LIJEČNIČKI VJESNIK

Utemeljen 1877. Founded 1877

SAVJET / ADVISORY BOARD

PREDSJEDNIK / PRESIDENT

Mladen Belicza

TAJNIK / SECRETARY

Miroslav Hromadko

ČLANOVI / MEMBERS

Ivan Bakran (Zagreb) – Tomislav Dasović (Zagreb) – Hedviga Hricak (New York) – Miroslav Hromadko (Zagreb) – Mirko Jung (Zürich) – Ivica Kostović (Zagreb) – Mladen Križ (Rijeka) – Ante Padjen (Montreal) – Marko Pećina (Zagreb) – Dinko Podrug (New York) – Miljenko Pukanić (Sydney) – Smiljan Puljić (Upper Saddle River, New Jersey) – Petar Reić (Split) – Berislav Tomac (Hagen) – Marko Turina (Zürich) – Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb) – Živojin Žagar (Zagreb)

UREDNIČKI ODBOR / EDITORIAL BOARD

Branimir Anić (Zagreb) – Darko Antičević (Zagreb) – Igor Aurer (Zagreb) – Alen Babacanli (Zagreb) – Želimir Bradamante (Zagreb) – Nada Čikeš (Zagreb) – Vladimir Dugački (Zagreb) – Lidija Erdelez (Zagreb) – Željko Ferenčić (Zagreb) – Rudolf Gregurek (Zagreb) – Smilja Kalenić (Zagreb) – Nikola Mandić (Osijek) – Davor Miličić (Zagreb) – Stojan Polić (Split) – Željko Reiner (Zagreb) – Darko Richter (Zagreb) – Zvonko Rumboldt (Split) – Juraj Sepčić (Rijeka) – Zdenko Sonicki (Zagreb) – Davor Štimac (Rijeka)

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK / EDITOR-IN CHIEF

Branimir Anić

TAJNIK UREDNIČKOG ODBORA / SECRETARY OF THE EDITORIAL BOARD

Željko Ferenčić

Osnivač i izdavač / Founder and Publisher
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

Glavni i odgovorni urednik / Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ

Tajnik redakcije / Secretary of the Editorial Office
DRAŽENKA KONTEK

Lektor za hrvatski jezik / Croatian Language Revision
BRANKO ERDELJAC

Lektor za engleski jezik / English Language Revision
MIRJANA MAREČIĆ

Deskriptori / Descriptors
ANAMARIJA LABOŠ

Rješenje naslovne stranice / Front Page Design
BRANKO VUJANOVIĆ

Tehnički urednik / Technical Editor
JOSIP VLAHOVIĆ

Korektor / Proof Reader
DANKA STARČEVIĆ

Slog / Typesetting
»GREDICE« – Zagreb, Horvaćanska 67

Tisak / Printed by
PRINTERA GRUPA – Zagreb

Web stranica / Web page
ALEN BABACANLI

Zagreb 2010.

Naklada 8.600 primjeraka

Rukopis i svi članci šalju se *Uredništvu Liječničkog vjesnika,* Zagreb, Šubićeva ul. 9, tel. i faks (01) 46-93-300 ili 46-93-318. Članarina, pretplata i sve novčane pošiljke šalju se Hrvatskomu liječničkom zboru, Zagreb, Šubićeva ulica 9, odnosno na žiroračun br. 2360000-1101214818 ili devizni račun br. 2360000-1000000013-70300-840-3271676 Zagreb, matični broj 3271676. Članarina Hrvatskoga liječničkog zbora iznosi 200 kuna; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 100 kuna. Pretplata za Liječnički vjesnik je 270 kuna. Radi redovitog primanja potrebno je odmah svaku promjenu adrese i boravka javiti Uredništvu. Časopis se šalje svim članovima besplatno. Svaki član Hrvatskoga liječničkog zbora ima pravo besplatno objaviti članak u Liječničkom vjesniku; autori koji nisu članovi Zbora moraju platiti naknadu u iznosu od 150 kuna.

Liječnički vjesnik citiraju: MEDLINE/Index Medicus i EMBASE/Excerpta Medica.

UPUTA AUTORIMA

Liječnički vjesnik, glasilo Hrvatskoga liječničkog zbora, objavljuje uvodnike, stručne i znanstvene radove, preglede, prikaze bolesnika, lijekova i metoda, preliminarna znanstvena i stručna priopćenja, osvrte, pisma uredništvu, prikaze knjiga, referate iz literature i druge priloge uz uvjet da već nisu u istom obliku objavljeni u drugim časopisima ili knjigama. LV obavještava o djelatnostima HLZ i stručnih društava te o društvenim teškoćama zdravstvenih djelatnika. Svi radovi šalju se na adresu: Uredništvo Liječničkog vjesnika, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb. Radno vrijeme uredništva za stranke je utorkom i četvrtkom od 17 do 19 sati, telefon i telefaks (01) 46-55-066 i 46-55-446.

Uputa autorima u skladu je s tekstom – *International Committee of Medical Journal Editors.* Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N Engl J Med 1997;336:309–15.

1. TEKST ČLANKA

Čitav rad, uključujući sve priloge, treba poslati u triplikatu (uz original, drugi primjerci slika i tablica mogu biti fotokopije). Rad mora biti tipkan dvostrukim proredom, na jednoj strani lista, tako da na jednoj stranici bude najviše 30 redaka, pri računalnom ispisu veličinom slova 11 točaka ili s razmjerno manjim brojem redaka po stranici, ako su veća slova; s obje strane teksta valja ostaviti bijeli rub širok najmanje 2,5 cm. Pregledi, stručni i znanstveni radovi smiju imati do 15 stranica teksta, a prikazi bolesnika, lijekova i metoda, preliminarna priopćenja te osvrti do 8 stranica. Svaki dio članka treba započeti na novoj stranici. Sve stranice trebaju biti numerirane, počevši s naslovnom. Broj stranice treba otipkati u donjem desnom kutu. Sve osobe navedene kao autori rada moraju ispunjavati sljedeće uvjete: a) da su značajno pridonijele planiranju i izradi rada ili analizi i interpretaciji rezultata, i b) da su sudjelovale u pisanju i ispravljanju rada te da se slažu s krajnjom inačicom teksta. Osobe koje su samo sudjelovale u prikupljanju podataka ili su nadređene istraživačima, ali nisu aktivno sudjelovale u izradi rada ne mogu biti autori. Urednik ima pravo tražiti od autora da objasne doprinos svakog od njih. Redoslijed autora određuju dogovorno autori. Radovi moraju imati ovaj sadržaj:

1.1. Naslovnu stranicu s naslovom na hrvatskom i engleskom jeziku te imenima, prezimenima autora. Ispod toga treba navesti ustanove u kojima autori rade i naziv ustanova u kojima je rad napravljen te ponoviti ime i prezime svakog autora s akademskim stupnjem uz naziv ustanove u kojoj radi (kao što je objavljeno u LV). Zatim slijedi adresa autora kojem se Uredнički odbor može obraćati i adresa autora od kojeg će se moći tražiti separati, a koja se kasnije objavljuje u članku. Potom treba navesti poduzeća, organizacije i ustanove koji su na bilo koji način pomogli (novčano, lijekovima, kemikalijama ili opremom) izradu rada. Na dnu stranice trebaju autori predložiti skraćeni naslov članka do 40 slova koji će se kao tekući naslov tiskati na stranicama na kojima će rad biti objavljen.

1.2. Sažetak se prilaže na posebnom papiru, a ne smije biti duži od 150 riječi. Mora sadržavati sve bitne činjenice iznesene u radu: svrhu rada, metodu, bitne rezultate s brojčanim podacima, osnovne zaključke.

1.3. Sažetak na engleskom jeziku piše se također na posebnom papiru. On sadrži i naslov članka na engleskom jeziku. Neprevedene ili loše prevedene sažetke uredništvo će dati na popravak ili prijevod lektoru engleskog jezika na autorov trošak. Mogu se, dakle, slati i neprevedeni sažeci.

1.4. Ključne riječi. Na listu papira koji sadrži hrvatski odnosno engleski sažetak ispod teksta valja napisati 3–10 ključnih riječi koje su bitne za brzu identifikaciju i klasifikaciju rada. U pravilu treba kao ključne riječi rabiti glavne natuknice (MeSH) iz Index Medicusa.

1.5. Uvod je kratak i jasan prikaz biti problema i svrhe istraživanja. Kratko se spominju radovi koji su u izravnoj vezi s problemom što ga prikazuje članak.

1.6. Metode primijenjene u radu prikazuju se kratko, ali dovoljno da se čitatelju omogući ponavljanje opisanog istraživanja. Metode poznate iz literature opisuju se okvirno, a navodi se izvorni literaturni podatak. Lijekovi se navode generičkim imenom. Uređaje kojima se radilo treba navesti, navodeći u zagradi naziv i adresu proizvođača. Korištene statističke metode treba objasniti dovoljno detaljno da bi čitatelj mogao iz originalnih rezultata izračunati navedene vjerojatnosti.

Za pokuse na ljudima treba navesti jesu li provedeni u skladu s etičkim načelima i Deklaracijom iz Helsinkija iz 1975. godine i njezinim izmjenama iz 1983. godine. Također treba navesti je li i koji etički odbor dao pristanak za provođenje pokusa. U radu se ne smiju navoditi imena, inicijali ili matični brojevi bolesnika. Potrebno je navesti kriterije izbora odnosno isključivanja bolesnika iz pokusne skupine, kao i detalje randomizacije. Treba navesti kako je postignuta jednostruka odnosno dvostruka sljepoća pokusa, komplikacije liječenja i broj bolesnika izgubljenih iz praćenja.

U preglednim člancima treba objasniti kako su podaci pronalaženi, birani i sintetizirani. To treba ukratko navesti i u sažetku.

1.7. Rezultate treba jasno i precizno prikazati. Značajnost rezultata potrebno je statistički obraditi. Treba se služiti SI jedinicama.

1.8. Rasprava i zaključci. Svrha rasprave jest tumačenje rezultata i njihova usporedba s postojećim značajnijim spoznajama na tom području iz čega mogu proizaći jasni zaključci.

2. TABLICE I SLIKE

Rad treba popratiti razumnim brojem slika i tablica; treba priložiti samo reprezentativne ilustracije koje dokumentiraju rad.

Naslovi tablica, opisi slika te tekstualni dio tablica i slika moraju biti dvojezični, na hrvatskom i engleskom jeziku.

2.1. Tablice. Svaka se tablica piše na posebnom listu papira, mora imati svoj redni broj koji je povezuje s tekstom, i naslov. U tablicama valja izbjegavati okomite naslove stupaca. Umjesto njih mogu se upotrijebiti rimske brojke ili velika slova kojima se označava svaki pojedini stupac, a objašnjavaju se legendama na dnu tablice. U tablicama se ne smiju upotrebljavati kratice osim uobičajenih mjernih jedinica. Unutar tablica ne treba rabiti okomite i vodoravne crte.

2.2. Slike. Svaka slika također ima svoj redni broj prema redoslijedu kojim se pojavljuje u tekstu. Opisi slika – legende – tipkaju se na posebnom listu papira, također prema svom rednom broju.

Prilažu se crno-bijele slike na sjajnom papiru. Na poleđini slike treba nalijepiti naljepnicu s brojem slike, imenom prvog autora i oznakom vrha slike. Preporučuje se bitna mjesta na slikama označiti strelicama. Na mikroskopskim fotografijama mora postojati mjerilo. Bolesnici sa slika ne smiju biti prepoznatljivi ili je uz slike potrebno dostaviti pismeni pristanak bolesnika, odnosno roditelja ili skrbnika za malodobnike, za njihovo objavljivanje. Nije dovoljno prekriti oči bolesnika crnom trakom.
Crteži se mogu izraditi tušem na bijelom ili paus papiru ili otisnuti na računalnom štampaču. U prvom slučaju treba priložiti originale. Ako se crteži izrađuju na računalu, moraju biti otisnuti na laserskom ili tintanom pisaču (Ink-Jet) grafičkim tehnikama visoke rezolucije. Slova i znakovi moraju biti jasni, jednake jačine, proporcija koje će smanjivanjem u tisku dopuštati da svaki podatak ostane dovoljno jasan.
Reprodukcije slika i tablica iz drugih izvora potrebno je popratiti pismenom dozvolom njihova izdavača i autora.

3. POPIS LITERATURE

Literatura se navodi rednim brojem, prema redoslijedu citiranja u tekstu. (Prva referenca nosi broj 1.) Ako rad ima šest ili manje autora, treba ih navesti sve, a ako ih je sedam ili više, treba navesti prva tri i dodati: i sur.

Literatura se citira ovako:

Članak u časopisu

Golubić D, Rapić D, Breitenfeld V. Neka klinička, dijagnostička i terapijska zapažanja o humanoj trihinelozi. Liječ Vjesn 1985;107:11–4.

Zajednički autor

The Royal Marsden Hospital Bone-Marrow Transplantation Team. Failure of syngeneic bone-marrow graft without preconditioning in post-hepatitis marrow aplasia. Lancet 1977;2:242–4.

Bez autora

Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial). Br Med J 1981;283:628.

Suplement časopisa

Lundstrom I, Nylander C. An electrostatic approach to membrane bound receptors. Period Biol 1983;85Suppl 2:53–60.

Časopis označen brojem

Seaman WB. The case of the pancreatic pseudocyst. Hosp Pract 1981 Sep;16:24–5.

Knjige i monografije
Autor(i) pojedinci

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5. izd. New York: Harper and Row; 1974, str. 406.

Urednik

Dausset J, Colombani J, ur. Histocompatibility testing 1972. Copenhagen: Munksgaard; 1973, str. 12–8.

Poglavlje u knjizi

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA jr, Sodeman WA, ur. Pathogenic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974, str. 457–72.

Zbornik radova

DuPont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency with an unrelated MLC compatible donor. U. White HJ, Smith R, ur. Proceedings of the third annual meeting of the International Society for Experimental Haematology. Houston: International Society for Experimental Haematology; 1974, str. 44–6.

Monografija u seriji

Hunninghake GW, Gadek JE, Szapiel SV, i sur. The human alveolar macrophage. U: Harris CC ur. Cultured human cells and tissues in biomedical research. New York: Academic Press; 1980, str. 54–6. (Stoner GD, ur. Methods and respectives in cell biology; vol 1).

Publikacije agencija, društava, itd.

Ranofsky AL. Surgical operations in short-stay hospitals: United States – 1975. Hyattsville, Maryland: National Centre for Health Statistics; 1978. DHEW publication no. (PHS) 78–1785. (Vital and health statistics; series 13; no 34).

Disertacija ili magisterij

Cairns RB. Infrared spectroscopic studies of solid oxygen (disertacija). Berkeley, California: University of California; 1965, str. 156.

Drugi članci
Novinski članak

Martinović S. Dnevno boluje sto tisuća zaposlenih. Vjesnik 1985 Feb 19; 5 (col. 1).

Članci iz magazina (periodičnih časopisa)

Wallis C. Chlamydia: the silent epidemic. Time 1985 Feb 4; 33.

Časopise treba prikazivati kraticom koju upotrebljava Index Medicus.

4. POPRATNO PISMO

Popratno pismo trebaju potpisati svi autori. U njemu treba navesti (a) je li, gdje i koji dio članka već objavljen ili javno prikazan; (b) financijske i druge interese autora koji bi mogli dovesti do sukoba interesa; (c) izjavu da su svi autori članak pročitali i s njim se složili, da svi ispunjavaju uvjete da budu autori i da svaki od njih vjeruje da je članak rezultat poštenog rada; te (d) navesti ime, adresu i telefonski broj autora koji će preuzeti na sebe da s ostalim autorima dogovori potrebne izmjene i ispravi probne otiske. U pismu treba navesti i mišljenje autora o kojoj se vrsti članka radi.
Prispjele radove Uredнички odbor šalje dvojici recenzenata anonimno. Ako recenzent predlaže izmjene ili dopune, kopija recenzije, bez imena recenzenta, dostavlja se autoru radi njegove konačne odluke i ispravka teksta.
Uredništvo ne mora radove objavljivati onim redom kojim pristižu. Izneseni stavovi predstavljaju mišljenje autora.
Rukopisi se ne vraćaju, a svi tiskani prilozi vlasništvo su Hrvatskoga liječničkog zbora.
Sadržaj Liječničkog vjesnika može se reproducirati uz navod »preuzeto iz Liječničkog vjesnika«.

