). Epidemiološkim istraživanjima uočeno je da jedino uz prekomjeran unos kuhinjske soli dolazi do porasta AT sa starenjem. Osim što determinira AT, pojačan unos soli i nezavisno pridonosi oštećenju ciljnih organa. Opažena je povezanost s koronarnom bolesti, hipertrofijom lijeve klijetke, cerebrovaskularnim inzultom, mikroalbuminurijom. Kuhinjska sol, tj. NaCl mijenjajući odnos vazoaktivnih čimbenika u stijenci krvne žile, utječući na ekspresiju receptora za angiotenzin II i što je osobito bitno povećavajući agregabilnost trombocita, izravno se upleće u proces aterotrombogeneze. S kliničkog, a i javnozdravstvenog stajališta osobito su bitni podaci koje nam pružaju intervencijska istraživanja i koji bjelodano potvrđuju korist smanjivanja unosa NaCl. Ta se korist očituje ne samo u snižavanju AT i smanjivanju kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta nego i u poboljšanju ukupnog zdravlja jer se zna da je prekomjeran unos kuhinjske soli čimbenik rizika i za osteoporozu, nefrolitijazu, karcinom želuca i nazofarinksa itd. Premda je bilo radova koji su unijeli sumnju da bi redukcija unosa kuhinjske soli mogla biti štetna zbog aktivacije kontraregulacijskih mehanizama, znatno veći broj autora je dokazao da umjerena redukcija unosa nije povezana s povećanim rizikom, već naprotiv. Smanjenje unosa kuhinjske soli treba provoditi u sklopu ostalih promjena načina života, primarno uz smanjenje tjelesne mase i povećane tjelesne aktivnosti. Uz redukciju unosa NaCl potrebno je paziti na ostale elektrolite i mikroelemente koji su također važni kamenčići mozaika zdravog življenja. Velika je odgovornost na institucijama vlasti i proizvođačima hrane jer se danas više od 70% NaCl unosi u organizam putem već pripremljene ili polugotove hrane.

Descriptors: Diet, sodium-restricted; Sodium chloride, dietary – adverse effects; Cardiovascular diseases – prevention and control; Hypertension – prevention and control; National health programs; Health promotion; Croatia

Summary. A large number of epidemiologic, evolutionary and clinical studies have confirmed that table salt is a significant factor in determining the blood pressure (BP) level, and thereby in the prevalence of arterial hypertension (AH). It has been observed in epidemiologic studies that BP increases with age only if accompanied by excessive table salt intake. In addition to affecting BP, increased salt intake independently contributes to target organ damage. Correlation has also been observed between coronary artery disease, left ventricular hypertrophy, cerebrovascular insult, microalbuminuria. Table salt, i.e. NaCl, is directly involved in the process of atherothrombogenesis by changing the relation between vasoactive factors in the blood vessel wall, by affecting the expression of receptor for angiotensin II and, which is particularly important, by elevating platelet aggregability. From clinical and public health aspects, the data obtained in interventional studies are particularly important, as well as those that apparently confirm the benefit of restricting NaCl intake. This benefit is manifested not only in decreased BP and reduction in cardiovascular morbidity and mortality, but also in improved total health as it is known that excessive table salt intake is also a risk factor for osteoporosis, nephrolithiasis, gastric and nasopharyngeal carcinoma, etc. Although there were some studies that raised doubt about the fact that reduced table salt intake could be harmful due to activation of counter-regulative mechanisms, a substantially higher number of authors demonstrated that moderate intake reduction was not associated with the increased risk but rather the contrary. Table salt intake restriction should be performed as part of other lifestyle changes, primarily weight loss and increased physical activity. During NaCl intake reduction, it is necessary to pay attention to other electrolytes and microelements that are also important stones in the mosaic of healthy living. Gooverment authorities and food manufacturers bear heavy responsibility as ready or half-cooked food accounts for over 70% of NaCl intake into the body.

Liječ Vjesn 2009;131:146–154

Najveći dio čovječanstva, na neoprostivu sramotu drugog dijela, danas je još uvijek gladan i predviđa se da će pothranjenost ostati glavnim uzrokom umiranja većine ljudskog roda. No, ipak zbirno gledajući, za desetak godina kardiovaskularne (KV) bolesti bit će najvažnijim uzrokom smrti u cijelom svijetu. Dijelom zbog kazne koju bogati svijet plaća zbog svoje pohlepe, a dijelom i zbog toga što svoje loše navike širi i onima koji nemaju izbora. Zbog

* **Klinika za unutrašnje bolesti Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (doc. dr. sc. Bojan Jelaković, dr. med.; Vedran Premužić, dr. med.; akademik Željko Reiner, dr. med.), **MED-EKON, d.o.o. za organizaciju i ekonomiku zdravstva, Zagreb** (prof. dr. sc. Berislav Skupnjak, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. B. Jelaković, Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju, KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Kišpatićeva 12, Zagreb, e-mail: bojan.jelakovic@zg.htnet.hr

Primljeno 28. siječnja 2009., prihvaćeno 17. ožujka 2009.

gotovo epidemijskih razmjera nužno je provoditi ozbiljne i učinkovite akcije primarne prevencije.

Nebrojeno puta naglašavana je važnost prehrane za zdravlje. Uz potrebu manjeg unosa kalorija, osobito šećera i zasićenih masti, nužno je cijelu populaciju dodatno upozoravati na opasnosti koje nosi prekomjeran unos kuhinjske soli.

Na važnost suvišnog unosa kuhinjske soli za bolesti i preranu smrt te na potrebu redukcije njezina unosa upućuje nekoliko vrlo dobro argumentiranih činjenica: 1. kuhinjska sol utječe na vrijednosti arterijskog tlaka (AT), povećava prevalenciju arterijske hipertenzije (AH) koja je najvažniji, nezavisni čimbenika KV rizika; 2. unos kuhinjske soli u zapadnim civilizacijama izrazito premašuje fiziološke potrebe; 3. redukcija unosa kuhinjske soli može dovoditi do malog, ali značajnog sniženja AT u populaciji čime se značajno smanjuje ukupni KV rizik; 4. u suradnji s vlastima i industrijom moguće je jednostavno i učinkovito smanjiti unos kuhinjske soli primarno mijenjajući prerađenu hranu, osobito kruh koji je jedan od najvažnijih izvora kuhinjske soli na ovim prostorima. Malo je poznato, naime, da 1 kg kruha sadržava oko 5 g NaCl. Smanjenje dnevnog unosa soli s 10 g/dan na 1 g/dan fiziološki je moguće, ali smanjenje na 5 g/dan je realnije i u sadašnjim uvjetima čini se i optimalnim.

Arterijska hipertenzija (AH) je »bolest Zapadne civilizacije«. Ona je prije nekoliko stotina godina jednostavno bila nepoznata čovječanstvu ne zbog činjenice što ljudi nisu poznavali i razumjeli fiziologiju cirkulacije, niti zbog toga što se nije znalo što je arterijski tlak (AT) i koje su njegove vrijednosti, niti zbog toga što se Riva Rocci rodio tek prije kojih stotinjak godina. Hipertenzija, kao najmasovnija bolest čovječanstva, jednostavno nije postojala, baš kao ni metabolički sindrom jer genski ustroj čovjeka nije bio izložen današnjim nepoželjnim vanjskim čimbenicima. Nije bilo suvišnog unosa kalorija, ljudi su se više kretali, nije bilo pretilosti, a unos kuhinjske soli bio je značajno niži nego što je danas, ili preciznije rečeno omjer unosa K: Na bio je >3 i obično oko 10 u odnosu na omjer od <0,4 kakav je danas. Nesumnjivo je da je i u prošlosti bilo ljudi s povišenim AT. Neki od njih su uživali u obilju jela i pića te su imali već tada pravi metabolički sindrom, uričku dijatezu i vjerojatno hipertenziju. No, takvi, kao npr. Henik VIII. bili su rijetki. Hipertenzija se mogla susretati i kod vrlo malog broja osoba koje nisu u to doba bile izložene takvim vanjskim rizičnim čimbenicima, ali su imale određene genske mutacije ili polimorfizme koji su utjecali sasvim sigurno primarno na pojačanu resorpciju natrija u bubrezima.

Od paleolitika do danas

Iskustva evolucije

Poznavanja evolucije i ljudskih putovanja kroz prostor i vrijeme uvijek pomažu kako u shvaćanju današnjeg trenutka tako i u planiranju budućnosti. Prema relevantnim arheološkim podacima, ljudski rod počinje svoj put u Africi, u prostorima oskudnim solju (i vodom). Sile prirodne selekcije omogućile su preživljavanje onim pripadnicima ljudskog roda čiji su geni snažnije i učinkovitije zadržavali NaCl u organizmu. Taj »štedljivi genotip za natrij«, kako ga je nazvala L. Gleiberman[1] pandan je »štedljivom genotipu« za sačuvanje, tj. racionalno iskorišavanje energije.

Fiziološki mehanizmi ljudskog organizma milijunima godina razvijali su se dakle u uvjetima malog unosa natrija i velikog unosa kalija. Razlog tomu vjerojatno leži u činjenici da je većina obitavališta praljudi, od kanjona Oldoway i Transvaala u Africi do Neanderthala u Njemačkoj bila udaljena više od 150 km od morske obale, na prostorima gdje kiše gotovo ne sadržavaju natrij. U takvim prostorima, ako nema geoloških izvora, sav natrij potječe samo iz pojedene hrane. Paleolitski čovjek uzimao je hranom znatno više minerala od današnjih ljudi, uz samo jednu iznimku, a to je upravo unos natrija koji je bio znatno manji.[2] Suvremeni čovjek je jedini suhozemni sisavac kod kojega je omjer unosa natrija i kalija mnogo veći od 1. Međutim, ljudi su ipak genski programirani za paleolitsku dijetu i principi evolucijske adaptacije govore da je to optimalan obrazac prehrane za humani organizam budući da se zadržao bez bitnijih promjena gotovo 2 milijuna godina. Potvrda da za normalno funkcioniranje i rast ljudskog tijela nije potrebna velika količina natrija možda se najzornije uočava iz podatka da majčino mlijeko ljudi, ali i gorila i čimpanza, sadržava svega 5–9 mmol/1 natrija. Budući da je generacijama živio u uvjetima oskudnim NaCl-om, u čovjeka se razvio poseban nagon za pojačani unos kuhinjske soli u trenucima kada je ona bila dostupna. Danas kada je kuhinjska sol lako dohvatljiva u obilnim količinama, a uz to je jeftina, taj hedonistički rudiment posve je maladaptivan i štetan. Značajno veći unos kuhinjske soli zbio se nedavno na vremenskoj ljestvici razvoja ljudske vrste tako da genska adaptacija još nije bila moguća. Seobama u područja koja su bila hladnija i vlažnija te s početkom konzerviranja hrane usoljavanjem ovaj nekada koristan mehanizam koji je evolucijskim silama i bio odabran, postao je suvišan i konačno štetan dovodeći prvo do porasta AT te hipertenzije i svega ostaloga što slijedi. Isto se događa sa »štedljivim genotipom« za racionalno iskorištavanje energije (npr. PPAR nuklearni receptori), a tu je posljedica porast pretilosti, inzulinska rezistencija i šećerna bolest tipa 2. Bilo zbog potreba masovne prehrane (zbog porasta populacije), bilo zbog grijeha prekomjernog ića i pića pojedinaca, ljudski je rod vrlo brzo iskoristio sve moguće bonuse i danas je suočen s problemom kako se ponovo prilagoditi.

Prilagodba je, čini se, još daleka sudeći po velikoj prevalenciji AH u svijetu, pa i u Hrvatskoj.[3] Je li tako visok postotak hipertoničara posljedica toga što se naš genski ustroj još nije mogao/stigao adaptirati novoj situaciji? Hoće li kroz nekoliko stotina generacija opstati oni čiji su geni prilagođeni ovako neprirodnom načinu života kakvim žive tzv. civilizirani ljudi? (Ne treba pomišljati kako je mogućnost promjene ovako loših navika lako ostvariv put za većinu, barem ne bez nekog oblika prisile ili velikih napora cijele zajednice u zdravstvenom prosvjećivanju.) No, premda je posve jasno da vanjski čimbenici imaju vrlo važnu ulogu, još uvijek (ili, za sada, kako bi rekli pesimisti) 50–60% populacije nema povišen AT premda je izloženo istom načinu života. Ili drugim riječima, u onih u kojih se hipertenzija razvije ipak postoji dodatni genski čimbenik koji je, čini se, u nekih i presudan.

S obzirom na velik porast morbiditeta i mortaliteta od KV bolesti zadnjih desetljeća možda smo sada svjedoci evolucije na djelu, tj. možda je ranija smrtnost prirodna selekcija kojom bivaju eliminirani oni genotipovi koji vrsti u novonastaloj situaciji nisu povoljni. Ako je tomu tako, onda bi se sljedećih godina dobna granica KV morbiditeta i mortaliteta mogla još više pomaknuti prema mlađoj dobi, tj. prema onima u generativnim godinama. No, kako se konačne posljedice prekomjernog unosa NaCl, tj. AH i KV incidenti najvećim dijelom zbivaju u postreproduktivnoj fazi kada selekcijski tlak prema Darwinovoj teoriji nema više utjecaja, nameće se pitanje je li genska adaptacija u

ovom slučaju uopće moguća. Kako je odgovor na to pitanje gotovo posve sigurno negativan (barem u dogledno vrijeme), jasno je koliko je važna kulturološka prilagodba i adaptacija, tj. vraćanje onakvom načinu prehrane za koju je humano tijelo genski preustrojeno. Analizirajući najnovije preporuke nakon studije DASH,[4] možemo razabrati da su dobrim dijelom u skladu s prosječnom paleolitskom dijetom, što znači da je znanost svjesna gore rečenoga. Sada je potrebno umijeće i to znanje pretočiti u svijest cijele populacije.

Ekološko-epidemiološke potvrde

Na razvoj ljudskog roda idiosinkratski utječe uz gensko ustrojstvo niz čimbenika okoline i kulturoloških običaja. Upravo je obilježje ljudske evolucije da razvoj i preživljavanje vrste, uz prirodnu selekciju, određuju različiti običaji i navike kojima se čovjek nastoji prilagoditi mijenjajući vanjske čimbenike. Homo sapiens je jedina vrsta koja se prilagođava brzom promjenom navika i običaja (npr. topla odjeća u hladnoći). Brojčanim rastom ljudske populacije koji se zbio prije nekoliko tisuća godina, usoljavanje mesa bilo je jedna od takvih prilagodbi koje su osigurale dosta hrane u vrijeme nestašice te je tako omogućen opstanak većem broju pripadnika vrste. U tom trenutku bilo je važnije sačuvati život i produženje vrste, a posljedice ovakve promjene prehrane na zdravlje nisu ni dolazile do izražaja jer su ljudi ionako umirali zbog drugih uzroka prije poremećaja koje izazivaju prekomjeran unos kuhinjske soli i AH. No, i danas diljem svijeta žive populacije različitih kultura na nižem civilizacijskom stupnju od zapadnih koje su zadržale, može se slobodno reći, prirodan fiziološki način prehrane, što između ostaloga znači manji unos natrija, a veći kalija. Oni su živi fiziološki fosil i prozor u prošlost kroz koji možemo promatrati kako je ljudski organizam funkcionirao tijekom više od 99% vremena svog postojanja na Zemlji. U tih populacija srednje vrijednosti AT značajno su niže nego u istovječnih osoba u civilizacijama s povećanim unosom kuhinjske soli.[5,6] Jedna od najčešće navođenih takvih populacija su Yanomamo Indijanci brazilskih prašuma. Ne samo da su srednje vrijednosti AT u njih niže (102/62 mmHg) nego je i standardna devijacija AT manja, a što je osobito bitno u njih nije uočen porast AT sa starenjem.[5,6] Prevalencija AH u njih je 0,6–3% što odgovara postotku sekundarnih oblika AH u razvijenom svijetu i vjerojatno je najsnažniji dokaz da esencijalna AH (EH) ne postoji uz nizak unos kuhinjske soli.[5–8] Istraživanja polinezijskih naroda na Solomonskom otočju također pružaju vrijedne podatke o utjecaju promjena prehrane na fiziološke procese od kojih je jedna fenotipska manifestacija porast AT i veći KV rizik.[7] Plemena s otočja Samoa koja nisu zapadnjački civilizirana i koja se međusobno ne razlikuju u običajima i navikama, razlikuju se u visini AT i prevalenciji AH ovisno o tome žive li u unutrašnjosti ili uz obalu mora. Oni koji žive uz obalu mora imaju značajno više vrijednosti AT od gorštaka. Razlika između plemena je jedino što su oni uz obalu hranu kuhali u morskoj vodi, dakle uz unos kuhinjske soli jednak onomu na Zapadu. I migracijske studije polinezijskih populacija pokazale su da oni koji su prihvatili kulturne običaje zapadne civilizacije (Havaji, Novi Zeland) imaju viši AT od onih koji su ostali. Isti migracijski dokazi dolaze iz Afrike gdje je slično opaženo selidbom članova plemena Luo u Nairobi.[8] Jasno da nije unos soli jedina »prednost« zapadnih civilizacija zbog koje rastu vrijednosti AT i KV rizik. Važnu ulogu ima stres, te općenito prekomjeran i obilan unos kalorija. Premda smo svi izloženi napetosti svakodnevnoga zapadnog tempa, daleko od toga d a j e život kojim žive preagrarna plemena posve pastoralan i bez stresa. Život lovaca-skupljača kakvim žive ta plemena, uz siromašan unos kuhinjske soli karakteriziranje periodima gladi koji se izmjenjuju s periodima obilja. Budući da su periodi gladi dulji i metabolizam je prilagođen tom načinu – razvijen je sustav čuvanja NaCl i inzulinska rezistencija. Dolaskom u uvjete zapadne civilizacije periodi gladovanja i obilja prelaze u stanje trajnog obilja, a genska adaptacija koja je ranije bila korisna sada postaje maladaptivna. Dobar primjer za to su Aboridžini koji su se doselili u Sydney i kod kojih je u takvim promijenjenim uvjetima zamijećena epidemija inzulin-ovisne šećerne bolesti u dobi do 35–40 godina.[9] No, postoji niz opažanja i radova koji upućuju da je prekomjeran unos kuhinjske soli bitniji čimbenik AH od stresa i prekomjernog unosa kalorija. Na to upućuju rezultati istraživanja iranskog plemena Quash-qai.[10] U tom tradicionalnome nomadskom narodu u kojem nema prekomjerne debljine, prevalencija AH je mnogo veća od one koju susrećemo kod ostalih naroda na tom civilizacijskom stupnju i iznosi oko 18%. Ono što razlikuje taj narod od ostalih koji žive u uvjetima rudimentarne hortikulture jest znatno veći unos kuhinjske soli. Natriurija u muškaraca iznosi oko 186 mmol/1, a u žena oko 141 mmol/1, u usporedbi s vrijednostima Yanomamo Indijanaca gdje se kreće od 1 do 10 mmol/1. I opažanja iz Japana govore u prilog kuhinjskoj soli kao najhitnijem čimbeniku porasta AT i KV mortaliteta.[11] Stanovnici regije Akita na otoku Honshu unose dnevno hranom veliku količinu kuhinjske soli (oko 26 g/dan), a prevalencija AH prelazi 40%, cerebrovaskularni incidenti (CVI) 4–8 puta su češći nego u SAD-u tako da oko 10% stanovništva dobi od 55 do 59 godina ima zbog toga posljedice. Širokom akcijom smanjen je unos kuhinjske soli što se odrazilo smanjenjem vrijednosti AT i još izraženije manjim brojem CVI što nije bilo praćeno smanjenim brojem pretilih i prisutnosti drugih čimbenika KV rizika.[11]

Najočitiji podatak koliko je NaCl važan za hipertenziju jest taj što u naroda koji danas još uvijek žive s okusom neolitika na nepcu (npr. Yanomamo Indijanci) i unose vrlo malo kuhinjske soli ne dolazi do porasta AT sa starenjem. AH gotovo nema u populacijama čiji pripadnici dnevno konzumiraju manje od 50 mmol NaCl (2,9 g NaCl).[12] Također je važan već spomenuti podatak da u tih naroda dolaskom u »civilizirane« sredine vrlo brzo poraste prevalencija AH. Ta nepoželjna instant evolucija najbolje se vidi u Aboridžina i Afroamerikanaca koji, uz veću učestalost pretilosti i metaboličkog sindroma, imaju najveću prevalenciju AH osjetljive na sol (73% u odnosu na 51% ostalih hipertoničara i 26% normotoničara).[13] Kod tih je naroda poticaj za ekspresiju gena važnih za zadržavanje Na u bubrezima bio najdulje prisutan i susretom s nezdravom prehranom dolazi do najsnažnijeg odgovora. U Afroamerikanaca koji su kao robovi u srednjem vijeku brodovima odvoženi u Novi svijet i najkasnije masovno napuštali Afriku, ponovo je do izražaja došla evolucijska prednost onih koji su i među njima imali najpovoljnije genske polimorfizme za zadržavanje natrija. U potpalublju bez vode i soli, uz povećan gubitak zbog povraćanja i proljeva i uz gladovanje preživjeli su oni čiji su bubrezi najsnažnije zadržavali sol i vodu te oni koji su maksimalno iskoristili unutrašnje energetske zalihe.[14] Nekoliko stotina godina kasnije McDonalds, Big Burger, Pizza Hut, Kentucky Chickens i ostala tzv. junk food upravo kod njih će najizrazitije okrenuti evolucijsku pilu naopako. Tu se zasigurno krije objašnjenje povećane prevalencije AH (i to osjetljive na sol), većeg ukupnog KV rizika i većeg rizika od bubrežne bolesti u Afroamerikanaca.

Genografskim istraživanjima evidentirano je nekoliko alela gena uključenih u promet natrija i adaptaciju na hladnoću koji bi mogli biti povezani s visokom prevalencijom AH u zapadnim civilizacijama (gen za angiotenzinogen, GNB3-gen, beta2-adrenergički gen, gen za alfa-podjedinicu epitelnog Na kanalića...). S obzirom na već spomenuto i vrlo dobro poznato evolucijsko udaljavanje od iskonskih ognjišta u Africi te s obzirom na činjenicu da je prevalencija AH izrazito viša u tzv. zapadnim civilizacijama, vrlo je važan i zanimljiv sljedeći podatak koji također govori u prilog ključnoj ulozi kuhinjske soli i bubrega u nastanku i održavanju AH. Učestalost genskih varijanata, svih alela bitnih za zadržavanje natrija u organizmu opada s porastom geografske širine. Te genske varijante najčešće su u afričkih populacija, a udaljavanjem od Ekvatora sve su rjeđe,[15] postepeno se gube i vrlo vjerojatno je to ipak pokazatelj snage evolucije i naznaka genske prilagodbe. Na tu moguću evolucijsku prilagodbu ne smijemo čekati, jer ona neće danas smanjiti učestalost AH, prerane KV smrtnosti i svih drugih pogubnih utjecaja prekomjernog unosa kuhinjske soli.

Filogenetska analogija

Postoji niz eksperimentalnih dokaza na raznim laboratorijskim životinjama, poglavito štakorima koji potvrđuju važnost i mjesto NaCl u patogenezi AH. No, rezultati koje su dobili Denton i sur.[16] u eksperimentu provedenom na čimpanzama, u njihovu prirodnom ambijentu u Gabonu, osobito su impresivni zbog činjenice da su ljudi i čimpanze filogenetski najbliži – genska podudarnost je 98,4%, a u kodnim eksonima i 99,6%. Bez izlaganja stresu i bez promjena u unosu kalija opažen je značajan porast AT dodatkom kuhinjske soli u hranu. Prestankom dodavanja kuhinjske soli životinje su ponovo postale normotenzivne. Uz taj podatak zanimljivo je daje do porasta AT došlo u 8 od 13 životinja što znači da osjetljivost na sol nije specifikum samo ljudi što zbog velike genske sličnosti ovih dvaju specijesa i ne čudi.

Kuhinjska sol i arterijska hipertenziia

Geni ili uvjeti okoline koji povisuju AT mogu se posve razlikovati od populacije do populacije. Ipak, migracijskim studijama zamijećen je približno isti postotak osoba kod kojih je prelaskom iz tradicionalnih uvjeta života u sredine zapadnih civilizacija došlo do porasta AT.[6–8,17] Taj postotak odgovara prevalenciji hipertoničara (HT) u većini populacija razvijenih zemalja i onih u razvoju[18] i upućuje da oko trećine čovječanstva ima gensku predispoziciju za AH. Do ekspresije gena dolazi u određenim uvjetima kao što je pojačan unos kuhinjske soli.

Bubreg – slavno mjesto regulacije AT, ali i mjesto početnog poremećaja

U raspravi o AH i kuhinjskoj soli nezaobilazna i početna točka je Guytonova hipoteza[19] o središnjem mjestu bubrega u dugoročnoj regulaciji AT i »nevoljkosti bubrega« da izluči povećanu količinu NaCl u bolesnika s EH.[20]

Porast AT uz povećan unos kuhinjske soli fiziološki je odgovor kojemu je cilj održati homeostazu natrija i vode u ekstracelularnom prostoru. Odnos tlak-natriurija (engl. pressure-natriuresis) glavna je negativna povratna sprega i prema Guytonu glavni mehanizam dugoročne kontrole AT.[21] Kada AT poraste, rastu diureza i natriureza, te posljedično dolazi do pada AT. Ta povratna sprega, vraća AT na početnu točku kod koje su unos i izlučivanje natrija i vode u ravnoteži. U hipertoničara osjetljivih na sol krivulja je pomaknuta udesno, tj. za isto izlučivanje natrija i vode potrebne su više vrijednosti AT. Glavni poremećaj koji dovodi do osjetljivosti na sol tj. do pomaka krivulje pressure-natriuresis udesno nalazi se unutar samog bubrega (uglavnom u bubrežnim tubulima) ili je posljedica djelovanja vanjskih čimbenika i ekstrarenalnih sustava na bubreg.

Postoji nekoliko definicija i postupaka od kojih je najčešće primjenjivan onaj koji predlaže Weinberg.[13] Osjetljivost na sol određuje se prema razlici u visini AT nakon primjene 2 litre fiziološke otopine i nakon dijete oskudne solju (10 mmol NaCl/dan). Osoba je osjetljiva na sol ako je razlika AT ≥10 mmHg, a osoba je rezistentna na sol ako je razlika AT ≤5 mmHg.

Prirođena bubrežna greška da veću količinu natrija ne može izlučiti bez porasta sistemskog AT čini se temeljnim poremećajem većine bolesnika s EH. Potvrda da AH slijedi bubreg jesu brojne križne transplantacijske studije na životinjama, ali i dokazi humane transplantacijske medicine.[22] Prije više desetljeća uočeno je u štakora, kasnije nazvanih Dahl štakori, da AH »prati« bubreg.[23] Naime, kada su normotenzivnom soju Dahl štakora presadili bubreg hipertenzivnog soja, u normotenzivnog štakora došlo je do porasta AT i nastanka AH. I obrnuto, transplantacijom »normotenzivnog« bubrega hipertenzivnom soju došlo je do normalizacije AT. Rettig i sur.[24] transplantirali su bubreg spontano hipertenzivnih štakora (SHR) u jedinku koja nije mogla razviti reakciju odbacivanja, a koja je bila genski programirana (uzgojena) da bude normotenzivna. Prisutnost bubrega životinje koja je bila genski programirana za hipertenziju rezultirala je hipertenzijom u originalno normotenzivnom primatelju. Nakon toga, ista skupina autora[25] dokazala je da presađivanje bubrega normotenzivnog soja hipertenzivnoj životinji dovodi do snižavanja AT. To su zorni dokazi da hipertenzija/normotenzija »prate« bubreg. No, možda su još važniji rezultati koji dolaze iz humane medicine. Curtis i sur.[26] opazili su da je u šestero bolesnika kojima je hipertenzija bila uzrok terminalnoga bubrežnog zatajenja i koji su dobili presadak od normotoničara postalo normotenzivno. Autori su zaključili da se u bolesnika s EH povišen AT može izliječiti transplantacijom bubrega od normotenzivnog davatelja. Jasno je da to nije metoda izbora liječenja AH, ali to opažanje govori u prilog bubregu, tj. promjenama u bubregu, kao primarnom uzroku EH.

Sljedeći dokaz o centralnom mjestu bubrega i povezanosti s prekomjernim unosom kuhinjske soli u nastanku hipertenzije su istraživanja monogenskih AH. Kako je Luft[27] rekao monogenski, mendelovski oblici hipertenzije svijetla su točka molekularne genetike humane hipertenzije upravo zbog toga jer nam omogućuju da bolje razumijemo mehanizme EH. Svi do sada poznati oblici monogenskih hipertenzija, osim hipertenzije udružene s brahidaktilijom (Sy. Bilginturan) i mendelovskih oblika feokromocitoma (RET-proto-onkogen, NF1-gen, VHL-gen, SDHD, SDHB-geni) imaju svoj efektorski mehanizam u bubregu. U svim monogenskim oblicima AH poremećen je promet natrija u bubrezima. Poremećaj transporta je različit u svakom sindromu, u svakom sindromu prisutna je mutacija drugoga gena, no važno je istaknuti daje poremećaj zbog kojeg dolazi do porasta AT u svim oblicima, osim gore navedenih prisutan u bubregu ili je bubreg efektorni organ. Dokaz daje to i glavni (a za neke i jedini) uzrok hipertenzije dolazi ponovo iz transplantacijske medicine. Tako su bolesnici s Liddlovim sindromom koji su bili transplantirani i čiji su donatori bili normotoničari nakon transplantacije bubrega postali normotenzivni.[28]

Na temelju svih danas dostupnih rezultata nema nikakve dvojbe da je renalna tubularna resorpcija natrija ključan poremećaj u nastanku AH neovisno o tome radi li se o primarnom poremećaju u stanicama tubula, ili su te stanice efektori nekoga drugog sustavnog poremećaja (simpatikus, renin-angiotenzinski sustav, inzulin, mokraćna kiselina...).

Povećana resorpcija natrija u bubrežnim kanalićima dovodi do ekspanzije ekstracelularnog volumena što u početku dovodi do porasta udarnog volumena i povećanja tkivne perfuzije koja je iznad metaboličkih potreba, te dolazi autoregulacijom do vazokonstrikcije i porasta ukupnoga perifernog vaskularnog otpora. Do porasta perifernoga vaskularnog otpora dolazi učinkom endogenog faktora nalik oubainu čija je sinteza stimulirana porastom ekstracelularnog volumena. Tako je u konačnici, u stabilnoj AH udarni volumen normalan, a ukupan periferni vaskularni otpor značajno povećan. To je hipoteza koju je postavio Blaustein.[29,30] *Fa*ktor nalik *o*ubainu inhibira Na/K ATP-azu zbog čega dolazi do zadržavanja natrija intracelularno, što stimulira Na/Ca izmjenjivački kotransportni sustav i pospješuje ulazak kalcija u stanice. U konačnici povećane su kontraktilnost miokarda i vazokonstrikcija. Pozitivan učinak ovog hormona je da dovodi do natriureze, ali po cijenu povisivanja AT. Hipertenzija je nesretna cijena koja mora biti plaćena da bi homeostaza natrija ostala očuvana.