POSTUPNIK ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE OBOLJELIH OD NEUROENDOKRINIH TUMORA GUŠTERAČE

CONSENSUS GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS

NADAN RUSTEMOVIĆ, MAJA CIGROVSKI BERKOVIĆ, VANJA ZJAČIĆ-ROTKVIĆ, RAJKO OSTOJIĆ, DAVOR HRABAR, JADRANKA SERTIĆ, JASMINKA JAKIĆ-RAZUMOVIĆ, BOŽO KRUŠLIN, RANKA ŠTERN-PADOVAN, STANKO TEŽAK, KSENIJA KOVAČIĆ, DAMIR VRBANEC, BORISLAV BELEV, MATE ŠKEGRO*

Deskriptori: Neuroendokrini tumori – dijagnoza, patologija, liječenje; Tumori gušterače – dijagnoza, patologija, liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Neuroendokrini tumori gušterače sve se češće dijagnosticiraju. S ciljem da se osiguraju jedinstvene preporuke za liječenje te predlože racionalni i efikasni dijagnostički postupnici organiziran je sastanak na kojem su sudjelovali specijalisti različitih supspecijalnosti. Želja nam je bila predložiti standardizirani pristup, koji bi u konačnici pomogao i u stratifikaciji oboljelih od neuroendokrinih tumora gušterače. Rezultati sastanaka prikazani su u tekstu koji slijedi.

Descriptors: Neuroendocrine tumors – diagnosis, pathology, therapy; Pancreatic neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Pancreatic neuroendocrine tumors (PETs) are increasingly recognized. In order to assure an optimal treatment of patients and to propose an efficient diagnostic algorithm we were prompted to organize meetings, with participating experts, specialists in different fields of expertise. The idea for the meetings was to try to give a standardized approach, which would in future help in stratification of PET patients. Results of meetings are given in a form of Consensus guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with pancreatic neuroendocrine tumors.

Liječ Vjesn 2010;132:127–133

Neuroendokrini tumori gušterače čine 2–10% svih tumora gušterače. S obzirom na razvoj dijagnostičkih metoda incidencija im je u stalnom porastu, uza sve češće otkrivanje malih, klinički nijemih tumora, tzv. incidentaloma. Prema kliničkim podacima, neuroendokrini tumori gušterače javljaju se s učestalošću 3,4–4/milijun ljudi na godinu, dok je učestalost na autopsijama znatno veća (1,6–10% na godinu).[1] Prema hormonskoj aktivnosti neuroendokrini tumori gušterače mogu biti funkcionalni, udruženi s prepoznatljivim kliničkim sindromom zbog hipersekrecije hormona poput inzulina (inzulinomi), gastrina (gastrinomi), VIP-a (vipomi), glukagona (glukagonomi), odnosno, znatno češće neuroendokrini tumori gušterače su bez prepoznatljiva hormonskog produkta te stoga i klinički nijemi.[2] Udio ovih posljednjih prema podacima većih monocentričnih i multicentričnih studija kreće se između 68–80%.[3,4] Tumori se najčešće javljaju u 5., odnosno 6. desetljeću, no ako su dio sindroma multiple endokrine neoplazije tipa 1 (udruženi s adenomima hipofize, paratiroidnih žlijezda ili pak neuroendokrinim tumorima probavnog sustava), nasljeđuju se autosomno dominantno te se mogu prezentirati i u mlađoj životnoj dobi.

Ciljevi rada

S obzirom na sve češće otkrivanje neuroendokrinih tumora gušterače te njihove biološke osobitosti koje uvjetuju i specifičan dijagnostički i terapijski algoritam, autori su uz potporu stručnih društava (Hrvatsko endokrinološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatsko gastroenterološko društvo, Hrvatsko društvo za patologiju i sudsku medicinu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatsko društvo za internističku onkologiju Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatsko društvo radiologa Hrvatskoga liječničkog zbora, Hr-

* **Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Nadan Rustemović, dr.med.; prof. dr. sc. Rajko Ostojić, dr. med.), **Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Sestre milosrdnice** (dr. sc. Maja Cigrovski Berković, dr. med.; prof. dr. sc. Vanja Zjačić-Rotković, dr. med.), **Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Sestre milosrdnice** (prim. Davor Hrabar, dr. med.), **Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Jadranka Sertić, dipl. ing. med. biokem.), **Zavod za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Jasminka Jakić-Razumović, dr. med.), **Zavod za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Sestre milosrdnice** (prof. dr. sc. Božo Krušlin, dr. med.), **Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Ranka Štern-Padovan, dr. med.), **Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, KBC Zagreb** (prim. dr. sc. Stanko Težak, dr. med.), **Klinika za nuklearnu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Sestre milosrdnice** (prof. dr. sc. Ksenija Kovačić, dr. med.), **Zavod za internističku onkologiju Klinike za onkologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Damir Vrbanec, dr. med.; mr. sc. Borislav Belev, dr. med.), **Zavod za hepatobilijarnu kirurgiju i transplantaciju abdominalnih organa, Klinika za kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Mate Škegro, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. N. Rustemović, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb, e-mail: nadan.rustemovic@zg.t-com.hr

Primljeno 27. travnja 2010., prihvaćeno 28. travnja 2010.

vatsko društvo za digestivnu kirurgiju Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatsko društvo za nuklearnu medicinu Hrvatskoga liječničkog zbora) organizirali raspravu o smjernicama koje u ovom tekstu predstavljamo, a imaju za cilj olakšati pristup novodijagnosticiranim bolesnicima, odnosno pomoći u terapijskom pristupu i praćenju oboljelih od neuroendokrinih tumora gušterače. Također, namjera nam je bila pružiti informaciju o dostupnosti specifičnih metoda, koje su zlatni standard u dijagnostici, ali i praćenju oboljelih.

Način rada

Radna skupina sastavljena od predstavnika endokrinologa, gastroenterologa, patologa, radiologa, specijalista nuklearne medicine, kirurga, onkologa te predstavnika zavoda za laboratorijsku dijagnostiku održala je nekoliko sastanaka na kojima se raspravljalo o problemu pristupa bolesniku s neuroendokrinim tumorom gušterače, prije svega o neujednačenom i često nepotpunom dijagnostičkom postupku. Odlučeno je da se u skladu s postojećim smjernicama Europskog društva za neuroendokrine tumore izradi jasniji postupnik za sve one koji sudjeluju u dijagnostici i liječenju oboljelih.

Laboratorijska dijagnostika

Osnovni biljeg stanica neuroendokrinih tumora gušterače, bez obzira na sekretornu aktivnost, jest kromogranin A (CgA). To je kiseli protein koji potječe iz intracelularnih granula velike gustoće i izlučuje se kosekrecijom uz ostale biogene amine i hormone. Koncentracija CgA u serumu oboljelih od neuroendokrinih tumora gušterače često ovisi o tipu tumora (najveće su vrijednosti u oboljelih od gastrinoma te pojedinih nefunkcionalnih tumora), a dodatno su i odraz stupnja diferenciranosti stanica. Visoke vrijednosti CgA gotovo uvijek su posljedica tumorske sekrecije, dok određeni stupanj prekrivanja postoji u bolesnika na dugotrajnoj terapiji inhibitorima protonske pumpe (IPP), odnosno u pacijenata s hipergastrinemijom. Također, lažno povišene vrijednosti CgA moguće su u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, trudnica, u bolesnika na terapiji glukokortikoidima ili u onih s loše reguliranom arterijskom hipertenzijom. Kromogranin A je senzitivniji u dijagnostici neuroendokrinih tumora gušterače od neuron-specifične enolaze (NSE), a preporučljivo ga je odrediti iz uzorka krvi uzetog natašte.[5]

Uz CgA, u oboljelih od neuroendokrinih tumora gušterače preporučamo i određivanje ostalih hormona, ovisno o kliničkoj slici. Primjerice, u pacijenata s hipoglikemijama potrebno je odrediti inzulin i c-peptid (inzulinom), u pacijenata koji se prezentiraju krvarenjem iz probavnog sustava, uz CgA važno je odrediti i gastrin (gastrinom). Oboljelima s kliničkom slikom karcinoidnog sindroma (rijetko uz neuroendokrine tumore gušterače) preporučamo i određivanje metabolita serotonina u 24-satnom urinu, 5-hidroksiindol-octene kiseline (5-HIAA).[6] Općenito, osjetljivost i specifičnost 5-HIAA (u pacijenata s karcinoidnim sindromom) kreće se između 70 i 90%, a niža je u oboljelih od malih neuroendokrinih tumora koji secerniraju serotonin bez karcinoidnog sindroma. Vrlo rijetko, vrijednosti 5-HIAA mogu biti i uredne čak i u prisustnosti karcinoidnog sindroma, što je karakteristično za bolesnike bez dijareja. Također, lažno niske vrijednosti 5-HIAA mogu se naći u bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom, posebno onih na hemodijalizi. Lažno povišene vrijednosti karakteristične su za oboljele s malapsorpcijom. Povišene vrijednosti serotonina u serumu, a rjeđe njegovih metabolita u urinu moguće su i u oboljelih od iritabilnog kolona. S obzirom na povišene koncentracije triptofana u određenim prehrambenim namirnicama (orašasto voće, banana, rajčica, ananas, patlidžan), pacijente je potrebno savjetovati o izostavljanju navedene hrane iz jelovnika barem 3 dana prije skupljanja uzorka. Također potrebno je voditi računa da i određeni lijekovi (citostatici poput 5-FU ili cisplatine podižu vrijednosti 5-HIAA, a MAO-inhibitori, levodopa, oktreotid, heparin snizuju) mogu utjecati na koncentraciju 5-HIAA.[7]

Upute za prikupljanje mokraće za 5-HIAA

Ujutro isprazniti mjehur i doći u laboratorij od 7 do 9 sati. U laboratoriju mokriti drugu jutarnju mokraću u spremnik za skupljanje 24-satne mokraće. Nakon toga laboratorijski tehničar u spremnik treba dodati otopinu za čuvanje (10 ml 25%-tne HCl) i lagano promiješati. Dati spremnik bolesniku da nastavi skupljati mokraću, uključujući i prvi jutarnji uzorak sljedećeg dana. Tijekom skupljanja mokraću držati na hladnome mjestu i izvan dohvata djece. Cjelokupnu količinu 24-satne mokraće donijeti u laboratorij. Izbjegavati određene vrste hrane (orahe, banane, rajčice, ananas) 3 dana prije prikupljanja mokraće, te navesti lijekove koje pacijent dodatno uzima radi interpretacije nalaza.

Kromogranin A (CgA)

CgA je osnovni biljeg neuroendokrinih tumora gušterače.

Povišene vrijednosti mogu se naći u zdravih pojedinaca, i u oboljelih od neneuroendokrinih tumora gušterače, ali su općenito niže nego u pacijenata s NET gušterače.

Lažno pozitivni nalazi mogući su u pacijenata s hipergastrinemijom, posebno u pacijenata na IPP, ili s kroničnim atrofičnim gastritisom, oprezna interpretacija također je potrebna u pacijenata s autoimunosnim bolestima ili onih senzitiziranih na monoklonska antitijela. Ako je moguće, savjetuje se izostaviti IPP (barem tijekom tri dužine poluživota) prije određivanja CgA.

Napomena: određivanje kromogranina A moguće je u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Zagreb metodom ELISA, Zavodu za nuklearnu medicinu KB Sestre milosrdnice, te u KBC-u Osijek, KBC-u Split, KBC-u Rijeka.

Određivanje 5-HIAA moguće je u KBC-u Zagreb, KBC-u Rijeka, KBC-u Osijek, KBC-u Split, KB-u Dubrava, KB-u Merkur te u Endokrinološkom laboratoriju KB-a Sestre milosrdnice, gdje se mogu odrediti i inzulin, gastrin i ostali hormoni endokrinih žlijezda u slučaju sumnje na MEN-sindrom ili funkcionalno aktivne PET.

Posebni testovi izvode se u slučaju sumnje na postojanje inzulinoma (72-satni test gladovanja) te u slučaju sumnje na gastrinom, ako su vrijednosti serumskoga gastrina natašte <1000 pg/ml (između 200–1000 pg/ml), potrebno je učiniti sekretinski test, te ako je on negativan, a postoji opravdana sumnja na postojanje gastrinoma, stimulacijski test kalcijem. Važno je naglasiti da se navedeni testovi ne izvode rutinski, a ako su potrebni, onda se izvode u kontroliranim, bolničkim uvjetima. Sekretinski test izvodi se nakon izostavljanja IPP-a tijekom barem 14 dana, odnosno H2-antagonista 48 h prije testa. Test se izvodi nakon 12–14 sati gladovanja. Daju se 2 j/kg TT sekretina, a uzorci krvi određuju se prije aplikacije te zatim 2, 5, 10, 15 i 30 minuta nakon

aplikacije. Uzorke je potrebno u ledu dostaviti u laboratorij. Nalaz je pozitivan ako se tijekom bilo kojeg mjerenja zabilježi porast gastrina >200 pg/ml (odnosno prema nekim autorima >120 pg/ml).[8]

U praćenju oboljelih od neuroendokrinih tumora gušterače savjetujemo određivanje CgA u 6-mjesečnim intervalima. Potrebno je imati na umu da nefunkcionalni tumori gušterače mogu postati sekretorno aktivni, odnosno da se tijekom trajanja bolesti može i promijeniti sekrecija vodećeg hormona. Također valja voditi računa da neuroendokrini tumori gušterače mogu biti i dio sindroma multiplih tumora endokrinih žlijezda pa je, ovisno o kliničkoj slici, potrebno i određivanje kalcemije, PTH, ili hormona hipofize, odnosno ciljnih žlijezda.

Slikovna dijagnostika

Neuroendokrini tumori gušterače čine heterogenu grupu tumora. O kliničkom statusu i veličini tumora ovise i dijagnostičke metode koje se primjenjuju u lokalizaciji primarnog tumora, odnosno u procjeni njegove proširenosti. Slikovne metode rabe se i u praćenju bolesnika.

Ultrazvučna dijagnostika

U dijagnostici neuroendokrinih tumora gušterače kao najosjetljivija metoda izdvaja se endoskopski ultrazvuk (EUZ). Senzitivnost metode kreće se između 90 i 93%, a specifičnost joj je 95%. Ultrazvuk se može primijeniti i intraoperativno, kada osjetljivost doseže i 96%. Vrijedna je metoda u dijagnostici i evaluaciji patoloških procesa koji zahvaćaju probavnu cijev i okolne organe, što ju promovira u odlučujuću pretragu u procjeni proširenosti gastrointestinalnih tumora. Elastografija vođena endoskopskim ultrazvukom nova je metoda u ispitivanju mehaničkih svojstava ispitivanih tkiva. EUZ elastografija omogućava kvalitativnu analizu tumora gušterače na osnovi ranije utvrđenih »elasto-scorea«. Pored toga ima bitnu ulogu u probiru suspektnog tkiva za tankoiglenu biopsiju. Kvantitativna analiza je pouzdanija, najčešće se rabe »strain ratio« i histogrami.[9,10]

U neuroendokrinim tumorima gušterače važnu ulogu ima i intraduktalni ultrazvuk, radi otkrivanja tumora <5 mm s mogućnošću »brush« citologije i doplerske analize te svakako intraoperacijski ultrazvuk. Općenito tankoiglena biopsija pod kontrolom EUZ-a povećava pouzdanost metode kod tumora gušterače, no kod neuroendokrinih tumora gušterače je visok broj lažno negativnih nalaza. Zauzet je generalni stav: kada se otkrije fokalna lezija koja je po kliničkim znakovima i elastografski temeljito sumnjiva na PET, ide se na kirurški zahvat, jer negativna biopsija ne isključuje postojanje tumora, a postoji realna opasnost od rasapa tumora prilikom biopsije.