Osim što utječe na vazokonstrikciju putem poticanja sinteze i otpuštanja faktora nalik oubainu povećan unos natrija izravno stimulira mioblaste i stanice glatke muskulature krvnih žila na hipertrofiju, dovodi do pojačane ekspresije ATI-receptora, aktivira NFkB u stanicama proksimalnih tubula, povećava centralnu aktivnost simpatikusa i povećava aktivnost TGF beta u bubrežnom korteksu.[31,32]

Učinci kuhinjske soli na aterosklerotski proces

Uz prekomjeran unos NaCl dolazi do aktivacije i drugih sustava – od simpatikusa, poremećene sinteze dušikova oksida u endotelu i aktivacije trombocita. Aktiviraju se brojni faktori koji uz hipertenzivni učinak mogu i izravno ubrzavati proces aterogeneze. Trombociti imaju ključno mjesto u procesu aterotrombogeneze i zbog toga je osobito važan podatak da povećan unos NaCl povećava njihovu reaktivnost.[33] Time se može objasniti zbog čega je opažena snažnija povezanost unosa kuhinjske soli od AT s incidencijom ishemičkoga cerebrovaskularnog inzulta (CVI).[34] Mehanizam kojim se povećava reaktivnost trombocita odvija se putem već spomenutog Na:Ca izmjenjivačkog mehanizma na membrani trombocita čime se povećava intracelularna koncentracija Ca. Promjene sinteze vazoaktivnih hormona endotela uz učinak na AT ubrzavaju proces aterogeneze.[35] Osim navedenih mehanizama prekomjeran unos soli može povećati KV rizik i porastom inzulinske rezistencije,[36] povećanjem ekspresije ATI uz smanjenje ekspresije AT2-receptora,[37] što i uz smanjenu perifernu reninsku aktivnost u plazmi može stimulirati i poticati lokalnu tkivnu aktivnost angiotenzina II. Uz porast perifernoga vaskularnog otpora i stimulacije rasta stanica angiotenzin II pospješuje i sam proces aterogeneze. Uz pojačan unos soli zamijećen je porast koncentracije endotelina, a putem TGF beta ubrzana je renalna i kardijalna fibroza.[35,38]

Osjetljivost i rezistencija na sol – ima li razlika u riziku i terapijskom pristupu?

Ne dolazi u svih osoba do porasta AT uz pojačan unos kuhinjske soli. Kawasaki i sur.[39] prvi su izvijestili da se bolesnici s EH razlikuju u tome dolazi li do porasta AT (više od 10% ili za više od 10 mmHg) uz dijetu obilnu solju. Osobe u kojih AT prati unos kuhinjske soli nazivaju se osjetljivi na sol (S-O), za razliku od onih kod kojih taj fenomen nije opažen i koji su rezistentni na sol (S-R). Od ukupnog broja HT, 51% su S-O, dok je S-O prisutna u 26%–42% NT.[40] U osoba koje su S-O uočen je izostanak supresije sinteze noradrenalina uz povišen unos soli, smanjena je količina bradikinina i kalikreina u urinu, povećana je mikroalbuminurija (MA), ukupan i LDL-kolesterol, a u njih je registrirana i veća masa lijeve klijetke (LK).[13,40–44] Evidentno je da su u njih potencirano prisutni svi aterogeni čimbenici. Miyoshi i sur.[40] u svom su radu pokazali da u S-O postoji disfunkcija endotela, početnog mjesta aterosklerotskog procesa. U S-O uočena je značajno manja vazodilatacija uz acetilkolin nego u S-R osoba. Budući da nakon infuzije L-NMMA nije bilo razlika između S-O i S-R osoba, autori su zaključili da nije smanjena sinteza dušikova oksida primarni poremećaj disfunkcije endotela u tih osoba, nego da bi razlog mogao biti u endogenom hiperpolarizirajućem faktoru ili prostanoidima. U S-O promijenjena je i bubrežna hemodinamika tako daje povišen bubrežni vaskularni otpor što uz smanjen bubrežni protok krvi može pridonijeti bržoj progresiji bubrežnih bolesti, a to se i opaža u nekih S-O bolesnika, osobito u dijabetičara, crnaca i starijih osoba. Povećana natriurija u korelaciji je s MA tako da su u svom istraživanju Cailar i sur.[41] uočili da su bolesnici u najgornjem kvintilu natriurije imali šest puta veću MA od onih u najdonjem kvintilu. U S-O osoba ne dolazi do noćnog pada tlaka što je također povezano s povećanim KV rizikom, a uočene su i značajne razlike u učestalosti hipertrofije LK (HLK).[42,43] Prema rezultatima Morita i sur.[43] HLK je prisutna u 38% S-O i 16% S-R osoba. Weinberg i sur.[44] dokazali su nakon 25-godišnjeg praćenja daje S-O važan fenomen i u NT. Naime, u S-O bilo da su HT bilo da su NT uočen je znatno veći porast AT sa starenjem od S-R Osobito je dojmljiv rezultat da nije uočena razlika u KV mortalitetu između HT i S-O NT! Ti rezultati potvrđuju važnost kuhinjske soli kao faktora KV rizika i neovisno o vrijednostima AT te upućuju na nužnost provođenja preventivnih dijetnih mjera u cijeloj populaciji. Ta potreba za redukcijom unosa kuhinjske soli u općoj populaciji još je jasnija kada se zna za niz drugih poremećaja koji su povezani s prekomjernim zasoljavanjem.[45]

Utjecaj povećanog unosa kuhinjske soli na KV rizik neovisno o učinku na AT

No, ako je na početku ovog odlomka rečeno da oko trećine čovječanstva nosi povećan rizik od AH, a od njih je samo oko 50% S-O, kako onda u drugih 50%, tj. u onih koji nisu S-O objasniti porast AT uz povećan unos kuhinjske soli i zapadnjački civiliziran život? Jedna je mogućnost da su na početku svi HT S-O, a da kasnije zbog promjena na preglomerularnoj vaskulaturi i općenito sustavnom krvožilju dolazi do S-R. EH je heterogeni poremećaj i jasno je da ne dominiraju u svih bolesnika isti patogenetski mehanizmi. Uz to, valja imati na umu da je AT samo surogat krajnjih promjena KV sustava i konačnih komplikacija, tj. koronarne bolesti (KB), CVI, bubrežnog zatajenja. Ne smije se zaboraviti niti da su i AT i 24-satna natriurija vrlo promjenjive varijable što utječe na preciznost rezultata. Zadnje dvije činjenice, uz ranije navedene mehanizme kojima kuhinjska sol može i izravno djelovati na patogenezu AH i ateroskleroze vjerojatni su razlozi zbog čega je opažena bolja korelacija unosa kuhinjske soli s krajnjim ishodom, tj. s HLK, KB i osobito CVI nego s AT. Prema rezultatima studije Intersalt[34]

izrazitija je korelacija unosa soli i CVI od korelacija AT i CVI. Perry i Beever[46] jasno su uočili da je smrtnost od CVI u korelaciji s unosom kuhinjske soli neovisno o sistoličkom AT i indeksu tjelesne mase. Joosens i sur.[47] još su prije dvadesetak godina registrirali daje smanjenje unosa kuhinjske soli praćeno smanjenjem smrtnosti od CVI u Belgiji. Unos kuhinjske soli procijenjen prema 24-satnoj natriuriji značajan je prediktor debljine stražnje stijenke i mase LK.[42,43] Povećan unos kuhinjske soli u različitim populacijama povezan je s drugačijim oštećenjima KV sustava, tako je u Japanu[11] uočena povezanost s CVI, ali ne s KB, dok je u Finskoj[48] uočen izrazitiji utjecaj kuhinjske soli na KB u muškaraca. Cailar i sur.[41] verificirali su značajnu korelaciju 24-satne natriurije s MA neovisno o spolu, dobi, indeksu tjelesne mase i sistoličkom AT.

Potrebno je istaknuti da je za učinak bitna cijela molekula NaCl, jer kada se Na pridruži neki drugi anion ili Cl neki drugi kation, tada učinak na porast AT izostaje.[49,50]

Prekomjeran unos kuhinjske soli ne utječe nepovoljno samo na KV sustav. Opisana je veća učestalost bronhalne astme, osteoporoze, nefrolitijaze, karcinoma želuca i nazofarinksa.[45,51–57]

Zbog svega može se reći daje priča o zdravlju neslana.

Kontrolirane studije koje govore u prilog koristi snižavanja prekomjernog unosa kuhinjske soli

U prilog kuhinjskoj soli kao nezavisnom čimbeniku govore i intervencijske studije.

Premda je dokazano da kuhinjska sol ima negativan učinak na KV sustav, ali i na cijeli ljudski organizam, još se važnijim čini pitanje dolazi li smanjenjem unosa kuhinjske soli do snižavanja AT i dovodi li ta dijetna mjera do smanjenja učestalosti KV incidenata. Još je početkom prošlog stoljeća uočeno da određen način prehrane snižava AT, a osobito je poznata Kempnerova rižna dijeta iz 1948. godine koja je dugo vremena bila zanemarena,[58,59] a ni danas joj se ne daje pravo mjesto ne samo u liječenju nego i u primarnoj prevenciji. Tek su rezultati studije DASH ponovo upozorili na moć te vrste terapije kada je opažen značajan učinak na AT uz prehranu bogatu kalijem, a siromašnu natrijem.[60] Uz smanjenje unosa kalorija i masnoća, obilježje Kempnerove rižno-voćne dijete je smanjen unos kuhinjske soli. Proteklih desetljeća objavljen je niz istraživanja koja su nesumnjivo potvrdila da redukcija unosa soli dovodi do snižavanja AT. Prema metaanalizi Lawa i sur.[61] smanjenje unosa NaCl za 50 mmol dovodi do sniženja sistoličkog AT od 5 mmHg u normotoničara i 7 mmHg u hipertoničara. Do sličnih rezultata došli su i Cutler i sur.,[62] Midgley i sur.[63] te Graudal i sur.[64] u svojim metaanalizima. U nedavno objavljenoj studiji DASH[4] razabire se učinak smanjenja unosa kuhinjske soli na AT ovisan o dozi. Uz redukciju unosa na 100 mmol došlo je do sniženja sistoličkog AT za 2,1 mmHg, a smanjenjem unosa na 50 mmol došlo je do dodatnog sniženja, ukupno za 6,7 mmHg. Rezultati NHANESI koje su u prvi tren pogrešno interpretirali neki autori[65,66] pokazuju da je razlika od 100 mmol na dan povezana s razlikom od 32% rizika za CVI.[67,68] Prema rezultatima Bearda i sur.[69] porast natriurije sa 100 na 200 mmol povezana je s porastom AT od 7,1 mmHg u muškaraca i 4,9 mmHg u žena. U Trials of Hypertension Prevention – /[70] također je uočen povoljan učinak redukcije unosa NaCl na AT. Rezultati ove studije potvrđuju i važnost redukcije tjelesne mase. Korist smanjenog unosa NaCl na AT opisana je i u starijih osoba, u studiji Trial of Nonpharmacological Intervention in the Elderly, TONE.[71] Uz smanjenje unosa za 40 mmol uočen je pad sistoličkog AT za 4,3 mmHg i dijastoličkog za 2,0 mmHg. U ovih osoba osobito je važan podatak o sniženju sistoličkog AT koje je i inače teže postići. Prema rezultatima tog istraživanja[72] u osoba koje su smanjile unos NaCl bilo je 6% više osoba s AT < 140/90 mmHg u usporedbi s kontrolnom skupinom.

Na prvi pogled sniženje od nekoliko milimetara žive može se učiniti nevažno, no nedavno objavljena analiza Cooka i sur.[73] potvrđuje itekako da su milimetri važni. Sniženje AT od 2 mmHg povezano je sa smanjenjm vjerojatnosti IM od 6% i CVI od 15%. Takvo sniženje AT prema procjeni MacMahona i sur.[74] smanjuje u SAD-u broj osoba s dijastoličkim AT >95 mmHg s 11,9 na 9,2 milijuna, što znači 23%-tno smanjenje. Uz smanjen unos kuhinjske soli znatno je manja i potreba za antihipertenzivima što je zasigurno i više nego zanimljivo s ekonomskog stajališta. Uz smanjen unos soli opažena je i manje nuspojava, kao npr. hipokaliemije uz diuretsku terapiju. Smanjen unos NaCl nije samo važan za učinak antihipertenzivne terapije. Heeg i sur.[75] pokazali su da povećan unos kuhinjske soli utječe na antiproteinurički učinak ACE-inhibitora. Uz porast unosa kuhinjske soli s 50 na 200 mmol/dan potpuno je poništen antiproteinurički učinak lizinoprila.

Osim rezultata koji potvrđuju da smanjenjem unosa NaCl dolazi do snižavanja AT, još su važnija opažanja koja između ostalih donose istraživanja Intersalt[6,34] i TONE.[71,72] U njima je naime potvrđeno da umjereno smanjenje unosa kuhinjske soli prevenira ili odgađa nastanak AH sa starenjem. I prema rezultatima Stamlera i sur.[76] učestalost AH je manja za više od 10% uz smanjenje unosa NaCl za oko 25%. U Hypertension Prevention Trial[70,77] smanjen unos NaCl rezultirao je snižavanjem vrijednosti AT i smanjenjem učestalosti AH. U ovom radu autori su opazili, kao i u studiji TOHP-I[77] da je u osoba koje su povisile unos kalija uz smanjen unos natrija ovaj učinak još izraženiji što nas ponovo vraća na potrebu prilagodbe prehrane našemu genskom ustroju, tj. približavanju unosa sastojaka po sastavu sličnom prehrani naših predaka.

Smanjen unos kuhinjske soli ima pozitivan učinak na KV komplikacije i CVI neovisno o snižavanju AT. He i sur.[67] uočili su značajnu pozitivnu korelaciju visokog unosa kuhinjske soli i cerebrovaskularne bolesti neovisno o visini AT. Joosens i sur.[47] opazili su da je smanjenje unosa kuhinjske soli praćeno smanjenjem smrtnosti od CVI u Belgiji. Prema rezultatima Frolicha i sur.[78] smanjen unos soli ili diuretska terapija dovode do smanjenja mase LK neovisno o učinku na AT. Taj povoljni učinak na građu i funkciju LK potvrđuju i rezultati već spomenutih istraživanja.[42,43]

Rezultati i zaključci svih tih studija temeljeni su na relativno kratkom praćenju od nekoliko mjeseci do nekoliko godina i nisu davali odgovor na pitanje o pravom, tj. dugoročnome povoljnom učinku na smanjenje KV, pa i ukupne smrtnosti. To je bio jedan od aduta svih onih koji su se žestoko opirali svim dokazanim činjenicama o potrebi smanjivanja prekomjernog unosa kuhinjske soli. Naposljetku, prije dvije godine su objavljeni rezultati petnaestogodišnjeg praćenja osoba uključenih u kliničke pokuse TOHP-I i TOHP-II (REF BMJ 79). U osoba kod kojih je prije petnaestak godina bio smanjen unos NaCl za oko 3 g registrirano je 25% manje KV i 20% manje ukupne smrtnosti od onih koji nisu smanjili unos kuhinjske soli. Unatoč nekim ograničenjima ovi rezultati mogu se smatrati konačnim dokazom o koristi smanjivanja unosa NaCl na KV smrtnost.

Može li smanjen unos kuhinjske soli biti štetan?

Unatoč brojnim potvrdama o povoljnom učinku reduciranog unosa kuhinjske soli, nekoliko je autora objavilo radove s rezultatima koji su pokazali da bi smanjen unos soli mogao biti povezan s porastom KV rizika stoje objašnjeno pogoršanjem metaboličkog profila.[65,66,80,81] No, opažen nepovoljan učinak, tj. aktivacija simpatikusa, renin-angiotenzinskog sustava i povećana inzulinska rezistencija uočeni su jedino uz drastičnu redukciju i bili su kratkotrajni.[80,81] Važno je promatrati dugoročne učinke umjerene redukcije što su pokazali i rezultati Gomija i sur.[81] koji su uočili razlike u učinku na hormonsku aktivnost i metaboličke pokazatelje promatrajući učinak umjerene redukcije unosa soli u usporedbi sa striktnim smanjenjem. Osobito su veliku sumnju u korist redukcije unosa NaCl na smanjenje KV mortaliteta ostavili rezultati Aldermana i sur.[65,66] Kasnijom analizom podataka[67,68] istraživanja NHANES upozoreno je na niz pogrešaka, od metodoloških do logičnih tako da se danas zaključci Aldermana i suradnika[65,66] više ne mogu smatrati relevantnima.

Druga kontroverza je vezana uz pitanje dolazi li uz smanjen unos kuhinjske soli do deficita ostalih minerala i mikronutrijenata. U velikom broju radova to nije opaženo, a redukcija unosa NaCl na 50 mmol/dan ne izaziva inzulinsku rezistenciju i ne mijenja razinu aterosklerotskih lipoproteina.[82,83]

Zaključak

Ustrajnost u redukciji unosa kuhinjske soli je prema rezultatima istraživanja TOHP-II[84] jednak problem kao i ustrajnost u uzimanju lijekova. To je i u ovom slučaju izraženije u osoba slabijeg socioekonomskog statusa i nižeg stupnja obrazovanja.[6] Danas je poznato da razlog tomu nije samo navika, tj. promjena okusa hrane. Veći je problem što većina kuhinjske soli dolazi iz prerađene hrane, gotovih ili polugotovih proizvoda tako da većini ljudi nije ostavljen izbor. Prvi cilj prevencije i dužnost javnozdravstvenih radnika je pučanstvo upoznati s rizicima koje nosi prekomjeran unos soli, organizirati putem vladinih institucija i u suradnji s proizvođačima hrane jasnu deklaraciju količine NaCl u namirnicama. Takav put pokazao se izvediv i učinkovit u drugim zemljama,[11,48] no zbog očekivanih gubitaka industrije hrane i osobito napitaka može se očekivati otpor kakav je bio pružan i u zapadnim zemljama gdje je izračunato da smanjenje količine NaCl u hrani za 10% nosi gubitak od nekoliko milijuna funti godišnje proizvođačima napitaka.

U populacijskom programu uspjeh bi bio i sniženje AT od nekoliko mmHg i pad prevalencije AH od nekoliko postotaka. Još bi bilo važnije postići smanjenje porasta AT sa starenjem. S preventivnim mjerama potrebno je početi što ranije u životu što potvrđuje nizozemska studija na novorođenčadi[85] gdje su u djece s oskudnim unosom NaCl izmjerene značajno niže vrijednosti AT u dojenačkom periodu, ali i nakon dugogodišnjeg praćenja.

Pojedinačna genska istraživanja preskupa su (još) za rutinski klinički rad, ali će pomoći u daljnjem rasvjetljavanju patofiziologije te detekciji osoba osjetljivih na sol, tj. određenih genotipova koji su podložniji nastanku osjetljivosti na sol (npr. polimorfizam alfa-aducina, haptoglobina i si.[86]) te verificiranju onih u kojih se može očekivati pozitivniji učinak dijetnih mjera (npr. polimorfizam angiotenzinogena[87]).

Glavni cilj koji se želi postići smanjenjem unosa kuhinjske soli je spriječiti porast AT sa starenjem što je obilježje jedino civilizacija s prekomjernim unosom NaCl. Uspjeh snižavanja AT za nekoliko mmHg na populacijskoj razini bio bi jednak uspjehu koji se postiže ukupnom antihipertenzivnom terapijom. Procjenjuje se da smanjenje unosa soli za 3 g na dan smanjuje mortalitet od CVI za 20-ak posto. Dakle, za približno onoliko koliko je postignuto i u nedavno objavljenim velikim studijama kao što su LIFE i PROGRESS.[88,89] U tim velikim farmakoterapijskim istraživanjima uz blokadu renin-angiotenzinskog sustava gotovo 90% bolesnika uzimalo je diuretik koji je pridonio snižavanju AT, ali i smanjivanju količine NaCl u organizmu. I u studiji ALLHAT[90] vrlo je vjerojatno kuhinjska sol snažno utjecala na konačne rezultate i zaključke. Uz alfa-blokatore osobito je izražen fenomen pseudotolerancije, tj. dolazi do pojačane retencije NaCl. Razumno je pretpostaviti da je to pridonijelo ranijem prekidu doksazosinskog kraka zbog opažene veće učestalosti KV komplikacija posebno kada se zna da je većini tih bolesnika bio iz terapije, prije početka istraživanja, isključen diuretik koji su prethodno uzimali. Diuretik se u istraživanju ALLHAT pokazao nadmoćnijim nad ostalim skupinama antihipertenziva, no to ne čudi kada se pogleda na dizajn studije koji je tomu pridonio. Naime, velika većina bolesnika uključenih u ovo istraživanje bili su osjetljivi na sol crnci, dijabetičari, starije osobe, dakle oni koji najpovoljnije reagiraju na smanjenu količinu NaCl postignutu bilo dijetom, bilo diuretikom.

U zaključku bitno je ponoviti da kuhinjska sol izravno utječe na AT i učestalost AH. Uz to NaCl neovisno o AT povećava KV djelujući na bitne procese ateroskleroze, utječući na HLK, povećavajući MA itd. Umjerena redukcija unosa kuhinjske soli smanjuje AT i KV rizik i nije povezana s povećanjem KV rizika na što su upućivale neke dubiozne interpretacije. Pragmatičan i »prirodan« pristup je onaj koji nudi dijeta DASH tj. ukupna promjena načina prehrane, koja je velikim dijelom u skladu s pretpostavljenom paleolitskom dijetom, u sklopu koje osobitu važnost, uz smanjenje tjelesne mase, ima smanjen unos kuhinjske soli. Kako je rekao Braudel: »Povijest neke civilizacije jest traganje među starim koordinatama za onima koje i danas ostaju valjane.«

LITERATURA

1. *Gleibermann L.* Blood pressure and dietary salt in human populations. Ecol Food Nutr 1973;1:143–56.
2. *Eaton S, Eaton S III, Konner M, Shostak M.* Evolutionary perspective enhances understanding human nutritional requirements. J Nutr 1996; 126:1732–40.
3. *Jelaković B, Željković-Vrkić T, Pećin I i sur.* EHUH istraživačka skupina. Arterial hypertension in Croatia. Results of EH-UH study. Acta Med Croat 2007;61(3):287–92.
4. *Sacks F, Svetkey L, Vollmer W 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. *James G, Baker T.* Human population biology and blood pressure: evolutionary and ecological consideration and interpretations of population studies. U: Laragh JH, Brenner BM, ur. Hypertension, diagnosis and management, 2. izd. New York: Raven Press; 1995, str. 115–35.
6. *Carvalho J, Baruzzi R, Howard P i sur.* Blood pressure in four remote populations in the Intersalt study. Hypertension 1989; 14:238–46.
7. *Page L, Damon A, Moellering R.* Antecedents of cardiovascular disease in six Solomon Islands societies. Circulation 1974; 49:1132–34.
8. *Trowell H.* From normotension to hypertension in Kenyans and Ugands. East Africa Med J 1980;57:167–73.
9. *O'Dea K.* Obesity and diabetes in the »land of milk and honey«. Diabetes Metabol Rev 1992; 8:373–88.
10. *Page L, Vandevert D, Nader K, Lubin L, Page R.* Blood pressure of Quash qai pastoral nomads in Iran in relation to culture, diet and body form. Am J Clin Nutrit 1981;34:527–38.
11. *Ikeda M, Kasahara M, Koizumi A, Watanabe T.* Correlation of cerebrovascular disease standardised mortality ratios with dietary sodium and sodium-potassium ratios among the Japanese population. Prev Med 1986; 15:46–59.

12. *Mancilha-Carvalho JJ, de Oliveira R, Esposito RJ.* Blood pressure and electrolyte excretion in the Yanomamo Indians, an isolated population. J Hum Hypertens 1989;3(5):309–14.
13. *Weinberger MH.* Salt sensitivity of blood pressure in humans. Hypertension 1996;27:481–90.
14. *Wilson TW, Grim CE.* Biohistory of slavery and blood pressure differences in blacks today. A hypothesis. Hypertension 1991;17(1Suppl): 1122–8.
15. *Nakajima T, Wooding S, Sakagami T i sur.* Natural selection and population history in the human angiotensinogen gene (AGT): 736 complete AGT sequences in chromosomes from around the world. Am J Hum Genet 2004;74(5):898–916.
16. *Denton D, Weisinger R, Mundy N i sur.* The effects of increased salt intake on blood pressure of chimpanzees. Nat Med 1995;1:1009–16.
17. *Shaper A.* Cardiovascular disease in tropics:III. Blood pressure and hypertension. Br Med J 1972;3:805–7.
18. *Fuentes R, Ilmaniemi N, Laurikainen E, Toumilehto J, Nissinen A.* Hypertension in developing economies: a review of population-based studies carried out from 1980 to 1998. J Hypertens 2000; 18:521–9.
19. *Guyton AC.* Kidney and fluids in pressure regulation. Hypertension 1992;19(suppl 1):12–18.
20. *de Wardener HE.* Franz Volhard lecture 1996. Sodium transport inhibitors and hypertension. J Hypertens 1996;14(suppl 5):S9–S18
21. *Guyton AC, Coleman TG, Cowley AV Jr, Scheel KW, Manning RD Jr, Norman RA Jr.* Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. Am J Med 1972;52(5):584–94.
22. *Jelaković B, Mayer G.* A renocentric view of essential hypertension: lessons to be learned from kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant 1995;42:1510–12.
23. *Dahl LK, Heine M, Thompson K.* Genetic influence of renal homografts on the blood pressure of rats from different strains. Proc Soc Exp Biol Med 1972;140(3):852–6.
24. *Rettig R, Folberth C, Stauss H, Kopf D, Waldherr R, Unger T.* Role of the kidney in primary hypertension: A renal transplantation study in rats. Am J Physiol 1990; 258:F606—F611.
25. *Patschan O, Kuttler B, Heeman U, Uber A, Rettig R.* Kidneys from normotensive donors lower blood pressure in young transplanted spontaneously hypertensive rats. Am J Physiol 1997;273:R175–R180.
26. *Curtis JJ, Luke RG, Dustan HP i sur.* Remission of essential hypertension after renal transplantation.N Eng J Med 1983;309:1009–15.
27. *Luft F.* Mendelian forms of human hypertension and mechanisms of diseas. Clin Med Res 2003;1:291–300.
28. *Goodwin J, Geller D.* Monogenic disorders of blood pressure regulation. U: Dominiczak A, Conell J, ur. Genetics of hypertension. Edinborough, London, New York, Oxford, Philadeplhia, St. Louis, Sydney, Toronto: Elsevier; 2007, str. 29–47.
29. *Blaustein M.* How salt causes hypertension: the natriuretic hormone-Na/Ca exchange – hypertension hypothesis. Klin Wochenschr 1985; 63(Suppl 3):82-5.
30. *Blaustein M, Hamlyn J, Pallone T.* Sodium pumps: ouabain, ion transport, and signaling in hypertension. Am J Physiol Renal Physiol 2007; 293(1):F438.
31. *Rodriguez-Iturbe B, Vaziri ND.* Salt-sensitive hypertension – update on novel findings. Nephrol Dial Transplant 2007;22(4):992–5.
32. *Blaustein M.* Endogenous oubain. Kidney Int 1996;49:1748–53.
33. *Gow I, Padfield P, Reid M, Stewart S, Edward C, Williams B.* High sodium intake increases platelet aggregation in normal females. J Hypertension 1985;7:972–8.
34. *Elliot P, Stamler J, Nichols R, Dyer A, Stamler R, Kesteloot H.* Intersalt revisited:further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Br Med J 1996;312:1249–53
35. *Ferri C, Bellini C, Desideri G, Mazzocchi C, De Siati L, Santucci A.* Elevated plasma and urinary endothelin-I levels in human salt-sensitive hypertension. Clin Sci 1997; 93:35–41.
36. *Bigazzi R, Bianchi S, Baldari G, Campese V.* Clustering of cardiovascular risk factors in salt-sensitive patients with essential hypertension: role of insulin. Am J Hypert 1995;9:24–32.
37. *Schmid C, Castrop H, Reitbauer J, Della Bruna R, Kurtz A.* Dietary salt intake modulates angiotensin II type 1 receptor gene expression. Hypertension 1997;29:923–9
38. *Yu H, Burell L, Black M.* Salt induces myocardial and renal fibrosis in normotensive and hypertensive rats. Circulation 1998; 98:2621–8.
39. *Kawasaki T, Delea C, Bartter F, Smith H.* The effect of high-sodium and low-sodium intakes on blood pressure and other related variables in human subjects with idiopathic hypertension. Am J Med 1978;64:193–8.
40. *Miyoshi A, Suzuki H, Fujiwara M, Masai M, Iwasaki T.* Impairment of endothelial function in salt-sensitive hypertensive in humans. Am J Hypert. 1997;10:1083–90.
41. *Cailar G, Ribstein J, Mimran A.* Dietary sodium and target organ damage in essential hypertension. Am J Hypert 2002;15:222–9.
42. *Schmieder R, Langenfeld M, Friedrich A, Schobel H, Gatzka C, Weihprecht H.* Angiotensin II related to sodium excretion modulates left ventricular structure in human essential hypertension. Circulation 1996;94:1304–9.
43. *Morito A, Uzu T, Fujii T i sur.* Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension. Lancet 1997;350:1734–7.
44. *Weinberger M, Fineberg N, Fineberg S, Weinberger M.* Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans. Hypertension. 2001;37:429–32.
45. *Antonios T, MacGregor G.* Salt intake: potential deletirous effects excluding blood pressure. J Hum Hypert 1995;9:511–5.
46. *Perry I, Beevers D.* Salt intake and stroke: a possible direct effect. J Hum Hypertens 1992;6:23–9.
47. *Joosens J, Kesteloot H.* Trends in systolic blood pressure, 24-hour sodium excretion and stroke mortality in the elderly in Belgium. Am J Med 1991;90(suppl 3A):5S–11S.
48. *Tuomilehto J.* Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. Lancet 2001;357:848–51.
49. *Schorr U, Distler A, Sharma A.* Effect of sodium chloride- and sodium bicarbonate – rich mineral water on blood pressure and metabolic parameters in elderly normotensive individuals: a randomized double-blind crossover trial. J Hyperten 1996;14:131–5.
50. *Kurtz T, Al-Bander H, Morris C.* Salt sensitive hypertension in men. Is the sodium ion alone important? N Engl J Med 1987; 317:1043–8.
51. *Hoffmann IS.*, Cubeddu LX. Salt and the metabolic syndrome. Nutr Metab Cardiovasc 2008;xx:l–6.
52. *Strumylaite L, Zickute J, Duzdevicius J, Dregval L.* Salt-preserved foods and risk of gastric cancer. Medicina (Kaunas) 2006;42(2):164–70.
53. *Martini LA, Cuppari L, Colugnati FAB.* High sodium chloride intake is associated with low bone density in calcium stone-forming patients. Clin Nephrol 2000;54:85–9.
54. *Frassetto L, Curtis Morris RJ, Sellmeyer DE, Sebastian A.* Adverse effects of sodium chloride on bone in the aging human population resulting from habitual consumption of typical american diets. J Nutr 2008; 138(2):419S–422S.
55. *Tsugane S.* Salt, salted food intake, and risk of gastric cancer: epidemiologic evidence. Cancer Sci 2005;96:1–6.
56. *Sjodahl K, Jia C, Vatten L i sur.* Salt and gastric adenocarcinoma: a population-based cohort study in Norway. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17(8):1997–2001.
57. *Borghi L, Meschi T, Maggiore U, Prati B.* Dietary therapy in idiopathic nephrolithiasis. Nutr Rev 2006;64:301–12.
58. *Kempner W.* Treatment of hypertensive vascular disease with rice diet. Am J Med 1948;4:545–77.
59. *Kempner W.* Treatment of heart and kidney disease and of hypertensive and arteriosclerotic vascular disease with the rice diet. Ann Intern Med 1949;31(5):821–56.
60. *Appel L, Brands M, Daniels S, Karanja N, Elmer N, Sacks F.* American Heart Association Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension 2006;47(2):296–308.
61. *Law M, Frost C, Wald N.* By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? III. Analyisis of data from trials of salt redustion. Br Med J 1991;302:819–23.
62. *Cutler J, Follmann D, Allender P.* Randomized trials of sodiumj reduction: an overview. Am J ClinNutr 1997;65(supl):643S–651S.
63. *Midgley J, Matthew A, Greenwood C, Logan A.* Effect of reduced dietary sodium on blood pressure. A meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Med Assoc 1996;275:1590–7.
64. *Graudal N, Galloe A, Garred P.* Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride. A meta-analysis. J Am Med Assoc 1998;279:1383–91.
65. *Alderman M, Cohen H, Madhavan S.* Dietary sodium intake and mortality: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). Lancet 1998;351:781–5
66. *Alderman M, Madhavan S, Cohen H, Sealey J, Laragh J.* Low urinary sodium is associated with greater risk of myocardial infarction among treated hypertensive men. Hypertension 1995;25(6):1144–52.
67. *He J, Ogden L, Vupputuri S, Bazzano L, Loria C, Whelton P.* Dietary sodium intake and subsequent risk of cardiovascular disease in overweight adults. J Am Med Assoc 1999; 282:2027–34.
68. *Hajjar I, Grim C, George V, Kotchen T.* Impact of diet on blood pressure and age-related changes in blood pressure in the US population. Analysis of NHANES III. Arch Inern Med 2001;161:589–93.
69. *Bread T, Blizzard L, O'Brien D, Dwyer T.* Association between blood pressure and dietary factors in the dietary and nutritional survey of British adults. Arch Intern Med 1997;157:234–8.
70. The Hypertension Prevention Trial: three year effects of dietary changes on blood pressure. Arch Intern Med 1990;150:153–62.
71. *Appel L, Espeland M, Easter L, Wilson A, Folmar S, Lacy C.* Effects of reduced sodium intake on hypertension control in older individuals. Results from the Trial of Nonpharmacological Interventions in the Elderly (TONE). Arch Intern Med 2001; 161:685–93.