U dijagnostici je moguće koristiti i kontrastnopoboljšan ultrazvuk (CEUZ), koji pospješuje osjetljivost otkrivanja jetrenih sekundarizama, veličine i nekoliko (2–3) mm u promjeru.

Neuroendokrini tumori gušterače na ultrazvuku se tipično prikazuju kao hipoehogene, hipervaskularizirane lezije. Važnost ultrazvučnih metoda je u lokalizaciji primarnog tumora te proširenosti bolesti u limfne čvorove odnosno jetru, uz mogućnost biopsije tumorskih promjena. Manju važnost ultrazvučne metode imaju u praćenju terapijskog uspjeha, primarno s obzirom na nedostatak preciznosti određivanja dimenzija tumora u odnosu na točnu anatomsku lokalizaciju.[11]

Napomena: EUZ s punkcijom može se učiniti u Zavodu za gastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb, Zavodu za gastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KB-a Sestre milosrdnice, KB-u Dubrava, KBC-u Rijeka.

Elastografija s EUZ-om može se učiniti u Zavodu za gastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb

Radiološka dijagnostika

U radiološkoj dijagnostici neuroendokrinih tumora gušterače rabe se transabdominalni UZ, višeslojna kompjutorizirana tomografija (MSCT) i pregledi magnetskom rezonancijom (MR). Preporuka je da se MR i MSCT pregledi izvode u dijagnostičkom algoritmu nakon postavljanja kliničke sumnje na postojanje neuroendokrinog tumora gušterače, odnosno nakon učinjenih ultrazvučnih dijagnostičkih pregleda i nakon učinjene scintigrafije. Naime, nativnim CT-om ovi tumori ne razlikuju se od ostalih tumora gušterače prema slikovnim karakteristikama ili lokalizaciji, a niti negativan nalaz ne isključuje njihovo postojanje. Radi se o heterogenoj skupini tumora, s različitim karakteristikama pri CT i MR snimanjima, ali sa zajedničkom osobitosti: hipervaskulariziranosti. Zbog navedenoga potrebno je primijeniti CT snimanje i nakon intravenske primjene kontrasta, odnosno potrebna je analiza tumora tijekom CT angiografije, u arterijskoj i venskoj fazi (nativno i bifazično snimanje). Kod sumnje na neuroendokrini tumor gušterače poželjno je snimanje gušterače tankim slojevima od 1 do 2 mm. Samo takvim CT snimanjem moguće je otkriti i karakterizirati tumor, precizno odrediti anatomsku lokalizaciju i odnos tumora prema gornjoj mezenteričnoj i lijenalnoj arteriji i veni te pankreatičnim i žučnim vodovima. Ne manje važno je utvrditi povećanje limfnih čvorova, najčešće u okolini gušterače, i postojanje sekundarnih žarišta u jetri. Tijekom kontrastnog CT snimanja, osobito u portalnoj venskoj fazi, metastaze se najčešće prikazuju kao hipervaskularne, hiperdenzne žarišne lezije. Sličnog hiperdenznog izgleda su i karakteristike metastaza neuroendokrinih tumora gušterače u limfne čvorove.[12]

CT je metoda koja se također rabi u praćenju uspjeha liječenja oboljelih od neuroendokrinih tumora gušterače, a važno je napomenuti da tijekom liječenja može doći do promjena CT karakteristika sekundarnih lezija pod utjecajem terapije te se stoga u praćenju također preporuča, uz nativni CT, obaviti i bifazično CT snimanje za analizu parenhima gušterače i jetre.

Osobitosti funkcionalnih neuroendokrinih tumora gušterače su da se nerijetko radi o multiplim, malim tumorima (posebno ako se javljaju u sklopu MEN 1-sindroma), koji se, kao i sekundarizmi u jetri i limfnim čvorovima, najbolje prikazuju tijekom portalne faze snimanja, kao lezije ravnomjerno prožete kontrastom, obično hiperdenzne u odnosu na okolni parenhim gušterače. Za razliku od funkcionalnih, nefunkcionalni neuroendokrini tumori gušterače često su veći, a na njih treba pomisliti već nakon nativnog CT-a ako postoje mikrokalcifikati. S obzirom na dimenzije, kod velikih tumora nalaze se i područja nekroze kao i cistični dijelovi tumora, zbog čega se pri CT angiografiji neravnomjerno prožimaju kontrastom. Diferencijalnodijagnostički važno ih je razlikovati od intraduktalnih karcinoma gušterače. S obzirom na to da su ovi tumori sporijeg rasta od intraduktalnog karcinoma, izazivaju opstrukciju pankreatičnog voda s dilatacijom i atrofiju okolnog tkiva gušterače.[13]

U preoperacijskoj pripremi bolesnika precizni anatomski podaci o proširenosti tumora od posebnog su značenja. CT je važan i za prikaz odnosa tumora gušterače prema okolnom tkivu, pankreatičnom vodu i žučovodu te vaskularnim strukturama, a pridonosi i »stagingu« procjenom zahvaćenosti limfnih čvorova odnosno jetre. S obzirom na to da neuroendokrini tumori gušterače mogu metastazirati i u kosti, najčešće su metastaze osteoblastične, a CT se može rabiti i u procjeni njihove lokalizacije, ali se preporuča u praćenju bolesnika učiniti MR kralježnice s obzirom na to da se oko 30% sekundarnih lezija nalazi u kralješcima. U uporabi CT-a u praćenju uspjeha liječenja oboljelih od neuroendokrinih tumora od značenja je primjenjivati kriterije RECIST.[14]

MR pregledi imaju također važno mjesto u dijagnostici neuroendokrinih tumora gušterače. Potrebno je rabiti uređaje jačine magnetskog polja 1.5 T ili više, uz mogućnost primjene MRCP-a (MR kolangiopankreatografija), radi procjene odnosa tumora i pankreatičnih te žučnih vodova. MR metoda pregleda komplementarna je drugim slikovnim metodama i prije svega bi je trebalo rabiti kao »problem-solving« metodu, kada su rezultati dobiveni CT-om ili ultrazvučno dvoznačni, odnosno kada se ne uspiju prikazati mali primarni neuroendokrini tumori, odnosno male metastaze. Snimanje je nužno u T1 i T2-sekvencama, a nužna su i snimanja u T1 sa saturacijom masti i postkontrastnim T1--sekvencama, kao i odgođene serije nakon intravenske primjene kontrasta. Karakteristične su hipointenzivne lezije s prstenastim odgođenim prožimanjem kontrasta primijenjenog intravenski. Neuroendokrini se tumori u T1-mjerenoj slici prikazuju kao lezije niskog, a u T2-mjerenoj slici kao lezije visokog intenziteta signala. MR uz uporabu kontrasta posebno je važan u razlikovanju metastaza neuroendokrinih tumora od hemangioma (obje su lezije pojačanog intenziteta signala u T2-mjerenoj slici), gdje se metastaze u arterijskoj fazi prikazuju kao heterogene lezije. MR-om je također moguće procijeniti postojanje koštanih i moždanih metastaza. U uporabi MR-a za praćenje uspjeha liječenja oboljelih od neuroendokrinih tumora gušterače rabe se standardizirani kriteriji za praćenje oboljelih od kolorektalnog karcinoma.[15]

Nuklearnomedicinska dijagnostika

U dijagnostici neuroendokrinih tumora gušterače rabi se scintigrafija oktreotida obilježenog indijem ili tehnecijem (^{111}In-pentetreotid, tzv. oktreoskan). Metoda se bazira na osobitosti stanica neuroendokrinih tumora da na svojoj membrani eksprimiraju receptore za somatostatin, hormon široko rasprostranjen u tijelu (probavni sustav, endokrine žlijezde, središnji i periferni živčani sustav, imunosni sustav). Posebni afinitet za oktreotid imaju suptipovi receptora 2 i 5 te u manjoj mjeri 3. Važno je napomenuti, da se receptori za somatostatin nalaze i na drugim stanicama i tkivima, pa je tako netumorsko nakupljanje radiofarmaka moguće i u sarkoidozi, granulomatozama ili pak sinoviji zglobova zahvaćenih aktivnim reumatoidnim artritisom. Također, mogući su i lažno negativni nalazi oktreoskana, posebno u pacijenata na terapiji depo-preparatima somatostatina.[16]

Indikacije za oktreoskan su dokaz i lokalizacija neuroendokrinog tumora gušterače (poseban afinitet za oktreotid imaju nefunkcionalni tumori gušterače, dok je afinitet manji u inzulinomima), zatim »staging« i praćenje uspjeha liječenja, a u novije vrijeme oktreoskan je i metoda probira pacijenata koji su kandidati za radionuklidnu terapiju (u Hrvatskoj nije odobrena). U svrhu peptidne radionuklidne terapije rabe se analozi somatostatina obilježeni itrijem-90 i lutecijem-177 (dotanoc i dotatoc).

Pacijente koji su na terapiji kratkodjelujućim preparatom somatostatina potrebno je upozoriti da terapiju prekinu 24 sata prije snimanja, a mogu ju nastaviti dan nakon aplikacije radiofarmaka. Bolesnici koji su na depo-pripravcima somatostatina, bez terapije bi trebali biti 5–6 tjedana (odnosno oktreoskan je u tih bolesnika potrebno planirati prije aplikacije nove doze – terapija se aplicira 1× na mjesec). Ako je riječ o simptomatskim bolesnicima, nakon ukidanja depo--preparata moguće je prijeći na supkutane pripravke kratkodjelujućeg somatostatina, a zatim je postupak isti kao u bolesnika koji su na navedenoj terapiji i inicijalno.[17] U pacijenta sa sumnjom na neuroendokrini tumor gušterače poželjna je aplikacija laksativa dan prije snimanja (naravno, oprez je potreban u simptomatskih bolesnika s dijarejom). Obično se u dijagnostičke svrhe aplicira 10 μg pentetreotida (navedena doza obično nema farmakološki učinak). Radiofarmak se gotovo u cijelosti eliminira bubrezima, dok se hepatobilijarnim traktom izluči tek 2% injicirane doze. Snimanje se obavlja nakon 4, 24 te 48 sati, preporučljivo jednofotonskom emisijskom tomografijom (SPECT) i po mogućnosti uz neuniformnu korekciju atenuacije. U poslijeoperativnom praćenju bolesnika oktreoskan ne preporučamo učiniti barem 3 mjeseca nakon kirurškog zahvata.

Senzitivnost oktreoskana

Visoka (stupanj detekcije>75%)
Tumorska: gastrinomi, nefunkcionalni neuroendokrini tumori gušterače, funkcionalni neuroendokrini tumori gušterače (osim inzulinoma), adenomi hipofize, karcinoid, paragangliomi, ganglioneuromi, rak pluća malih stanica, meningeomi
Netumorska: granulomi u aktivnoj sarkoidozi, Gravesova (Basedowljeva) bolest

Umjerena (stupanj detekcije 40–75%)
Inzulinom, medularni karcinom štitnjače, karcinom dojke, limfom, feokromocitom

Potencijalno lažno pozitivni nalaz (netumorska akumulacija RP)

Radijacijski pneumonitis, skibala, akcesorna slezena, kirurški rez, nodularna struma, ventralna hernija, upala pluća, infekcija gornjega respiratornog trakta, CVI, granulomatoza, fiziološko nakupljanje u žučnom mjehuru, difuzno simetrično nakupljanje u dojkama žena, nakupljanje u nadbubrežnim žlijezdama, kontaminacija urinom, pridruženi drugi primarni tumor

Potencijalno lažno negativni nalaz

Odsutnost receptora suptipa 2 i 5
Tumorska produkcija somatostatina (somatostatinom), terapija somatostatinom
Metastaze neuroendokrinih tumora u jetri mogu imati isti intenzitet nakupljanja radiofarmaka kao i normalno tkivo jetre.

Napomena: oktreoskan je moguće napraviti u Zavodu za nuklearnu medicinu KB-a Sestre milosrdnice, KBC-u Zagreb i KBC-u Rijeka

Patohistološka dijagnostika

Patohistološka dijagnoza neuroendokrinih tumora različitih sijela temeljena je na analizi uzoraka tkiva dobivenih iglom u svrhu dijagnostike ili operativnog materijala (dijagnostika i liječenje). Dijagnoza se postavlja pregledom materijala uzetog s adekvatnih mjesta unutar tumora i u odnosu na okolno resecirano tkivo tako da se određuje status rubova operativnog uzorka radi procjene kompletne ekscizije. Rubovi uzorka s neuroendokrinim tumorom (gušterača) moraju biti obilježeni bojom i prikazani u histološkom preparatu (pozitivni ili negativni). Kod tumora smještenih u probavnoj cijevi u histološkom nalazu mora se osim veličine tumora opisati i smještaj tumora te dubina njegova prodora (sluznica, podsluznica, mišićni sloj ili adventicija). Osim toga analiziraju se i regionalni limfni čvorovi ako su izvađeni. Nakon pregleda tkiva u preparatima bojenim standardnom metodom hemalaun-eozinom nakon postavljanja dijagnoze dodatno se imunohistokemijskim bojenjem u uzorcima moraju odrediti prisutnost CgA (drugi neuroendokrini markeri rade se u dogovoru s kliničarima). Osim toga u tumoru se mora odrediti i proliferacijski indeks s Ki-67-protutijelom (brojiti pozitivne stanice na 100 tumorskih stanica i prikazati kao % pozitivnih stanica). U preparatima se još broje i mitoze i prikazuju kao broj mitoza na 10 vidnih polja velikog povećanja mikroskopa (×400). Tumori se klasificiraju prema WHO na: a) dobro diferencirane neuroendokrine neoplazme (funkcionalne i nefunkcionalne), b) dobro diferencirani neuroendokrini karcinom, c) slabo diferencirani neuroendokrini karcinom i d) lezije slične tumorima (hiperplazija neuroendokrinih stanica), e) miješane egzokrino-endokrine neoplazme (gušterača). Patološki prognostički čimbenici su: veličina tumora, dubina prodora u stijenku šupljeg organa, angioinvazija, broj mitoza, proliferacijski indeks mjeren s Ki-67 i svi se moraju nalaziti u patohistološkom nalazu.[18]

Što se mora naći u histološkom nalazu

- Dijagnoza prema WHO (imunohistokemijski potvrđena neuroendokrinim markerom kromogranin A i ev. sinaptofizin)
- Veličina tumora
- Smještaj (sluznica, podsluznica, mišićni sloj, izvan mišićnog sloja ako se radi o probavnom sustavu)
- Angioinvazija
- Broj mitoza na 10/VVP
- Proliferacijski indeks (Ki-67 izražen u %)
- Status rubova (gušterača)
- Status limfnih čvorova

Napomena: Fakultativno može se imunohistokemijski odrediti prisutnost inzulina, gastrina, glukagona, PP, serotonina, VIP-a itd. u tumorskom tkivu (nije obavezno)

Histološke značajke zloćudnosti

	Broj mitoza	Proliferacijski indeks (Ki-67)
G1	<2	<2
G2	2–5	2–20
G3	>5	>20

Napomena: Sve navedeno može se napraviti u većini patohistoloških laboratorija u Hrvatskoj. U slučaju nemogućnosti imunohistokemijske obrade može se revizija učiniti u Kliničkom zavodu za patologiju KBC-a Zagreb ili u Zavodu za patologiju KB-a Sestre milosrdnice.

Liječenje neuroendokrinih tumora gušterače

Bioterapija neuroendokrinih tumora gušterače uključuje liječenje analozima somatostatina i interferonom α. Interferon (IFN) α registriran je za liječenje neuroendokrinih tumora u većini zemalja EU (nije u Hrvatskoj pa ga nismo u ovim smjernicama detaljnije razmatrali). Preporučena je primjena u dozi od 3 do 5 MU sc. svaki drugi dan za IFN-α_{2A} i IFN-α_{2B}.[19]

Biološka terapija – analozi somatostatina

Glavna indikacija za primjenu analoga somatostatina je liječenje funkcionalnih neuroendokrinih tumora gušterače, koji imaju kliničke simptome vezane za stvaranje i izlučivanje hormona (karcinoidni sindrom, gastrinom, glukagonom i sl.). Analozi somatostatina mogu zakočiti oslobađanje različitih aktivnih spojeva koji su uzrok kliničkog sindroma i time smanjuju simptome bolesti i poboljšavaju kvalitetu života. Primjena u nefunkcionalnih neuroendokrinih tumora nije još u cijelosti prihvaćena, iako nove kliničke studije III. faze govore u prilog antitumorskom učinku oktreotida (PROMID).[20]

Oktreotid je sintetski, dugodjelujući analog somatostatina, inhibitora sekrecije hormona iz neuroendokrinih stanica. Može se primijeniti supkutano u dozi od 50 – 600 mikrograma na dan u 2 do 4 doze (to se preporučuje u početku liječenja tijekom više dana), a potom se apliciraju pripravci duljeg djelovanja (lanreotid koji nije registriran u RH), odnosno oktreotid LAR 10–30 mg svaka 3–4 tjedna im. duboko intraglutealno.

Najčešće nuspojave su kolelitijaza, hipokalcemija i intolerancija glukoze. Preporuča se praćenje učinka svaka tri mjeseca (biokemija, CgA, ev. 5-HIAA ili drugi specifični biomarkeri te UZ abdomena svaka 3 mjeseca, odnosno CT ili MR svakih 6 mjeseci).[21]

Velik broj *inhibitora tirozin kinaze, angiogeneze i mTOR-inhibitora* u posljednje se vrijeme u nizu kliničkih studija pretežno II. faze, ali neki i III. faze pokazao učinkovitim u liječenju uznapredovalih/metastatskih tumora gušterače. Još se ne primjenjuju rutinski u standardnom liječenju, a potrebno je spomenuti sunitinib (multikinazni tirozin kinazni inhibitor koji spada u skupinu tzv. malih molekula i koči PDGFR-beta, VEGF-receptore, Flt-3 i c-kit), mTOR-inhibitore temsirolimus i everolimus, bevacizumab (humanizirano monoklonsko protutijelo koje blokira VEGF) te oralni imunomodulator talidomid.[22,23]

Kemoterapija

Kemoterapija je indicirana u liječenju uznapredovalih/metastatskih neuroendokrinih tumora gušterače, a temelji se na prognostičkim karakteristikama ponajprije stupnju diferenciranosti i proliferacijskom indeksu. Tako se u dobro diferenciranih neuroendokrinih tumora primjena kemoterapije može razmatrati nakon rane progresije tumora (<6 mjeseci), dok je u slabo diferenciranih karcinoma visokog stupnja proliferacije inicijalna kemoterapija terapijska opcija prve linije liječenja. Može se primijeniti monoterapija ili kombinirana kemoterapija. Više kemoterapeutika se danas rabi u liječenju neuroendokrinih tumora. To su ponajprije streptozotocin (nije registriran u RH), doksorubicin (Adriamycin®), spojevi platine (cisplatina i karboplatina), dakarbazin i etopozid. Noviji kemoterapeutici poput temozolamida, oksaliplatine, kapecitabina i taksana pokazali su također određenu učinkovitost u kliničkim studijama, ali ne postoje

još standardni protokoli za njihovu primjenu, te neće biti prikazani u ovim smjernicama.[24]

Kemoterapijski protokoli u bolesnika s neuroendokrinim tumorima gušterače

Uznapredovali slabo diferencirani neuroendokrini tumori/karcinomi:

Etopozid+cisplatina / ponajprije u prvoj liniji

Etopozid 130 mg/m^2 /dan iv. tijekom 3 dana kao jednosatna infuzija / ili kontinuirana infuzija/

Cisplatina 45 mg/m^2 /dan iv. 2. i 3. dan

Ciklus se ponavlja svaka 4 tjedna

Uznapredovali neuroendokrini tumori gušterače s niskom ili umjerenom proliferacijom, nakon primjene bioterapije / somatostatina/

1. *Streptozotocin+5-fluorouracil (5-FU)*

5-FU 400 mg/m^2/dan iv. 1–5. dan

Streptozotocin 500 mg/m^2/dan iv. 1–5. dan

Ciklus se ponavlja svakih 6 tjedana

5-FU može se aplicirati kao infuzija s folnom kiselinom

1. *Doksorubicin+streptozotocin*

Adriamicin 50 mg/m^2 1. i 22. dan

Streptozotocin 500 mg/m^2/dan iv. 1–5. dan

Ciklus se ponavlja svakih 6 tjedana

Doksorubicin se može primijenti i kao monoterapija u navedenoj dozi svaka 3 tjedna.

2. *5-FU+dakarbazin+epirubicin*

5-FU 500 mg/m^2/dan iv. 1–3. dan

Dakarbazin 200 mg/m^2 iv. /30-minutna infuzija/ 1–3. dan

Epirubicin 30 mg/m^2 iv. 1–3. dan

Ciklus se ponavlja svaka 3 tjedna.

Terapijski odgovor u navedenim kemoterapijskim protokolima kreće se od 7 do 66% ovisno o stupnju diferencijacije (niži je u dobro diferenciranih tumora niskoga stupnja proliferacije). Bolesnici se prate u tromjesečnim intervalima tijekom terapije. Praćenje uključuje specifične i nespecifične biokemijske markere (standardne biokemijske pretrage, CgA, drugi specifični markeri) te slikovne radiološke pretrage (UZ svaka tri mjeseca, a CT ili MR svakih 6 mjeseci). Treba napomenuti da se kemoterapija treba provoditi samo u ustanovama koje imaju iskustvo u liječenju neuroendokrinih tumora.

Kirurško liječenje

Definitivna terapija za inzulinom gušterače je kirurška resekcija. Manje tumore koji ne zahvaćaju gušteračni vod moguće je enukleirati, dok je kod većih tumora potrebno učiniti cefaličnu duodenopankreatektomiju po Whippleu. Druge su opcije resekcija glave gušterače po Begeru uz očuvanje duodenuma ako je tumor smješten u glavi gušterače. Centralna resekcija gušterače ili distalna pankreatektomija uz očuvanje slezene moguće su opcije kada se radi o tumorima trupa i repa. Intraoperativni ultrazvuk pomaže u lociranju manjih i multilokularnih tumora gušterače. Danas su, uz uporabu intraoperativnog ultrazvuka[25] moguće i laparoskopske resekcije gušterače. Postupak je isti i kod ostalih sekretornih (glukagonoma, somatostatinoma, vipoma) i nesekretornih neuroendokrinih tumora gušterače, kod kojih uvijek trebamo inzistirati na radikalnom operativnom pristupu.

Klasični kirurški postupak kod Zollinger-Ellisonova sindroma je totalna gastrektomija kojom se uklanja acidosekretorno tkivo želuca. Nakon uvođenja u terapiju potentne antisekretorne terapije (inhibitori protonske pumpe), rijetko je indicirana totalna gastrektomija kao kontrola želučane hipersekrecije.[26,27]

Radikalna kirurška resekcija gušterače (uz obaveznu limfadenektomiju) jedina je šansa za kompletno izlječenje bolesnika s gastrinomom. Resekcijom manjih tumora gušterače kod bolesnika koji nemaju metastaze eliminira se potreba za antisekretornom terapijom i prevenira se metastaziranje tumora.[28] Kod metastaza u jetri indicirana je kirurška resekcija primarnog tumora gušterače i resekcija jetre (desna ili lijeva hepatektomija, segmentektomije, metastazektomije) s ciljem odstranjenja >90% tumorske mase. Uvjet za resekciju jetre ostatak je najmanje 30% zdravoga jetrenog parenhima. Moguće su i opetovane resekcije jetre nakon regeneracije ili nakon ligiranja (embolizacije) portalne vene, kojom se izaziva atrofija jetre na strani ligiranja i hipertrofija jetrenog parenhima na drugoj strani. Kod difuznih metastaza u jetri koje zauzimaju >50% volumena jetre indicirana je transplantacija jetre, ako nema recidiva primarnog tumora gušterače ili ekstrahepatalnih metastaza.

U bolesnika s neuroendokrinim tumorima gušterače potrebna je priprema prije invazivnih dijagnostičkih i terapijskih zahvata. U oboljelih od gastrinoma potrebno je liječenje visokim dozama IPP-e, a u oboljelih od inzulinoma potrebna je stroga kontrola glikemije. Perioperativna primjena diazoksida se izbjegava, s obzirom na moguću retenciju tekućine, a ako je potrebno, u takvih se pacijenata glikemija dan pred kirurški zahvat održava u normalnim vrijednostima uz primjenu glukoze. Tijekom kirurškog zahvata poželjno je infuziju glukoze isključiti, s obzirom na to da je porast glikemije indikator uspješnosti zahvata. Ako je riječ o pacijentima s glukagonomom, važno je liječenje analozima somatostatina te adekvatnom nutritivnom potporom preoperativno (uz dodatak aminokiselina i antibiotika po potrebi), odnosno antikoagulansima postoperativno kako bi se spriječili tromboembolijski incidenti. Slično je i s oboljelima od vipoma, u kojih je uz somatostatinske analoge, važna i primjena rehidracijskih otopina, uz kontrolu elektrolita, posebno kaliemije. Važnost primjene somatostatinskih analoga pokazala se prije svega u redukciji broja fistula nakon pankreatektomija, kao i kod primjene lokalne ablacijske terapije metastaza u jetri (perkutana etanolska injekcijska terapija). U tu svrhu primjenjuje se supkutani somatotsatin u dozi od 300 do 800 μg na dan tijekom 6–8 dana prije kirurškog zahvata. Važno je imati na umu da su nakon prestanka aplikacija somatostatina moguće tzv. »rebound« reakcije te je preporuka da se doza postepeno snižava do potpunog prestanka.

Smjernice

Hrvatski postupnik za dijagnostiku, liječenje i praćenje oboljelih od neuroendokrinih tumora gušterače izradila je radna skupina liječnika, različitih specijalnosti, involviranih u ovu problematiku, uz potporu svojih društava Hrvatskoga liječničkog zbora. Preporuke su donesene na osnovi suvremenih znanstvenih spoznaja i velikoga kliničkog iskustva članova radne skupine, s idejom djelotvornijeg i bržeg dijagnosticiranja PET u svim dijelovima Republike Hrvatske i šire regije.

LITERATURA

1. *Barakat MT, Meeran K, Bloom SR.* Neuroendocrine tumors. Endocr Relat Cancer 2004;11:1–18.
2. *Zjačić-Rotkvić V, Vrbanec D, Cigrovski Berković M i sur.* Smjernice za dijagnostiku i liječenje neuroendokrinih tumora probavnog sustava i

gušterače. Klinika za unutrašnje bolesti KB Sestre milosrdnice. Zagreb, 2009.
3. *Pape UF, Bohmig M, Berndt U i sur.* Survival and clinical outcome of patients with neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract in a German referral center. Ann NY Acad Sci 2004;1014:222–33.
4. *Corleto VD, Panzuto F, Falconi M i sur.* Digestive neuroendocrine tumors: diagnosis and treatment in Italy. A survey by the Oncology Study Section of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE). Dig Liver Dis 2001;33:217–21.
5. *Peracchi M, Conte D, Gebbia C i sur.* Plasma chromogranin A in patients with sporadic gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors or multiple endocrine neoplasia type 1. Eur J Endocrinol 2003;148:39–43.
6. *Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M.* Tumor markers in neuroendocrine tumors. Digestion 2000;62(Suppl 1):33–8.
7. *Cigrovski Berković M, Altabas V, Herman D i sur.* A Single-Centre Experience with Octreotide in the Treatment of Different Hypersecretory Syndromes in Patients with Functional Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. Coll Anthropol 2007;31:531–4.
8. *Frucht H, Howard JM, Slaff JI i sur.* Secretin and calcium provocative tests in the Zollinger-Ellison syndrome. A prospective study. Ann Intern Med 1989;111:713–22.
9. *Rustemović N, Opačić M, Čuković Čavka S.* Endoscopic ultrasonography elastography in gastroenterology. Acta Med Croat 2009;63(Supl. 3): 49–50.
10. *Rustemovic N, Hrstic I, Opacic M i sur.* EUS elastography in the diagnosis of focal liver lesions. Gastrointest Endosc 2007;66(4):823–4;discussion 824.
11. *De Angelis C, Carucci P, Repici A, Rizzetto M.* Endosonography in decision-making and management of gastrointestinal endocrine tumors. Eur J Ultrasound 1999;10:139–50.
12. *Stark DD, Moss AA, Goldberg HI, Deveney CW.* CT of pancreatic islet cell tumors. Radiology 1984;150:491–4.
13. *Fidler JL, Fletcher JG, Reading CC i sur.* Preoperative detection of pancreatic insulinomas on multiphasic helical CT. Am J Roentgenol 2003;181:775–80.
14. *Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, Plockinger U.* ENETS Consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Radiological Examinations. Neuroendocrinology 2009;90:167–83.
15. *Semelka RC, Custodio CM, Cern Balci N, Woosley JT.* Neuroendocrine tumors of the pancreas:spectrum of appearances on MRI. J Magn Reson Imag 2000;11:141–8.
16. *Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Scheidhauer K i sur.* Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: somatostatin receptor imaging with (111)In-pentetreotide. Neuroendocrinology 2009;90(2):184–9.
17. *Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP i sur.* 111In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. Eur J Nucl Med Mol Imag 2003;30(12):BP140–7.
18. *Solcia E, Klöppel G, Sobin LH.* Histological typing of endocrine tumours, 2. izd. Berlin: Springer; 2000.
19. *Oberg K, Jelic S.* Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO Clinical Recommendation for diagnosis, treatment and folow-up. Ann Oncol 2009;20(Suppl 4):iv150–iv153.
20. *Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C i sur.* Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group J Clin Oncol 2009;27(28):4656–63.
21. *Oberg K, Ferone D, Kaltsas G i sur.* ENETS Consensus Guidelines for the Standards of care in Neuroendocrine Tumors: Biotherapy. Neuroendocrinology 2009;90:209–13.
22. *Ebehalt F, Saeger HD, Schmidt i sur.* Neuroendocrine tumors of the pancreas. Oncologist 2009;14:456–67.
23. *Raymond E, Niccoli-Sire P, Bang Y i sur.* Updated results of the phase III trial of sunitinib versus placebo for treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors. ASCOI gastrointestinal Cancer Symposium 2010, Abstract 127.
24. *Eriksson B, Annibale B, Bajetta E i sur.* ENETS Consensus Guidelines for the Standards of care in Neuroendocrine Tumors: Chemotherapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. Neuroendocrinology 2009;90: 214–9.
25. *Jaroszewski DE, Schlinkert, RT, Thompson GB, Schlinkert DK.* Laparoscopic localisation and resection of insulinomas. Arch Surg 2004; 139:270–274.
26. *Corleto VD, Annibale B, Gibril F i sur.* Does the widespread use of proton pump mask, complicate and/or delay the diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome? Aliment Pharmacol Ther 2001;15:1555–61.
27. *Ellison EC, Sparks J.* Zollinger-Ellison syndrome in the era of effective acid suppresion: are we unknowingly gowing tumors? Am J Surg 2003; 186:245–248.
28. *Norton JA, Fraker DL, Alexander HR i sur.* Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. N Engl J Med 1999;341:635–44.