72. *Whelton P, Apepl L, Espeland M i sur.* Sodium reduction and weight loss in the treatmetn of hypertension in older persons. A randomized controlled Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). J Am Med Assoc 1998;279:839–46
73. *Cook N, Cohen J, Hebert P, Taylor J, Hennekens C.* Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. Arch Intern med 1995;155:701–9.
74. *MacMahon S, Cutler J, Neaton J.* for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Relationship of blood pressure to coronary and stroke morbidity and mortality in clinical trials and epidemiological studies. J Hypertens 1986;4(suppl 6):514–6.
75. *Heeg J, de Jong P, van der Hem, de Zeeuw D.* Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril. Kidney Int 1989;36:272–80.
76. *Stamler R, Stamler J, Gosch F i sur.* Primary prevention of hypertension by nutritional-hygienic means. Final report of a randomized, controlled trial. J Am Med Assoc 1989; 262:1801–7.
77. *Cook N, Kumanyika S, Cutler J.* Effect of change in sodium excretion on change in blood pressure corrected for measurement error. The Trials of Hypertension Prevention, Phase I. Am J Epidemiol 1998;148:431–44.
78. *Frolich E.* Relationship between dietary sodium intake, haemodynamics and cardiac mass in SHR and WKY (Wistar-Kyoto) rats. Am J Physiol 1993;264:R30–R34.
79. *Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E i sur.* Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). Br Med J 2007;334:885.
80. *Del Rio, Rodriguez-Villamil J.* Metabolic effects of strict salt restriction in essential hypertensive patients. J Intern Med 1993;233:409–14.
81. *Gomi T, Shibuya Y, Hirawa N, Hasegawa K, Ikeda T.* Strict dietary sodium reduction worsens insulin sensitivity by increasing sympathetic nervous activity in patients with primary hypertension. Am J Hypertens 1998;11:1048–55.
82. *Korhonen M, Jarvinen R, Sarkkinen E, Uustupa M.* Effects of a salt-restrictied diet on the intake of other nutrients. Am J Clin Nutr 2000; 72:414–20.
83. *Grey A, Braatvendt G, Holdaway I.* Moderate dietary salt restriction does not alter insulin resistance or serum lipids in normal men. Am J Hypertens 1996;9:317–22.
84. *The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group.* Effects of weight loss and sodium restriction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, Phase II. Arch Intern Med 1997;157:657–67.
85. *Geleinnse J, Hofman A, Witteman J, Hazebroek A, Valkenburg H, Grobbee D.* Long-term effects of neonatal sodium restriction on blood pressure. Hypertension 1997;29:913–17.
86. *Cusi D, Barlassina C, Azzani T i sur.* Polymorphisms of alfa-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. Lancet 1997; 349:1353–7.
87. *Hunt S, Cook N, Oberman A.* Angiotensinogen genotype, sodium restriction, weight loss, and prevention of hypertension. Hypertension 1998;32:393–401.
88. *Bjoern D in the name of the working group.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized, trial against atenolol. Lancet 2002;359:995–1003.
89. *PROGRESS Collaborative Group.* Randomised trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001;358:1033–41.
90. *The ALLHAT Officers and coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group.* Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotenzin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent heart attack trial. J Am Med Assoc 2002;288: 2981–97.

Napomena autora: Dijelovi teksta objavljeni su u člancima koji su tiskani u neindeksiranim zbornicima radova. Jelaković B, Laganović M. Kuhinjska sol, hipertenzija i ateroskleroza – mit o povezanosti ili stvarni rizik (Zbornik radova sa znanstvenog skupa Prevencija ateroskleroze – utjecaj prehrane, *održanog* 14. travnja 2003. godine u Hrvatskoj akademiji znanosti i umjetnosti); i Jelaković B, Fodor Lj. Povećana tubularna reapsorpcija natrija kao osnovni uzrok hipertenzije (Zbornik radova simpozija Nefrologija danas – Bubreg i hipertenzija, održanog 7. ožujka 2008. godine u Hrvatskome liječničkom zboru)

PRVE LIJEČNICE U BJELOVARU: PORODNIČARKA I KIRURGINJE

FIRST FEMALE PHYSICIANS IN BJELOVAR: OBSTETRICIAN AND SURGEONS

DUBRAVKO HABEK*

Deskriptori: Liječnice – povijest; Kirurgija – povijest; Porodništvo – povijest; Povijest 19. stoljeća; Povijest 20. stoljeća; Hrvatska

Sažetak. Prve tri liječnice u Bjelovaru bile su porodničarka i dvije kirurginje. Francisca Szümerthinn (Ringelhorn) prva je liječnica u Bjelovaru koja se spominje od 1803. do 1814. godine kao magistrica porodništva i doktorica medicine Đurđevačke pukovnije *(Artis Obstetritiae Magistra et Reg. Szentvariensis Medicinae Doctoria)*. Više od stoljeća kasnije na službu u bjelovarsku bolnicu dolazi dr. Regina Atijas kao sekundarni liječnik ponajprije na Kirurško-ginekološki odjel gdje radi od 1930. do 1935. Treća liječnica u Bjelovaru je kirurginja dr. Ljubica Bosner na Kirurško-ginekološkom odjelu od 1935. do 1942. godine.

Descriptors: Physicians, women – history; Surgery – history; Obstetrics – history; History, 19th century, History, 20th century; Croatia

Summary. An obstetrician and two surgeons were the first three female physicians in Bjelovar. Francisca Szümerthinn (Ringelhorn), was the first obstetrician and physician in Bjelovar, according to records on the 1803–1814 period. She was a MS in Obstetrics and Đurđevac Regiment doctor *(Artis Obstetritiae Magistra et Reg. Szentvariensis Medicinae Doctoria)*. After more than a century, Regina Atijas, MD, was employed at Bjelovar Hospital, at first at the Department of Surgery and Gynecology, where she worked from 1930 until 1935. The third woman physician was Ljubica Bosner, MD, a surgeon, working at the Department of Surgery and Gynecology during the 1935–1942 period.

Liječ Vjesn 2009;131:155–160

Naseljavanjem novoga grada Bjelovara, do tada malog naselja i utvrde Vojne krajine Austrijskoga carstva sredinom XVIII. stoljeća krajišnicima, časnicima i vojnom logistikom Križevačke i Đurđevačke pukovnije Varaždinskoga generalata, ustrojava se i zdravstvena (sanitetska) vojna služba izgradnjom prve (oko 1782.), pa druge (1845.) bjelovarske vojne (i civilne) bolnice i službujućim vojnim (stožernim) liječnicima, kirurzima-ranarnicima, ljekarnicima, primaljama i vojnim bolničarima. Ovako organizirano zdravstvo uredno djeluje temeljem tadašnjih spoznaja medicinske struke do druge polovice XIX. stoljeća, kada se kirurzi-ranarnici više ne školuju. U bolnicama i privatnoj praksi od tada rade primarni i sekundarni liječnici, doktori sveukupne medicine (*dr. med. univ.)* koji su školovani za kirurgiju, porodništvo, unutrašnje bolesti, okulistiku i dr. Javnim zdravstvom i epidemiologijom bave se gradski i županijski fizici. Primalje obavljaju domicilno gradsko i seosko primaljstvo, a patološki porodi obavljaju se u bolnici. Iz matica rođenih / krštenih, vjenčanih i umrlih bjelovarske župe i okolnih župa bjelovarskog kraja tijekom XVIII. i XIX. stoljeća spominje se veći broj kirurga-ranarnika, stožernih liječnika i fizika, ljekarnika i primalja.[1–9] Zvanje liječnika i kirurga-ranarnika bilo je isključivo »muško« zanimanje, a ženama je bilo limitirano školovanje na tadašnjim vojnim medicinskim i kirurškim akademijama u Austrijskom carstvu.

Istraživanjem povijesti porodništva i ginekologije bjelovarskog kraja tijekom tri stoljeća[3] pronađeni su novi podatci o prvim liječnicama koje su obavljale liječničku praksu u Bjelovaru: porodničarka i dvije kirurginje. Prva porodničarka i liječnica u Bjelovaru koja se u Maticama rođenih i umrlih bjelovarske župe spominje od 1803. do 1814. godine jest Francisca Szümerthinn, kasnije upisana kao Ringelhorn. Više od stoljeća kasnije na službu u bjelovarsku bolnicu dolazi dr. Regina Atijas kao sekundarni liječnik, ponajprije na Kirurško-ginekološki odjel od 1930. do 1935. Treća liječnica u Bjelovaru je kirurginja dr. Ljubica Bosner na Kirurško-ginekološkom odjelu od 1935. do 1942. godine.

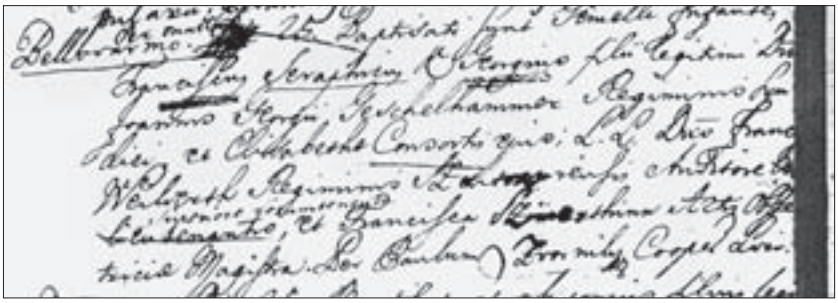
Francisca Szümerthinn
(Szimertin, Ringelhorn, Ringelhonn)
– Artis Obstetritiae Magistra, Medicinae Doctoria!?

U prvim Maticama rođenih / krštenih bjelovarske župe sv. Terezije Avilske spominje se Francisca Szümerthinn dana 25. 3. 1803.[7,8] kao krsna kuma novorođenim blizancima pukovnijskog sindika (odvjetnika) Joannisa Georgiusa i njegove zakonite žene Elizabete; gemelli Franciscus Seraphinum i Georgius Geschelhammer. Upisano je: Francisca Szümerthinn, Artis Obstetriciae Magistra, što znači tadašnji magistar porodništva (slika 1.). Vjerojatno je nazočila i porodu blizanaca kojima je bila i krsna kuma, što nije bila rijetkost jer su primalje i liječnici bili česti i krsni kumovi novorođenoj djeci, napose u životnoj opasnosti, iz prijeke nužde (lat. baptisata in periculo, in necessitate). Porodničari

* **Klinika za ginekologiju i porodništvo Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Opća bolnica »Sveti Duh«, Zagreb** (dr. sc. Dubravko Habek, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. D. Habek, Klinika za ginekologiju i porodništvo Medicinskog fakulteta, Opća bolnica »Sveti Duh«, Sveti Duh 64, 10 000 Zagreb

Primljeno 20. prosinca 2007., prihvaćeno 8. lipnja 2008.



Slika 1. *Matica rođenih /krštenih bjelovarske župe iz 1804. godine s imenom prve bjelovarske liječnice i magistrice porodništva Francisce Szümerthinn Artis Obstetritiae Magistra*
Figure 1. *Matricula baptisatorum Parochiae Bellovariensis ex 1804. with name of the first woman physician in Bjelovar, Francisca Szümerthinn, Artis Obstetritiae Magistra*

su bili pozivani od primalja na patološki porod koji je trebalo dovršiti asistirano manualno ili instrumentalno. Porodničarske operacije obavljale su se domicilno ili u tadašnjoj prvoj bjelovarskoj bolnici, o čemu postoje i zapisi o umrlim trudnicama, rodiljama, babinjačama te novorođenčadi u bolnici.[9] Kasnije se, od 1803. do 1814. godine pojavljuje Francisca Szümerthinn (upisano i kao Szimertin) u još nekoliko krštenja novorođene djece ili krštenja iz nužde, u životnoj opasnosti. Krštenje iz nužde bilo je zakonom obvezno, a krštenja su uglavnom udjeljivale osobe koje su porodu i nazočile: primalje, liječnici, kirurzi-ranarnici ili, rijetko, sami laici.

U Maticama umrlih (lat. Protocollum mortuorum) bjelovarske župe sv. Terezije Avilske upisano je dana 13. 2. 1814.: umrla je naglo (lat. repentina, mortua subita) Francisca Ringelhorn (nečitko Ringelhonn), doktorica medicine slavne Đurđevačke pukovnije (lat. Incluti Regiminis Szentvarynensis Medicus Doctoria), zbog nagle smrti nije primila svetotajstva umirućih, pokopana je u Bjelovaru (lat. obyt in Belovarius),[9] no nepoznato je mjesto ukopa. Tadašnji velikodostojnici i cijenjeni građani pokapani su u kriptama bjelovarske župne crkve sv. Terezije Avilske ili, češće, u kriptama kapele sv. Križa na bjelovarskome gradskom groblju.

U dostupnom istraživanom arhivaliju (Maticama rođenih/krštenih, vjenčanih i umrlih) nema drugih podataka o godinama rođenja i školovanju ove porodničarke i možebitne liječnice u Bjelovaru.

Kako je navedeno u Maticama 1804. godine, upisana je Francisca Szümerthinn (Szimertin) kao Artis Obstetritiae Magistra, a godine 1814. Francisca Ringelhorn (Ringelhonn) kao Medicinae Doctoria. Može li se pretpostaviti da se u međuvremenu udala, jer je gotovo nevjerojatno da je u jednome vojnom gradu pod komandom Đurđevačke pukovnije postojala i porodničarka (ne primalja – Obstetrix, kako se inače navodilo u navedenim Maticama) i liječnica, ili je pak njezino prezime svećenik koji je upisivao podatke u Matici umrlih, preveo na njemački jezik, što u prijevodu znači »prstenasti rog«; »Sazmartin horn« isti je naziv njezina prezimena (Ringelhorn, nečitko Ringelhonn). O pripadnosti Francisce Szümerthinn Ringelhorn (Ringelhonn) Đurđevačkoj pukovniji podatak daju i zapisi o pripadnosti kumova-roditelja djece i osoba kojima je osobno bila krsna kuma. Naime, grad je bio podijeljen na dva dijela: zapadni dio pod upravom Križevačke i istočni dio grada pod upravom Đurđevačke pukovnije, gdje se nalazila i prva bjelovarska bolnica.

Dr. Regina Atijas

Godine 1930. u bjelovarsku bolnicu dolazi na službu kao sekundarni liječnik ponajprije na Kirurško-ginekološki odjel dr. Regina Atijas (Attias). Ona je prva liječnica u Bjelovaru u XX. stoljeću. Tada su na službi u bolnici ravnatelj prim. dr. Nikola Karlić (kirurg), prim. dr. Franjo Fanton (internist) i prim. dr. Bela Milhofer (dermatovenerolog). Tadašnja bjelovarska bolnica ima već tri bolnička odjela: Kirurško-ginekološki, Interni sa zaraznim i Dermatovenerološki. Dr. Dragutin Mihelčić, dr. Viktor Ružman i dr. Regina Atijas su stažisti i sekundarni liječnici.[5,10,11] Dr. Regina Atijas rođena je u Bihaću 1902. godine, a završila je medicinski fakultet u Zagrebu akademske godine 1927/28. Uz ravnatelja bolnice i primarnog liječnika, kirurga prim. dr. Nikolu Karlića, dr. Atijas dežura na Kirurško-ginekološkom odjelu i sudjeluje aktivno u svakodnevnom kirurškom i ginekološko-porodničarskom operacijskom programu što je razvidno iz prijamnih zapisnika i mrtvarnika bjelovarske bolnice.[4,12,13] No, operacijski protokoli iz ovoga razdoblja nedostupni su ili su uništeni, tako da nije razvidno koje je kirurške zahvate obavljala navedena liječnica. Redovito obavlja mrtvozorstva[14–16] pa je tako, primjerice, 1930. godine upisana kod sljedećih bolničkih smrti:

- Od zračne embolije plućne arterije kod rubne posteljice umire 18-godišnjakinja nakon četiri dana bolničkoga liječenja:

Dg. Embolia aerea arter. pulmonalis. Placenta marginalis.

- Umrla je 26-godišnja poljodjelka iz Gračaca nakon carskoga reza istoga dana kada je i operirana, no bez poznate indikacije za operaciju i jasnog uzroka smrti:

Dg. Graviditas. Sectio caesarea. St. post sectionem.

- Umire 36-godišnja Talijanka od iskrvarenja zbog prsnuća maternice tijekom poroda istoga dana nakon dolaska u bolnicu zbog:

Dg. Ruptura uteri dur partu. Effusio sanguinis.

- U porodu umire 28-godišnja rodilja također nakon prsnuća maternice u porodu i zastoja rada srca:

Dg. Partus. Ruptura uteri. Paralysis cordis.

Godine 1932. dr. Atijas, između ostalih, ustanovljava činjenicu sljedećih bolničkih smrti:[35]

- U porodu umire 27-godišnja rodilja zbog iskrvarenja kod placente previje:

Dg. Placenta praevia. Grav. mens. IX. Effusium sanguinis.

- 21-godišnjakinja iz sela Lipova Brda umire istoga dana nakon dolaska u bolnicu od plućne embolije kod placente previje:

Dg. Placenta praevia. Embolia pulmonalis.

- 32-godišnja rodilja zbog prsnuća maternice.

Dg. Ruptura uteri.

Dr. Regina Atijas u Bjelovaru radi do 22. 6. 1935., kada dekretom biva »premještena k bolnici Osijek«. S bjelovarskom banovinskom bolnicom financijski je razriješena 17. 7. 1935. godine. Iz Osijeka odlazi na službu u Sarajevo, kao klinički asistent.[4,11]

Dr. Ljubica Bosner

Treća liječnica u Bjelovaru jest dr. Ljubica Bosner, kirurginja, koja dolazi raditi na Kirurško-ginekološki odjel bjelovarske banovinske bolnice 1935. godine.[11]



Slika 2. *Prim. dr. Ljubica Bosner (1902.–1990.)*
Figure 2. *Primarius Dr. Ljubica Bosner (1902–1990)*

Rođena je u Rijeci 2. 2. 1902. godine, gdje završava osnovno i srednje obrazovanje. Kao prognanica iz Rijeke, s obitelji je živjela u Zagrebu u vrlo teškim uvjetima. Kako joj je otac bio željezničar, živjeli su u željezničkim vagonima. Medicinski fakultet završila je u Zagrebu 30. 6. 1929., a potom radila kao liječnik opće prakse u Velikoj Gorici. Kirurgiju je izučila u Ogulinu kod ondašnjeg šefa prim. dr. Longhina i Zagrebu od 1931. do 1935.[17] U Bjelovaru radi kao »liječnik-asistent« na Kirurško-ginekološkom odjelu sedam punih godina, do 1942. godine. Tijekom službovanja u Bjelovaru radi u teškim predratnim i ratnim uvjetima s vrsnim kirurzima i šefovima prim. dr. Karlićem (1935.–1940.) i prim. dr. Josipom Jagodićem (1940.–1942.).[3,4,5,11] Bila je bliska prijateljica s dr. Emilijom (Emom) Holik, bjelovarskom liječnicom.

Kirurški tim bjelovarske bolnice, dr. Bosner uz suradnike kirurge, prim. Karlića, prim. Jagodića i dr. Bastaića operira rutinski zavidni spektar urgentnih i elektivnih kirurških zahvata: kraniotomije, laparotomije (apendektomije, suture jetre, splenektomije, resekcije želuca po Finsterer-Hoffmeisteru, Billrothu I i II, Reichel-Polyi, gastroenteroanastomoze po Braunnu, Hackeru, nefrektomije, nefropeksije, resekcije crijeva), torakotomije, amputacije, varicektomije, tumorektomije, herniotomije i hernioplastike (tehnikama po Wölfleru, Fabriciusu, Kocheru, Brenner-Hackenbruchu, Bassiniju, Czernyju, Mayu), operacije hidrokele (tehnikama po Bergmannu, Winckelmannu), vazektomije, ekstrakcije kamenaca mokraćnog mjehura (sectio alta), disekcije vrata kod malignoma lica i vrata, korektivne operacije »zečje usne« te operacije iz programa ratne kirurgije. Operira se u regionalnoj lumbalnoj anesteziji tropakokainom i perkainom (rachianaesthesia), općoj inhalacijskoj anesteziji (kloroformom, eterom i Billrothovom smjesom etera, kloroforma i alkohola), Kellen topikalnoj anesteziji kloretilom i lokalnoj infiltracijskoj novokainom. Anesteziju daju naizmjenično kirurzi, liječnici stažisti, inhalacijsku eterom često operacijske sestre milosrdnice. Obavljale su se rutinski cistoskopije i rektoskopije. Operiraju se totalne i suptotalne abdominalne histerektomije, radikalne operacije po Wertheimu, adneksektomije, prednje i stražnje kolporafije, kolpoperineoplastike te korektivne operacije retrofleksije uterusa (ventrosuspenzija po Dollerisu) i rijetko, carski rez (slika 3, 4). Sekundarni liječnici često u dežurstvima sami operiraju hitna stanja, dok su tijekom programa operateri i izmjenjuju se kao asistenti. Rijetki stažisti asistiraju ili pak daju inhalacijsku anesteziju. Tako, tijekom 11. mjeseca 1940. godine asistent kod većine većih operacija je dr. Hellenbach.

Iz operacijskih protokola, prijamnih zapisnika i mrtvarnika izdvajam:[13,15,18–21]

- Dana 19. 11. 1937. operira se tada rijetka vaginalna histerektomija s plastikom dna zdjelice:

Dg. Prolapsus uteri totalis

Op. Extirpatio uteri vaginalis totalis cum plastica fundi pelvis

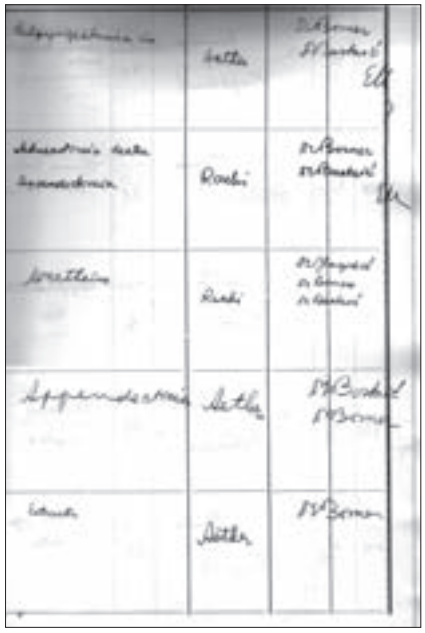
Anest. Rachianaesthesia cum Tropacocaini 0,06

- Dana 18. 12. 1937. prim. dr. Karlić, dr. Bosner i dr. Bastaić operiraju rak vrata maternice radikalnom operacijom po Wertheimu u 52-godišnje bolesnice:

Dg. Carcinoma cervicis uteri



Slika 3. *Iz operacijskog protokola Kirurško-ginekološkog odjela bjelovarske bolnice iz 1940. godine*
Figure 3. *From operative protocol of the surgerical-gynecologic department of Bjelovar General Hospital during 1940.*



Slika 4. *Iz operacijskog protokola Kirurško-ginekološkog odjela bjelovarske bolnice iz 1940. godine*
Figure 4. *From operative protocol of the surgerical-gynecologic department of Bjelovar General Hospital during 1940.*

Op. Operatio radicalis sec. Wertheim
Anest. Rachianaesthesia cum Tropacocaini 0,06

- Operacijski tim operira i rijetki carski rez. Pa tako, 24. 10. 1938. u 24-godišnjakinje učini se carski rez po Porru koji uključuje ekstrakciju ploda i sekundina, a potom supracervikalnu histerektomiju.

Dg. Graviditas matura. Pelvis infantilis
Op. Sectio caesarea Porro
Anest. Rachi tropacocain

- Bilo je i perioperacijske smrtnosti. Naime, zbog iskrvarenja nakon rupture izvanmaternične trudnoće u jajovodu, tijekom hitne operacije umrla je 1. 11. 1938. godine 35-godišnja bolesnica:

Dg. Graviditas extrauterina. Ruptura tubae gravidae. Haemorrhagia interna profusa.

Op. Laparotomia mediana (nađe se velika količina krvi). Adnexectomia dextra. Salpingectomia sinistra. Amputatio supravaginalis.

Causa mortis: Dg. Graviditas tubaria. Ruptura tubae. Anaemia acuta (dr. Bosner).

- Umrla je još jedna ginekološka bolesnica, 45-godišnja ratarica iz Kolareva Sela, tijekom abdominalne operacije, zbog iskrvarenja 14. 2. 1939:

Dg. Uterus myomatosus. Haemorrhagia profusa.

Op. Laparotomia mediana. Extirpatio uteri supravaginalis et adnexectomia bilateralis.

»Pod konac operacije exitus letalis.«

Causa mortis: Collapsus cordis durante oper. (dr. Bosner).

Kod stanja šoka i slabosti kardiovaskularnog i respiracijskog sustava tijekom kirurškog zahvata ili zbog spinalnog šoka nakon lumbalne anestezije, ordinirali su se tijekom reanimacijskog postupka kardiotonici i analeptici: Camphor, Coffein, Kardiazol, Coramin, Digitalis, uz supkutane infuzije Kochsalza (fiziološke otopine NaCl) te Traubenzuckertropfklyzma (klizma kapanjem grožđanoga šećera).

- Dana 13. 9. 1939. nakon operacije-laparotomije umire 24-godišnjakinja od postoperacijske embolije:

Dg. Cystis ovarii torsa dex. Embolia postoperativa (dr. Bosner).

Dr. Bosner piše izvješće većine kirurških zahvata za 1939. godinu gdje stoji: hernia inguinalis – 82 (1 recidiv), hernia cruralis – 10, empyema thoracis (thoracotomia, resectio costae) – 8, appendicitis acuta – 23 (3 perforirana), appendicitis subacuta et chronica – 36, carcinoma mammae, carcinoma uteri, carcinoma ventriculi, suturae rupturae hepatis – 6.

- Tako dr. Bosner operira i komplicirane hernije:

Dg. Hernia paraumbilicalis accreta
Op. Herniotomia et operatio radicalis sec. Mayo.

- Dana 18. 3. 1940. prim. Jagodić i dr. Bosner izvode radikalnu operaciju po Wertheimu u 49-godišnje bolesnice:

Dg. Ca. cervicis uteri.
Op. sec. Wertheim.
Anest. Rachi
Fecit: prim. Jagodić, dr. Bosner.

- Izvodi i radikalne operacije karcinoma usne s resekcijom vrata te strumektomije i resekcije štitnjače:

Dg. Struma isthmi
Op. Enucleatio
Anest. loc. Novocaini

Dr. Bosner obavlja i hitne porodničke operacije (carski rez, okreti, ekstrakcije, embriotomije, manualna ljuštenja posteljice, forceps).

- Dana 28. 8. 1941. zbog poprečnog položaja fetusa i protrahiranog poroda u eterskoj anesteziji kod 31-godišnje M.R. učini se embriotomija-dekapitacija ploda (dr. Bosner), a 25. 11. u 34-godišnje A. R. zbog poprečnog položaja ploda i prolapsa ručice, također dekapitacija ploda u eterskoj narkozi (dr. Bosner).

Tada se zbog (zapuštenog) poprečnog položaja (situs transversus neglectus) nije radio carski rez, nego je »stav struke« bio da se u poprečnih položaja uglavnom radi okret i ekstrakcija ploda, a u zapuštenim slučajevima neki od oblika embriotomije. Uz opću anesteziju eterom rabi se i inhalacijska anestezija čistim kloroformom.

- Tako se 16. 1. 1942. u 40-godišnje rodilje K. P. u narkozi kloroformom zbog Placenta accreta učini Lysis placentae manualis (dr. Bosner).

Mrtvozorstva kirurških i ginekološko-porodničkih bolesnica tijekom 1941. i 1942. godine potpisuje i dalje dr. Bosner:

- Dvije trudnice, 20-godišnjakinja iz Domankuša i 40-Godišnjakinja iz Štefanja umrle su zbog iskrvarenja kod placente previje:

Dg. Placenta praevia. Exsanguinatio (dr. Bosner).

- Od nezrelosti (Debilitas vitae) umrlo je jedno žensko novorođenče staro jedan dan.
- Od puerperijske sepse umire jedna 25-godišnja babinjača i 21-godišnja ratarica iz Galovca dan nakon prijma u bolnicu od postpartalne sepse i tetanusa:

Dg. Sepsis post partum. Tetanus.

- Operacijski spektar iz područja abdominalne kirurgije svakodnevan je. Dr. Bosner operira:

Dg. Ulcus pylori
Op. Resectio ventriculi sec. Billroth II,

- te s prim. Jagodićem 31 godišnjeg bolesnika.