* * *

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 2010. 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 2010. 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 119. redovitoj godišnjoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora 26. veljače 2011. godine.

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

Izvorni radovi
Original articles

NADOKNADA TROŠKA LIJEKA U HRVATSKOJ: JE LI SE MOGLO UČINITI VIŠE?

REIMBURSEMENT OF GENERICS IN CROATIA: SHOULD MORE HAVE BEEN DONE?

MARIJO VUKUŠIĆ*

Deskriptori: Cijena lijekova – zakonodavstvo; Generički lijekovi – ekonomija; Potrošnja lijekova – ekonomija; Zakonodavstvo o lijekovima; Farmaceutske službe – zakonodavstvo, ekonomija; Zdravstveno osiguranje – zakonodavstvo; Hrvatska

Sažetak. *Uvod:* unatoč brojnim pravilnicima o određivanju cijena lijekova i određivanju naknade troška lijeka u Hrvatskoj, čini se da postoje nedoslijednosti u praksi određivanja cijena. *Ciljevi:* pokazati da li je postojeći sustav dao planirane rezultate, prikazati sustave u nekim od zemalja EU te dati prijedloge za još učinkovitiji sustav određivanja cijena i nadoknade troška lijeka u Republici Hrvatskoj. *Podaci i metoda rada:* promatrani su IMS prodajni podaci od 2004. do 2007. godine, kako bi se prikazala razlika između očekivane cijene i stvarnih cijena na listi lijekova unutar promatrane skupine. *Rezultati:* analiza je pokazala da je udio generika s neprimjereno određenom cijenom u ukupnoj potrošnji promatrane skupine bio gotovo 100% u 2004. godini, a da je pao na samo 60% u 2007. Usporedbom nekih od EU zemalja i Republike Hrvatske, doneseni su zaključci: korisno bi bilo uvođenje sustava referentnih cijena, mogućnost slobodnog formiranja cijena, uvođenje financijskih poticaja za liječnike i ljekarnike te uvođenje još učinkovitijih privatnih polica zdravstvenog osiguranja na usluge i lijekove.

Descriptors: Drug costs – legislation and jurisprudence; Drugs, generic – economics; Drug utilization – economics; Legislation, drug; Pharmaceutical services – legislation and jurisprudence, economics; Insurance, health – legislation and jurisprudence; Croatia

Summary. *Background:* while numerous ordinances on drug pricing and reimbursement have been enacted, trying to suppress the drug expenditure in Croatia, it seemed there were inconsistencies in pricing procedures of some of the drugs. *Objectives:* to show whether or not the pricing system given has had the desired result, we review pricing and reimbursement systems of generics in some of the EU countries and give suggestions for even more effective pricing and reimbursement system in Croatia. *Data and Method:* IMS Sales Data for the years 2004 to 2007 were used to show the differences between desired and real price levels of generics within the control group. *Results:* detailed analysis of the observed group of drugs showed that inappropriately priced drugs accounted for 100% in the year 2004 and fell to 60% of total expenditure within the observed group in the year 2007. The reference pricing system should be enacted, free price setting and financial incentives for physicians and pharmacists, as well as private insurance packages for non-reimbursed service or drugs or co-payments.

Liječ Vjesn 2010;132:134–143

Republika Hrvatska ima samo jedno zdravstvenoosiguravajuće društvo – Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO), kojim se financira čitav zdravstveni sustav. Financiranje se provodi po principu uplaćivanja dijela osobnog prihoda svakog zaposlenika. Tako svaki zaposlenik ima obaveznu policu osiguranja, a uz to police pokrivaju i trošak osiguranja nezaposlenih članova obitelji i djece do 18 godina.[1–6] Postoje i dodatne dobrovoljne police osiguranja koje izdaju ili HZZO ili drugi privatni osiguravatelji, koje uglavnom pokrivaju participacije za lijekove i usluge iz osnovnog osiguranja.[7]

U Republici Hrvatskoj prisutne su sve veće farmaceutske kompanije, uglavnom preko podružnica ili predstavništava, a ostatak opskrbe lijekovima obavlja se preko veletrgovina i uvoznika. U promatranom razdoblju postojale su i četiri domaće generičke tvrtke. Ako postoji potreba za lijekom koji nema odobrenje za stavljanje u promet u Hrvatskoj, moguć je interventni uvoz takvoga lijeka temeljem dozvola Ministarstva zdravstva.[8] Takvi lijekovi uglavnom su financirani iz predodređenih budžeta bolnica, ali manji dio njih nalazi se i na Listi lijekova u generičkom obliku.

Od svoga osnutka 2003. godine Agencija za lijekove i medicinske proizvode učinila je mnogo za ubrzanje procesa registracije lijekova te je čitav proces podigla na višu razinu nego što je bio prije njezina osnutka. Tako iz regulatorne perspektive ne postoje nikakve zapreke ulascima lijekova na tržište.

Trenutačna Lista lijekova HZZO-a (jesen 2008.) sastoji se od dviju Lista: A i B. Lista A je Osnovna lista lijekova, s lijekovima čija se nadoknada troška ostvaruje bez participacije te Lista B s lijekovima u čijem trošku bolesnik participira direktno ili preko polica dodatnog osiguranja.

* **Accuro Classis d. o. o.** (mr. sc. Marijo Vukušić, mr. pharm.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. M. Vukušić, mr. pharm., Pusinec 10, 10431 Sveta Nedelja, Hrvatska, e-mail: marijo.vukusic@accuroclassis.hr

Primljeno 25. veljače 2009., prihvaćeno 31. ožujka 2010.

Tablica 1. *Prvih 20 lijekova po prodaji u Republici Hrvatskoj, za 2004.–2007.*
Table 1. *Top 20 drugs in Croatia, 2004 – 2007, by value.*

Br.	2004.		2005.		2006.		2007.	
	INN	€	INN	€	INN	€	INN	€
1	simvastatin	18 375 474	simvastatin	16 258 649	amlodipin/amlodipine	15 254 484	amlodipin/amlodipine	15 344 005
2	lizinopril/HCTZ lisinopril/HCTZ	12 607 796	amlodipin/amlodipine	14 864 173	atorvastatin	15 021 400	lizinopril/HCTZ lisinopril/HCTZ	13 847 226
3	amlodipin/amlodipine	12 292 817	lizinopril/HCTZ lisinopril/HCTZ	14 206 942	simvastatin	13 957 497	atorvastatin	13 496 089
4	amoksicilin/klav. amoxicillin/clav.	11 704 842	atorvastatin	12 921 723	lizinopril/HCTZ lisinopril/HCTZ	13 408 179	simvastatin	10 617 105
5	lizinopril/lisinopril	11 016 677	amoksicilin/klav. amoxicillin/clav.	11 126 115	salmeterol/flut.	9 588 336	pantoprazol pantoprazole	9 884 163
6	atorvastatin	9 117 454	alendronatna kis. alendronic acid	9 761 941	alendronatna kis. alendronic acid	9 410 665	amoksicilin/klav. amoxicillin/clav.	9 526 931
7	alendronatna kis. alendronic acid	8 525 482	lizinopril/lisinopril	9 723 816	pantoprazol pantoprazole	9 282 198	salmeterol/flut.	9 397 472
8	cefuroksim cefuroxime	6 904 883	salmeterol/flut.	7 603 043	amoksicilin/klav. amoxicillin/clav.	8 923 624	olanzapin/olanzapine	9 044 846
9	ranitidin ranitidine	6 747 165	pantoprazol pantoprazole	7 327 459	olanzapin/olanzapine	8 001 110	lizinopril/lacidipine	7 413 509
10	pantoprazol pantoprazole	6 156 439	cefuroksim cefuroxime	7 021 436	lizinopril/lisinopril	7 360 368	bisoprolol	7 101 054
11	azitromicin azithromycin	5 892 219	ranitidin ranitidine	6 730 370	lacidipin/lacidipine	6 927 699	ranitidin	6 987 541
12	doksazosin doxazosin	5 705 954	azitromicin azithromycin	6 651 521	ranitidin ranitidine	6 274 383	azitromicin azithromycin	6 710 799
13	salmeterol/flut.	5 535 976	olanzapin/olanzapine	6 635 721	cefuroksim cefuroxime	6 233 839	imatinib	6 618 491
14	olanzapin/olanzapine	5 464 880	lacidipin/lacidipine	6 121 544	bisoprolol	6 147 871	lacidipin/lacidipine	6 121 058
15	lacidipin/lacidipine	5 196 501	doksazosin doxazosin	5 468 189	azitromicin azithromycin	6 008 174	insulin aspart	6 001 875
16	oksazepam/oxazepam	4 782 027	omeprazol	4 957 493	ramipril	5 248 656	ramipril	5 800 728
17	eritropoetin erythropoietin	4 611 543	tramadol	4 839 802	imatinib	5 140 178	rituximab	5 727 561
18	tramadol	4 462 302	oksazepam/oxazepam	4 754 803	doksazosin doxazosin	5 008 332	cefuroksim cefuroxime	5 485 671
19	omeprazol omeprazole	4 449 427	eritropoetin erythropoietin	4 452 708	karvedilol/carvedilol	4 905 435	eritropoetin erythropoietin	5 327 124
20	cilazapril	3 775 740	ramipril	4 445 869	tramadol	4 682 491	trastuzumab	5 162 078
	Ukupno/Total:	153 673 261		165 873 538		166 789 658		165 712 531

Do 2001. godine, cijena nadoknade troška lijeka dobavljačima određivala se prilično fleksibilno. Nositelji odobrenja i proizvođači lijekova slobodno su predlagali cijene, a na HZZO-u je bilo da predloženo ili prihvati ili zatraži korekciju ako se cijena činila previsokom.

Pravilnici koji definiraju određivanje nadoknade troška lijeka

Godine 2001. Ministarstvo zdravstva donijelo je prvi Pravilnik za određivanje nadoknađene cijene lijeka na Listi lijekova[9] u kojem se prvi put cijena lijekova određivala na temelju cijena lijekova u referentnim zemljama – Sloveniji, Italiji, Francuskoj, Španjolskoj i Češkoj, uz korištenje specifičnih faktora propisanih spomenutim Pravilnikom. U tom trenu još nije došlo do razlike razine cijene generičkih od inovativnih proizvoda.

Dopunom[10] Pravilnika, 2002. godine donesena je uredba kojom cijena svakoga novog lijeka istoga generičkog imena apliciranog na Listu lijekova mora biti na razini ne većoj od 95% već postojećeg na Listi. Ni ovaj put nije napravljena nikakva važna razlika u cijenama inovativnih i generičkih lijekova.

Tek su u 2004. godini treća verzija Pravilnika o određivanju cijena[11] te njegov ispravak mjesec dana kasnije[12] razlikovali razine cijena između inovativnih lijekova i njihovih generičkih paralela. Svi inovativni lijekovi čije su cijene bile na razini većoj od 85% prosječne cijene morali su cijenu prilagoditi nivou od 85%, a svi generički lijekovi čije su cijene bile na razini većoj od 70% prosječne cijene morali su cijenu prilagoditi nivou od 70% prosječne cijene.

Četvrta verzija[13] Pravilnika iz 2006. godine donijela je i razliku unutar samih inovativnih lijekova s patentnom zaštitom i bez nje, u visini od 10%. Lijekovi s patentnom zaštitom mogli su biti na razini od 90% prosječne cijene, a bez zaštite na razini od 80% prosječne cijene. Generički lijekovi čija je cijena bila na nivou većem od 65% prosječne cijene morali su prilagoditi svoju cijenu razini od 65% prosječne cijene.

Tako je teoretski najmanja razlika između prosječnih cijena inovativnih i generičkih lijekova u razdoblju od 2004. do 2007. godine trebala uvijek biti barem 15%.

Ciljevi

Cilj ovog rada je trostruk:

1. primarni cilj je pokazati je li predloženi mehanizam određivanja cijena na veliko dao predviđeni rezultat, tj. jesu li cijene generičkih lijekova unutar promatrane grupe bile niže za najmanje 15% u odnosu na inovativni lijek na tržištu;

Tablica 2. *Ukupna potrošnja u EUR i DDD originatora i njihovih generičkih konkurenata kroz godine 2004. do 2007.*
Table 2. *Total expenditure and consumption in EUR and DDD for years 2004 – 2007 for originators and their generic competitors*

		2004.		2005.		2006.		2007.	
		DDD	€	DDD	€	DDD	€	DDD	€
simvastatin	orig.	17 456 667	10 397 186,75	18 194 928	8 206 870,09	18 620 288	7 029 649,02	22 332 912	5 543 854,96
simvastatin	gen.	13 963 381	7 978 287,36	17 122 027	8 051 778,57	17 252 675	6 927 847,54	17 834 139	5 073 249,92
amlodipin amlodipine	orig.	18 040 920	4 593 112,29	19 521 360	4 928 079,89	19 960 890	4 777 664,02	20 655 060	4 643 345,07
amlodipin amlodipine	gen.	33 249 720	7 699 704,48	44 567 590	9 936 093,20	48 725 750	10 476 819,38	51 922 060	10 789 659,94
lizinopril/HCTZ lisinopril/HCTZ	orig.	0	0	218 372	86 400,56	2 222 388	810 718,17	3 079 020	1 098 181,32
lizinopril/HCTZ lisinopril/HCTZ	gen.	29 207 850	12 607 795,91	32 051 700	14 120 541,79	34 450 780	12 597 460,76	38 333 625	12 749 045,34
atorvastatin	orig.	13 341 000	8 625 192,80	15 739 470	9 281 430,26	15 931 590	8 175 677,25	4 347 750	2 050 315,63
atorvastatin	gen.	878 130	492 260,92	8 072 040	3 640 293,26	19 046 670	6 845 722,32	38 663 490	11 445 773,44
alendronatna kis. alendronic acid	orig.	7 989 996	8 525 482,45	9 443 476	9 754 341,48	9 174 424	9 385 212,73	3 594 108	3 370 488,87
alendronatna kis. alendronic acid	gen.	0	0	10 920	7 600,06	36 512	25 452,48	171 080	119 382,94
pantoprazol pantoprazole	orig.	5 726 781	6 156 439,15	6 737 041	7 327 458,65	7 179 656	7 531 814,95	10 996 355	9 423 195,04
pantoprazol pantoprazole	gen.	0	0	0	0	2 182 656	1 750 383,38	580 972	460 967,77
amoksicilin/klav. amoxicillin/clav.	orig.	2 096 001	2 346 433,02	1 482 820	1 564 801,10	1 000 857	979 639,22	894 829	1 162 911,77
amoksicilin/klav. amoxicillin/clav.	gen.	7 279 793	9 358 408,46	7 992 089	9 561 314,20	7 003 656	7 943 985,11	8 166 117	8 364 019,19
karvedilol carvedilol	orig.	2 599 310	2 895 746,04	2 936 827	2 930 287,71	3 068 147	3 041 072,96	3 491 479	2 759 556,18
karvedilol carvedilol	gen.	407 479	595 201,01	847 210	1 098 427,65	1 558 646	1 864 362,50	1 937 928	1 998 760,29
ramipril	orig.	13 801 102	3 204 344,56	19 721 478	4 445 818,51	24 482 024	4 810 051,33	28 528 640	4 827 479,35
ramipril	gen.	0	0	0	0	2 876 170	438 604,65	8 218 062	973 248,69
lizinopril/lisinopril	orig.	0	0	290 948	55 396,04	2 050 440	371 803,52	2 754 472	489 254,75
lizinopril/lisinopril	gen.	42 026 115	11 016 677,57	38 252 220	9 668 420,20	36 583 742	6 988 564,89	38 560 008	6 924 253,87
olanzapin olanzapine	orig.	1 400 728	5 464 880,07	1 746 248	6 307 400,62	1 861 151	6 972 698,53	2 158 842	7 398 462,82
olanzapin olanzapine	gen.	0	0	117 334	328 320,54	369 026	1 028 411,59	601 174	1 646 383,67
bisoprolol	orig.	5 155 995	2 725 431,61	6 832 638	4 290 715,06	8 158 335	5 726 456,82	10 306 438	6 495 351,05
bisoprolol	gen.	0	0	19 815	7 286,59	1 099 485	421 414,55	1 657 765	605 702,58

2. sekundarni su ciljevi dati pregled sistema nadoknade troška lijekova u nekim zemljama EU-a te usporediti sa sistemom u Republici Hrvatskoj i
3. dati sugestije i smjernice kako se postojeći sistem može učiniti još transparentnijim i učinkovitijim.