Dg. Ulcus callosum duodeni

Op. Gastroenteroanastomosis retrocolica posterior. Eliminatio pylori unilateralis sec. Eiselsberg.
Anest. Rachi cum Percaini 1,25

- Dr. Ljubica Bosner u rujnu 1942. godine napušta bjelovarsku bolnicu, a posljednja operacija ove kirurginje u Bjelovaru bila je ginekološka, 14. 9. 1942.:

Dg. Cystoma ovarii sin. Metritis chr.
Op. Adnexectomia sin. Amputatio supravaginalis uteri.
Anest. Rachi
Fecit: dr. Bosner

Nakon službovanja u Bjelovaru, dr. Ljubica Bosner radi kao šefica odjela i upraviteljica bolnice u Petrinji, potom postaje asistentica kirurškog odjela Zakladne bolnice na Rebru 1943.–1945., kada i dva mjeseca obnaša dužnost šefice kirurškog odjela u Varaždinu. Nakon 8. 5. 1945. postaje šefica Odjela za meke česti spomenutog Kirurškog odjela bolnice na Rebru, tadašnje Vojne bolnice. Potom odlazi za upraviteljicu bolnice i šeficu kirurgije u Mali Lošinj (1945.–1946.), gdje je uz dr. Svobodu (kirurginju) i dr. Kraljić, radila i dalje opću kirurgiju i ginekologiju uz porodništvo. Od 28. rujna 1946. prelazi u riječku bolnicu »Braće dr. Sobol« gdje radi kao kirurginja do umirovljenja. Bila je vrsna kirurginja-dijagnostičarka i operaterka, specijalizantima i mladim kirurzima konzultantica i učiteljica. Uspjela je ploviti kirurškim putem na nekoliko radnih mjesta u iznimno teškim uvjetima, vrativši se u rodnu Rijeku gdje je nastavila operirati do mirovine. U Rijeci je zaslužila naslov *primarius*. Prim. dr. Ljubica Bosner živjela je za kirurgiju, na kojoj je doslovce provodila dane i noći. Dok god joj je zdravstveno stanje dopuštalo, operirala je i nakon mirovine. Bila je prvotno zamjenica predstojnika Kirurškog

odjela prim. Medanića, a potom i zamjenica predstojnika Klinike prof. Longhina. Vodila je i dječji kirurški odjel. Umrla je u Rijeci od malignoma u dubokoj starosti, 21. 10. 1990. godine.[2,3,17] U Bjelovaru je ostavila snažan i trajan pečat u razvoju opće i ratne kirugije i ginekologije s porodništvom.

Zaključna razmatranja

Tijekom srednjega vijeka ženama nije bilo dopušteno baviti se liječništvom sve do početka renesanse kada se postepeno razvojem humanističke misli odobrava školovanje i liječnička praksa liječnicama. Primalje su stoljećima bile jedine žene i od XVI/XVII. stoljeća jedini školovani zdravstveni neliječnički djelatnici. Premda je primaljstvo tijekom stoljeća bilo cijenjeno zanimanje, razapeto između umjetnosti (ars obstetritiae) i vještičja, nerijetko su tadašnje primalje i žene koje su se bavile iscjeliteljstvom bile gonjene i spaljivane kao vještice nakon inkvizicijskih procesa temeljenih na poznatom »Maleusu malleficarum«.

Žuškin i sur.[22] dali su pregledan prikaz prvih liječnica koje su diplomirale na tadašnjim medicinskim fakultetima u srednjoj Europi, Engleskoj i Americi tijekom XVIII, XIX. i XX. stoljeća, kao i prvih liječnica u Hrvatskoj i prvih hrvatskih liječnica. Prve liječnice promovirane su na njemačkim medicinskim fakultetima tijekom XVIII. stoljeća (Giessen, Halle). Na tadašnjim srednjoeuropskim medicinskim učilištima XVIII. i XIX. stoljeća školovala su se dva profila »liječnika«: doktor medicine i kirurg. Oba ova profila liječnika nakon završene edukacije iz porodništva stekla su naziv Magister (Artis) Obstetritiae i bili su osposobljeni za porodničarske ručne i instrumentalne pomoći i operacije.[23]

Dozvola liječnicama za rad u Hrvatskoj donijeta je 28. lipnja 1903. godine Banskom naredbom, a prva liječnica za koju se do sada zna da je obavljala praksu u Hrvatskoj bila je dr. Karola Maier Milobar, godine 1906. Ona je diplomu doktorice sveukupne medicine stekla 1900. godine u Zürichu dok medicinski fakulteti u Hrvatskoj još nisu bili osnovani.[22,24] Prva liječnica Hrvatica bila je dr. Milica Šviglin Čavova, rođena 1867. godine u Varaždinu. Medicinu je studirala u Zürichu gdje je i promovirana 1893. godine, a liječničku praksu obavljala je u Dresdenu i Sofiji. Prva liječnica koja je promovirana na Medicinskom fakultetu u Zagrebu bila je dr. Kornelija Sertić, koja je studij medicine započela 1917. godine, a diplomirala akademske godine 1923/24.[22,25]

Prema spomenutome vlastitom istraživanju, kao prva magistrica porodništva i moguća liječnica u Bjelovaru spominje se Francisca Szümerthinn (kasnije Ringelhorn) o kojoj, osim navedenih, nema drugih podataka. Njezino možebitno školovanje na bečkoj Vojnoj medicinsko-kirurškoj akademiji Josephinum gotovo je nemoguće, jer je školovanje na toj akademiji bilo isključivo za muškarce (njem. Herren Militär Schulle).[3] Općenito, rijetke kadetkinje pohađale su tada vojne akademije. Primjerice, od 1794. do 1797. upisana je prva kadetkinja na Terezijanskoj vojnoj akademiji u Bečkome Novome Mjestu (Theresianische Militärakademie Wiener Neustadt), no ne za liječnicu ili kirurginju.[26,27] No, po dosadašnjim istraživanjima i zapisima, Francisca Szümerthinn Ringelhorn prva je porodničarka (ne primalja) koja je djelovala u Bjelovaru prije gotovo dva stoljeća, a njezino školovanje i djelovanje trebaju potkrijepiti daljnja istraživanja[3]

Dosadašnja istraživanja medicinskih povjesničara drže da je prva liječnica došla u Bjelovar godine 1937., a to je bila dr. Elza Rajski (1892.–1969.), koja je sa suprugom liječnikom i obitelji došla iz privatne prakse iz Đurđevca.[5,6] Dr. Rajski radila je u dječjem dispanzeru i školskoj poliklinici do mirovine 1951. godine (u zgradi sadašnjeg Zavoda za javno zdravstvo). Nakon provedenog istraživanja, po sadašnjim spoznajama dr. Elza Rajski je četvrta liječnica u Bjelovaru.

Liječnice koje dolaze na službu u bjelovarsku bolnicu tijekom i do kraja II. svjetskog rata kao stažistice, zdravstvene vježbenice i sekundarne liječnice nakon spomenutih prvih poznatih liječnica jesu dr. Emilija Holik (Prezid, 3. 11. 1906.–Bjelovar, 13. 10. 1942.), dr. Neda Kraljek-Koršić (rođ. 1918.), dermatovenerolog, sada živi u Zagrebu i dr. Blanka Vidoša, tadašnji zdravstveni vježbenik X. činovnog razreda, rodom iz Pitomače.[3–6,11,20]

Podatak o postojanju porodničarke i liječnice u Bjelovaru u XVIII. stoljeću do sada nije bio poznat. Istraživanja o školovanju i detaljima u životopisu navedene Franciske Szümerthinn (Ringelhorn) u tijeku su kako bi se dokazala navedena titula i dobili vjerodostojniji podatci, osim već navedenih u Maticama rođenih i umrlih bjelovarske župe. Više od stoljeća nakon djelovanja navedene liječnice, u bjelovarsku bolnicu dolaze dvije liječnice. Dr. Regina Atijas i dr. Ljubica Bosner obavljale su višegodišnju praksu u bjelovarskoj bolnici uz malobrojne liječnike i često jedine na Kirurško-ginekološkom odjelu. Radile su praktičnu opću i kasnije, ratnu kirurgiju, ginekologiju i porodničke operacije, dežurale danonoćno i živjele u samoj zgradi bolnice gdje su stanovale u sobi za sekundarne liječnike. Osim samo navedenih imena liječnica u negdašnjim malobrojnim publikacijama, o njihovu radu do sada nema nikakvih zapisa.

LITERATURA

1. *Bazala V.* Poviestni razvoj medicine u hrvatskim zemljama. HIBZ Zagreb, 1943.
2. *Mlinarić I.* i sur. Povijest kirurških struka u Hrvatskoj. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2002.
3. *Habek D.* Povijest primaljstva, porodništva i ginekologije bjelovarskog kraja. Grad Bjelovar i Županija bjelovarsko-bilogorska. Čvor Bjelovar, 2008.
4. *Karlić N.* Nešto iz prošlosti bjelovarske bolnice. U: Medar M, Kudumija B. Bjelovarski zbornik 6. Bjelovar, Matica hrvatska ogranak Bjelovar i Opća bolnica Bjelovar. 2003;31–94.
5. *Miculinić R.* Iz starije prošlosti bjelovarske bolnice. U: Medar M, Kudumija B. Bjelovarski zbornik 6. Bjelovar, Matica hrvatska ogranak Bjelovar i Opća bolnica Bjelovar. 2003;15–30.
6. *Berghofer M.* Povijest zdravstvene službe u Bjelovaru. Zbornik stručnih radova Medicinskog centra »Dr Emilija Holik« u Bjelovaru. Povodom 125-godišnjice postojanja bolnice. Bjelovar: Medicinski centar Bjelovar; 1970, str. 7–69.
7. Matica rođenih i krštenih župe Bjelovar 1767.–1819. Hrvatski državni arhiv.
8. Matica rođenih i krštenih župe Bjelovar 1820.–1849. Hrvatski državni arhiv.
9. Matice umrlih župe Bjelovar 1767.–1849. Hrvatski državni arhiv.
10. Kontrolnik osoblja Opće bolnice Bjelovar 1. 4. 1930.–31. 3. 1934. Državni arhiv Bjelovar 39 P0 n-6.
11. Kontrolnik osoblja Opće bolnice Bjelovar 1.4.1934.–1937. Državni arhiv Bjelovar 39 P0 n-6.
12. Prijamni zapisnik Opće bolnice Bjelovar 1932.–1934. Državni arhiv Bjelovar 39 P0 a-3.
13. Prijamni zapisnici Opće bolnice Bjelovar 1932.–1939. Državni arhiv Bjelovar 39P0 a-3
14. Mrtvarnik Banovinske bolnice u Bjelovaru 1907.–1929. Državni arhiv Bjelovar 39 PO a-8.
15. Mrtvarnik Opće bolnice u Bjelovaru 1930.–1949. Državni arhiv Bjelovar 39 PO a-8.
16. Matica umrlih br. 12 župe Bjelovar 1916.–1932. Državni arhiv Bjelovar 296 12.
17. *Škarpa A.* Primarijus dr. Ljubica Bosner (1902.–1990.). In memoriam. Medicina, Rijeka 1991;27:59.
18. Operacijski protokol Kirurško-ginekološkog odjela Opće bolnice Bjelovar od 18. 10. 1937. do 31. 12. 1943.
19. Matične knjige prijma Opće bolnice Bjelovar 1940.–1941. Državni arhiv Bjelovar 39 P0 a-4.

20. Prijamni zapisnici Opće bolnice Bjelovar 1940.–1949. Državni Arhiv Bjelovar 39P0 a-3
21. Matična knjiga bolesnika Opće bolnice Bjelovar 1940.–1949. Državni arhiv Bjelovar 39P0 a-3
22. *Žuškin E, Piasek M, Piasek G, Šarić M, Mustajbegović J, Sušec T.* Žene i medicinsko umijeće - povijesni ogled. Liječ Vjesn 2006;128:114–21.
23. Standes liste K. und k. Medizinisch Chirurgische Josefs Akademie Wien 1859.–1873/74. MS / Österreichisches Kriegsarchiv Wien.
24. *Belicza B.* Žene u medicini kroz vjekove s osobitim osvrtom na prve liječnice kod nas. Pro Medico 1972;2:55–62.
25. *Piasek G.* Zdravstvo Varaždina do konca 19. stoljeća. Varaždin: Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Zavod za znanstveni rad Varaždin; 1996.
26. Index librorum 1768 /I. Hofkriegsrates 1557–1848. Österreichisches Kriegsarchiv Wien.
27. K. und k. Militär-Lehrer Institut zu Wiener Neustadt 1859–1873. MS / Österreichisches Kriegsarchiv Wien.

* * *

Vijesti
News

UMEMPS 2009. – CROATIA

32nd UMEMPS CONGRESS

UNION of MIDDLE EASTERN and MEDITERRANEAN PEDIATRIC SOCIETIES

www.eridan.hr/umemps

Hotel »Croatia«, Cavtat
30th September — 3rd October 2009

Predsjednik Organizacijskog odbora: Prof. dr. sc. Vjekoslav Krželj
Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split
21000 Split, Spinčićeva 1
Tel. 021 556-793; fax 021 556-590
E-mail: krzelj@kbsplit.hr

Kongresni servis: Eridan, Fuležina 12, 21216 Kaštel Stari
Tel. 021 231-977; 021 231-655; fax 021 231-397
E-mail: eridan@eridan.hr; www.eridan.hr

Svim društvima i podružnicama HLZ!

Knjiga »Liječnici u trećoj dobi« u izdanju Hrvatskog društva umirovljenih liječnika HLZ-a može se kupiti kod gdje Draženke Kontek u HLZ-u, Šubićeva 9 (molimo kontaktirati je na tel. 01/4693-300) ili uplatom od 100 kuna na žiro račun 2360000-1101214818 pozivom na broj 268-97 i naznakom »za knjigu«.

Narudžbom od 10 primjeraka na više ostvaruje se popust od 20% pa je tada cijena knjige 80 kuna.

Knjiga se može kupiti i u svim knjižarama naklade »Ljevak«.



Pisma uredniku
Letters to the Editor

Kuhinjska sol i povišen arterijski tlak – tihe ubojice. Informirajte se i živite duže. Svjetski dan hipertenzije 2009. u Hrvatskoj

Table salt and hypertension – silent killers. Inform yourself and live longer. World day of hypertension 2009 in Croatia

Poštovani gospodine uredniče,

Hrvatsko društvo za hipertenziju i ove godine priključuje se *Svjetskoj ligi za borbu protiv hipertenzije* u obilježavanju *Svjetskoga dana hipertenzije.* Glavne manifestacije u našoj zemlji održane su 23. svibnja u Zagrebu, Osijeku, Virovitici, Bjelovaru, Koprivnici, Puli, Rijeci i Splitu. Ove godine u cijelom svijetu, pa tako i u Hrvatskoj, pozornost je bila usmjerena na smanjenje prekomjernog unosa kuhinjske soli. Zbog važnosti i snažnog utjecaja ove loše navike na visinu arterijskoga tlaka, prevalenciju hipertenzije i kontrolu liječenih hipertoničara pažnja je tom bijelom otrovu naše civilizacije posvećena cijelu godinu – od veljače i *Svjetskog tjedna borbe protiv prekomjernog unosa soli* preko *Svjetskog dana bubrega*, a nadamo se da će pažnja ostati zadržana stalno. Tomu se priključuje i *Liječnički vjesnik* redovitim praćenjem naših aktivnosti u sklopu inicijative *CRASH*.

Tijekom *Svjetskog dana hipertenzije* u navedenim je gradovima na centralnim trgovima građanima mjeren arterijski tlak, tjelesna masa i visina, te opseg struka i dijeljeni su savjeti i edukativni materijali. Sponzori akcije bili su tvrtka *Abbott Laboratories* koja redovito već godinama prati sve akcije *Hrvatskog društva za hipertenziju*, te *Medikor-Omron* i *Sanusol*.

Obuzdavanje dosoljavanja kako u svojim kuhinjama i za vlastitim stolovima, ali još važnije uspostavljanjem partnerske suradnje s prehrambenom industrijom jeftina je preventivna mjera koja može pridonijeti značajnoj uštedi državnog proračuna. Iskustva sve većeg broja zemalja koje su počele nekoliko godina prije nas uče nas kako je to izvodivo i moguće.

Unos kuhinjske soli danas je u Hrvatskoj, kao i u većini razvijenih zemalja, ali i država u razvoju nekoliko puta iznad dopuštenoga. Prema pilot-projektu završenom u ambulantama dr. Aleksandra Jovanovića u Zagrebu i dr. Inge Erceg u Lasinji prosječan unos na temelju određivanja 24-satne natriurije je oko 12 grama, što je daleko iznad dopuštenih 5 grama. Smanjivanjem unosa soli na preporučene vrijednosti moglo bi se spriječiti čak 30% moždanih udara i oko 25% infarkta miokarda, a jednostavna matematika govori kako bismo smanjivanjem za 6 g NaCl samo na antihipertenzivima mogli uštedjeti oko 6 milijuna eura na godišnu. Malim naporima može se zaista napraviti velik korak, a uz to uštedjeti prilična sredstva iz proračuna za zdravstvo koja bi mogla biti usmjerena za poboljšanje dijagnostike i liječenje drugih teških bolesti gdje nije za sada moguća prevencija.

Prema iskustvima iz Velike Britanije to je izvodivo za nekoliko godina, a uz suradnju prehrambene industrije i pomoć medija. Uspjeh koji su oni postigli ovom akcijom izjednačili su s uspjehom koji je postignut prije nešto više od stoljeća uvođenjem čiste pitke vode, vodovoda i kanalizacije.

Prevalencija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj je visoka i prema rezultatima studije *EHUH* iznosi 37%. Unatoč tomu što velik broj bolesnika od svojih liječnika dobiva lijekove ciljne su vrijednosti ostvarene u tek svakoga petog liječenog hipertoničara. To je svakako jedan od glavnih razloga zbog čega su kardiovaskularne bolesti vodeći uzrok smrtnosti s udjelom od 50,6% i zbog čega svaka deseta osoba ima oštećenje bubrežne funkcije. Osim slabe ustrajnosti, nedovoljno dobre komunikacije između bolesnika i liječnika, loše životne navike uvelike pridonose takvom rezultatu. Pojedinci teško mijenjaju loše životne navike i stoga je jedan od zadataka liječnika, medicinskih sestara i svih zdravstvenih radnika aktivno uključivanje u sve programe primarne prevencije.

Ideja o važnosti smanjivanja prekomjernog unosa kuhinjske soli nije nova. Poznata je najmanje od Kempnera i njegove neslane rižne dijete 1949. godine, pa do vrlo citiranih studija *DASH* i *TOHP*. Ta je preporuka uvrštena u sve smjernice za liječenje hipertenzije i često je bila tema na našim stručnim sastancima. No, na žalost sve je uglavnom završavalo kao slovo na papiru, kao preporuka dana za umirenje vlastite savjesti, a bez bitnog učinka i konkretnog pomaka. Prije nekog vremena shvaćeno je kako je pomak moguć jedino širom akcijom i zdravstvenim prosvjećivanjem cijele populacije, ali i industrije hrane i napitaka.

Možemo sa zadovoljstvom reći da u Hrvatskoj svijest o štetnosti prekomjernog unosa kuhinjske soli polagano postaje sve veća, kako potreba za akcijom postaje sve izrazitijom.

Osim što planiramo završiti s preciznim određivanjem prosječnog unosa kuhinjske soli u Hrvatskoj te što putem medija učimo populaciju o štetnosti kuhinjske soli i što sve redovitije educiramo medicinsko osoblje i upozoravamo studente na važnost prevencije, tijekom proteklih nekoliko mjeseci napravili smo i neke druge važne korake. Ovdje navodimo te novosti *CRASH* koje smo objavili na tiskovnim konferencijama održanim za *Svjetski dan hipertenzije*:

Žito zajednica će svojim članovima preporučiti smanjenje količine kuhinjske soli za 10% u pekarskim proizvodima tijekom ove godine. Krajnji je cilj smanjiti količinu NaCl u kruhu za 25% što ne utječe na tehnološki proces, a ne mijenja ni kvalitetu. Dio pekara rabit će zamjensku sol koja sadržava 50% NaCl i 50% KCl. Na Cvjetnom trgu dvije zagrebačke pekare *Gračec* i *Romaja* besplatno su dijelile takve proizvode. Isto je učinjeno i u Osijeku.

Udruga restoratera na čelu sa svojim predsjednikom gospodinom Miroslavom Folnegovićem priključila se akciji vrlo odlučnim korakom. Svim članicama ove udruge koja

broji više od 2800 restorana bit će preporučeno da sa stolova maknu soljenke i daju ih gostu na zahtjev. Također će biti preporuka da u soljenkama bude zamjenska sol. Ovaj revolucionarni potez sigurno će značajno utjecati na porast svijesti o važnosti kuhinjske soli. Neki od poznatih zagrebačkih restorana već su počeli s ovom praksom (*Korkyra, Ivica i Marica, Okrugljak, Dubravkin put, Lenuzzi, Antica, Bonaca, Gajeta, Proskito & Kalimero, Opium, Mezzo-mezzo).*

Na tržištu se pojavila zamjenska sol (*Sanusol*) koja sadržava 50% NaCl i 50% KCl. Preporuka stručnih društava, ali i samih proizvođača je da *Sanusol* nije puka zamjena za kuhinjsku sol, nego da i nju treba rabiti u manjim količinama i ne više od 2 grama NaCl uz poseban oprez kod bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti i kod dijabetičara. Može se očekivati da će uporaba ove soli pridonijeti smanjenju ukupnog unosa NaCl, ali će isto tako skretati pozornost na štetnost kuhinjske soli i na važnost smanjivanja unosa.

Hrvatska agencija za hranu vrlo je angažirana u inicijativi *CRASH*, te zajedno s *Prehrambeno-tehnološkim fakultetom* u Osijeku provodi analize količine NaCl u pojedinim pekarskim proizvodima. *Hrvatska agencija za hranu* će zajedno sa svim sudionicima inicijative *CRASH* uputiti Ministarstvu zdravstva i socijalne skrbi i Ministarstvu poljoprivrede preporuke o isticanju količine kuhinjske soli na prehrambenim proizvodima. Uostalom, to će vrlo brzo biti i preporuka *Europske Unije* i vjerojatno jedan od manjih zahtjeva koji će morati biti ispunjen prije primanja Hrvatske u članstvo.

Akciji se priključio i prvi dječji vrtić *Pipi Duga Čarapa* u kojem će se djeci hrana kuhati ne samo prema jelovnicima Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi nego će pažnja biti posvećena sadržaju NaCl, što je u navedenim jelovnicima propušteno. Nadamo se da će taj primjer slijediti i drugi vrtići, pa i škole jer je učenje u mladosti puno lakše, a time se dobiva i veliki zalog za zdraviji cijeli životni vijek. Očekujemo da taj primjer slijede i fakulteti, pa i bolnice, a onda i ostali restorani javne prehrane.

Uspjeh u svim zemljama je postignut predanim radom stručnjaka raznih profila, no jednu od ključnih uloga imali su mediji koji i u Hrvatskoj izrazito podupiru naše napore i redovito izvještavaju o svim događajima.

Upravo kao i *WASH*, inicijativa *CRASH* okuplja sve ljude dobre volje, snažne svijesti i osjećaja obaveze koju bi pojedinac morao osjećati prema zajednici. Svi oni koji sebe prepoznaju kao takve dobro su došli. Mogu se javiti na adrese e-pošte. Hrvatskog društva za hipertenziju (www.hdh.hr), a uskoro će to moći učiniti i preko web-stranice inicijative *CRASH* o čemu ćemo pisati u sljedećem broju Liječničkog vjesnika. Zaključno se može reći da su aktivnosti *Hrvatskog društva za hipertenziju* na *Svjetski dan hipertenzije* ispunile moto *Svjetske hipertenzivne lige*: ***Informirajte se i živite duže.***

Bojan Jelaković, Vedran Premužić,
Ivana Vuković, Mirjana Mihalić, Željko Reiner
Klinički bolnički centar Zagreb
i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Miro Tišljar
Klinička bolnica Dubrava, Zagreb
Adis Keranović
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
u ime Hrvatskog društva za hipertenziju
i inicijative CRASH

Debljina i osteoartritis koljena

Obesity and osteoarthritis of the knee

Poštovani gospodine uredniče,

u posljednjem broju Liječničkog vjesnika pročitao sam vrlo dobar i koristan pregledni članak o debljini kao čimbeniku rizika u razvoju osteoartritisa.[1] Međutim imam dvije sitne zamjerke, sitne u odnosu na sam članak, ali krupne u odnosu na opću klimu koja vlada u medicinskoj pa i općoj populaciji.

Prva zamjerka odnosi se na općepoznati problem citiranja domaćih autora, pogotovo radova domaćih autora objavljenih u domaćim časopisima. Tako u navedenom izvrsno koncipiranom članku osim statističkih godišnjaka i hrvatske zdravstvene ankete iz 2003. godine nema ni spomena o možebitnim radovima domaćih autora u svezi s temom samoga članka. Osobito me »razljutilo« što se ne spominje rad objavljen upravo u Liječničkom vjesniku, a u kojem radu se prikazuju rezultati istraživanja mogućih uzroka nastanka artroze koljena na temelju kliničkih, a dijelom i radioloških ispitivanja u skupine od 1020 žena životne dobi od 18 do 55 godina.[2] Uz određivanje morfotipa koljena (valgum, varum, recurvatum), načina obavljanja posla (stojeći ili sjedeći) značajan čimbenik u navedenom ispitivanju bilo je i određivanje BMI odnosno tjelesne težine. Citirat ću samo zaključak u svezi s tjelesnom težinom: »Statističkom obradom je dokazano da tjelesna težina bitno utječe na pojavu artrotskih promjena koljenih zglobova, i to u skupini bolesnica od 10 do 20% i 30 do 40% iznad idealne tjelesne težine. U istom članku navodimo rezultate istraživanja kolegice Mirjane Miko u njezinom magistarskom radu te kolege Davora Majića također u njegovu magistarskom radu o povezanosti debljine i osteoartritisa koljena. Usput želim se osvrnuti i na općepoznatu činjenicu da se citiraju samo radovi objavljeni na engleskom jeziku, ali tu očito nema pomoći ni spasa. Tako npr. ugledni časopis Francuskog ortopedskog društva za ortopediju i traumatologiju, koji izlazi više od 100 godina, od ove godine izlazi kao duplikat i na engleskom jeziku kako bi vrijedni radovi francuskih kolega bili općedostupni.

Moja druga sitno-krupna zamjerka na članak odnosi se na poglavlje o liječenju osteoartritisa. Naime, uopće se ne spo-

minju mogućnosti kirurškog (operacijskog) liječenja osteoartritisa, a ja sam osobno davnih godina napisao »Nož i pila umjesto tablete i toplica u liječenju gonartroze«. Među liječnicima, a isto tako i u općoj populaciji dosta je raširenо mišljenje: »Trpi dok možeš, poduzimaj što možeš, ali na operaciju ne pristaj.« To je pogrešan stav i zapravo štetan za bolesnika, društvo (bolovanja i lijekovi i toplice), a osim toga pravovremenim operacijskim liječenjem postižu se i mnogo bolji rezultati. Samo ću nabrojiti današnje mogućnosti operacijskog liječenja oštećenja i ozljeda zglobne hrskavice (glavne skupine zahvata), a to su: korektivne osteotomije uključujući i patelu, artroskopsko uređivanje zgloba uključujući i artroskopsku abraziju i mikrofrakture, mozaička plastika, transplantacija autolognih hondrocita, primjena faktora rasta, parcijalne ili totalne aloartroplastike. O uspjehu nekih od nabrojenih zahvata izvještavali smo i u Liječničkom vjesniku i Croatian Medical Journal-u.[3–7] Međutim očito je da treba napisati pregledni članak o mogućnostima kirurškog liječenju oštećenja i ozljeda hrskavice koljena. Obećavam da ću pokušati u suradnji sa svojim mlađim suradnicima napisati isto tako dobar pregledni članak kao što je to i članak na koji se osvrćem u ovom svojem pismu.

S poštovanjem

Akademik Marko Pećina
e-mail: marko.pecina@zg.t-com.hr

LITERATURA

1. *Grazio S, Balen D.* Debljina: čimbenik rizika i prediktor razvoja osteoartritisa. Liječ Vjesn 2009;131:22–6.
2. *Nedeljković R, Pećina M.* Istraživanja mogućih uzroka nastanka degenerativnih promjena koljenskog zgloba. Liječ Vjesn 1986;108:57–61.
3. *Matoković D, Hašpl M.* Korektivne osteotomije u liječenju degenerativnih promjena koljenskog zgloba. Liječ Vjesn 2000;122:229–33.
4. *Hašpl M, Pećina M.* Liječenje gonartroze metodom artroskopske abrazije. Liječ Vjesn 1995;117:236–40.
5. *Đapić T, Pećina M.* Usporedba rezultata primjene PCA endoproteze koljenskog zgloba u bolesnika s reumatoidnim artritisom i gonartrozom. Liječ Vjesn 1998;120:117 – 20.
6. *Pećina M, Đapić T, Hašpl M.* Survival of Cementless and Cemented Porous-coated Anatomic Knee Replacements: Retrospective Cohort Study. Croat Med J 2000;41:168–72.
7. *Hašpl M, Bičanić G, Jelić M, Pećina M.* Artroplastika koljenskog zgloba monokondilarnom endoprotezom model »Repicci«. Liječ Vjesn 2005; 127:172–6.

Komentar autora

Poštovani gospodine uredniče,

akademik Pećina osjetio se ponukanim reagirati na pregledni rad kolegice Balen i mene, objavljen u Liječničkom vjesniku, a kojim smo nastojali prikazati najrelevantnije činjenice o povezanosti debljine i osteoartritisa (OA).[1] Zahvaljujem akademiku Pećini na visokoj ocjeni našeg rada, na »sitno-krupnim« zamjerkama koje je iznio u svom pismu, a poglavito na upozoravanju na opću klimu necitiranja članaka u domaćim časopisima, s čim sam potpuno suglasan. Tako, ni ja nisam citirao neke svoje radove s temom OA.[2–5] Međutim, u potkrjepljivanju povezanosti debljine i OA u svoj smo rad uvrstili mahom vrlo poznate studije, koje su bile prospektivne i na velikom broju ispitanika, stoje znanstveno vrjednije za dokaz povezanosti nekog čimbenika rizika (ekspozicije) s nastankom bolesti (ishoda) nego presječne studije. Među ostalima, to su, u našem radu spominjane, Framinghamska studija,[6] Chingfordska studija,[7,8] Rotterdamska studija,[9] te još neke druge prospektivne studije kao što je ona Gelbera i sur.[10] Podaci u izabranim presječnim studijama bili su usklađeni prema više poremećujućih čimbenika, primjenom odgovarajućih statističkih metoda (npr. logističke regresije),[11–14] što, na žalost, nije bio slučaj u presječnom radu kolega Nedjeljkovića i Pećine objavljenom u Liječničkom vjesniku 1986. godine, a koji akademik Pećina spominje u svom pismu.[15] Naime, u tom su radu izneseni rezultati ispitivanja mogućih uzroka nastanka OA koljena, verificiranog u velikoj većini kliničkim podacima, u radnica industrije modne konfekcije. Osim što se u odjeljku Ispitanici i metode samo jedna jedina rečenica odnosi na statističku analizu i glasi: »Statistička analiza dobivenih rezultata ispitivanja provedena je uz pomoć elektroničkog računala tipa UNIVAC 1100/10.«, iz rezultata je vidljivo da je tjelesna težina povezana s nalazom OA primjenom hi-kvadrat testa, a usklađenje je učinjeno samo prema morfotipu koljena (neutralni, varus, valgus, rekurvatum), dok drugi poremećujući čimbenici u tom odnosu nisu uzeti u obzir, što značajno utječe na procjenu te uzročno-posljedične veze. Magistarski rad dr. Miko, za koji akademik Pećina navodi da je citiran u ranije spomenutom njegovu radu iz Liječničkog vjesnika, objavljen je u Reumatizmu 1983. god.[16] i nije prospektivna studija, dok koliko je vidljivo iz PubMed baze podataka, dr. Davor Majić svoj magistarski rad, na žalost, nije objavio, barem ne u indeksiranom časopisu.