Metode rada

Promatran je četverogodišnji period. Analizirani podaci su podaci potrošnje lijekova PharMIS baze, kompanije IMS Health (IMS), za Hrvatsku od 2004. do 2007.[14] iz kojih je odabrana promatrana skupina po sljedećem ključu.

Napravljena je lista prvih 20 lijekova po generičkom imenu te po financijskoj potrošnji (€) za svaku godinu. OTC lijekovi te lijekovi koji se formalno izdaju na recept, ali u praksi često kupuju (npr. diklofenak) bez recepta HZZO-a, nisu bili uvršteni na listu. Neki od uvrštenih lijekova pojavili su se na listi samo u jednoj godini, ali većina ih je bila na listi prvih 20 lijekova sve 4 godine, samo mijenjajući poziciju. Tako je napravljena lista od 27 lijekova koji su bili unutar prvih 20 lijekova po potrošnji u jednoj ili više godina unutar perioda od 2004. do 2007. godine.

Od tih 27 lijekova 9 je lijekova isključeno iz daljnje obrade:

1. cefuroksim, ranitidin, oksazepam, omeprazol i doksazosin isključeni su kao lijekovi koji su bili prisutni samo u generičkom obliku, bez originatora prisutnih na tržištu;
2. imatinib, trastuzumab i rituksimab isključeni su kao lijekovi kojima se nije mogla strogo odrediti definirana dnevna doza (DDD);[15]
3. tramadol je isključen kao lijek koji službeno ima dva originalna proizvođača (HZZO je odobrio cijenu na razini originalne objema tvrtkama, Mundipharma i Grünenthal), tako da očekivana razlika u cijeni između originala i generika vjerojatno ne bi bila realna u usporedbi s uobičajenim omjerima.[16]

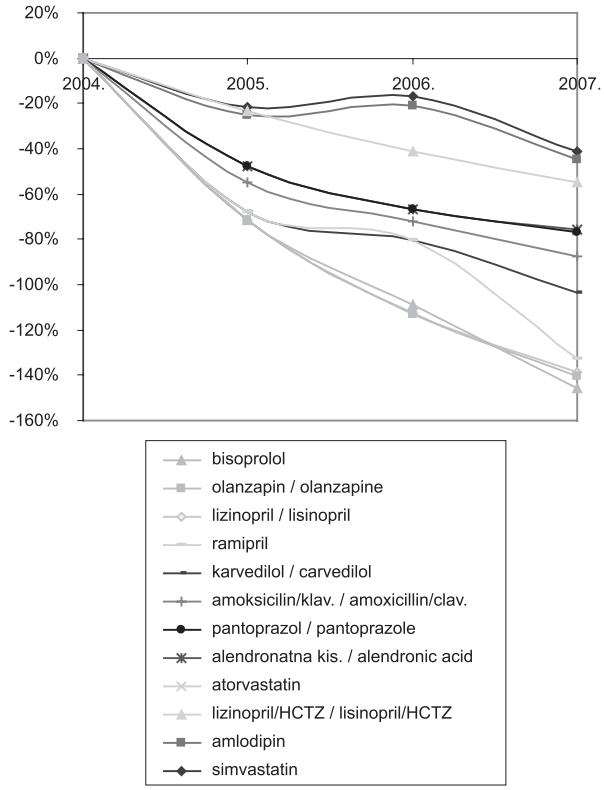
Nakon izuzeća navedenih lijekova ostalo je daljnjih 18: 6 inovativnih lijekova bez generičke konkurencije i 12 lijekova s generičkom konkurencijom na tržištu. U daljnju obradu

Tablica 3. *Prosječna cijena za DDD u EUR za godine 2005., 2006. i 2007. za generičke konkurente, kao i postotak razlike cijene u odnosu na 2004.*

Table 3. *Average DDD prices and variations in prices in years 2005, 2006 and 2007 for generic competitors compared to 2004*

	2005.		2006.		2007.	
	€/DDD	razlika	€/DDD	razlika	€/DDD	razlika
simvastatin	0,47	-21,50%	0,40	-17,11%	0,28	-41,16%
amlodipin amlodipine	0,22	-3,87%	0,22	-3,69%	0,21	-3,47%
lizinopril/HCTZ lisinopril/HCTZ	0,44	2,02%	0,37	-20,48%	0,33	-9,95%
atorvastatin	0,45	-24,30%	0,36	-25,47%	0,30	-21,41%
alendronatna kis. alendronic acid	-	-	0,70	0,16%	0,70	0,10%
pantoprazol pantoprazole	-	-	-	-	0,79	-1,07%
amoksicilin/klav. amoxicillin/clav.	1,20	-7,45%	1,13	-5,47%	1,02	-10,74%
karvedilol carvedilol	1,30	-12,66%	1,20	-8,39%	1,03	-15,97%
ramipril	-	-	-	-	0,12	-28,77%
lizinopril lisinopril	0,25	-3,71%	0,19	-32,31%	0,18	-6,38%
olanzapin olanzapine	-	-	2,79	-0,41%	2,74	-1,76%
bisoprolol	-	-	0,38	4,06%	0,37	-4,90%

Napomena: negativni i pozitivni postoci upućuju na promjenu prosječne cijene generičkog lijeka u odnosu na razinu iz 2004. godine. / Note: negative and positive percents show change in average price of generic drug compared to level in 2004



Slika 1. *Promjena prosječne cijene DDD za godina 2004. do 2007. generičkih konkurenata.*

Figure 1. *Average DDD price movement for years 2004 to 2007 for generic competitors.*

uzeto je 12 generičkih lijekova. Valja napomenuti da je u izračunu potrošnje DDD kombinacije lizinoprila i hidroklorotiazida prikazan preko DDD-a samog lizinoprila.

Svi oblici i doze prikazani su kao DDD, izračunano iz veličina pakovanja i doze aktivne tvari. Tako je prosječna cijena za DDD određenog lijeka dobivena kao količnik ukupne financijske potrošnje i ukupne potrošnje u DDD za pojedinu aktivnu tvar. Oblici i doze originalnog lijeka prikazani su u odvojenom izračunu od oblika i doza svih generičkih lijekova istog INN. Tako su dobivene prosječne cijene za DDD za originalne i generičke lijekove, po pojedinoj godini.

Cijene su uspoređene tijekom 4 godina (2004. – 2007.) i grafički prikazane. Promjena cijene generičkih lijekova u odnosu na originalne u skupini prikazana je kao razlika prosječne cijene generičkih DDD od prosječne cijene originalnih DDD za danu godinu. Tako prikazujući promjenu cijene generičkih lijekova u odnosu na originatore s istim nezaštićenim imenom možemo zaključiti u kojoj su mjeri generici bili unutar granice od najmanje 15% razlike u cijeni, kako je predviđeno odredbama pravilnicima na snazi.

Dodatna ilustracija primjerenosti prakse određivanja nadoknadne cijene lijeka u odnosu na važeći Pravilnik prikazana je financijskom vrijednošću lijekova s primjereno i neprimjereno određenim cijenama.

Podaci i rezultati obrade

Analizirajući IMS podatke o prodaji za Hrvatsku od 2004. do 2007. godine, možemo prikazati financijsku potrošnju lijekova po generičkom imenu. Kombinirani lijekovi bili su lizinopril i hidroklorotiazid (prikazan kao *lisinopril/HCTZ*), salmeterol s flutikazonom (prikazan kao *salmeterol/flut.*) te amoksicilin s klavulanskom kiselinom (prikazan kao *amoksicilin/klav.*). Tečajni odnosi eura i kune bili su 7.6712, 7.3756, 7.3451 te 7.3251 za 2004., 2005., 2006., odnosno 2007. godinu.[17] Prodajni podaci prikazani su na tablici 1.

Lijekovi su zatim grupirani u sljedeće skupine: originali bez generičke konkurencije, originali s generičkom konkurencijom, generici bez originatora te lijekovi bez definiranih DDD. Tramadol je lijek koji formalno ima dva originatora proizvođača. U daljnju obradu su uzeti samo originalni lijekovi s generičkom konkurencijom.

Generički lijekovi

Tablica 2. pokazuje potrošnju u EUR i DDD originatora i njihovih generičkih konkurenata kroz godine 2004. do 2007.

Iz potrošnje u EUR i DDD, prikazane na tablici 2., prosječne cijene DDD, kao i varijacije u cijeni za DDD tijekom promatranih godina izračunane su i prikazane na tablici 3. Razlike u cijenama promatrane su na godišnjoj osnovi. Dakako, bilo je situacija u kojima originatora i generika nije bilo u istoj godini na tržištu, pa je početna točka u vremenu za promatranje promjene cijene bila godina postojanja i originatora i barem jednog generičkog konkurenta na tržištu.

Slika 1. prikazuje promjenu prosječne cijene za DDD u postocima, za generičke konkurente, uzimajući 2004. godinu kao početnu.

Odgovor na prvo pitanje rada dolazi usporedbom prosječnih cijena za DDD originatora i generika za godine 2004. do 2007. Tablica 4. prikazuje prosječne cijene te postotak razlike u cijenama za originatore i generike.

Tablica 4. *Prosječne cijene i postoci razlike u cijenama DDD za godine 2004. do 2007. između originatora i generika*

Table 4. *Average DDD prices and percentage of differences in prices in years 2004–2007 between originators and generic competitors*

		2004.		2005.		2006.		2007.	
		€ / DDD	razlika difference	€ / DDD	razlika	€ / DDD	razlika	€ / DDD	razlika
simvastatin	orig.	0,60	-4,07%	0,45	4,26%	0,38	6,36%	0,25	14,60%
simvastatin	gen.	0,57		0,47		0,40		0,28	
amlodipin amlodipine	orig.	0,25	-9,04%	0,25	-11,69%	0,24	-10,17%	0,22	-7,56%
amlodipin amlodipine	gen.	0,23		0,22		0,22		0,21	
lizinopril/HCTZ lisinopril/HCTZ	orig.	0,00	-	0,40	11,35%	0,36	0,24%	0,36	-6,75%
lizinopril/HCTZ lisinopril/HCTZ	gen.	0,43		0,44		0,37		0,33	
atorvastatin	orig.	0,65	-13,29%	0,59	-23,52%	0,51	-29,96%	0,47	-37,22%
atorvastatin	gen.	0,56		0,45		0,36		0,30	
alendronatna kis. alendronic acid	orig.	1,07	-	1,03	-32,62%	1,02	-31,86%	0,94	-25,59%
alendronatna kis. alendronic acid	gen.	0,00		0,70		0,70		0,70	
pantoprazol pantoprazole	orig.	1,08	-	1,09	-	1,05	-23,55%	0,86	-7,41%
pantoprazol pantoprazole	gen.	0,00		0,00		0,80		0,79	
amoksicilin/klav. amoxicillin/clav.	orig.	1,12	14,83%	1,06	13,37%	0,98	15,88%	1,30	-21,19%
amoksicilin/klav. amoxicillin/clav.	gen.	1,29		1,20		1,13		1,02	
karvedilol carvedilol	orig.	1,11	31,12%	1,00	29,94%	0,99	20,68%	0,79	30,49%
karvedilol carvedilol	gen.	1,46		1,30		1,20		1,03	
ramipril	orig.	0,23	-	0,23	-	0,20	-22,38%	0,17	-30,01%
ramipril	gen.	0,00		0,00		0,15		0,12	
lizinopril lisinopril	orig.	0,00	-	0,19	32,75%	0,18	5,35%	0,18	1,10%
lizinopril lisinopril	gen.	0,26		0,25		0,19		0,18	
olanzapin olanzapine	orig.	3,90	-	3,61	-22,53%	3,75	-25,61%	3,43	-20,09%
olanzapin olanzapine	gen.	0,00		2,80		2,79		2,74	
bisoprolol	orig.	0,53	-	0,63	-41,44%	0,70	-45,39%	0,63	-42,02%
bisoprolol	gen.	0,00		0,37		0,38		0,37	

Napomena: u tablici su sadržane vrijednosti cijene DDD zaokružene na 2 decimale radi lakšeg prikaza. Postoci razlike cijene izračunani su preciznije, koristeći formule Microsoft Excela, referirajući se na ukupne podatke o potrošnji u DDD i eurima. / Note: DDD prices are rounded to 2 decimals for easier presentation. Percentages of differences in prices are calculated with more precision, using Microsoft Excel formulas, referring to all data on consumption in DDD and euros.

Iz prosječnih cijena za DDD u pojedinim godinama izračunan je postotak razlike između cijena originatora i generika za pojedino INN. Korištena je formula:

$$\text{Postotak razlike cijene} = [(\text{prosječna cijena generika}/\text{prosječna cijena originatora}) - 1] \times 100\%$$

Ako je rezultat gornje jednadžbe za pojedini lijek (postotak razlike cijene generika i originatora) negativan, pokazuje nam da je prosječna cijena generika za promatranu godinu jeftinija za taj postotni iznos. Nasuprot tomu, ako je postotak razlike cijene generika i originatora za danu godinu pozitivan, to nam pokazuje da je u promatranoj godini cijena generika skuplja od originatora za izračunani postotak. U konkretnom slučaju očekujemo razliku od barem –15% za prosječne cijene generičkih lijekova u odnosu na njihove originatore.

Tablica 5. prikazuje izdvojeno razlike u cijenama za pojedino INN. Dakako, postoci razlika dviju cijena mogu se izračunati samo u godinama u kojima su i originator i generik bili na tržištu. Tako neki lijekovi prikazuju prvu razliku u cijeni tek u 2006. godini.

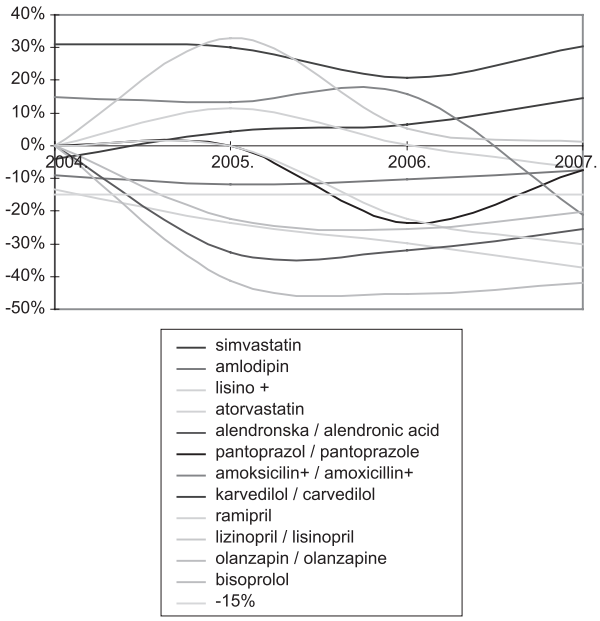
Slika 2. prikazuje podatke iz tablice 5., promjenu razlike prosječnih cijena DDD generika u odnosu na originatore.

Koristeći podatke iz tablice 2. i promatrajući generičke lijekove na slici 2. čija prosječna cijena za DDD nije pala za minimum 15% u odnosu na originator, možemo izračunati udio generičkih lijekova u promatranoj grupi, kojima cijena na Listi lijekova nije određena u skladu s odredbama propisanim od Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje.