Glede liječenja OA prihvaćam zamjerku akademika Pećine da operacijsko liječenje nije spomenuto. Cilj rada nije bio dati pregled svih oblika liječenja već upozoriti na važnost optimiziranja tjelesne težine u prevenciji i liječenju OA. Drugi načini liječenja tu su prikazani samo kao usporedba, a kao najsvježiji primjer uzeo sam smjernice poznate međunarodne grupe eksperata, OARSI (Osteoarthritis Research Society International) objavljene 2008. iz kojih su preneseni podaci na tablici 2 našeg rada o nefarmakološkim načinima liječenja, dok u tablici izvornika posebno odvojene farmakološko liječenje i kirurške metode nisam prikazivao.[17] Inače, snage preporuke OARSI grupe za liječenje OA kuka i koljena u navedenom su se radu za farmakološko liječenje kretale između 41% (liječenje glukozamin-sulfatom i kondroitin-sulfatom) do 93% (primjena nesteroidnih antireumatika), a za kirurške načine liječenja od 60% (lavaža i artroskopski debridement) do 96% (artroplastika).

Konačno, svakako valja poduprijeti ideju akademika Pećine o potrebi za preglednim radom o operacijskom liječenju OA.

S poštovanjem,

za autore
prof. dr. sc. Simeon Grazio

LITERATURA

1. *Grazio S, Balen D.* Debljina: čimbenik rizika i prediktor razvoja osteoartritisa. Liječ Vjesn 2009;131:22–6.
2. *Kopjar B, Ćurković B, Grazio S, Vlak T.* Medicina temeljena na dokazima: preporuke za farmakološko liječenje bolesnika s osteoartritisom. Medicus 2004;13:121–6.

3. *Grazio S.* Osteoartritis – epidemiologija, ekonomski aspekti i kvaliteta života. Reumatizam 2005;52:21–9.
4. *Grubišić F, Grazio S, Jajić Z, Nemčić T.* Prevalencija radioloških znakova osteoartritisa u bolesnika hospitaliziranih zbog reumatoidnog artritisa. Reumatizam 2005;52:77.
5. *Nemčić T, Grubišić F, Grazio S.* Analgetski učinak elektromagnetoterapije u bolesnika s osteoartritisom koljena – pilot studija. Reumatizam 2007;54:101–2.
6. *Felson DT, Anderson JJ, Naimark A i sur.* Obesity and knee osteoarthritis: The Framingham study. Ann Intern Med 1988;109:18–24.
7. *Hart DJ, Doyle DV, Spector TD.* Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis in middle-aged woman, the Chingford study. Arthritis Rheum 1999;42:17–24.
8. *SpectorTD, Hart DJ, Doyle DV.* Incidence and progression of osteoarthritis in woman with unilateral knee disease in the general population: the effect of obesity. Ann Rheum Dis 1994;53:565–8.
9. *Reijman M, Belo JN, Lievense Am, Hazes JMW, Pols HAP, Bierma-Zeinstra SMA.* Is BMI associated with the onset and progression of osteoarthritis of the knee and hip? Ann Rheum Dis 2005;64(Suppl 3);96.
10. *Gelber AC, Hochberg MC, Mead LA, Wang NY, Wigley FM, Klag MJ.* Body mass index in young men and the risk of subsequent knee and hip osteoarthritis. Am J Med 1999;107:542–8.
11. *Holmberg S, Thelin A, Thelin N.* Knee osteoarthritis and body mass index: a population-based case-control study. Scand Rheumatol 2005;34: 59–64.
12. *Daviš MA, Ettinger Wh, Neuhaus JM.* The association of knee injury and obesity with unilateral and bilateral osteoarthritis of the knee. Am J Epidemiol 1989;130:278–88.
13. *Anderson JJ, Felson DT.* Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first National Health and Nutrition Examination Survey (HANES I): Evidence tor an association with overweight, race and physical demands of work. Am J Epidemiol 1988;128:179–89.
14. *Ciccutini FM, Spector T, Baker J.* Risk factors for osteoarthritis in the tibiofemoral and patellofemoral joints ofthe knee. J Rheumatol 1997; 24:1164–1167.
15. *Nedeljković R, Pećina M.* Istraživanja mogućih uzroka nastanka degenerativnih promjena koljenskog zgloba. Liječ Vjesn 1986;108:57–61.
16. *Miko M.* Prekomjerna tjelesna težina i ostali rizični faktori u kliničkoj manifestaciji degenerativnih promjena koljenskog zgloba. Reumatizam 1983:1–7.
17. *Zhang W, Moskovvitz RW, Nuki G i sur.* OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis Cartilage 2008; 16:137–62.

Stent, potpornica, proširnica: ima li mjesta dvojbi?

Stent or a Croatian term: is there any place for doubt?

Poštovani gospodine uredniče,

sa zanimanjem sam pročitao članak o riječi stent, objavljen u rubrici *Osvrti* posljednjeg broja Liječničkog vjesnika.[1] Autori su, svakako, uložili velik trud skupivši brojne podatke o izrazu koji se, prema njihovome navodu, u svjetskoj literaturi spominje u 36 284 članka, tj. u 0,208% od ukupnog broja članaka indeksiranih u Index Medicusu. U radovima iz Hrvatske izraz se, prema njima, spominje znatno rjeđe, jer je i broj radova puno, puno manji, ali relativna učestalost je slična. Ništa od navedenoga, naravno, nije sporno. Međutim, problem počinje s guranjem ovoga naziva u hrvatski jezik, a pogotovo kada se dijagnoze pišu na latinskome i riječ deklinira sukladno pravilima latinskog jezika kao »implantatio stentis«, kako se to u članku navodi. Ovdje je dobro prisjetiti se i sve donedavno korištene jednako nakazne dijagnoze »implantatio pacemakeris«. Postavlja se i pitanje: zašto uopće dijagnoze na latinskome? Ima li u svijetu ijedan narod koji se još koristi takvim načinom pisanja dijagnoza? Naravno, latinsko nazivlje valja poznavati, to je dio opće kulture, ali što nedostaje dijagnozama na hrvatskome? I nije li inzistiranje na latinskim dijagnozama zatiranje nacionalnog identiteta?

Što se tiče izraza stent i spomenutoga članka autori su pristaše uporabe toga naziva i u hrvatskoj literaturi, navodeći kao primjer knjigu »Odabrana poglavlja intervencijske radiologije«,[2] a protiv nekoliko mogućih hrvatskih inačica. Do sada se kao hrvatska inačica najčešće rabio izraz potpornica, a nedavno je predložen i naziv proširnica (za što je predlagatelj nagrađen). Čini mi se da su prihvatljiva oba izraza, jer oslikavaju funkciju koju ima takav umetak. Jezik se ponaša kao živo biće, promjene se u njemu stalno zbivaju, pa su potrebne i prilagodbe zbog novih izuma. I u drugim se jezicima stvaraju novi izrazi pa zašto to ne bi bilo u hrvatskome? Zašto prihvaćati strane nazive i povećavati broj tuđica, kojih je i inače u nas preko svake mjere. Zašto se u nas novostvoreni nazivi izvedeni u duhu hrvatskog jezika izvrgavaju ruglu? Iako se izraz stent u nas rabi češće nego jedna od hrvatskih inačica, za to nema opravdanja. To što su se izrazi kao baraba, giljotina, makadam (po navodima autora članka) i brojni drugi udomaćili u hrvatskome pa ih danas smatramo dijelom hrvatskoga književnog jezika nije opravdanje i za ulazak izraza stent (naravno, i drugih sličnih izraza, pogotovo u području računalstva) u naš jezik, jer za to postoji kvalitetan hrvatski naziv. Što se tiče riječi asfalt spomenute u članku, nisam baš siguran da dolazi od imena gospodina Leopolda von Asphalta. Riječ je grčkog podrijetla, dolazi od imenice ásfaltos = zemljana smola odn. u nas paklina, smolina, zemna smola.[3]

Možda izraz »stentovi u Maškovićevoj i Jankovićevoj knjizi« stvarno bolje pristaje današnjoj Hrvatskoj nego »mrežasti podupirači« u hrvatskom udžbeniku interne medicine iz 2003. godine,[4] kako to navode autori članka, ali sam uvjeren da ne pristaje bolje od izraza proširnica ili potpornica. Tomu je razlog što ovi izrazi imaju korijen u hrvatskom jeziku, nisu složeni od dvije ili više riječi i nedvojbeno upućuju na ulogu ugrađene naprave. U komunikacijskom smislu svejedno je hoćemo li reći stent ili proširnica odn. potpornica, ali se uporabom riječi stent gubi na identitetu. »Ispravan je onaj izraz koji pripada u identitet, a neispravan je onaj koji ruši identitet. Hrvatski jezik nema objektivnih prednosti pred nekim drugim jezikom, ali za nas Hrvate ima – jer je naš. Bez hrvatskog jezika mi prestajemo biti mi.«[5] (Stavak u navodnicima prilagodba je iz jednog razgovora s nedavno preminulim profesorom Ivom Škarićem.)

Prof. dr. sc. Ante Matana
Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka
e-mail: antem@medri.hr

LITERATURA

1. *Lukenda J, Biočina-Lukenda D.* Stent, endovaskularna proteza, mrežica ili podupirač? Što bi na sve to rekao britanski stomatolog Charles Stent (1807 – 1885)? Liječ Vjesn 2009;131:30–3.
2. *Mašković J, Janković S, ur.* Odabrana poglavlja intervencijske radiologije. Split: Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu; 2008.
3. *Bratoljub Klaić.* Rječnih stranih riječi. Zagreb: Nakladni zavod Matice hrvatske; 1987.
4. *Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B, ur.* Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2003.
5. *Stanić B.* Lijeva ideologija uvijek pada u praksi. Glas Koncila 2009; 4: 8–9.

Odgovor autora

Poštovani prof. Matana,

zahvaljujemo Vam na iskazanom zanimanju za temu o stentu i popratnim komentarima. Vaši komentari temelje se na mišljenju da su autori članka pristaše uporabe naziva stent u hrvatskoj literaturi i protivnici mogućih hrvatskih inačica, što nam u stvari nije bila namjera. Ideja za članak o stentu začela se još krajem 90-ih godina kada mi moj prvi učitelj intervencijske kardiologije nije znao odgovoriti na pitanje što je to stent, odakle ta riječ dolazi, kako se piše i što znači. Kasnijim istraživanjem došli smo do zaključka da se u stvari radi o eponimu – riječi izvedenoj iz osobnog imena, što primjerice donedavno nije bilo poznato ni predsjedniku Kardiološkog društva zemalja arapskog zaljeva, što pošteno priznaje u članku iz 2007. godine.[1] Dakle, naš je cilj bio napraviti malo istraživanje, potaknuti raspravu i skrenuti pozornost na ovu zanemarenu temu.

Prvo, člankom smo htjeli pokazati da se riječ stent može rabiti u hrvatskom jeziku kao eponim, riječ izvedena iz osobnog imena i koja kao takva ulazi u sve jezike. Tu riječ možemo rabiti iz poštovanja prema britanskom kolegi stomatologu dr. Charlesu Thomasu Stentu (1807.–1885.), kojemu je Kongres britanskih stomatologa 1857. godine posebno zahvalio za izniman doprinos u razvoju struke.[2] Britanski kolege tada su time naglasili da se radi o cijenjenom kolegi i učitelju, a ne o »nekom zubaru« kako ga nedavno naziva prof. dr. Željko Poljak u »Liječničkim novinama«.[3]

Drugo, člankom smo htjeli pokazati, kako to i Vi zapažate, da su neke konstrukcije za navedenu riječ nakaradne, lingvistički i stručno netočne i naprosto ružne.

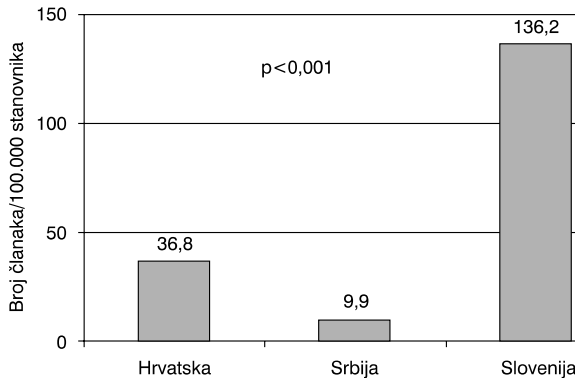
Treće, našu rečenicu: »Možda izraz 'stentovi u Maškovićevoj i Jankovićevoj knjizi' bolje pristaje današnjoj Hrvatskoj nego 'mrežasti podupirači' u hrvatskom udžbeniku interne medicine iz 2003. godine« Vi nadopunjavate sa: »ali uvjeren sam da ne pristaje bolje od izraza proširnica ili potpornica«. Naša rečenica završava na točno željenome mjestu, jer smo htjeli ostaviti prostora da rečenica bude nadopunjena. Kako u članku piše, nadopunu su mogli dati dunavski alasi, ili primjerice Dunavu najbliži profesori kardiologije, npr. oni iz Osijeka. Međutim, nadopuna nije došla s rijeke nego, što nam je posebno drago, iz Rijeke. Druga nadopuna, sa sasvim suprotnim mišljenjem, došla je iz Zagreba (Ž. Poljak: Proširnica umjesto stent? – Nikako ne, lijepo molim!).

U sadašnjem svijetu nesmiljene, i mislim instrumentalizirane, (anglo)globalizacije i drugi, mnogo veći narodi, imaju slične lingvističke probleme. Austrijski filozof i sveučilišni profesor Konrad Paul Lissmann u svojoj knjizi kaže: »Često vidimo stručnjake koji očajnički tragaju za riječju na materinskom jeziku, koja im je zapravo poznata još samo kao engleski termin. Najprije se takva riječ više ne može pronaći, zatim se više ne zna da je za to nekoć i postojala njemačka riječ, a onda te riječi najednom više i nema.« Kaže autor nadalje: »To znači da će drugi europski jezici sukcesivno izgubiti kompetenciju primjerenog terminološkog izražavanja s obzirom na središnja područja modernog društva, znanost, tehniku, gospodarstvo i pravo, ali ne zato što u njima nema za to prikladnih riječi, nego zbog toga što se one *potiskuju*, ili se pak više *ne razvijaju.*«[4]

Hrvatska ima velike ljude sa znanjem i umijećem da odgovore na sve izazove današnjice, međutim, radi se uglavnom o entuzijastima, neprepoznatim u široj zajednici. Tako, postoje i ljudi koji pokušavaju da Hrvati ne izgube »*kompetenciju primjerenog terminološkog izražavanja*«. U takvom ozračju utemeljena je i nagrada »Dr. Ivan Šreter«. Iz poštovanja prema kolegi, liječniku fizijatru dr. Ivanu Šreteru, dopustite nekoliko riječi o ovome čovjeku koji nije dovoljno poznat široj javnosti. Kada je 1984. godine dr. Ivan Šreter u dokumentaciji napisao da je bolesnik po zanimanju »umirovljeni časnik«, osuđen je i zatvoren. Ova pomalo kafkijanska rečenica mnogim bi mlađim kolegama mogla biti pomalo nejasna. Naime, razlog je uhićenja bio u tome što nije napisao »penzionisani oficir«, već se poslužio navedenim, prema mišljenju tadašnjih vlastodržaca, ustašoidnim izrazom. Kada se početkom Domovinskog rata izgubio i zadnji zamaskirani jugoslavenski pravno-politički okvir i kada se, kao duh iz boce, potpuno oslobodila raspojasana mržnja, dr. Ivana Šretera su 18. kolovoza 1991. godine odvele srpske trupe. Njegovo tijelo do danas nije pronađeno.[5] Hrvatski narod (ili zainteresirana skupina unutar hrvatskog naroda) oduzila se dr. Ivanu Šreteru utemeljenjem zaklade koja je nazvana njegovim imenom, kao i nagrade za najbolju novu hrvatsku riječ. Začetnik ideje bio je akademik Stjepan Babić. Zahvalimo stoga dr. Ivanu Šreteru što nije dopustio da se hrvatska riječ *potiskuje* (a u balkanskoj verziji »zatre«) i akademiku Babiću i Zakladi što su omogućili da se hrvatska riječ *razvija*, što se evo, u zadnjem natječaju, dotaklo i naše, liječničke struke.

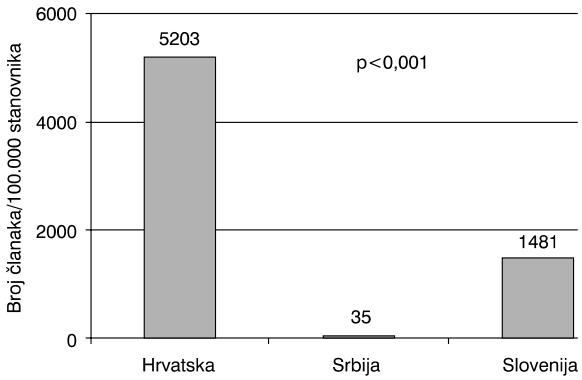
Ako me na kraju ipak pitate za osobni stav, mogu Vam reći da sam pomalo zavidan što sam samo liječnik, a nisam liječnik i pjesnik poput kolege dr. Drage Štambuka koji je sposoban smisliti takvu, meni prekrasnu, riječ »proširnica« koja, kako i vi profesore Matana kažete, tako dobro opisuje funkciju stenta i za koju je kolega Štambuk dobio nagradu »Dr. Ivan Šreter«.

Koga je to uopće zainteresirao ovaj hrvatski lingvistički i kulturološki problem? Ne one kojih se to i tiče. Naime, ako pregledamo mrežu s pomoću pretraživača »Google«, vidjet ćemo da je do 26. 4. 2009. godine na mreži objavljeno 5.530 članaka i natuknica o riječi »proširnica«. Naime, preciznije rečeno, u apsolutnim brojevima, Hrvate u 1.680 navrata, Srbe je ta riječ zainteresirala u gotovo upola manje, 723 navrata (sic!), a Slovence u 2.750 navrata. Broj članaka i natuknica prema broju stanovnika vidimo na slici 1. Očito je, prosječne pismene Hrvate više zanimaju neke druge stvari,



Slika 1. *Broj članaka i natuknica o riječi »proširnica« objavljenih na mreži, na 100.000 stanovnika navedenih zemalja. Prema mrežnom pretraživaču Google (do 25. 4. 2009.).*

Figure 1. *Number of artices and entries on the word »proširnica« published on the internet, per 100.000 inhabitants of the given countries. According to Google search engine (till April 25, 2009)*



Slika 2. *Broj članaka i natuknica o pojmu »Simona Gotovac« objavljenih na mreži, na 100.000 stanovnika navedenih zemalja. Prema mrežnom pretraživaču Google (do 25. 4. 2009.).*

Figure 2. *Number of articles and entries on »Simona Gotovac« published on the internet, per 100,000 inhabitants of the given countries. According to Google search engine (till April 25, 2009)*

a za naše kulturološke probleme više se zanimaju Slovenci. Zanimanje naše javnosti puno je veće primjerice za neke takozvane medijske osobe. Tako se jedna »medijska osoba«, koju u nekim aspektima dijele i Hrvati i Slovenci, na mreži nalazi u čak 307.000 članaka i natuknica. Broj članaka i natuknica prema broju stanovnika vidimo na slici 2.

Pred kraj, htio bih se osvrnuti na Vaš komentar o riječi asfalt. S jedne ste strane u pravu, jer i u svijetu se vodi rasprava o podrijetlu ove riječi, je li ona eponim ili nije. Naime, bavarski zemljoposjednik Leopold von *Asphalt* (1802.–1880.) zaslužan je za miješanje smole, kod nas zvane paklina, smolina, zemna smola (grčki *ásfaltos*), sa zdrobljenim kamenom i proizvodnju smjese koja se iskoristila za gradnju cesta. No, za nas je važno da smo stotinu godina kasnije dobili krasnu cestu »Dalmatinu«, za koju doduše još uvijek kažemo da je pokrivena asfaltom. Međutim, zahvaljujući entuzijastima, kao što su Šreter, Babić, Štambuk pa i Vi, na »Dalmatini« barem nema »policajaca koji leže po cesti« (ili uspornika – vidi nagradu za najbolju novu hrvatsku riječ 2006. godine).

Za mene osobno, hrvatski jezični problemi neprekidno su vrelo novih ideja. Tako se namjeravam kandidirati za sljedeći natječaj časopisa »Jezik« s riječju *»nakaradnica«*. Ova bi riječ označavala izraz koji potpuno netočno, nefunkcionalno, loše i nakaradno pokušava iznjedriti novu hrvatsku riječ. Ako ova riječ dobije nagradu, i kako napori natjecatelja ne bi bili podcijenjeni, predložit ću da se po ugledu na »Nagradu zlatne maline« *(Golden Raspberry Award)*, koja se kao pandan Oscaru dodjeljuje za najlošije filmove, utemelji »Nagrada za najhrvatskiju nakaradnicu«. Za tu nagradu ja odmah kandidiram »mrežasti podupirač«.

S poštovanjem,

mr. sc. Josip Lukenda, dr. med.
doc. dr. Dolores Biočina-Lukenda

LITERATURA

1. *Hajar Albinali H.* A. Drug eluting / bare metal stent controversy in Doha. Heart Views 2007;7:123–125.
2. *Lukenda J, Biočina-Lukenda D.* Stent, endovaskularna proteza, mrežica ili podupirač? Što bi na sve to rekao britanski stomatolog Charles Stent (1807. – 1885.)? Liječ Vjesn 2009;131:30–3.
3. *Poljak Ž.* Proširnica umjesto stent? – Nikako ne, lijepo molim! Liječničke novine 2008;78:91.
4. *Liessmann KP.* Teorija neobrazovanosti – Zablude društva znanja. Zagreb: Jesenski i Turk; 2008, str. 114.
5. *Prosenjak B, ur.* Dr. Šreter: svjedočanstva. Zagreb: Zaklada »Dr. Ivan Šreter«; 2005.

Manje soli – više zdravlja

Less salt – more health

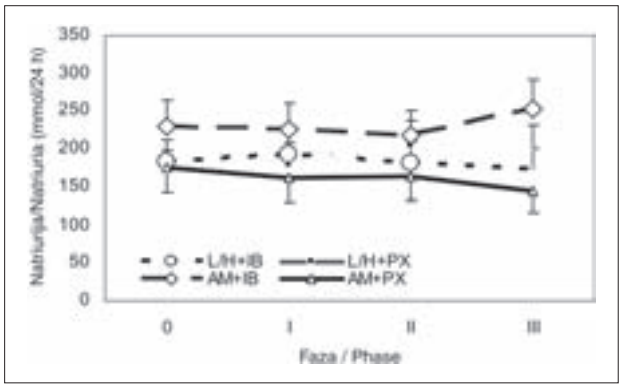
Cijenjeni gospodine uredniče,

s osobitim zadovoljstvom i zanimanjem pročitah članak Jelakovića i suradnika iz Zagreba o nastojanjima da se i u nas smanji nepotreban i štetan, pretjeran unos kuhinjske soli (CRASH – CRoatian Action on Salt and Health).[1] Podataka o dnevnom unosu soli, odnosno o izlučivanju natrija u 24-satnoj mokraći za Hrvatsku, izgleda, nema. Autori tek navode da prema izvorima Zavoda za nefrologiju i arterijsku hipertenziju KBC-a Zagreb naši liječeni hipertoničari konzumiraju 12–20 g NaCl na dan.[1] Evo stoga nedavnih podataka dobivenih na jugu naše zemlje. Naime, u sklopu jednoga višemjesečnog istraživanja (ispitivan je utjecaj pojedinih NSAR i paracetamola na kontrolu arterijske hipertenzije) provedenog u Splitu, čiji su početni rezultati već objavljeni,[2] a opisano je i u Liječničkom vjesniku,[3] dobili smo uvid u dnevni unos kuhinjske soli mjerenjem dnevne natriurije u naših hipertoničara.

U križanom, 4-mjesečnom pokusu, praćeno je 110 liječenih hipertoničara (55 na amlodipinu, a 55 na fiksnoj kombinaciji hidroklorotijazida i lizinoprila), 49 muškaraca i 61 žena, prosječne dobi 69,5±6,7 godina. Na početku pokusa arterijski tlak u sjedećem položaju iznosio je 150,5±10,4/86,7±6,9 mmHg (raspon 130–183/70–100; SAT 108,0±9,3). Tjelesna masa ispitanika bila je 81,8±13,4 kg (raspon 52–129), koncentracija kreatinina u plazmi 91,2±20,8 μmol/l, kalija 4,5±0,5 mmol/l, natrija 141,5±2,5 mmol/l, a 24 h natriurija 187,9±81,5 mmol (raspon 103–297).

Dnevno izlučivanje natrija oko 190 mmol odgovara analognom unosu kuhinjske soli, tj. nešto više od 11 g (atomska masa Na je 23, a Cl 35,5; 1 mol NaCl= 58,5 g). I najniža izmjerena natriurija od 103 mmol (≈6,03 g) premašila je preporučeni unos od 6 g NaCl, dok je najviša odgovarala unosu od čak 17,4 g NaCl! Kao što prikazuje sl. 1, dnevno izlučivanje natrija nije značajno kolebalo ni u kasnijim mjerenjima, po fazama pokusa, i kretalo se mahom između 150 i 250 mmol. Izneseni podaci u cijelosti potvrđuju navode iz poticajnog članka[1] i navode na nekoliko zaključaka:

Liječeni hipertoničari ni približno *ne provode preporuke* glede unosa kuhinjske soli.



Slika 1. *Grafički prikaz natriurije tijekom prikazanog pokusa. Faze se odnose na jednomjesečna razdoblja ekspozicije pojedinim analgeticima/antireumaticima: u fazi 0 uziman je samo jedan od dva antihipertenzivna pripravka (AM ili L/H), u fazi II uključen je i jedan od dva NSAR (IB ili PX), u fazi III je NSAR zamijenjen paracetamolom, a u fazi IV je ponovo uziman NSAR iz faze II. AM = amlodipin, IB = ibuprofen, L/H = lizinopril+hidroklorotijazid, PX= piroksikam. Simboli prikazuju aritmetičke sredine, a okomite crtice njihove standardne pogreške.*

Figure 1. *Diagram of natriuria during the course of the trial. Stages refer to one-month periods of exposition to particular analgesic/antirheumatic: during stage 0 only one of the two antihypertensives (AM or L/H) was used, in stage II one of the two NSAR (IB or PX) was added, in stage III NSAR was replaced with paracetamol, and in stage IV NSAR from stage II was used again. AM – amlodipine, IB – ibuprofen, L/H lisinopril + hydrochlorthiazide, PX – piroxicam. Symbols represent mean values, and vertical lines standard errors.*

Njihova natriurija, koja se kreće oko 190±80 mmol/24 h odgovara unosu NaCl od 11±5 g/dan, što je upravo *dvostruko više od preporučenoga*.

Premda je učinak ispitivanih lijekova (antagonist kalcija, ACE-inhibitor, tijazidski diuretik, NSAR/analgetik) na natriuriju znanstveno zanimljiv, praktički je zanemariv u odnosu na neprihvatljivo visok unos NaCl-a.

U razvijenim zemljama nije utvrđen jasan odnos između dijetalnog unosa kuhinjske soli i tlačnog odgovora jer je prosječna potrošnja soli previsoka (10–12 g/dan u europskoj populaciji[1]) , iznad »hipertenzivnog praga«. Naime, krivulja doze i odgovora NaCl – hipertenzija strmo se uspinje pri znatno nižoj ingestiji soli. Na tu je činjenicu još prije 25 godina upozorio Kaplan,[4] pokazavši nagli porast prevalencije hipertenzije unutar raspona od 3 do 7 g/dan (50–120 mmol Na/dan). Pri višem unosu soli krivulja doze i odgovora postaje izrazito plosnata, tako da je dalje gotovo svejedno uzimali mi 10, 15 ili 20 g NaCl-a na dan.

Preostaje nam dakle pozdraviti i poduprijeti iznesene stavove i preporuke,[1] na način da »prvo pometemo pred vlastitim vratima«, tj. da se u vlastitim sredinama znatno više uključimo u akciju CRASH i općenito u promicanje zdravijeg življenja!

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

LITERATURA

1. *Jelaković B, Kaić-Rak A, Miličić D, Premužić V, Skupnjak B, Reiner Ž.* Manje soli – više zdravlja. Hrvatska inicijativa za smanjenje prekomjernog unosa kuhinjske soli (CRASH). Liječ Vjesn 2009;131:87–92.
2. *Pavličević I, Kuzmanić M, Rumboldt M, Rumboldt Z.* Interaction between antihypertensive and antirheumatic drugs in primary care: a controlled trial. Can J Clin Pharmacol 2008;15:e372–82.
3. *Pavličević I, Rumboldt M, Rumboldt Z.* Nepoželjne interakcije antihipertenziva i nesteroidnih antireumatika. Liječ Vjesn 2005;127:168–72.
4. *Kaplan NM.* Dietary salt intake and blood pressure. JAMA 1984;251: 1429–30.

Komentar autora

Poštovani gospodine uredniče,

zaista me neobično obradovao osvrt[1] na naš članak u vezi s inicijativom *CRASH* [2] s komentarima i rezultatima[3] koji potvrđuju kako je unos kuhinjske soli u našem podneblju nekoliko puta iznad preporučenog, a negdje i deset puta veći od potrebnoga. U naporima da suzbijemo tu lošu naviku i mjerama prevencije odgodimo porast arterijskoga tlaka s dobi, smanjimo prevalenciju hipertenzije i olakšamo liječenje, a time znatno uštedimo vrlo je važno da se sve snage sjedine u jednu. To je i jedan od ciljeva inicijative *CRASH* i zbog toga bih volio da i ostali slijede primjer prof. Rumboldta i pošalju i prikažu svoje podatke ako ih imaju, te da u svojim sredinama, također kako je naglašeno u profesorovu komentaru potiču sve na trajno mijenjanje ove loše navike. Treba početi od sebe samih, svojih suradnika, prijatelja i članova obitelji. Kada postoje dokazi o povezanosti prekomjernog unosa kuhinjske soli s brojim štetnim učincima na zdravlje, pa čak kada su objašnjeni i mehanizmi, onda je obaveza liječnika i sveg medicinskog osoblja da to prihvate i provode energično i ustrajno. Neprovođenje tih mjera je *vitium artis*. No, uz taj dio naša je dužnost utjecati i na prehrambenu industriju koja uglavnom zbog neznanja, ali često i radi profita, hrani dodaje prevelike i suvišne količine NaCl, a onda to ne deklarira jasno na proizvodima. Premda će se taj dio morati rješavati uz pomoć Vladinih institucija, i ovdje se može pripomoći aktivnošću u vlastitim sredinama slijedeći moto – *misli globalno, djeluj lokalno*.