Tablica 6., hibrid tablica 2. i 4., na jednome mjestu pokazuje potrošnju u EUR i DDD generičkih lijekova, kao i

Tablica 5. *Postotne razlike u prosječnim cijenama originatora i generika*
Table 5. *Relative average price variations between originator and its generic competitors in percentages*

	2004. rel. razlika rel. difference	2005. rel. razlika rel. difference	2006. rel. razlika rel. difference	2007. rel. razlika rel. difference
simvastatin	-4,07%	4,26%	6,36%	14,60%
amlodipin amlodipine	-9,04%	-11,69%	-10,17%	-7,56%
lizinopril/HCTZ lisinopril/HCTZ	-	11,35%	0,24%	-6,75%
atorvastatin	-13,29%	-23,52%	-29,96%	-37,22%
alendronatna kis. alendronic acid	-	-32,62%	-31,86%	-25,59%
pantoprazol pantoprazole	-	-	-23,55%	-7,41%
amoksicilin/klav. amoxicillin/clav.	14,83%	13,37%	15,88%	-21,19%
karvedilol carvedilol	31,12%	29,94%	20,68%	30,49%
ramipril	-	-	-22,38%	-30,01%
lizinopril lisinopril	-	32,75%	5,35%	1,10%
olanzapin olanazapine	-	-22,53%	-25,61%	-20,09%
bisoprolol	-	-41,44%	-45,39%	-42,02%



Slika 2. *Relativna razlika prosječnih cijena DDD u godinama 2004.–2007. za generike u odnosu na originatore*
Figure 2. *Relative average DDD price movement for years 2004 to 2007 for originators and their generic competitors.*

njihovu relativnu razliku cijene u odnosu na originatore. Generički lijekovi čije cijene možemo smatrati neprimjereno određenima, ne poštujući odredbe Pravilnika, označeni su sivom bojom, a apsolutna i relativna potrošnja izračunana im je i prikazana na tablici 7.

Tablica 7. zbirno pokazuje apsolutne vrijednosti potrošnje u EUR i DDD generika s neprimjereno određenim cijenama te postotak udjela generika s neprimjereno određenom cijenom u ukupnoj potrošnji promatrane skupine za godine 2004.–2007. Slika 3. grafički prikazuje postotak udjela generika s neprimjereno određenom cijenom u ukupnoj potrošnji promatrane skupine.

Rasprava

Za analizu postojećeg stanja korišteni su IMS podaci o prodaji. Valja napomenuti da su za izračun prosječne cijene DDD korištene vrijednosti bile ukupna potrošnja određenog lijeka te ukupni prodajni volumen (kutije) lijeka. Slabost ove metode je što je nemoguće znati je li određeni postotak ukupne količine lijeka u danom trenutku bio na tržištu ponuđen i prodan po drugačijim uvjetima nego što je to navedeno u Listi lijekova (npr. rabati, akcijske prodaje i sl.) te kako je to točno utjecalo na cijenu DDD za dotičnu godinu. Ipak, uzevši u obzir relativno visoke vrijednosti potrošene na promatrane lijekove, logično je očekivati da će ovako izračunane prosječne cijene biti dovoljno reprezentativne da se mogu smatrati relevantnom projekcijom situacije na tržištu za promatrani lijek. Drugim riječima, možemo reći da je hrvatski zdravstveni sustav potrošio točno određenu količinu sredstava na određenu količinu pojedinog lijeka u danoj godini i odrediti prosječnu cijenu za DDD.

Od 27 prvobitno izdvojenih lijekova, samo 12 ih je ušlo u daljnju analizu. Kako cilj ovoga rada nije procjena apsolutnih razina cijena lijekova uvrštenih na Listu lijekova, već određene relativne razine cijena generičkih lijekova u odnosu na njihove originatore, samo 12 generičkih lijekova s originatorima analizirano je u godinama od 2004. do 2007.

Neprimjereno određivanje cijena

Rad je fokusiran na prikaz relativnog pada (ili rasta) prosječne cijene DDD generičkih lijekova u odnosu na njihove originatore, unutar promatrane skupine od 12 lijekova. Brojčani i grafički prikazi ne upućuju na apsolutne razine cijena, već na relativne odnose razine cijena između generika i originatora. Analiza podataka upućuje na činjenicu da unutar promatrane skupine postoji dosta nedosljednosti u određivanju cijena generika unutar skupine. Promatranjem navednih pravilnika po kojima se određuju cijene, mogao bi se očekivati relativno jaki pad cijene generika od barem 15%, najkasnije u 2005. godini, kako je Pravilnik[11] donesen u lipnju 2004. godine i bilo je dopušteno 30 dana za rekalkulaciju cijena. U analizi smo dakako samo razliku od barem 15% smatrali u skladu s Pravilnikom. Razlike manje od –15% ili čak pozitivne razlike (cijena generika veća od cijene originatora!) smatrane su neprimjerenim, a te su vrijednosti uzete u daljnju obradu za izračun apsolutnih i relativnih ukupnih vrijednosti utrošenih generika neprimjereno određene cijene.

Iz slike 2. i tablice 6. jasno je vidljivo kako prosječne cijene generičkih simvastatina, amlodipina, karvedilola, lizinoprila i kombinacije lizinoprila i hidroklorotiazida nikada nisu bile na razini od –15% ili više u odnosu na originatore, tijekom cijeloga promatranog perioda! Ta činjenica prilično iznenađuje, posebice uzevši u obzir da su spomenuti lijekovi u promatranom periodu bili vrlo visoko rangirani na ljestvici prvih 20 lijekova po prodaji. Bez ulaženja u analizu zbog čega je to dopušteno, očigledno je da pravilnici, iako su u teoriji dobro osmišljeni, u praksi nisu dovoljno pažljivo upotrijebljeni za lijekove koji čine značajan dio ukupne potrošnje lijekova.

Jako je važno naglasiti da izračun postotka utroška generičkih lijekova u promatranoj skupini čija je cijena neprimjereno određena (tablica 7.) ne prikazuje ukupni postotak lijekova na Listi kojima je cijena neprimjereno određena. Ipak, to svakako upućuje na razmjere koliko lijekovi s ne-

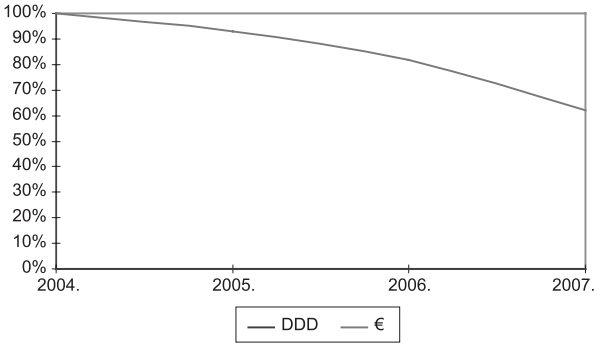
Tablica 6. *Potrošnja generika neprimjereno određene cijene 2004. – 2007.*
Table 6. *Expenditure of inappropriately priced generics in 2004 to 2007*

	2004. €	2005. €	2006. €	2007. €
simvastatin potrošnja simvastatin consumption	-4,07% 7 978 287,36	4,26% 8 051 778,57	6,36% 6 927 847,54	14,60% 5 073 249,92
amlodipin potrošnja amlodipine consumption	-9,04% 7 699 704,48	-11,69% 9 936 093,20	-10,17% 10 476 819,38	-7,56% 10 789 659,94
lizinopril/HCTZ potrošnja lisinopril/HCTZ consumption	-	11,35% 14 120 541,79	0,24% 12 597 460,76	-6,75% 12 749 045,34
atorvastatin potrošnja atorvastatin consumption	-13,29% 492 260,92	-23,52% 3 640 293,26	-29,96% 6 845 722,32	-37,22% 11 445 773,44
alendronatna kis. potrošnja alendronic acid consumption	-	-32,62% 7 600,06	-31,86% 25 452,48	-25,59% 119 382,94
pantoprazol potrošnja pantoprazole consumption	-	-	-23,55% 1 750 383,38	-7,41% 460 967,77
amoksicilin/klav. potrošnja amoxicillin/clav. consumption	14,83% 9 358 408,46	13,37% 9 561 314,20	15,88% 7 943 985,11	-21,19% 8 364 019,19
karvedilol potrošnja carvedilol consumption	31,12% 595 201,01	29,94% 1 098 427,65	20,68% 1 864 362,50	30,49% 1 998 760,29
ramipril potrošnja ramipril consumption	-	-	-22,38% 438 604,65	-30,01% 973 248,69
lizinopril potrošnja lisinopril consumption	-	32,75% 9 668 420,20	5,35% 6 988 564,89	1,10% 6 924 253,87
olanzapin potrošnja olanzapine consumption	-	-22,53% 328 320,54	-25,61% 1 028 411,59	-20,09% 1 646 383,67
bisoprolol potrošnja bisoprolol consumption	-	-41,44% 7 286,59	-45,39% 421 414,55	-42,02% 605 702,58

* Postoci u tablici pokazuju postotke razlike prosječnih cijena DDD za generičke i originalne lijekove unutar promatrane skupine. / Percentages show percents of difference in average DDD prices for generics and originals within observed group.

Tablica 7. *Postotak potrošnje generika neprimjereno određene cijene u ukupnoj potrošnji promatrane skupine*
Table 7. *Percentages of expenditure of inappropriately priced generics in total expenditure of observed group*

	2004. €	2005. €	2006. €	2007. €
ukupno/total	26 123 862	56 420 076	57 309 029	61 150 448
neprimjereno inappropriate	26 123 862	52 436 576	46 799 040	37 995 937
neprimjereno % inappropriate	100,00%	92,94%	81,66%	62,14%



Slika 3. *Grafički prikaz postotka udjela generika s neprimjereno određenom cijenom u ukupnoj potrošnji promatrane skupine.*
Figure 3. *Graphic presentation of total expenditure percentage of drugs which were inappropriately priced within the observed group of drugs.*

primjerenom cijenom utječu na ukupnu potrošnju lijekova. Zasigurno, podatak sugerira da je još dosta nedorečenosti i netransparentnosti u postojećem sustavu određivanja cijena i naknade cijena lijekova u Republici Hrvatskoj.

Ipak, postoji konstantan pad u postocima generika neprimjerene cijene u promatranim godinama. Daljnje pojačanje mjera za određivanje cijena i principijelnost pri provođenju postojećih smanjili bi cijene generičkih lijekova na još niže razine i značajno pridonijeli mjerama uštede na ukupnoj potrošnji lijekova, odnosno dopustili bi precizniju alokaciju resursa.

Nadoknada troška lijeka i određivanje cijena u zemljama EU-a

Prilično je razumljivo da je za donosioce odluka potrošnja lijekova najvidljivija i najopipljivija od svih problema u zdravstvenim sustavima, pa je to stoga potrošnja koja je najčešće napadana. Smanjenje osobnih dohodaka, usluga i ostalih troškova unutar zdravstvenog sistema najvjerojatnije bi bilo puno manje politički oportuno.[18] Od 90-ih godina prošloga stoljeća razvijene su razne taktike borbe protiv upornog rasta potrošnje lijekova.

Kao što je već spomenuto, sustav nadoknade troška lijeka u Republici Hrvatskoj uzima u obzir cijene u Italiji, Sloveniji, Francuskoj, Španjolskoj i Češkoj. To su zemlje s referentnim cijenama koje se koriste za izračun cijena u Hrvatskoj. Hrvatske su cijene određene temeljem tih cijena, umanjenih za određene faktore. Tek nakon određivanja cijena lijekovi se uvrštavaju na osnovnu ili dopunsku Listu lijekova. Tako HZZO određuje i razinu cijene lijeka i njegov položaj na Listi, tj. postotak participacije.

Nadoknada troška lijeka u zemljama Europe

Ulazak generika na tržište

Rad autora Simoens i De Coster[19] daje vrlo detaljan uvid u generička tržišta 11 zemalja EU: Danska, Njemačka, Nizozemska, Poljska, Velika Britanija, Austrija, Belgija, Francuska, Italija, Portugal i Španjolska. Rad daje i dobar pre-

gled iskustva svake zemlje s promocijom uporabe generičkih lijekova.

Zemlje koje imaju procese određivanja cijene nadoknade lijeka (kao Hrvatska) očito imaju mehanizam određivanja i pregovora oko cijene lijeka i njegova statusa na Listi. Ipak, takvi procesi usporavaju ulazak generika na tržište te do neke mjere smanjuju ukupni utjecaj generika na tržištu.

Određivanje cijena

Njemačka, Nizozemska i Velika Britanija omogućuju slobodno određivanje cijena od strane proizvođača. Relativno visoke cijene generičkih lijekova stoga potiču razvoj generičkog tržišta i ulaz sve više generičkih kopija na tržište, no istodobno jaka konkurencija može utjecati na održivost generičke industrije generalno. Zemlje s regulacijom cijena, kao Austrija, Belgija, Francuska, Italija, Portugal i Španjolska imaju mehanizme potrebne za suzbijanje cijena i potrošnje, no niže cijene generika obeshrabruju intenzivniji ulaz generika na tržište.

Sustav referentnih cijena

Sustav referentnih cijena na snazi je u svim zemljama osim Velike Britanije i Austrije. Primijećeno je da relativno visoke referentne cijene pomažu razvijanju generičkog tržišta, ali ne povećavaju zahtjeve bolesnika za genericima. S druge strane, relativno niske referentne cijene formiraju značajne financijske razlike između originatora i generika, ali prisiljavaju tvrtke da spuštaju cijene generika blizu razine marginalnog troška.

Poticaji za liječnike

Opaženi poticaji bili su financijski poticaji na budžetima liječnika, propisivanje lijeka po generičkom, nezaštićenom imenu te nefinancijski poticaji u obliku raznih edukativnih alata koji potiču propisivanje jeftinijih generika. Uočeno je da samo financijski poticaji na budžetima daju učinka, ako su u kombinaciji propisane i sankcije za prekoračenje budžetiranih sredstava. Problem koji se uočio kod sankcioniranja prekoračenja budžeta je povećanje slanja bolesnika specijalistima.

Poticaji za ljekarnike

Belgija i Francuska imaju apsolutne ljekarničke marže na lijekove. Kako u takvom slučaju ljekarnici imaju iste marže na originalnim i generičkim lijekovima, slabost takve politike je da potiče rast cijena generika, jer ne postoje poticaji za njihovo smanjenje.

Poticaji za bolesnike

U Belgiji, Danskoj, Francuskoj, Njemačkoj, Italiji, Nizozemskoj, Poljskoj, Portugalu i Španjolskoj postoji sistem participacije bolesnika u cijeni lijeka. Veće participacije na originalne lijekove potiču potražnju za genericima. Ipak, poticaj slabi ako liječnici nisu svjesni potrošnje ili je participacija pokrivena iz dodatnih osiguranja.

Nadoknada troška lijeka u Republici Hrvatskoj

Vjerojatno najveći problem hrvatskog sistema je nasljeđe socijalističkog sistema, koji je završen 1990. godine. Bolesnici i zdravstveni radnici su bili naučeni na primitak skrbi i lijekova, bez uzimanja u obzir troškova i činjenice da netko negdje to sve mora platiti. Zbog takve percepcije svih nas zdravstveni sistem općenito već je dugo vrlo osjetljivo pitanje i problem koji se vjerojatno neće riješiti dok svi socijalni i politički partneri i oponenti ne sjednu za zajednički stol i zajedno ne prihvate da... zdravlje košta.