Kako bismo uključili što više kolega i kako bismo dodatno isticali važnost ove mjere koja može usporiti starenje, a u isto vrijeme zaista uštedjeti državi, odlučili smo na 2. hrvatskom kongresu o hipertenziji koji se održava od 22. do 25. listopada 2009. u Zagrebu (www.5cem2009.org) zajedno s 5. srednjoeuropskim kongresom o hipertenziji organizirati okrugli stol kojemu će predsjedavati prof. Graham MacGregor, predsjednik britanske (*CASH*) i svjetske (*WASH*) inicijative za smanjenje prekomjernog unosa soli. Suvišno je reći da su svi pozvani.

Bojan Jelaković
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu i KBC Zagreb
Hrvatska akcija za zdravlje i sol (CRASH)
Hrvatsko društvo za hipertenziju
Kišpatićeva 12, Zagreb
e-mail: bojan.jelakovic@zg.htnet.hr

LITERATURA

1. *Rumboldt Z.* Manje soli – više zdravlja. Liječ Vjes 2009;131:166–7.
2. *Jelaković B, Kaić-Rak A, Miličić D, Premužić V, Skupnjak B, Reiner Ž.* Manje soli – više zdravlja. Hrvatska inicijativa za smanjenje prekomjernog unosa kuhinjske soli (CRASH). Liječ Vjesn 2009;131:87–92.
3. *Pavličević I, Kuzmanović M, Rumboldt M, Rumboldt Z.* Interaction between antihypertensive and antirheumatic drugs in primary care: a controlled trial. Can J Clin Pharmacol 2008;15:e372–82.

Kolesterol u onkologiji – kakvo mu je značenje?

Cholesterol in oncology – what is its significance?

Poštovani gospodine uredniče,

zabrinjavajući porast već ionako velike učestalosti zloćudnih bolesti u svijetu poticaj je za još intenzivnija istraživanja usmjerena na otkrivanje mjerljivih i potencijalno reverzibilnih rizičnih čimbenika, s ciljem prevencije i ranog otkrivanja karcinoma.

Brojna su epidemiološka istraživanja pokazala povezanost pretilosti i većeg rizika od razvoja zloćudnih bolesti, osobito raka endometrija i dojke u postmenopauzalnih žena. Pretilost je posljedica povećanog unosa prehrambenih tvari, osobito masti životinjskog podrijetla, a koje se pak također smatraju rizičnim čimbenicama. Povećana tjelesna težina dovodi do brojnih endokrinoloških i metaboličkih promjena povezivih s razvojem zloćudnih bolesti. Iako postoje istraživanja povezanosti pretilosti te koncentracije kolesterola u krvi i razvoja zloćudnih bolesti, do sada nije nedvojbeno dokazano da bi razina serumskog kolesterola bila direktno povezana s povećanim rizikom od razvoja karcinoma bilo kojeg sijela.

Pretraživanjem PubMeda za razdoblje od 1979. do 2009. godine, rabeći ključne riječi »cholesterol, cancer, risk«, može se naći 100 publikacija, od kojih 65 zadovoljava sljedeće kriterije odabira: da su prospektivne studije ili serije parova te da je u njima ispitivana povezanost koncentracije serumskog kolesterola i incidencije zloćudnih bolesti (ukupna incidencija te prema sijelu karcinoma).

Valja primijetiti da su rezultati provedenih studija izrazito nekonzistentni. Ranija su istraživanja čak upućivala na moguću obrnutu povezanost koncentracije serumskog kolesterola i pojave karcinoma, osobito raka debelog crijeva u muškaraca. Ta se povezanost, iako bez čvrstih dokaza, objašnjavala pretkliničkom fazom bolesti, odnosno pretpostavljalo se da snižena vrijednost kolesterola u krvi predstavlja učinak nedijagnosticirane zloćudne bolesti. Ako se uzme u obzir da je kolesterol prekursor u sintezi steroidnih hormona, pa prema tome i spolnih, moglo bi se očekivati da će visoka razina serumskog kolesterola biti povezana s većom učestalosti tumora ovisnih o hormonima kao što su rak dojke i maternice. Iako je takva hipoteza dosta obećavala, povezanost raka dojke i serumskog kolesterola u prospektivnim istraživanjima nikada nije dokazana. Novija istraživanja upućuju na moguću obrnutu povezanost HDL-kolesterola i raka dojke i endometrija kod pretilih postmenopauzalnih žena, ali ni jedna studija nije dokazala utjecaj ukupnog kolesterola na pojavu maligne bolesti. Nije poznato ima li i kakav je utjecaj sniženja serumske koncentracije kolesterola dijetom i lijekovima na pojavnost zloćudnih neoplazma.

Analizom navedenih publikacija može se, dakle, doći do zaključka da koncentracija ukupnog kolesterola nije pokazatelj koji bi u praksi pomogao identificiranju osoba s povećanim rizikom od razvoja raka, odnosno onih koje bi imale koristi od rane intervencije, a kod kojih su druge metode ranog otkrivanja nedostatne.

Zrna Antunac, dr. med.,
prof. dr. sc. Stjepko Pleština, dr. med.
Klinika za onkologiju, Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

LITERATURA

1. *Cust AE, Kaaks R.* Metabolic syndrome, plasma lipid, lipoprotein and glucose levels, and endometrial cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Endocr Relate Cancer 2007;14 (3):755–67.
2. *Knekt P, Reunanen A, Aromaa A, Heliovaara M, Hakulinen T, Hakama M.* Serum cholesterol and risk of cancer in a cohort of 39,000 men and women. J Clin Epidemiol 1988;41(6):519–30.
3. *Bonovas S, Filioussi K, Tsavaris N, Sitaras NM.* Statins and cancer risk: a literature-based meta-analysis and meta-regression analysis of 35 randomized controlled trials. J Clin Oncol 2006;24:4808–17.
4. *Hiatt RA, Fireman BH.* Serum cholesterol and the incidence of cancer in a large cohort. J Chronic Dis 1986;39(11):861–70.
5. *Law MR, Thompson SG.* Low serum cholesterol and the risk of cancer: an analysis of the published prospective studies. Cancer Causes Control 1991;2(4):253–61.
6. *Furberg AS, Jasienska G.* Metabolic and Hormonal Profiles: HDL Cholesterol as a Plausible Biomarker of Breast Cancer Risk. The Norwegian EBBA Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:33–40,
7. *Kucharska-Newton AM, Rosamond WD, Mink PJ, Alberg AJ, Shahar E, Folsom AR.* HDL-cholesterol and incidence of breast cancer in the ARIC cohort study. Ann Epidemiol 2008;18(9):671–7.
8. *Asano K, Kubo M, Yonemoto K i sur.* Impact of serum total cholesterol on the incidence of gastric cancer in a population-based prospective study: the Hisayama study. Int J Cancer 2008;15:122(4):909–14.

IZBORNA 117. GODIŠNJA SKUPŠTINA HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Izvješće predsjednika Hrvatskoga liječničkog zbora za 135. godinu od osnutka (2008)

Poštovani kolegice i kolege,
izaslanici Skupštine Hrvatskoga liječničkog zbora,

izborna Skupština održava se u godini u kojoj obilježavamo 135 godina neprekidna djelovanja Hrvatskoga liječničkog zbora. Ideje koje hrvatski liječnici njeguju i način na koji ih dobrovoljno složno podupiru dugi niz godina rijetko su viđena tradicija i u međunarodnim razmjerima. Povijest HLZ-a ogledalo je razvoja naše medicine, hrvatskoga javnog zdravstva i staleških prilika.

Govoriti o aktivnostima HLZ-a tijekom protekle godine nemoguće je bez osvrta na četverogodišnje razdoblje. Ako se zapitamo gdje je bio Zbor prije četiri godine u odnosu na danas, možemo primijetiti da položaj i uloga liječnika odražavaju razvoj društva sa svim pozitivnim i negativnim konotacijama koliko god se mi upirali i nastojali mijenjati svoju okolinu. Naše životno i radno okružje uvjetuje narušeni red društvenih vrijednosti koji ne poštuje, ne potiče i ne vrednuje znanje, upornost, dosljednost, altruizam i osjećaj za opće dobro. U utrci s nepobjedivim suparnikom spoznaja o važnosti zdravlja i onih koji se za nj brinu odgađa se i prebacuje na stare, bolesne i nemoćne, daleko od centara odlučivanja. S druge strane, odgovornost za funkcioniranje sustava sve se više i više percipira kao isključiva obaveza liječnika. Ipak smo uz rastuća opterećenja nalazili vremena za okupljanje i rad u Zboru.

Nije mi namjera izvješće obojiti jesenskim bojama. Naše se godišnje skupštine uvijek održavaju u osvit proljeća. Impresivno je promatrati 135-godišnju povijest i upornost s kojom se nosimo sa svim teškoćama u svome radu. Broj sastanaka se ne smanjuje, broj članova i aktivnih stručnih društava raste, jedino što opada je količina nesuglasica unutar naših redova. Prema razini kohezije u liječničkome domu može se zaključiti o složenosti vremena u kojem živimo.

U 2008. godini održani su brojni sastanci, predavanja i kongresi, nastavljen je rad na harmonizaciji liječničkih specijalizacija s direktivom Europske unije. Glavni odbor HLZ-a pozivan je u podružnice iz raznih krajeva Hrvatske i nastavljeno je organiziranje sjednica izvan Zagreba.

Stručna društva i stručni savjet HLZ-a velika su intelektualna vrijednost za našu zemlju, što se uporno ignorira, zaboravlja i propušta iskoristiti. Povremene takozvane reforme potaknute uvijek kampanjski zbog nedostatka novca revolucionarni su zahvati u subdekompenzirani sustav. Pojedinačne intervencije podrazumijevaju i individualnu odgovornost. Nema pojedinca koji bi svojom nadarenošću mogao sagledati sve teškoće u složenoj interakciji različitih struka, a još manje ponuditi rješenja. Medicina je toliko napredovala da praktično ni jedan čovjek više nije potpuno zdrav. Funkcioniranju sustava i njegovu daljnjem poboljšanju u interesu građana sigurno mogu pridonijeti iskustvo, znanje i preporuke 12.000 intelektualaca udruženih iz plemenitih pobuda. U Zboru je i niz stručnjaka drugih profesija koje djeluju u medicini. Reformiranje je neprekidan i beskonačan proces, jer jedna promjena traži drugu čim se procijene učinci. Planirani zahvati imaju rokove izvršenja, ali prilagodbama i promjenama prioriteta nema kraja.

Prošle je godine dovršen proces reorganizacije stručnog savjeta tako što su sukladno prihvaćenim kriterijima ugašena neaktivna društva. Sva preostala stručna društva su zaista aktivna, prate se izvješća o njihovu radu kako je i predviđeno statutom Zbora. Nakon dužeg inzistiranja gotovo sva društva prihvatila su dokumente koji reguliraju njihov rad, a financijska se nedisciplina više ne pojavljuje kao problem.

U izvješćima iz naših podružnica primjećuje se njihov sve teži materijalni položaj koji dovodi u pitanje intenzitet daljnjih aktivnosti i normalno funkcioniranje. Dijelom je to posljedica općeg povećanja svih troškova tijekom zadnjih 15-ak godina od kada nije promijenjen iznos članarine Hrvatskoga liječničkog zbora, a dijelom i opadanja interesa farmaceutske industrije za podupiranje stručnih sastanaka i predavanja u podružnicama.

Jedan od najvećih događaja za liječništvo u protekle 4 godine je formalno i sadržajno jačanje suradnje između Zbora i Hrvatske liječničke komore. Na taj način, udruženom ekspertnom snagom stručnih društava, potporom stručnih službi Komore i zakonskih ovlasti koje Komora ima, uspješno je zaustavljen niz suboptimalnih zakonskih rješenja i prihvaćeno mnogo predloženih poboljšanja. Suradnja s Hrvatskim liječničkim sindikatom nije formalizirana, ali nije ništa manje kolegijalna, stalna i neposredna.

Uz nuždan nastavak ovakve suradnje nas s nama samima postat ćemo još pragmatičniji i sve manje rezignirani pasivni promatrači novih događanja. Pred promišljenim, znanstveno i iskustveno utemeljenim, diplomatičnim i upornim zajedničkim nastupom nijedan zid neće biti duga vijeka. Navikli smo biti strpljivi i uporni.

Više od 100 godina ponosno djelujemo i uzdržavamo se sami, izdajemo svoja glasila i ne živimo preko svojih mogućnosti. Nastojimo biti tolerantni, izdići se iznad dnevne politike i svoje preporuke dobro promisliti. Zbog toga ne strepimo pred budućnošću i svjesni smo vrijednosti koje promičemo. Novo čelništvo koje danas biramo nastavit će gdje smo stali i može očekivati nepodijeljenu potporu kako i priliči našem staležu. Osobno ne priželjkujem velike potrese i revolucije, već ustrajan napredak, korak po korak, uvijek naprijed i nabolje, na temelju iskustava koja imamo iz ne tako davne prošlosti. Nitko i ništa ne smije narušiti predodžbu o Zboru kao o društvu ozbiljnih, složnih, marljivih i kompetentnih ljudi ma koliko to napora zahtijevalo. Samo na taj način svi kolege izvan Zbora osjetit će želju da nam se ponovo pridruže.

Prije četiri sam godine dobio vaše povjerenje za obnašanje dužnosti predsjednika HLZ-a i cijelo vrijeme iz njega crpio poticaje za dodatne napore. Zaključujući razdoblje u kojem smo zajednički nastavili razvijati zborske vrijednosti kako bismo ih prenijeli novim kolegicama i kolegama, zahvaljujem svima na suradnji i doprinosu s njihovih uglednih pozicija. Rad u Zboru veliko je životno iskustvo, osvrt unatrag potiče

na nove ideje, a emocije vezane uz završetak ovog mandata svi dijelimo i dobro razumijemo. Zaboravit ćemo što smo govorili, zaboravit ćemo što smo činili, ali nećemo zaboraviti kako smo se radeći zajedno osjećali.

Hvala vam!

Prim. dr. Hrvoje Šobat

Izvješće glavne tajnice HLZ-a izaslanicima Izborne 117. godišnje skupštine HLZ-a

Podnosim ovo izvješće na raspravu izaslanicima 117. skupštine HLZ-a kojim je obuhvaćeno razdoblje od 23. 2. 2008. do danas tj. 28. 2. 2009. godine.

HLZ danas čini **10514** aktivnih članova HLZ-a (od toga **1016** umirovljenika; **829** doktora stomatologije). Zbor okuplja **122** stručna društva, **38** sekcija i **2** kluba.

Na 18. sjednici Glavnog odbora HLZ-a održanoj 9. svibnja 2008. jednoglasno je odobreno osnivanje Hrvatskoga društva za rijetke bolesti HLZ-a čija je osnivačka skupština održana 23. lipnja 2008. Na 18. sjednici Glavnog odbora HLZ-a održanoj 9. svibnja 2008. odobren je zahtjev za promjenu naziva Hrvatskoga društva za psihosomatiku u Hrvatsko društvo za psihosomatsku i suradnu psihijatriju.

15. svibnja 2008. održana je obnoviteljska Skupština Hrvatskog društva za akupunkturu.

U postupku gašenja su tri stručna društva:

1. Hrvatsko društvo za medicinu turizma
2. Hrvatsko društvo mladih liječnika i stomatologa
3. Hrvatsko društvo za radioterapiju i onkologiju

GO održao je s današnjim datumom 6 sjednica.

18. sjednica održana je u podružnici Vinkovci-Županja 9. svibnja 2008. kojom prilikom je proslavljena i 80. obljetnica Podružnice. 19. sjednica održana je u Podružnici Zadar 27. lipnja, gdje je proslavljena 60. obljetnica Podružnice Zadar. 20. sjednica održana je u Podružnici Gospić kojom prilikom je proslavljena 150. godišnjica gospićke bolnice. 21. i 22. sjednica GO održane su u Zagrebu.

IO održao je 42 sastanka utorkom.

U razdoblju između dvije skupštine Stručni savjet održao je jednu sjednicu.

Prema Pravilniku o radu stručnog društva iz 2004. godine, uvidom u registar stručnih društava, većina stručnih društava dostavila je svoj Pravilnik o radu na potvrdu Glavnom odboru, osim tri stomatološka stručna društva.

Svečanost podjele redovitih odličja HLZ-a za 2007. godinu održana je 31. svibnja 2008.

135. godišnjicu HLZ-a obilježili smo 13. 2. 2009. u dvorani hrvatskoga narodnog preporoda.

Stručne i društvene aktivnosti dostupne su na stranicama Liječničkih novina HLZ-a koje se nalaze u sklopu Liječničkog vjesnika, a koji izlazi redovito.

Hrvatski liječnički dom je i dalje omiljeno mjesto održavanja sastanaka stručnih društava. U Maloj dvorani i Klubu tijekom cijele godine izloženi su radovi članova Likovnog društva koji oplemenjuju taj prostor.

Internetska stranica HLZ-a je modernizirana što s tehničkog što s korisničkog aspekta. Stranicu uređuje studentska sekcija.

Konačno možemo reći da je informatički program evidencije članstva donesen i primjenjuju ga gotovo sve podružnice Hrvatskoga liječničkog zbora.

Stručne službe HLZ-a i dalje pružaju administrativnu potporu bez čije pomoći ne bismo uspjeli voditi ovako veliku organizaciju.

Dr. Ines Lojna Funtak

Izvješće Povjerenstva za organizacijska i pravna pitanja Hrvatskoga liječničkog zbora (23. veljače 2008. – 28. veljače 2009.)

Budući da na sjednici Stručnog savjeta HLZ-a održanoj 23. siječnja 2008. nije bilo kvoruma, prijedlozi za osnivanje dvaju novih stručnih društava (Hrvatsko društvo za ranu i Hrvatsko društvo za rijetke bolesti) upućeni su na razmatranje Glavnom odboru HLZ-a.

Na 18. sjednici Glavnog odbora HLZ-a održanoj 9. svibnja 2008. jednoglasno je odobreno osnivanje **Hrvatskoga društva za rijetke bolesti HLZ-a** čija je osnivačka skupština održana 23. lipnja 2008. Prijedlog za osnivanje Hrvatskoga društva za ranu jednoglasno je odgođen dok predlagač ne prikupi stručna mišljenja četiriju stručnih društava: Na 20. sjednici Glavnog odbora HLZ-a održanoj 19. rujna 2008., uvidom u dopunjenu dokumentaciju prijedloga za osnivanje Hrvatskoga društva za ranu, ustanovljeno je da nisu u potpunosti ispunjeni uvjeti prema zaključcima s 18. sjednice Glavnog odbora HLZ-a. Zaključeno je da će se o prijedlogu za osnivanje društva raspravljati kada budu dostavljeni svi traženi dokumenti. Do današnjeg dana zatražena dokumentacija nije primljena.

Na sastanku Stručnog savjeta Hrvatskoga liječničkog zbora održanom 17. veljače 2009. razmatran je pristigli prijedlog Inicijativnog odbora za osnivanje novoga stručnog društva HLZ-a pod nazivom »Hrvatsko društvo za otočnu i ruralnu medicinu«. Budući da je prijedlog za osnivanje društva, mišljenjem Hrvatskoga društva obiteljskih doktora HLZ-a odbijen, nakon kraće rasprave jednoglasno je zaključeno da se osnuje sekcija unutar istog društva te da se prijedlog uputi na potvrdu Glavnom odboru HLZ-a u novom sazivu.

Na 17. sjednici Glavnog odbora HLZ-a održanoj 23. veljače 2008. predsjednik HLZ-a izvijestio je o problemu Hrvatskoga društva za akupunkturu HLZ-a, koje je aktivno, ali nije poštovalo odredbe Statuta HLZ-a jer skupštinu nije održalo dvanaest godina. Konstatirano je da je zadnje tri godine financijsko poslovanje Društva vođeno uredno. Stoga je Nadzorni odbor HLZ-a ovlastio Izvršni odbor i predsjednika HLZ-a da u roku od dva mjeseca sazovu obnoviteljsku skupštinu Društva kako bi se izabralo novo vodstvo i prihvatio Pravilnik o radu. Skupština Društva sazvana je 15. travnja 2008., ali nije bilo kvoruma pa je ponovna obnoviteljska skupština Hrvatskoga društva za akupunkturu HLZ-a održana 15. svibnja 2008.

Na 18. sjednici Glavnog odbora HLZ-a održanoj 9. svibnja 2008. odobren je zahtjev za promjenu naziva Hrvatskoga društva za psihosomatiku u **Hrvatsko društvo za psihosomatsku medicinu i suradnu psihijatriju**.

Dana 9. lipnja 2008. primljena je obavijest od prim. Ivana Brozičevića o prestanku rada Hrvatskoga društva za medicinu turizma HLZ-a prije više od dvije godine (19. sjednica Glavnog odbora HLZ-a – 27. lipnja 2008.).

Na 21. sjednici Glavnog odbora HLZ-a održanoj 18. studenog 2008. raspravljalo se o postupku gašenja neaktivnih stručnih društava, a prema pokazateljima o radu praćenim u 2005., 2006. i 2007. godini. Nakon kraće rasprave jednoglasno je prihvaćeno da se prijedlog o gašenju sljedećih neaktivnih stručnih društava uputi na Godišnju skupštinu HLZ-a:

1. Hrvatsko društvo za medicinu turizma
2. Hrvatsko društvo mladih liječnika i stomatologa
3. Hrvatsko društvo za radioterapiju i onkologiju.

Na Godišnjoj skupštini Hrvatskoga društva za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju HLZ-a održanoj 31. siječnja 2008. donesen je jednoglasni zaključak da se osnuje **Ogranak** Hrvatskoga društva za mikrobiologiju i parazitologiju HLZ-a u Rijeci.

Dana 17. prosinca 2007. osnovana je **Sekcija za otologiju i neurootologiju** pri Hrvatskom društvu za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata HLZ-a (dokumentacija Sekcije dostavljena na znanje Glavnom odboru HLZ-a na 17. sjednici održanoj 23. veljače 2008.).

Dana 11. travnja 2008. osnovana je **Sekcija za virusni hepatitis** pri Hrvatskom društvu za infektivne bolesti HLZ-a.

Dana 16. svibnja 2008. osnovana je **Sekcija za cističnu fibrozu** pri Hrvatskom društvu za pedijatrijsku pulmologiju HLZ-a.

Unutar Hrvatskog društva za urogenitalne i spolno prenosive bolesti HLZ-a osnovane su dvije sekcije: **Sekcija za HPV** (osnivačka skupština: 18. lipnja 2008.) i **Sekcija za klamidiju trahomatis** (osnivačka skupština: 19. lipnja 2008.).

Dana 31. srpnja 2008. osnovana je **Sekcija za farmakoekonomiku** pri Hrvatskom društvu za kliničku farmakologiju i terapiju HLZ-a.

Dana 20. listopada 2008. osnovana je **Sekcija za psihoonkologiju** pri Hrvatskom onkološkom društvu HLZ-a.

Dana 8. prosinca 2008. osnovana je **Sekcija za analitičku citologiju** pri Hrvatskom društvu za kliničku citologiju HLZ-a.

Pri Hrvatskom društvu za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju HLZ-a, dana 5. prosinca 2008. osnovane su tri sekcije: **Sekcija za opekline, Sekcija za rane i Sekcija za šaku.**

Dana 10. siječnja 2009. osnovana je **Sekcija za bol u palijativnoj medicini** pri Hrvatskom društvu za hospicij i palijativnu skrb HLZ-a.

Dana 9. veljače 2009. osnovana je **Sekcija za psihoterapiju** pri Hrvatskom društvu za psihosomatsku medicinu i suradnu psihijatriju HLZ-a.

Dana 19. veljače 2009. osnovana je **Sekcija za ovisnosti o drogama** pri Hrvatskom društvu za alkoholizam i druge ovisnosti.

Uvidom u Registar stručnih društava HLZ-a utvrđeno je da pet stručnih društava nije dostavilo svoj Pravilnik o radu na potvrdu Glavnom odboru HLZ-a:

1. Hrvatsko endodontsko društvo
2. Hrvatsko društvo mladih liječnika i stomatologa (u postupku gašenja)
3. Hrvatsko ortodontsko društvo
4. Hrvatsko društvo za radioterapiju i onkologiju (u postupku gašenja)
5. Hrvatsko društvo za stomatološku protetiku

Organizacijska struktura Hrvatskoga liječničkog zbora:

- 26 podružnica
- 122 stručna društva (od toga 3 društva u postupku gašenja)
- 38 sekcija
- 2 kluba

U Zagrebu 27. veljače 2009.

Doc. dr. sc. Miroslav Kopjar, prim. dr. med.,
predsjednik Povjerenstva za organizacijska i pravna pitanja HLZ-a

Izvješće o radu Povjerenstva za stručna društva Hrvatskoga liječničkog zbora (23. veljače 2008. – 28. veljače 2009.)

Na sastanku Stručnog savjeta Hrvatskoga liječničkog zbora održanom 17. veljače 2009. razmatran je pristigli prijedlog Inicijativnog odbora za osnivanje novoga stručnog društva HLZ-a pod nazivom »Hrvatsko društvo za otočnu i ruralnu medicinu«. Budući da je prijedlog za osnivanje društva, mišljenjem Hrvatskoga društva obiteljskih doktora HLZ-a odbijen, nakon kraće rasprave jednoglasno je zaključeno da se osnuje Sekcija unutar istog društva te da se prijedlog uputi na potvrdu Glavnom odboru HLZ-a u novom sazivu.

U skladu s Pozivom za prijavu kandidata za predsjednika Hrvatskoga liječničkog zbora, objavljenim u Liječničkom vjesniku broj 7–8/2008, do zadanog roka 30. studenoga 2008. podnijeli su svoje kandidature za predsjednika HLZ-a (po abecedi):

1. prim. mr. sc. Egidio Ćepulić, dr. med.
2. prof. dr. sc. Željko Metelko, dr. med.

U nastavku sastanka prof. dr. sc. Željko Metelko iznio je nazočnim izaslanicima svoj program rada HLZ-a u razdoblju 2009.–2013. Prim. mr. sc. Egidio Ćepulić povukao je svoju kandidaturu zbog obveza na novome radnome mjestu ravnatelja Poliklinike Nemetova te je odustao od iznošenja svog programa rada.

Izvješće o radu društva u 2008. godini dostavila su 72 stručna društva do 27. veljače 2009.

U Zagrebu 27. veljače 2009.

Prof. dr. sc. Izet Aganović, dr. med.
predsjednik Stručnog savjeta HLZ-a

Izvješće Povjerenstva za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora 27. veljače 2009. god.

Povjerenstvo za odličja i priznanja razmatralo je tijekom proteklih godina (2005–2008) pokazatelje prihvaćenih promjena Pravilnika o odličjima, kao i eventualno potrebne prijedloge za njihovu korekciju i nadopunu.

19. rujna 2005. godine razmatrane su i prihvaćene promjene vrijednosti boda i postotka iz zborske djelatnosti, minimalni broj bodova za pojedina odličja, što je potpuno prihvaćeno na 2. sjednici Glavnog odbora 20. 9. 2005. godine, kao izmjene u Pravilniku članka 5., 9., 20. i 21. o odličjima.

Prihvaćeno je da se za važne obljetnice, godišnjice HLZ-a i LV, može dodijeliti do 50% više od broja odličja predviđenih Pravilnikom.

U članku 5. stavak 8. utvrđeno je da se uz pisanu Diplomu uručuje i plaketa »Začasni član«.

Plaketa je izrađena tijekom 2006. godine te je bilo nužno retrogradno uručiti nosiocima odličja »Začasni član« od godine ustanovljenja 2002/03. do 2005. godine, što je i učinjeno za 35 dobitnika tijekom 2006. godine.

Temeljem članka 9. stavak 3. Pravilnika Glavni odbor dodjeljuje Spomen-zahvalnicu za 50 godina neprekidnoga registriranog članstva u HLZ-u.

Glavni odbor je na 12. sjednici 17. 4. 2007. godine prihvatio Odluku da se na temelju članka 9. stavak 4. dodijeli Spomen-zahvalnica 50 godina neprekidnoga registriranog članstva u HLZ-u.

Natječaj za Spomen-zahvalnicu objavljen je u LV broj 6–7 (lipanj–srpanj) 2007. godine.

Pregled odličja podružnica i društava HLZ-a 2005. do 2008. godine

Godina	Začasni član	Ladislav Rakovac	Povelja	Posebna zahvalnica	Diploma	Zahvalnica	Ukupno
2005/06.	14	13	22	6	35	39	129
2006/07.	9	9	29	8	39	83	177
2007/08.	14	13	22	4	36	67	156
2008/09.	13	18	25	13	28	78	175
UKUPNO	50	53	98	31	138	267	637
Ukupno %	7,8%	8,3%	15,3%	4,8%	21,6%	41,9%	6,12%

Za Spomen-zahvalnicu predložen je ukupno 281 član iz 15 od 26 podružnica.

Popis dobitnika Spomen-zahvalnice objavljen je u LV broj 1–2 (siječanj–veljača) 2008. godine, te ispravak i dodatni popis u LV broj 5–6 (svibanj–lipanj) 2008. godine.

Svečano uručenje Spomen-zahvalnice održano je u podružnicama dobitnika u veljači 2008. godine.

U travnju 2007. godine povjerenstvo za odličja i priznanja uputilo je prijedlog Glavnom odboru da se u veljači 2009. godine svečano obilježi 135 godina neprekidna uspješnog djelovanja HLZ-a.

U ovim prigodama uobičajeno je da se određeni broj zaslužnih članova nagradi posebno pisanom i dizajniranom Spomen-diplomom.

Zbog velikog broja registriranog članstva (10407), njegova pojedinačnog dugotrajnog neprekidnog djelovanja u promidžbi, unapređenju stručnog i znanstvenog rada, promicanju etičkih i moralnih vrijednosti u tijelima Zbora, kao i očuvanju zdravlja hrvatskog naroda, nužno je odrediti i broj mogućih dobitnika ove nagrade.

Na 12. sjednici Glavnog odbora HLZ-a 17. travnja 2007. godine prihvaćeno je da se na svakih 50 članova Podružnice i stručnog društva dodijeli jedna diploma, a u podružnicama i stručnim društvima koji imaju manje od 50 članova još jedna diploma.

U LV broj 6–7 (lipanj–srpanj) 2007. godine, LV broj 1–2 (siječanj–veljača) 2008. godine objavljena je obavijest s točnim kriterijima, koji se moraju ispuniti za dobivanje Spomen-diplome 135 godina HLZ-a. Imena predloženika moraju se dostaviti Glavnom odboru, Povjerenstvu za odličja najkasnije do 31. ožujka 2008. godine.

U posebnom dopisu podružnicama i stručnim društvima navedeno je da je zbog promjena u broju, imenima, stručnom i znanstvenom nazivlju pojedinih predloženika, potrebno dostaviti podatke Povjerenstvu za odličja i priznanja najkasnije do 1. studenoga 2008. godine.

Glavni odbor raspravio je 20. siječnja 2009. godine sve pripreme za proslavu 135. obljetnice i utvrdio da će se 13. veljače 2009. godine pod pokroviteljstvom predsjednika RH u 18.30 sati održati u preporodnoj dvorani Narodnoga doma u Zagrebu svečana proslava 135 godina HLZ-a.

Iz 26 podružnica i 34 stručna društva (81 stručno društvo nije poslalo svoje prijedloge) pristiglo je 987 prijedloga. Podružnice 343, stručna društva 332 i obvezatni nosioci i drugi 312 prijedloga.

Među 312 predloženih za Spomen-diplomu, kao obvezatni pojedinačni nosioci svi su dosadašnji predsjednici HLZ-a, članovi Glavnog odbora, Nadzornog odbora, Suda časti, savjeti časopisa HLZ-a, predsjednik AMZH, HLK, HLS, HAZU, akademici liječnici, dekani i MF, Zagreb, Rijeka, Split, Osijek, dekan Stomatološkog fakulteta Zagreb, Crveni križ RH, Svjetski zbor hrvatskih liječnika, upravno-organizacijska tijela zdravstva (Ministarstvo, HZZO), istaknuti medicinski znanstvenici izvan zemlje i vodeći sponzori proslave 135 godine HLZ-a.

U 2005., 2006., 2007. i 2008. godini podijeljeno je 637 odličja ili 6,12% na 10407 članova HLZ-a.

Objavom Natječaja za odličja u 2008. godini izvršena je obveza temeljem članka 23. Pravilnika, LV broj 12 (prosinac) 2007., broj 1–2 (siječanj–veljača) 2008. godine, LV 3–4 (ožujak–travanj) 2008. godine, LV broj 5–6 (svibanj–lipanj) 2008. godine, broj 7–8 (srpanj–kolovoz) 2008. godine, broj 9–10 (rujan–listopad) 2008. godine.

Svečana podjela odličja za 2007. godinu održana je u Domu liječnika Hrvatske u Zagrebu 6. lipnja 2008. godine, uz prisutnost većine odlikovanih i ostalih kolegica i kolega članova HLZ-a.

Na kraju upriličeno je tradicionalno druženje uz dobro raspoloženje i domjenak u klupskim prostorima Doma liječnika.

Povjerenstvo za odličja razmatralo je 177 pojedinačno pristiglih prijedloga za redovita odličja koja su i ovoga puta ne uvijek korektno ispisana i popunjena u upitnicima.

Moramo nanovo naglasiti da se kod pojedinačnog razmatranja prijedloga vidi da predlagatelji često nisu potpuno upoznati s Pravilnikom i usuglašeni s bodovnom listom, a to se opetovano očituje u potrebnom neprekidnom trajanju zborskog staža za pojedina odličja, i uporno neispunjavanje rubrike upitnika za koje se odličje predlaže.

Prijedlozi su nakon prihvaćanja u Povjerenstvu s obrazloženjem dostavljeni Glavnom odboru i u opširnom, temeljitom i pojedinačnom razmatranju na 16. sjednici 22. siječnja 2009. godine, prihvaćeni i jednoglasno upućeni na konačno usvajanje 116. redovitoj izbornoj skupštini HLZ-a.

Odlučeno je da se za 50 i više godina djelovanja dodijeli Povelja HLZ-a Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, Općoj bolnici Gospić, Psihijatrijskoj bolnici »Sv. Ivan«, Zagreb, Podružnici HLZ-a Karlovac, Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Diploma se dodjeljuje Zdravstvenoj ustanovi »Ljekarne Zubović«, Nova Gradiška i Zahvalnica Centru za transplantaciju solidnih organa KB »Merkur«, Zagreb.

Prim. dr. Zvonimir Dittrich
predsjednik Povjerenstva za odličja i priznanja HLZ-a

Sud časti HLZ
Izvješće o radu u proteklom mandatu (2005–2009)

U proteklom periodu Sud časti HLZ-a imao je zadovoljstvo i veselje da nije imao ni jednu povredu časti. Sud se sastao u dva navrata i završio jedan predmet iz prethodnog perioda, a članovi su bili međusobno povezani elektronskom poštom radi bolje i brže komunikacije.

Na dopis, predsjednicima (2. veljače 2009. godine) u vezi s izvješćem o radu Suda časti podružnica HLZ-a, do danas je stiglo 8 odgovora od sljedećih podružnica:

Gospić, Istarska-Pula, Karlovac, Našice, Sisak, Varaždin, Vinkovci-Županja i Zagreb, koje nisu imale potrebe za sastajanjem Suda. Pretpostavljamo da je i ostalih 18 podružnica s tim u vezi bilo neaktivno, na naše zadovoljstvo.

Ne znamo međutim koliko je to »zadovoljstvo« realno, čitajući crnu kroniku, prateći zbivanja u zdravstvu, od kojih bi neke »novosti« mogle biti tema našeg razmatranja, jer zadiru u integritet i dostojanstvo liječništva, što bi prethodno, jasno, trebalo proći kroz Povjerenstvo za etiku i deontologiju. O tome bi trebalo razmisliti u budućem mandatu.

Zahvaljujem svim članovima Suda časti HLZ-a i podružnicama na časnoj dužnosti na koju smo bili izabrani i koju smo tako uspješno završili.

Prim. dr. Josip Gjurović
predsjednik Suda časti HLZ-a

Hrvatski liječnički zbor
Povjerenstvo za medicinsku etiku i deontologiju

Izvješće o radu u 2005. godini

Tijekom 2005. godine Povjerenstvo je imalo raznolike aktivnosti. Pored sastanaka posvećenih rješavanju podnesaka, čiji se zapisnici i odluke čuvaju u Pismohrani Zbora, navodimo ovo:

Dana 3. lipnja 2005. organiziralo je *V. proljetni bioetički simpozij Hrvatskoga liječničkog zbora* »Bolesnik: prava i obveze«. Na Simpoziju posvećenom preminuloj članici Povjerenstva profesorici Biserki Beliczi nastupili su s priopćenjima članovi Povjerenstva profesori Zvonimir Kaić, Ivan Bakran i Ante Dražančić, kao i prim. Goran Ivanišević. Iako je sastanku nazočio malen broj osoba, nakon zanimljive rasprave donijeti su zaključci, objavljeni u *Liječničkim novinama HLK* i časopisu *Medix*:

1. Pojmovi pacijent i bolesnik nisu istoznačnice. Pacijent je širi pojam jer može biti i zdrav.
2. Obvezati pacijente da provođenjem zdravih stilova života sudjeluju u borbi protiv bolesti.
3. Revidirati »Zakon o zaštiti prava pacijenata« i uskladiti ga s drugim zakonima Republike Hrvatske.
4. Partnerski odnos liječnik – pacijent ne bi smio ugroziti autonomiju liječnika.
5. Stomatološku zaštitu djece do 14 godina vratiti specijalistima dječje i preventivne stomatologije.
6. Poštovati prava djeteta u bolnici.
7. Poduprijeti program humanizacije bolničkoga liječenja djece.
8. Stručna društva Hrvatskoga liječničkog zbora trebaju u svoje kodekse medicinske etike i deontologije ugraditi specifičnosti struke.
9. Poboljšati prava osoba s duševnim smetnjama.
10. Kodeks medicinske etike i deontologije Hrvatskoga liječničkog zbora ističe obveze liječnika prema bolesniku i promiče njegova prava, dok se bolesnikove obveze jedva spominju.

Svi prikazani radovi tiskani su u zborniku radova »Bolesnik: prava i obveze«, koji su uredili prof. Bakran i prim. Ivanišević i izdao Hrvatski liječnički zbor u 500 primjeraka.

Predsjednik je Povjerenstva sudjelovao na *IV. lošinjskim danima bioetike* u Malome Lošinju, 13.–15. lipnja 2005. s priopćenjem »Prirodni ljekoviti činitelji – bioetički aspekti primjene«, kao i na okruglom stolu »Medicinski potpomognuta oplodnja«.

Dana 19. rujna 2005., u zajednici s Povjerenstvom za medicinsku etiku i deontologiju HLK organiziralo je *Dan liječničke etike* u velikoj predavaonici Zbora. Nakon rasprave zaključeno je:

1. Potrebna je bolja suradnja Povjerenstavâ za medicinsku etiku i deontologiju Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatske liječničke komore.
2. Predstavnici će Zbora i Komore pristupiti usklađenju *Kodeksa medicinske etike i deontologije* Zbora i Komore te potaknuti postupak donošenja zajedničkoga *Kodeksa medicinske etike i deontologije*.
3. Predstavnici Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatske liječničke komore, kao i drugi nazočni na sastanku 19. rujna 2005. u Hrvatskome liječničkom domu u Zagrebu, Šubićeva 9 izjavljuju:

»Podupire se hospicijski pokret i njegovo nastojanje oko žurnog uređivanja hospicija u Zagrebu.«

Izvješće o radu u 2006. godini

Povjerenstvo se sastalo 22. ožujka i 22. studenoga 2006. s početkom u 16.30 sati u knjižnici Hrvatskoga liječničkog zbora u Zagrebu, Šubićeva 9. Na sastanku se raspravljalo o VI. proljetnom bioetičkom simpoziju HLZ-a, Danu liječničke etike 2006., kao i rješavanju podnesaka. U radu su sudjelovali članovi Povjerenstva prof. I. Bakran, doc. B. Bota, prof. A. Dražančić, prof. Stella Fatović-Ferenčić, prof. Z. Kaić, prof. B. Richter, dr. sc. Zora Zakanj i prim. G. Ivanišević. Riješeni su podnesci, zapisnici i odluke se nalaze u pismohrani Zbora.

Održana su tri zajednička sastanka predstavnika Povjerenstva za medicinsku etiku i deontologiju Hrvatske liječnike komore i Zbora na kojima je, nakon svestrane rasprave, donesen zajednički »Kodeks medicinske etike i deontologije«, čiji je tekst Komora prihvatila u lipnju 2006. Očekuje se njegovo prihvaćenje na Godišnjoj skupštini Zbora 24. veljače 2007.

Tema VII. proljetnog bioetičkog simpozija HLZ-a, 8. lipnja 2007. u Zagrebu, »Zahvalnost liječniku«.

VI. proljetni bioetički simpozij
Hrvatskoga liječničkog zbora, Zagreb, 9. lipnja 2006.

Pod pokroviteljstvom Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske i gospodina ministra doc. Nevena Ljubičića, u organizaciji Povjerenstva za medicinsku etiku i deontologiju Hrvatskoga liječničkog zbora, održan je 9. lipnja 2006. u Zagrebu, u velikoj predavaonici Zbora, VI. proljetni bioetički simpozij Hrvatskoga liječničkog zbora. Tema je bila »Hrvatsko zdravstvo u tranziciji: manjak, status i migracije liječnika, pravo na štrajk«. Radove su prikazali: prof. Anica Jušić »Etika komunikacije«, prof. Dubravka Kocijan Hercigonja »Mentalno zdravlje u tranziciji«, prof. Vlado Jukić »Etička pitanja prisilne hospitalizacije duševnih bolesnika«, dr. sc. Zora Zakanj i prof. dr. Josip Grgurić »Zdravstvena zaštita djece u Republici Hrvatskoj u periodu tranzicije – problemi i izazovi«, dr. Slavko Antolić i dr. Zvonimir Šostar »Zdravstveni sustav grada Zagreba«, mr. sc. Dubravka Došen i prim. Dubravko Marković »Stanje zdravstva u Republici Hrvatskoj i moguće migracije liječnika«, profesori Damir Babić i Božidar Vrhovac »Pravo na štrajk«, dr. Ivica Babić »Imaju li hrvatski liječnici pravo na štrajk?«, prim. Mirjana Nasić »Standardi kvalitete u menadžmentu liječničkog štrajka« i prim. Goran Ivanišević »Zdravstvo u tranziciji i Kodeks medicinske etike i deontologije«. Svi prikazani radovi, kao i oni prof. Mirka Štifanića »Tranzicijska i nova etičnost« i doc. Josipa Čuliga »Slobodne mi-

gracije zdravstvenih djelatnika u zajedničkoj Europi« i u prilogu zajednički tekst »Kodeksa medicinske etike i deontologije« Hrvatske liječničke komore i Hrvatskoga liječničkoga zbora, objavljeni su u Zborniku, koji su uredili Ivan Bakran i Goran Ivanišević, a tiskan je uoči Simpozija i podijeljen sudionicima. Unatoč aktualnosti teme, Simpoziju je prisustvovalo svega 40-ak slušatelja, liječnika i drugih.

»Dan liječničke etike«, Zagreb, 19. rujna 2006.

Dana 19. rujna 2006., od 13 do 14 sati, u Liječničkom domu u Zagrebu, Šubićeva 9 obilježen je, u organizaciji Hrvatskog liječničkoga zbora i Hrvatske liječničke komore »Dan liječničke etike«, koji se redovito održava od 2003. godine. Održan je radni sastanak »Hrvatski liječnici – žrtve ili suradnici javnih medija?« Sudjelovali su predstavnici Zbora i Komore, a pozvani su i predstavnici medija, koji su se odazvali u malom broju. Na temelju izlaganja i rasprave predloženo je medijima da objave ovo:

1. Hrvatskoj su državi potrebni pošteni liječnici, koji svojim profesionalnim radom i svekolikim djelovanjem pridonose boljitku pacijenata i društva.
2. Hrvatskoj su državi potrebni pošteni novinari, koji svojim profesionalnim radom i pisanjem pridonose istini o liječništvu u hrvatskome društvu.
3. Svako neprimjereno, ishitreno i štetno djelovanje liječnika i novinara u suprotnosti je s njihovim profesionalnim kodeksima te šteti ugledu Republike Hrvatske, kako u unutrašnjem tako i vanjskom pogledu.
4. Suradnju Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatske liječničke komore i Hrvatskoga novinarskog društva treba nastaviti i unaprijediti, budući da dosadašnja nije donijela zajednički cilj – objektivno i istinito obavješćivanje javnosti.
5. Potrebno je uvesti glasnogovornike u medicinskim institucijama.
6. Potrebno je održavati redovite, jednom mjesečno ili dvomjesečno, radne sastanke čelnika Zbora, Komore i novinara, a po potrebi i češće.

Izvješće o radu u 2007. godini

Tijekom 2007. godine Povjerenstvo za medicinsku etiku i deontologiju Hrvatskoga liječničkoga zbora održalo je tri redovita sastanka: 14. ožujka, 11. listopada i 14. studenoga. Na sastancima su se rješavali različiti podnesci upućeni Povjerenstvu i planiralo održavanje proljetnoga bioetičkog simpozija Hrvatskoga liječničkog zbora. Zapisnici i odluke Povjerenstva nalaze se u pismohrani Zbora.

Dana 8. lipnja 2007. Povjerenstvo je organiziralo VII. proljetni bioetički simpozij Hrvatskoga liječničkog zbora »Zahvalnost liječniku«. Prikazana su sljedeća usmena priopćenja: prof. dr. sc. Stella Fatović-Ferenčić »Zahvalnost liječniku: između mitologije i mita«, prof. dr. sc. Anica Jušić »Etika zahvalnosti«, prof. dr. sc. Tonči Matulić »Izvor i temelj zahvalnosti liječniku. Bioetičko (pre)vrednovanje odnosa liječnik-bolesnik«, prof. dr. sc. Jadranka Mustajbegović »Očuvanje vlastitog zdravlja – etička i profesionalna obveza liječnika«, doc. dr. sc. Željka Znidarčić »Katolički liječnik i zahvalnost liječniku«, prim. dr. sc. Ljubomir Radovančević »Etičke asocijacije na temu zahvalnosti liječniku«, mr. sc. Ivica Babić »Je li liječnik u Hrvatskoj primjereno plaćen za rad koji obavlja?« i prim. mr. sc. Goran Ivanišević »Zahvalnost liječniku u Kodeksu medicinske etike i deontologije«. Simpoziju je nazočilo pedesetak slušatelja. Organizator, voditelj i urednik zbornika radova, gdje su unaprijed tiskani svi prikazani radovi, bio je s prof. Ivanom Bakranom prim. Ivanišević. U Zborniku je tiskan i zajednički »Kodeks medicinske etike i deontologije« Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatske liječničke komore, koji je prihvaćen na godišnjoj skupštini Zbora 24. veljače 2007. i u primjeni je u hrvatskome liječništvu od 1. ožujka 2007. Zbornik je izdao Hrvatski liječnički zbor u nakladi od 200 primjeraka.

Prim. Ivanišević je sudjelovao s usmenim priopćenjem »Termomineralne vode – balneološki aspekt« na okruglom stolu »Voda kao bioetički problem« 13. lipnja 2007. na VI. lošinjskim danima bioetike, održanim u Malome Lošinju 10.–13. lipnja 2007.

Na sastanku Povjerenstva 11. listopada 2007. odlučeno je da tema VIII. proljetnog bioetičkog simpozija Hrvatskoga liječničkog zbora bude »Liječnička tajna«. Upućeni su pozivi za sudjelovanje, koji još uvijek vrijede. Rok za slanje radova, u elektronskom obliku, jest 1. travnja 2008.

Izvješće o radu u 2008. godini

Tijekom 2008. godine Povjerenstvo za medicinsku etiku i deontologiju Hrvatskoga liječničkog zbora održalo je dva redovita sastanka, na kojima su se rješavali različiti podnesci upućeni Povjerenstvu i planiralo održavanje proljetnoga bioetičkog simpozija Hrvatskoga liječničkog zbora. Zaključci i odluke Povjerenstva nalaze se u pismohrani Zbora.

U petak, 6. lipnja 2008. u Liječničkom domu u Zagrebu održan je VIII. proljetni bioetički simpozij Hrvatskoga liječničkoga zbora »Liječnička tajna«. Prikazani su sljedeći radovi: doc. dr. sc. Željka Znidarčić »Kako sačuvati liječničku tajnu?«, mr. sc. Andrej Čebotarev »Smrt kao liječnička tajna prema bolesniku«, prof. dr. sc. Vlado Jukić, mr. sc. Petra Brečić, mr. sc. Miroslav Herceg »Liječnička tajna i psihijatrijski bolesnik«, mr. sc. Morana Brkljačić, prof. dr. sc. Božo Bota »Liječnička tajna u palijativnoj medicini«, Nevenka Brkić, vms, Višnja Vičić Hudorović, vms »Uloga medicinske sestre u očuvanju profesionalne tajne«, prof. dr. sc. Zvonimir Kaić »Profesionalna tajna u stomatologiji« i prim. mr. sc. Goran Ivanišević »Kodeks medicinske etike i deontologije i liječnička tajna«. Nakon izlaganja slijedila je rasprava nakon koje su sudionici donijeli Izjavu VIII. proljetnog bioetičkog simpozija Hrvatskoga liječničkog zbora »Liječnička tajna«, koja glasi:

1. Čuvanje liječničke tajne obveza je svih liječnika, zdravstvenih, javnih i obavijesnih djelatnika (novinara) Republike Hrvatske.
2. Svako neprimjereno, ishitreno i neovlašteno odavanje liječničke tajne je štetno, u suprotnosti s profesionalnim kodeksima spomenutih djelatnika i narušava međunarodni ugled Republike Hrvatske.
3. Nužno je organizirati učinkoviti sustav stručne, točne i brze komunikacije zdravstvenih ustanova i obavijesnih djelatnika (novinara), radi pravodobnog informiranja javnosti Republike Hrvatske.

Svi prikazani radovi objavljeni su u zborniku »Liječnička tajna«, koji je uredio prim. Ivanišević, a izdao Hrvatski liječnički zbor u 200 primjeraka i može se nabaviti u Tajništvu Zbora. U Zborniku je objavljen i rad prim. dr. sc. Ljubomira Radovančevića »Neki psihijatrijsko-psihoterapijski aspekti liječničke tajne«, koji autor nije prikazao zbog spriječenosti. U dodatku Zbornika tiskan je, kao i ranije, zajednički »Kodeks medicinske etike i deontologije« Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatske liječničke komore.

U Zagrebu 17. veljače 2009.

prim. dr. Goran Ivanišević

Izvješće o suradnji i radu u UEMS-u u 2008. godini

Tijekom 2008. godine održane su dvije redovite sjednice Vijeća (Council) UEMS-a: u Bruxellesu 18. travnja i u Copenhagenu 9. listopada. Tim dvjema sjednicama nazočili su delegati HLZ-a prof. Ante Dražančić i dr. Katarina Sekelj-Kauzlarić. Osim ovih sjednica, u Bruxellesu, u sjedištu organizacije je na svečan način 18. travnja proslavljena 50. obljetnica osnivanja UEMS-a (Union Européenne des Médecins Spécialistes). Na veliku proslavu obljetnice bili su pozvani ne samo delegati u Vijeću nego i predsjednici svih 35 nacionalnih liječničkih društava članica, predstavnici 37 specijalističkih sekcija UEMS-a, predstavnici domaćina Belgijske udruge specijalističkih društava te politički predstavnici Europske komisije, Europskog parlamenta i Vijeća Europe. Ukupno je bilo više od 150 sudionika. Iz Hrvatske su osim nacionalnih delegata u Vijeću UEMS-a proslavi nazočili predsjednik HLZ-a prim. dr. sc. Hrvoje Šobat, predsjednik HLK prim. dr. Hrvoje Minigo te prof. dr. Jadranka Mustajbegović, predstavnica Društva za medicinu rada HLZ-a u odgovarajućoj Sekciji UEMS-a. U studenome je održana redovita sjednica zasebnog tijela UEMS-a, Vijeća za trajnu izobrazbu (EACCME).

Prigodom 50. obljetnice izdane su tri publikacije, koje zainteresirani mogu na zahtjev dobiti od tajništva UEMS-a: *UEMS Yearbook 2008; UEMS Anniversary Conference-Brussels 2006; Continuing Medical Education and Professional Development in Europe – Development and Structure.*

Stručna društva HLZ-a u dosta velikom broju sudjeluju u radu specijalističkih sekcija UEMS-a. U 24 od 38 sekcija UEMS-a naša stručna društva imaju svoje delegate, koji sudjeluju na sjednicama, a postoje i brojni drugi kontakti.

Na svim navedenim sastancima raspravljene su brojne teme te članstvo naše Godišnje skuštine izvješćujemo o onima najvažnijima.

Specijalizacije – Postgraduate training. Ubrzo nakon svoga utemeljenja 1958. godine, UEMS je 1962. osnovao svoje specijalističke sekcije, kojima je bila osnovna zadaća međusobno usklađivanje programa specijalizacija među europskim zemljama. Godine 1974. je Europska komisija formirala *Advisory Committee on Medical Training* (ACMT), u kojem su sudjelovali čelnici UEMS-a i značajno pridonijeli donošenju direktiva Komisije. U dvjema direktivama Europske komisije iz 1975. godine regulirane su osnove i trajanje specijalizacija. Godine 1993. UEMS donosi svoj Pravilnik o specijalizacijama (*Charter of Postgraduate Training*), koji je još uvijek na snazi. Specijalističke sekcije/Odbori UEMS-a razrađuju sada nove programe, koji su trebali biti gotovi do listopada 2007. godine. Kad budu gotovi, na Upravnom vijeću UEMS-a je da donese novi Pravilnik (Charter). Prema općenito prihvaćenom mišljenju, specijalizacije ostaju u nacionalnoj kompetenciji. Programi trebaju biti doneseni od nacionalnog tijela (National Medical Authority), koje – ovisno o pojedinim zemljama – čine fakultetske ustanove, strukovne organizacije ili ministarstvo zdravstva ili – ponajbolje – njihova kombinacija. Zadaća je specijalističkih sekcija/odbora UEMS-a da nacionalnim specijalističkim društvima pružaju pomoć i usklađuju (»harmoniziraju«) programe nacionalnih specijalizacija, kako ne bi bilo zapreka pri priznavanju specijalizacije liječnika koji se sele iz jedne u drugu zemlju EU.

Trajna liječnička izobrazba i usavršavanje. Trajna izobrazba i usavršavanje (CME/CPD) su inicirani 1993. godine, a 1994. UEMS donosi prvi Pravilnik o trajnoj izobrazbi (*Charter on CME*). Godine 1999. je osnovan EACCME (*European Accreditation Council for Continuing Medical Education*) koji je središnje europsko mjesto za provedbu tečajeva usavršavanja. Bit je rada EACCME-a da odobrava održavanje europskih internacionalnih tečajeva te ih boduje na temelju načela bod/sat (credit/hour). Procedura priznavanja tečaja je ovakva: organizator podnosi prijedlog Nacionalnom akreditacijskom tijelu, ono boduje skup u zemlji organizacije skupa, a zatim se zahtjev izravno ili preko Nacionalnog akreditacijskog tijela prosljeđuje EACCME-u, koji tečaj odobrava i daje bodove. EACCME se može savjetovati sa Specijalističkom sekcijom odgovarajuće struke. Organizator tečaja može prijedlog poslati i neposredno Specijalističkoj sekciji, koja daje mišljenje i prijedlog prosljeđuje EACCME-u. Važno je istaknuti da se tijekom 2008. godine on-line prijava ovih skupova pokazala funkcionalnom.

Specijalističke sekcije. Suradnja je dobra s dvije trećine specijalističkih sekcija. Postoji želja nekih struktura da u Vijeću UEMS-a budu delegatski predstavljena ne samo nacionalna liječnička društva nego i sve specijalističke sekcije, s punim pravom glasa. Takva promjena za sada ne uživa veću potporu. *Stručna društva HLZ-a* u velikom broju sudjeluju u radu specijalističkih sekcija UEMS-a. U 24 od 38 sekcija UEMS-a naša stručna društva imaju svoje delegate, koji sudjeluju na sjednicama, a postoje i brojni drugi kontakti.

Aktualne direktive EU. ***Direktiva o uslugama u zdravstvu*** kojom bi se regulirala sva sporna pitanja koja nastaju ponajprije pri prekograničnom kretanju pacijenata, ali i zdravstvenih radnika i suradnika u zdravstvu, nalazi se u izradi i vjerojatno će biti predstavljena do kraja ove godine. Direktiva bi se posebno morala odrediti prema pravima pacijenata i sigurnosti zdravstvenih usluga koje će im biti pružane u svim zemljama članicama EU. Europska komisija intenzivno radi na prijedlogu, a čelnici UEMS-a nastojat će osigurati sudjelovanje struke i samih pacijenata u izradi tzv. *Drafta*. ***Direktiva o radnom vremenu*** (2003/88) predviđa 48-satni radni tjedan i već je dugo tema mnogobrojnih sastanaka na svim razinama u EU. Međutim, dogovorom između ministara rada 27 zemalja članica EU nastoji se izbjeći pojam pripravnosti na štetu zdravstvenih radnika što je izazvalo burne reakcije liječnika pojedinih zemalja i njihov apel Europskom parlamentu da zaštiti socijalna i radna prava zdravstvenih radnika. Vijeće UEMS-a ponovilo je svoje zahtjeve za izmjenama i dopunama ***Direktive o priznavanju kvalifikacija i reguliranim profesijama*** (2005/36) posebno u odnosu na »Anex« u kojem se obrađuju specijalizacije doktora medicine. Svakako, do 2012. kada se planira prva izmjena i dopuna ove direktive, potrebno je prikupiti sve argumente i obrazloženja kako bi se Europska komisija mogla odrediti prema svim prijedlozima.

Deklaracija o e-medicini. Radna grupa za e-medicinu bila je iznimno aktivna tijekom 2008. godine i na temeljima Deklaracije o e-medicini usvojene u Bratislavi 2007. zatražila je intervenciju Europske komisije na ovom području. Zbog potrebe zaštite osobnih podataka i prava pacijenata s jedne strane, a razvoja novih informatičkih tehnologija i potrebe prijenosa podataka s druge strane, Europska komisija smatrala je nužnim utemeljiti posebnu radnu grupu koja će se baviti ovim pitanjima

Poslovanje, izbori i novi planovi. Temeljem ranije utvrđene Strategije, ali i na osnovi jednoglasno prihvaćenog izvješća o radu u prethodnom razdoblju predsjednik UEMS-a dr. Zlatko Fras predložio je detaljno razrađen Plan aktivnosti za 2009. godinu. Vijeće je sve planirane aktivnosti poduprlo, smatrajući ih ambicioznim, inovativnim, ali i finan-

cijski prihvatljivima iako će neke od njih zahtijevati izmjene i dopune akata UEMS-a. Ovo se ponajprije odnosi na reorganizaciju ustroja i profesionalizaciju same organizacije čije aktivnosti u ovom trenutku daleko nadmašuju kadrovske mogućnosti i volonterski rad njihovih članova. Svi članovi Vijeća suglasili su se o nužnosti povećanja utjecaja organizacije u tijelima Europske unije koja odlučuju o važnim pitanjima za liječnike i zdravstvo. Vijeće je tijekom 2008. razmatralo kandidaturu Lekarske komore Srbije za članstvo u UEMS-u, ali je odluka nakon kraće rasprave odgođena zbog nejasnoća u nadležnosti ove organizacije. Poslovanje riznice UEMS-a je pozitivno, iako iznimno složeno. Stoga je izvršena izmjena određenih akata UEMS-a kako bi se osigurala racionalna i kontrolirana potrošnja sredstava. Godišnja članarina zemalja članica ostaje nepromijenjena, a u razmatranju su novi načini izračuna članarine. Zanimljivo je da prihodi od stručnih skupova koje boduje EACCME daleko nadmašuju prihode od redovite članarine.

S obzirom na to da se trogodišnji mandat članova Izvršnog odbora UEMS-a približio kraju, sukladno propisanoj demokratskoj proceduri i tajnim glasovanjem, izabrano je novo vodstvo ove organizacije koje je dužnost preuzelo početkom 2009. godine. Unatoč istaknutoj kandidaturi predstavnika Njemačke dr. Ruggebergera, za predsjednika UEMS-a ponovno je izabran dr. Zlatko Fras, delegat Slovenije, a glavni tajnik organizacije ostaje i dalje dr. Bernard Maillet iz Belgije. Predsjednik UEMS-a predložio je, a Vijeće je velikom većinom glasova i prihvatilo Strategiju UEMS-a za 2007.–2012. godinu**.**

Sljedeći sastanak Vijeća UEMS-a će biti u Bruxellesu 24.–26. travnja 2009., a definirane su i destinacije za redovite sastanke u listopadu do 2012. godine.

Prof. dr. Ante Dražančić,
dr. Katarina Sekelj-Kauzlarić

Izvješće o radu Liječničkog vjesnika u 2008. godini

Poštovani,

u razdoblju od prošle Glavne skupštine HLZ-a objavljeno je svih 12 brojeva 130. godišta Liječničkog vjesnika – posljednji broj distribuiran je u prvoj polovici prosinca 2008., a prvi broj novog godišta trebao bi se pojaviti u distribuciji krajem veljače 2009. Naklada LV-a se održala na razini od oko 8.600 primjeraka. Tijekom 2008. godine objavljeno je 6 suplemenata (MRSA, internistički, kardiološki, ortopedski, studentski i neurološki).

Prošle je godine u uredništvo LV-a pristiglo 80 radova. Za tisak je prihvaćeno 35 radova (koji su uglavnom i objavljeni), a 8 radova je definitivno odbijeno. U postupku recenzije i korekcije nalazi se još 37 radova. U obradi primljenih tekstova prošle je godine sudjelovalo više od 100 recenzenata kojima i ovom prilikom zahvaljujem. Obnovljena je stranica LV-a na internetu što je zasluga kolega iz studentske sekcije Zbora.

Urednički odbor redovito je održavao sjednice najmanje jednom na mjesec. Održana je i redovita godišnja sjednica Savjeta LV-a na kojoj se dosadašnji predsjednik Savjeta zahvalio na dužnosti i podnio ostavku, a do izbora novog predsjednika Savjeta obavljat će svoju dužnost kao v.d. predsjednika Savjeta.

U 2009. godini urednički odbor namjerava održati postignutu redovitost izdavanja bez obzira na sve nesigurnije izvore financiranja (nota bene – tijekom proteklih 5 godina iznos koji je LV primio od MZ RH smanjen je 6×!!!). Za sada je predviđeno objavljivanje jednoga tematskog broja i triju suplemenata.

doc. dr. sc. Branimir Anić
glavni urednik Liječničkog vjesnika

Izvješće o tiskanju Liječničkih novina HLZ-a za 2008. godinu

U proteklom razdoblju od godine dana, od 1. 1. do 31. 12. 2008., tiskano je šest brojeva Liječničkih novina od broja 202 do broja 207. U proteklom razdoblju tiskane su samo četiri stranice manje nego 2007. godine. Dakle, na 74 stranice tiskana su također sedamdeset i četiri (74) tematska priloga koji su razvrstani kako slijedi:

Iz rada Glavnog odbora HLZ-a	1
Zapisnici GO HLZ-a	5
Izvješća o radu podružnica HLZ-a	7
Izvješća o radu stručnih društava HLZ-a	2
Godišnja izvješća o radu stručnih društava HLZ-a	47
Smjernice zdravstvene zaštite	1
Iz međunarodne aktivnosti članova HLZ-a	1
Iz rada povjerenstava HLZ-a	1
Rubrika »Da se ne zaboravi«	3
Vijesti	6
Ukupno	**74**

Općenito se može ocijeniti da su Liječničke novine HLZ-a u prošlom jednogodišnjem razdoblju zadržale gotovo isti profil kao i godinu dana ranije. Naime, prema opsegu stranica i raspodjeli tematskih priloga izvještaj je vrlo sličan izvještaju za 2007. godinu. Naglašavam da prošle godine nije bilo uvođenja novih rubrika i tematskih novina kao ranijih godina. Godišnja izvješća o radu stručnih društava prostorno su zauzela velik broj stranica LN, a ocjenu te urednikove strategije neka daju čitatelji. Možda je vrijeme da se pruži prilika novom glavnom uredniku koji će vjerojatno svježim idejama i snažnijim zamasima dati novi uzlet Liječničkim novinama HLZ-a i dugogodišnjoj tradiciji tiskanja društvenih glasila HLZ-a. Napominjem da je broj 208 za siječanj/veljaču za 2009. godinu predan u tisak. Sadašnje uredništvo već je duže vrijeme kronološki uskladilo distribuciju s kalendarom, tj. datumom na naslovnici LN.

Svim suradnicima i autorima priloga velika hvala na uloženu trudu i vremenu koje su izdvojili za redovito tiskanje Liječničkih novina HLZ-a.

Zagreb, 20. veljače 2009.

Darko Antičević
za uredništvo LN HLZ-a
glavni i odgovorni urednik

Izvješće o publicističkoj aktivnosti znanstveno-stručnog časopisa Acta Stomatologica Croatica za 2008. godinu

Acta Stomatologica Croatica u (daljnjem tekstu ASCRO), redovito je izlazio četiri puta tijekom 2008. godine, i to u mjesecu ožujku (broj 1), lipnju (broj 2), rujnu (broj 3) i prosincu (broj 4). Tako je 42. volumen zaokružen sa sva četiri broja u tiskanoj i elektroničkoj verziji.

ASCRO je i nadalje tiskan u nakladi od 1200 primjeraka te putem Hrvatske pošte distribuiran svim stomatolozima – članovima Hrvatskoga stomatološkog društva HLZ-a, ostalim pretplatnicima te nakladnicima s kojima je u razmjeni njihovih časopisa.

U proteklom 42. volumenu, ukupno su objavljena 33 rada: 13 domaćih autora te 20 radova čiji su autori bili izvan Hrvatske. Od ukupnog broja objavljenih radova 65% bilo je znanstvenih, 8% preglednih te 27% prikaza slučajeva (tablica 1).

Svi radovi su putem elektroničkog programa zaprimani i dalje distribuirani na *peer review* recenzije. Tijekom 42. volumena učestalost inozemnih recenzenata u odnosu na domaće recenzente iznosila je 56% : 44% (slika 1). Tijekom 42. volumena objavljeno je više od 170 sažetaka s 2. kongresa Hrvatskog društva za dentalnu implantologiju HLZ-a; 4. međunarodnog kongresa Hrvatskoga stomatološkog društva HLZ-a i 1. kongresa Hrvatskog društva za oralnu medicinu i patologiju HLZ-a.

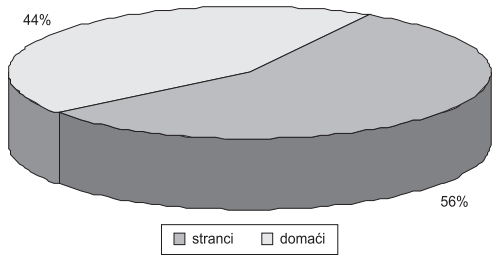
Broj čitatelja ASCRO Online gotovo je trostruko narastao u odnosu na prošli volumen (studeni 2007. – 2.361, studeni 2008 – 7.447).

Troškove tiskanja, lektoriranja engleskog i hrvatskog jezika, distribucije te elektroničke pripreme u potpunosti su pokrili Ministarstvo znanosti, obrazovanja i športa, pretplate, HSD HLZ-a te Colgate.

Zahvaljujući suradnji s Quintessence Publishing Co., donacijom je dobiveno knjiga najnovijih izdanja u vrijednosti 1100 £, a koje su zavedene u Središnjoj knjižnici Stomatološkog fakulteta.

Tablica 1. *Broj i vrsta radova objavljenih u 42. volumenu 2008.*

2008.	Domaći	Inozemni	Znanstveni	Pregledni	Prikazi
Broj 1	6	3	5	1	3
Broj 2	4	5	6	1	2
Broj 3	3	6	6	1	2
Broj 4	0	6	4	0	2
Ukupno	13 (40%)	20 (60%)	21 (65%)	3 (8%)	9 (27%)



Slika 1. *Udio domaćih i stranih recenzenata u 42. volumenu*

Hrvoje Brkić
glavni urednik

ZAPISNIK

117. izborne godišnje skupštine Hrvatskoga liječničkog zbora, održane u subotu, 28. veljače 2009. godine u Velikoj predavaonici Hrvatskoga liječničkog doma, Zagreb, Šubićeva 9

Sjednica je počela u 11.15 sati.

Hrvatsko liječničko glazbeno društvo Hrvatskoga liječničkog zbora »Zagrebački liječnici pjevači« izvelo je prigodni program.

Prisutnim članovima Skupštine obratio se predsjednik HLZ-a, prim. dr. HRVOJE ŠOBAT i posebno pozdravio goste: akademika Željka Reinera, predsjednika Akademije medicinskih znanosti; prim. dr. Hrvoja Miniga, predsjednika Hrvatske liječničke komore; prim. dr. Ivicu Babića, predsjednika Hrvatskoga liječničkog sindikata; prof. dr. Nadu Čikeš, dekanicu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu; dr. Hrastić, izaslanicu dr. Zvonimira Šostara, pročelnika Gradskog ureda za zdravstvo, socijalnu skrb i branitelje; prim. dr. Martina Bigeca, pedijatra, izaslanika predsjednika Slovenskoga zdravniškog društva.

Nakon obraćanja posebnih gostiju članovima Izborne skupštine, predsjednik HLZ-a prim. Šobat izlaže situaciju u kojoj se našao Glavni odbor HLZ-a čiji stenogram iznosimo u cijelosti: »U materijalima za Godišnju skupštinu dobili ste i Poslovnik o radu. Poslovnik o radu predviđa mnogo toga, ali ne može predvidjeti baš sve, pa bih vam prije nego što se izjasnimo o usvajanju Poslovnika o radu želio prenijeti stav Glavnog odbora i potaknuti raspravu o tom stavu.

Naime, neki od vas znaju, a neki možda i ne znaju, da smo došli u malo neugodnu poziciju što se tiče današnjih izbora za predsjednika Hrvatskoga liječničkog zbora jer se dogodila situacija koju ni naši akti nisu predvidjeli.

U pravilniku smo predvidjeli da kandidati za predsjednika moraju svoje prijave dostaviti tajniku Hrvatskoga liječničkog zbora najkasnije do 30. studenoga godine koja prethodi Izbornoj skupštini.

Glavna tajnica zaprimila je dvije pravovaljane prijave koje su poslali prim. dr. Egidio Ćepulić i prof. dr. sc. Željko Metelko, koji su uz prijavu priložili listu s imenima i prezimenima te adresama i potpisima najmanje pet izaslanika Skupštine koji podupiru kandidaturu.

U želji da cijeli ovaj postupak učinimo zanimljivijim članstvu, na prijedlog predsjednika Stručnog savjeta prof. Aganovića, 17. veljače 2009. godine smo stavili na dnevni red i dodatnu točku o kojoj su se opet kandidati za predsjednika suglasili – da pred stručnom znanošću iznesu svoje programe rada i na taj se način malo približe kolegama i olakšaju razmišljanja u današnjem postupku izbora.

Na sam dan sjednice, 17. veljače u 19 sati u Hrvatskome liječničkom domu, pred kvorumom Stručnog savjeta prim. Ćepulić je izjavio da iz osobnih i poslovnih razloga odustaje od kandidature i da neće iznijeti svoj program rada. Prof. Željko Metelko je nakon toga iznio svoj program rada.

Tri dana kasnije, na sastanku Izvršnog odbora prim. Ćepulić nas je usmeno obavijestio da su se promijenile okolnosti koje bi mu onemogućile obavljanje dužnosti predsjednika, odnosno da od kandidature ne odustaje i da namjerava pristupiti daljnjem postupku za koji se prijavio.

Kako takva situacija nije predviđena u našim pravilnicima, formalno nismo zaprimili pismeni odustanak bilo kojeg od kandidata, na današnjoj sjednici Glavnog odbora raspravili smo takvu situaciju i zaključeno je da se u svakom slučaju inzistira na legalitetu i na pravovaljanosti postupka koji je predviđen u tim aktima, a da o tome svaki član Glavnog

odbora ima svoje mišljenje koje su neki zaželjeli iznijeti na današnjoj Skupštini, pa bih ja – prije nego što pristupimo usvajanju Poslovnika – otvorio raspravu, a kad se dogovorimo, onda bih stavio na usvajanje Poslovnik o radu Skupštine da kasnije ne odugovlačimo postupak izbora.

Prema tome, otvaram raspravu za sve sudionike s jednom jedinom molbom: da se javimo za riječ u raspravi, a kad se javimo – da budemo brzi, sažeti i jasni u svojim stavovima kako ne bismo gubili vrijeme.

Izvolite, tko se javlja za riječ?

PROF. DR. SC. VJEKOSLAV JEROLIMOV:

Poštovani gospodine predsjedniče, kolegice i kolege, nalazimo se u jednoj vrlo nepriličnoj situaciji. Bio sam prisutan na sastanku na kojem se odvijalo sve ovo što je prim. Šobat govorio.

S praktičnog stajališta, dopuštam si da ne znam pravo jer sam laik, međutim, životno iskustvo i poznavanje akata mi govori da kolega Ćepulić ima pravo danas biti među kandidatima koji se biraju.

Međutim, imajući u vidu akademsku etiku i maloprije spomenutu izjavu pred četrdesetak ozbiljnih ljudi da odustaje od kandidature, čak je svoj program rada predao svom suparniku jer mu je želio pomoći, mislim da bi bilo dobro da kolega Ćepulić odustane od kandidature.

(Obraća se prim Ćepuliću.)

Dragi Điđi, iako se dugo znamo, meni je ovakav postupak neprihvatljiv. Mi moramo razmišljati na način da ovdje sjedimo u ime 13.000 liječnika i četiri tisuće stomatologa i u tom smislu moramo biti vrlo pažljivi kad se odlučujemo o tome tko će biti predsjednik.

Mislim da u postupku izbora predsjednika moramo voditi računa i o kontinuitetu, a osobito o tome da imamo upornog i nepokolebivog predsjednika. Je li bolji jedan ili drugi kandidat, u to ne bih ulazio. Glasovanjem ću izraziti svoje mišljenje, ali smatram da bi u ovom trenutku trebalo dopustiti glasovanje za oba kandidata, posebno imajući na umu ova razmišljanja koja sam iznio.

U tom smislu zahvaljujem na pozornosti i ispričavam se što sam uzurpirao pravo da prvi izađem za govornicu u vezi s ovom problematikom.

(Pljesak nazočnih.)

PRIM. DR. HRVOJE ŠOBAT:

Hvala lijepa. Želi li još tko istupiti? Prim. Ivanišević, predsjednik Povjerenstva za etiku i deontologiju Hrvatskog liječničkog zbora.

PRIM. DR. GORAN IVANIŠEVIĆ:

Poštovani gospodine predsjedniče, poštovane kolegice i kolege, svi smo mi u materijalima dobili popis odličja koja će se danas potvrditi, a vidim da je jedan od kandidata za odličje Hrvatskoga liječničkog zbora i prim. Egidio Ćepulić. Predložen je ispred Podružnice Zagreb za Začasnog člana.

U vrijeme kad je donesena ta odluka, sve je bilo u redu. Međutim, na Stručnom savjetu smo čuli jasno i glasno da je prim. Ćepulić povukao svoju kandidaturu.

Naravno, uvijek je pitanje nekakve forme, pravno ili ne znam kakvo. Međutim, stoji ono što je i prof. Jerolimov rekao, a na čemu bih ja inzistirao: obvezuju nas i moralne zasade. To su moralne zasade koje su resile Hrvatski liječnički zbor od prije 130 godina i one vrijede i danas.

Nije u redu da jedna osoba koja je jasno i glasno rekla, a koja nije bila prisiljena, da povlači kandidaturu, na ovakav način reagira. Osim toga svi ste u materijalima za ovu Skupštinu dobili i pismo koje vjerujem da je pravovaljano jer ga je i prof. Aganović potpisao iz kojeg se vidi tko je bio nazočan, a tko nije bio nazočan, a oni koji su bili nazočni čuli su tu izjavu na svoje uši.

Prema tome, osobno smatram da bismo trebali poštovati Kodeks medicinske etike i deontologije, a u Kodeksu Hrvatske liječničke komore piše isto što i u Kodeksu Hrvatskoga liječničkog zbora, u članku 9 – odnos prema liječnicima, a činjenica je ovdje da se radi upravo o međusobnom odnosu kandidata. U oba kodeksa stoji da će se liječnik časno odnositi prema drugim liječnicima, onako kako bi on želio da se oni odnose prema njemu.

Ako je prim. Ćepulić odustao javno od kandidature i time protukandidatu ostavio mogućnost da se sam prezentira i da bude na neki način u poziciji da se brine samo za svoju kandidaturu, mislim da nije časno nakon toga ustrajati da i dalje bude kandidat i mislim da bi se trebao duboko zamisliti kako će se to odraziti na sve nas. Pitanje je hoćemo li prihvatiti kakvo pravno ili drugo tumačenje ovog problema ili ćemo se držati svog Kodeksa.

Moj decidirani stav je da prim. Ćepulić ne može biti kandidat sada, danas, za ovu kandidaturu, ali ako se okolnosti u međuvremenu, u sljedeće četiri godine promijene, da razmisli i sredi svoj rad, odnosno druge obveze i mi ćemo prihvatiti njegovu kandidaturu. Hvala.

(Pljesak nazočnih.)

PRIM. DR. HRVOJE ŠOBAT:

Hvala lijepa. Za riječ se javlja prim. Ćepulić.

PRIM. DR. EGIDIO ĆEPULIĆ:

Poštovane kolegice i kolege, mnogo puta sam govorio s ove govornice, a sada sam prvi put u situaciji da čujem kako sam manje-više amoralan i neetičan.

Svi koji me poznaju znaju da moja etičnost nije u pitanju. Stoga molim da se tako ne reagira zbog činjenice što sam u jednom trenutku mislio da nešto neću moći obavljati.

Postupio sam u tom trenutku na takav način jer sam prekinuo rad u svojoj privatnoj ambulanti i prihvatio se dužnosti ravnatelja poliklinike u Nemetovoj. U toj sam poliklinici zatekao niz stvari koje su meni bile vrlo neobične, a kako je glavni čovjek koji me je i angažirao za taj posao bio bolestan tri tjedna, nisam mogao s njime razgovarati u vezi s ovom situacijom.

Našao sam se u situaciji da mislim da neću moći ispunjavati obveze koje nosi funkcija predsjednika Zbora. Mislim da u takvom reagiranju nije bilo ništa neetično. Bilo bi neetično da nisam tako reagirao.

Dan kasnije, kolega je došao u Zagreb, obavio sam s njim razgovor i tada je rekao da mi daje pravnu potporu. Nakon toga sam još dan-dva razmišljao i rekao da ipak mogu prihvatiti ovu kandidaturu.

Moj čin da ponudim ostavku, da odustanem od kandidature bio je moralan i etičan jer sam u tom momentu smatrao da neću moći kvalitetno obavljati ovu funkciju. Zbog toga molim da se ne nabacuje da to od mene nije bilo moralno i etično.

Ja sam danas potpuno siguran da ću moći ispuniti to što tada nisam bio siguran i doista, upravo iz moralnih razloga jer sam tako mislio, u tom trenutku sam odustao od kandidature. Sad znam da to mogu i vratio sam se.

Ja sam vrlo korektno prof. Željku Metelku dao svoj program. Mislim da je i to bilo etički i moralno. Kad se situacija promijenila, telefonirao sam mu i kazao zašto sam to učinio.

Stoga molim da ove kvalifikacije koje su rečene o meni, da sam neetičan, da ih ne prihvatite. Svi koji poznaju moj rad u Hrvatskome liječničkom zboru i Hrvatskoj liječničkoj

komori mislim da na drugačiji način gledaju na cjelokupnu ovu situaciju. Hvala lijepa.

(Pljesak nazočnih.)

PRIM. DR. HRVOJE ŠOBAT:

Želi li još tko iskazati svoj stav? (Nitko od nazočnih ne javlja se za riječ.)

Znate da sam dao riječ kao predsjednik Hrvatskoga liječničkog zbora da ću štititi svakog člana Zbora, u konkretnom slučaju – kako jednog kandidata tako i drugog, te da ću poštovati akte koje smo sami donijeli.

Mislim da je jedino pravedno, odnosno ispravno, da nastavimo rad Skupštine, usvojimo Poslovnik o radu Skupštine, pristupimo izborima i iskažemo svoj stav konzumirajući svoje biračko pravo.

Molim da se izjasnite o mom prijedlogu. Žuti kartoni znak su slaganja s prijedlogom, a crni su znak neslaganja s prijedlogom. Tko je za? (Nazočni dižu žute kartone u znak slaganja s prijedlogom.) Ima li tko protiv? (Nitko se ne javlja za riječ.) Konstatiram da smo prijedlog jednoglasno prihvatili.

Sad bismo trebali usvojiti Poslovnik o radu Skupštine. Tko je za? (Nazočni dižu žute kartone u znak slaganja s prijedlogom.) Ima li tko protiv? (Nitko ne diže crni karton.) Je li se tko suzdržao od glasovanja? (Nitko ne diže ruku.)

Konstatiram da smo na temelju članka 19. Statuta Hrvatskoga liječničkog zbora od 26. veljače 2005. godine jednoglasno usvojili Poslovnik o radu Skupštine. Na temelju zaključka Glavnog odbora Hrvatskoga liječničkog zbora, u Radno predsjedništvo predsjednik HLZ-a prim. Šobat predlaže sljedeće kolegice i kolege:

1. prim. dr. Stjepan Šarac, predsjednik, te
2. dr. Renata Iveković,
3. dr. Vjekoslav Bakašun,
4. dr. Jugoslav Bagatin i
5. dr. Vesna Mađarić, članovi.

Prijedlog smo jednoglasno usvojili.

Prim Šarac predsjednik Radnog predsjedništva, pozdravlja nazočne te predlaže sljedeći

d n e v n i r e d

1. Usvajanje Poslovnika Skupštine
2. Izbor Radnog predsjedništva
3. Izbor Verifikacijskog povjerenstva
4. Izbor zapisničara i ovjerovitelja zapisnika
5. Izbor Izbornog povjerenstva
6. Izvješće o proteklome radu:
   a) Izvješće predsjednika HLZ-a
   b) Izvješće glavne tajnice HLZ-a
   c) Izvješće rizničarke HLZ-a
   d) Izvješće predsjednika Nadzornog odbora HLZ-a
   e) Izvješće predsjednika Suda časti HLZ-a

Rasprava i prihvaćanje izvješća

7. Prijedlog dobitnika odličja HLZ-a
8. Prijedlog povećanja godišnje članarine HLZ-a
9. Prijedlog ukidanja triju stručih društava
10. Izbor novog urednika Liječničkih novina
11. Razrješnica dosadašnjoj upravi
12. Izbori:
    predlaganje i predstavljanje kandidata za predsjednika i prvog dopredsjednika HLZ-a
    predlaganje kandidata za Sud časti HLZ-a
    predlaganje kandidata za Nadzorni odbor HLZ-a
    glasovanje
13. Proglašenje rezultata izbora
14. Razno

Predloženi dnevni red jednoglasno je usvojen.

Za izbor Verifikacijskog povjerenstva predloženi su prof. dr. sc. Vlado Jukić i dr. Boris Hrečkovski te je prijedlog jednoglasno usvojen.

Za zapisničara je jednoglasno izabran g. Milana Komorčec, debatni stenograf iz Zagreba.

Za ovjerovitelje zapisnika jednoglasno su izabrani doc. dr. Branimir Anić i dr. Tomislav Dasović.

U Izborno povjerenstvo izabrani su jednoglasno dr. Stjepan Višnjić, prof. dr. sc. Željko Rotim i dr. Ivan Sesar.

Verifikacijsko povjerenstvo izvještava da Skupština ima kvorum. Skupština se sastoji od 252 delegata a za kvorum je potrebno 127 delegata. Danas su na sjednici prisutna 184 delegata. Stoga Skupština može pravovaljano raditi u skladu s Poslovnikom o radu i Statutom Hrvatskoga liječničkog zbora.

Izvješća o proteklom radu iznijeli su predsjednik, glavna tajnica, rizničarka HLZ-a, predsjednik Nadzornog odbora HLZ-a i predsjednik Suda časti HLZ-a. Sva izvješća jednoglasno su usvojena. Izvješća objavljujemo u cijelosti.

Sedma točka dnevnog reda bila je prijedlog dobitnika odličja HLZ-a. Većina prijedloga predsjednika povjerenstva prim. Dittricha usvojena je osim jednog suzdržanog glasa za prijedlog dodjele odličja Začasni član.

U osmoj točki dnevnog reda raspravljalo se o povišenju članarine HLZ-a na 200,00 kn. Većinom glasova, uz dva suzdržana glasa, izaslanici su prihvatili prijedlog o povećanju članarine HLZ-a.

Deveta točka dnevnog reda o ukidanju triju stručnih društava jednoglasno je usvojena te se gase sljedeća stručna društva:

– Hrvatsko društvo za medicinu turizma,
– Hrvatsko društvo mladih liječnika i stomatologa i
– Hrvatsko društvo za radioterapiju i onkologiju.

Deseta točka dnevnog reda bila je izbor novog urednika Liječničkih novina. Jednoglasno je prihvaćen prijedlog da to bude dr. Franjo Kusinec.

Jedanaestom točkom dnevnog reda Skupština je jednoglasno izglasala razrješnicu dosadašnjoj upravi.

Dvanaestom točkom dnevnog reda započeli su izbori HLZ-a. Kandidati za predsjednika, abecednim redom, prim. Ćepulić te potom prof. Metelko iznijeli su svoj program rada za sljedeće 4 godine. Kandidat za prvog dopredsjednika doc. Krznarić također je iznio svoj program.

Potom je uslijedilo predlaganje kandidata za Sud časti HLZ-a. Predloženi su za članove i zamjenike članova Suda časti sljedeći kandidati:

1. prim. dr. Josip Gjurović
2. prim. dr. Tomislav Dasović
3. prof. dr. sc. Bogdan Krstulović
4. dr. Nada John
5. dr. Mira Mlinac-Lucijanić
6. prim. dr. Marijana Persoli-Gudelj
7. prof. dr. sc. Vjekoslav Jerolimov
8. doc. dr. sc. Vedran Ćorić
9. prof. dr. sc. Drago Prgomet
10. dr. Tihomir Majić
11. dr. Antonio Alujević.

Za članove Nadzornog odbora HLZ-a jednoglasno su predloženi sljedeće kolegice i kolege:

1. prim. dr. Želimir Maštrović
2. prim. dr. Ante Tukić
3. dr. Marijana Matolnik-Feljan
4. prof. dr. sc. Želimir Muretić
5. dr. Ivan pl. Jurinić

6. doc. dr. sc. Slavko Orešković
7. prof. dr. sc. Krešimir Rotim
8. dr. Davor Štimac
9. prof. dr. sc. Antonio Juretić
10. prof. dr. sc. Goran Roić.

Trinaesta točka dnevnog reda bila je objavljivanje rezultata glasovanja. Rezultati izbora za članove Suda časti HLZ-a. Glasovao je ukupno 171 izaslanik. Glasove su dobili kako slijedi:

1. prim. dr. Josip Gjurović 106
2. prim. dr. Tomislav Dasović 101
3. prof. dr. sc. Bogdan Krstulović 97
4. dr. Nada John 94
5. dr. Mira Mlinac-Lucijanić 88
6. prim. dr. Marijana Persoli-Gudelj 83
7. prof. dr. sc. Vjekoslav Jerolimov 69
8. doc. dr. sc. Vedran Ćorić 35
9. prof. dr. sc. Drago Prgomet 33
10. dr. Tihomir Majić 13
11. dr. Antonio Alujević 13.

U Sud časti izabrani su članovi:

1. prim. dr. Josip Gjurović
2. prim. dr. Tomislav Dasović
3. prof. dr. sc. Bogdan Krstulović
4. dr. Nada John
5. dr. Mira Mlinac-Lucijanić
6. prim. dr. Marijana Persoli-Gudelj
7. prof. dr. sc. Vjekoslav Jerolimov.

Zamjenici članova Suda časti:

1. doc. dr. sc. Vedran Ćorić
2. prof. dr. sc. Drago Prgomet.

Rezultati izbora za članove Nadzornog odbora HLZ-a. Glasovao je ukupno 171 izaslanik. Glasove su dobili kako slijedi:

1. prim. dr. Želimir Maštrović 91
2. prim. dr. Ante Tukić 88
3. dr. Marijana Matolnik-Feljan 81
4. prof. dr. sc. Želimir Muretić 76
5. dr. Ivan pl. Jurinić 72
6. doc. dr. sc. Slavko Orešković 44
7. prof. dr. sc. Krešimir Rotim 41
8. dr. Davor Štimac 31
9. prof. dr. sc. Antonio Juretić 29
10. prof. dr. sc. Goran Roić 27.

Za članove Nadzornog odbora HLZ-a izabrani su:

1. prim. dr. Želimir Maštrović
2. prim. dr. Ante Tukić
3. dr. Marijana Matolnik-Feljan
4. prof. dr. sc. Želimir Muretić
5. dr. Ivan pl. Jurinić.

Za zamjenike članova Nadzornog odbora HLZ-a izabrani su:

1. doc. dr. sc. Slavko Orešković
2. prof. dr. sc. Krešimir Rotim
3. prof. dr. sc. Davor Štimac.

Rezultati glasovanja za dopredsjednika HLZ-a. Ukupno je glasovao 171 izaslanik. Nevažećih listića bilo je 25, na šest listića bilo je zaokruženo ne, što znači da je doc. dr. sc. Željko Krznarić dobio 140 glasova te je time izabran za dopredsjednika HLZ-a.

Rezultati glasovanja za predsjednika Hrvatskoga liječničkog zbora. Ukupno je glasovao 171 izaslanik. Devet glasačkih listića bilo je nevažeće, a kandidati su dobili sljedeći broj glasova:

– prim. dr. Egidio Ćepulić – 42 glasa,
– prof. dr. sc. Željko Metelko – 120 glasova.

Za predsjednika Hrvatskoga liječničkog zbora izabran je prof. dr. sc. Željko Metelko.

Novi predsjednik HLZ-a prof. Metelko obratio se izaslanicima Skupštine te između ostalog rekao: »Prema tome, pozivam vas da se uključite u rad Hrvatskoga liječničkog zbora, u svim njegovim strukturama. Svi koji su zainteresirani za rad u HLZ-u dobro su došli. Molim vas da nam pomognete, da nam se pridružite sa željom da s veseljem pamtimo ove četiri godine koje su pred nama. Hvala vam svima.«

Sjednica je završena u 15.45 sati.







5. Srednjoeuropski kongres o hipertenziji
2. hrvatski kongres o hipertenziji
2. hrvatski simpozij medicinskih sestara o hipertenziji

22.—25. listopada, 2009. Hotel Westin, Zagreb

www.5cem2009.org

Poštovani,

obavještavamo Vas i pozivamo na sudjelovanje u radu ovog prestižnog kongresa. Više informacija možete naći na navedenoj web stranici, a kao što razabirate nacionalni kongres održava se zajedno sa srednjoeuropskim kongresom. Službeni jezici su engleski i hrvatski uz simultano prevođenje. Na kongresu će osim naših vodećih stručnjaka iz područja hipertenzije, kardiologije, nefrologije, neurologije, epidemiologije i kliničke farmakologije sudjelovati vodeći stručnjaci iz Europe i Sjedinjenih Američkih Država. Sažeci kongresa bit će tiskani u časopisu Kidney Blood Pressure Research. Pozivamo Vas da aktivno sudjelujete sa svojim rezultatima, da se priključite raspravama i okruglim stolovima. Naročito pozivamo medicinske sestre koje će imati svoj simpozij s vrlo zanimljivim i raznolikim programom. Mladi znanstvenici i liječnici imat će svoje radionice na kojima će moći razmjenjivati iskustva, te dogovarati buduće suradnje. Uz kvalitetan i dobar stručni program bit će i zanimljivih društvenih događanja.

Nadamo se da ćete nazočiti ovom kongresu, jednom od ključnih ovogodišnjih događaja u ovom segmentu medicine.

doc. dr. sc. Bojan Jelaković
predsjednik HDH
U ime organizacijskog odbora