Tablica 8. *Razlike između trenutačnog i predloženog sistema*
Table 8. *Differences between current and proposed system*

Opis/Description	Trenutačno/Current	Predloženo/Proposed
Ulazak generika na tržište /Appearance of a generic on the market	Redoviti sastanci Povjerenstva; procedura je ista za sve lijekove /Regular Committee meetings; procedure is the same for all drugs	U sklopu sustava referentnih cijena, lijek se nalazi na Listi lijekova od prvog dana registracije pod INN /In the frame of reference pricing system, drug is on the List from the day of its registration under INN
Sustav referentnih cijena /Reference pricing system	Ne/No	Da/Yes
Određivanje cijena lijekova /Drug pricing	Određeno od strane HZZO-a, koristeći referentne zemlje za izračun prosjeka /Determined by HZZO, using reference countries for calculation of average	Slobodno/Free
Participacija /Participation	Određena od strane HZZO-a /Determined by HZZO	Ovisna o razlici referentne i maloprodajne cijene /Depends on the difference between reference and retail price
Poticaji za liječnike /Incentives for physicians	Ne postoje. Samo sankcije. /None, only sanctions	Financijski poticaji za ukupno smanjenje financijske potrošnje. /Financial incentives for overall reduction of financial expenditure
Poticaji za ljekarnike /Incentives for pharmacists	Ne postoje. /None	Dio razlike referentne i maloprodajne cijene kao poticaj. /Part of the difference between reference and retail price as incentive
Poticaji za bolesnike /Incentives for patients	Ne postoje. /None	Privatne osiguravajuće police. /Private insurance policies

Unatrag nekoliko godina participacije za lijekove i usluge bile su uvedene, pa ukinute, da bi opet bile uvedene. Kako je pokazano ovim radom, potencijalna snaga generičke supstitucije nije ni približno shvaćena ozbiljno i iskorištena. Zbog nekog razloga cijene nekih generika nisu bile snižene ni za relativno malu propisanu razliku od 15%. Ne postoje poticaji za liječnike ni ljekarnike. Liječnici opće prakse financiraju se principom glavarina, uz kontrolu troškova od strane HZZO-a za slučaj prekoračenja potrošnje. Ljekarnici primaju fiksan iznos naknade izdavanja lijeka. Liječnici (opće prakse, ali i specijalisti) generalno su potplaćeni za svoje usluge i znanje koje demonstriraju. Ljekarnici su uporno izloženi problemima s plaćanjem od strane HZZO-a i često ne mogu naplatiti izdane lijekove po 6 mjeseci ili više. U takvom okruženju nije čudo da postoji plodno tlo za katkad upitne metode promotivnih aktivnosti nekih od farmaceutskih kompanija.

Sugestije za mogući sustav određivanja cijena nadoknade troška lijekova u Republici Hrvatskoj

Promatrajući razlike između sustava nadoknade cijena u Hrvatskoj i u spomenutih 11 zemalja EU-a, kao i pozitivnih

i negativnih učinaka takvih principa u tim zemljama, a stavljajući te učinke u kontekst Hrvatske, možemo doći do sljedećih zaključaka.

Glavna promjena i osnova za fino udešavanje sustava nadoknade troška lijekova definitivno bi trebalo biti uvođenje sustava referentnih cijena. Izrazito je važno uočiti da je trenutačni sustav, koji koristi referentne zemlje za određivanje prosječnih cijena u Hrvatskoj, često krivo nazivan sustavom »referentnih cijena«! Ovo dvoje se nikako ne smije miješati.

Sustav referentnih cijena koji se ovdje predlaže sustav je koji se sastoji od »definiranja maksimalne cijene koja može biti nadoknađena u javnom financiranju lijekova na recept, gdje se eventualna razlika između takve cijene i stvarne prodajne cijene naplaćuje bolesniku«.[20]

Ulazak generika na tržište

Iako su svi generički lijekovi vrlo pažljivo razmatrani od Agencije za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske, generički lijekovi još moraju prolaziti procedure ocjenjivanja Povjerenstva za lijekove i Upravnog vijeća Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, kako bi bili uvršteni na Listu lijekova. Iako jeftiniji generički lijekovi u pravilu uvijek budu uvršteni u listu lijekova, procedura traje određeno vrijeme, a teoretski može biti još više produžena u slučaju primjedbi proizvođača ili nositelja odobrenja i dodatnih pregovora oko cijene.

Najpovoljnije rješenje bila bi mogućnost prisutnosti generičkog lijeka na tržištu od prvog dana postojanja Rješenja o registraciji lijeka, koristeći nezaštićeno generičko ime kao osnovu za nadoknadu troška lijeka.

Određivanje cijena

Trenutačno HZZO određuje i cijene i participaciju, no cijene bi se morale moći određivati slobodno. Unutar sustava referentnih cijena HZZO bi određivao cijene koje je voljan pokriti, dok bi razlika trebala biti pokrivena ili od bolesnika ili iz dobrovoljne dopunske police osiguranja. Dodatne rasprave potrebno je provesti o tome bi li referentne cijene trebalo formirati na razini generičkog imena (vrlo zahtjevan posao) ili na određenoj ATC razini (nešto manji posao).

Jasna razlika trebala bi biti napravljena između inovativnih i generičkih lijekova. Inovativnim lijekovima trebalo bi biti omogućeno fleksibilnije određivanje cijena i generalno relativno više cijene pri samom ulasku na tržište. Ipak, njihov zdravstveno-ekonomski utjecaj na društvo trebao bi biti pažljivo razmatran složenim farmakoekonomskim analizama. Dok cijene u drugim zemljama svakako trebaju biti korištene kao nit vodilja pri određivanju cijena, inovativne lijekove generalno treba promatrati s puno šireg socioekonomskog i političkog aspekta. Dok najveću fleksibilnost treba pokazati pri određivanju cijene naknade troška inovativnih lijekova koji su prvi u svojoj klasi i predstavljaju prave inovacije, neki principi sustava referentnih cijena mogli bi pomoći snižavanju cijena inovativnih kliničkih paralela, tzv. »*me too*« lijekova.

S druge strane, proizvođače generičkih lijekova trebalo bi motivirati za ulazak na tržište, kako bi svojom prisutnosti ojačali konkurenciju i smanjili cijene lijekova te osigurali segment tržišta s podjednako održivim cijenama za ponuđače i kupce. Sistem referentnih cijena trebao bi uspostaviti pravedne razine referentnih cijena, za određivanje tih razina potrebne su dakako dodatne rasprave, ekonomske analize i pregovori. Unutar takve sheme proizvođač bi imao slobodu postaviti cijenu na bilo koju razinu te donijeti odluke o angažiranju raznovrsnih promotivnih aktivnosti s ciljem maksimiziranja tržišne penetracije. Iako bi bilo tvrtki koje bi mogle zadržati više cijene zbog dulje prisutnosti na tržištu i određene vjernosti potrošača, bilo bi kompanija koje bi lijekove ponudile s cijenom na razini malo iznad marginalnog troška lijeka. Takvo tržište generičkih lijekova bilo bi vrlo blisko pojmu perfektnog tržišta. Za kompanije bi ključ uspjeha prije svega bilo učinkovito planiranje i dobro odabiranje trenutka ulaska na tržište. Dobrobit za hrvatsko tržište generika bila bi barem dvostruka: visoka kvaliteta generika i najniže moguće cijene.

Poticaji za liječnike

Trenutačno, liječnici su financirani po principu glavarina, s kontroliranjem planiranih budžeta. No, ne postoji mehanizam koji bi liječnike nagradio da djeluju učinkovitije u kontroli ukupnih troškova.

Promatranjem podataka o propisivanim lijekovima, obrasci propisivanja mogu se ustanoviti te ponuditi financijski poticaji za smanjivanje ukupne potrošnje na lijekove. To bi ne samo dalo financijske koristi liječnicima već i osiguralo više sredstava za čitavi sistem i omogućilo barem djelomično reinvestiranje u stručna usavršavanja, opremu, kvalitetu usluge ili veću cijenu same usluge.

Poticaji za ljekarnike

Ljekarnama su plaćeni fiksni iznosi za izdavanje lijeka na recept. Unutar dijela tržišta lijekova na listi lijekova, glavni profit ljekarnika dolazi od rabata i prodajnih akcija proizvođača lijekova. Unutar sustava referentnih cijena generičke tvrtke vodile bi bitke za kupce snižavanjem cijena te bi generici bili nuđeni po referentnim cijenama i cijenama nižim od referentnih. U ovakvoj shemi financijski poticaj za ljekarnike bila bi mogućnost zadržavanja dijela razlike u referentnoj cijeni i prodajnoj cijeni izdanog generika. Sličan je sistem predstavljen u Nizozemskoj. Budući da i ovakav sistem pokazuje određene nedostatke,[19] trebao bi biti donesen pažljivo dizajniran model kako bi se omogućila dobitna kombinacija za sve strane i motivirali ljekarnici da izdaju jeftinije generike umjesto skupljih u zamjenu za financijsku motivaciju od proizvođača ili distributera.

Valja napomenuti da u ovom trenu u Republici Hrvatskoj generička zamjena nije moguća od strane ljekarnika, osim u slučajevima kada u opskrbnom lancu dođe do nestanka pojedinog lijeka.[21–23]

Poticaji za bolesnike

Iako je bilo nekakvih pokušaja da se u javnosti promovira uporaba generičkih lijekova, nije primijećen značajan učinak. Postotak generičkog tržišta u Hrvatskoj je oko 50%, ali je pad tog postotka procijenjen do godine 2012.[24]

Unutar sustava referentnih cijena, bolesnici bi bili motivirani da prihvate jeftinije, generičke lijekove. Dakako, mogućnost traženja skupljeg lijeka svakako bi bila prisutna, ali bi bilo potrebno participirati u cijeni lijeka, u iznosu jednakom razlici referentne cijene i tržišne cijene lijeka.

Otvaranje dijela tržišta privatnim osiguravateljima trebalo bi omogućiti osiguravajućim kompanijama da ponude osiguravajuće police koje pokrivaju ili skuplje lijekove koji nisu na listi lijekova HZZO-a ili pokrivaju participaciju za skuplje lijekove. Dobar poticaj bolesnicima za uzimanje takvih osiguravajućih polica bilo bi dizajniranje osiguravateljskih paketa na način da mogu akumulirati kapital tijekom godina, koji se može staviti dalje na tržište i oploditi, kako

bi u kasnijim godinama života svojom povećanom vrijednošću mogao biti iskorišten kada se poveća potreba za potrošnjom na zdravstvene usluge i lijekove. Dobra socijalna mjera bila bi mogućnost dobrovoljnog prebacivanja dijela akumuliranog kapitala s jedne osobe na drugu, kako bi se u potrebitom trenutku omogućila međugeneracijska solidarnost (npr. sa sina na oca).

Tablica 8. prikazuje glavne razlike između trenutačnog i predloženog sistema.

Sustav referentnih cijena ima dobre i loše strane. Međutim, uglavnom je udomaćen i naširoko prihvaćen princip koji očigledno radi jako dobro u pojedinim zemljama EU. Kako je pokazano u Španjolskoj,[25] takav sustav katkad ne daje željene rezultate, na tržištima na kojima su prisutni *brandirani* lijekovi i s liječnicima koji su ih navikli propisivati. Kako je Hrvatska vrlo slično tržište, takav bi sustav trebao biti upotpunjen vrlo jasnim financijskim poticajima za liječnike i ljekarnike za propisivanje, odnosno izdavanje jeftinijih generičkih lijekova.

Zaključak

Rad prikazuje da ustanovljeni princip određivanja nadoknade troška lijeka u Hrvatskoj ostavlja mnoge nedoumice, posebice u generičkom segmentu tržišta. Iako postoje pravilnici kojima se definira određivanje cijene i koji generalno propisuju snižavanje cijena generičkim lijekovima, analiza IMS prodajnih podataka pokazuje da značajan dio lijekova u promatranoj skupini ima neprimjereno određenu cijenu lijeka. Od promatranih 12 generičkih lijekova, zaključuje se da je udio lijekova s neprimjerenom cijenom u ukupnoj potrošnji bio 100% u 2004., no da je pao na 60% u 2007. Ipak, očigledno je da ima još dosta prostora za poboljšanja.

Promatrajući sustav nadoknađivanja troška lijeka u Hrvatskoj, razmotrili smo sustave u nekim od zemalja EU-a. Većina promatranih zemalja ima sustav referentnih cijena i iako pokazuje određene nedostatke, očigledno je dobro udomaćen i praktičan. Postoje brojni primjeri iz kojih bi se mogla sastaviti dobitna kombinacija za reformu hrvatskog sustava.

Hrvatski je sustav vrlo rigidan i kontroliran potpuno od HZZO-a. Ipak, sustav ima niz mana koje bi se mogle ispraviti pažljivim redizajniranjem. Predložene aktivnosti su: uvođenje sistema referentnih cijena uz slobodno formiranje cijena od farmaceutskih tvrtki; uvođenje financijskih poticaja za liječnike i ljekarnike; uvođenje ekonomski opravdanih privatnih osiguravateljskih polica za lijekove i usluge koji nisu pokriveni osnovnim osiguranjem.

LITERATURA

1. Zakon o zdravstvenom osiguranju. Nar Nov 2006:85.
2. Zakon o zdravstvenom osiguranju. Nar Nov 2006:105.
3. Zakon o zdravstvenom osiguranju. Nar Nov 2006:118.
4. Zakon o zdravstvenom osiguranju. Nar Nov 2007:77.
5. Zakon o zdravstvenom osiguranju. Nar Nov 2007:111.
6. Zakon o zdravstvenom osiguranju. Nar Nov 2008:35.
7. Zakon o dobrovoljnom zdravstvenom osiguranju. Nar Nov 2006:85.
8. Zakon o lijekovima. Nar Nov 2007:71.
9. Pravilnik o mjerilima za određivanje cijena lijekova na veliko i o načinu izvještavanja o cijenama na veliko. Nar Nov 2001:84.
10. Pravilnik o izmjenama i dopunama Pravilnika o mjerilima za određivanje cijena lijekova na veliko i o načinu izvještavanja o cijenama na veliko. Nar Nov 2002:129.
11. Pravilnik o mjerilima za određivanje cijena lijekova na veliko i o načinu izvještavanja o cijenama na veliko. Nar Nov 2004:87.
12. Pravilnik o izmjenama i dopunama Pravilnika o mjerilima za određivanje cijena lijekova na veliko i o načinu izvještavanja o cijenama na veliko. Nar Nov 2004:108.
13. Pravilnik o mjerilima za određivanje cijena lijekova na veliko i o načinu izvještavanja o cijenama na veliko. Nar Nov 2006:91.
14. IMS Health podaci o prodaji 2004. – 2007. za tržište Hrvatska (IMS Health Inc.).
15. The WHO ATC/DDD Index 2008: http://www.whocc.no/atcddd/, pristupljeno prosinac 2008.
16. Informacija dobivena od tvrtke Grünenthal d.o.o. Hrvatska, listopad 2008.
17. Statistički ekonomski indikatori HNB-a: http://www.hnb.hr/statistika/hstatistika.htm?tsfsg=259d37ee8d7801079210106fab38e567, pristupljeno prosinac 2008.
18. *Mrazek FM.* Comparative Approaches to Pharmaceutical Price Regulation in the European Union. Croat Med J, 2002;43(4):453–61.
19. *Simoens S, De Coster S.* Sustaining generic medicines markets. J Gen Med 2006;3(4):257–68.
20. *Puig-Junoy J.* The Public Financing of Pharmaceuticals: an Economic Approach. Cheltenham: Edward Elgar Publishing; 2005, str. 105.
21. Pravilnik o načinu propisivanja i izdavanja lijekova na recept. Nar Nov 2006:120.
22. Pravilnik o načinu propisivanja i izdavanja lijekova na recept. Nar Nov 2007:40.
23. Pravilnik o načinu propisivanja i izdavanja lijekova na recept. Nar Nov 2007:112.
24. BMI Industry View – Croatia – Q2 2008; April 18th 2008. Business Monitor International Inc.
25. *Moreno-Torres I, Puig-Junoy J, Borell-Arque JR.* Generic entry into a regulated pharmaceutical market, February 2007, Working paper. Barcelona: Universitat Pompeu Fabra; 2008.

UTJECAJ TEČAJA »HIGIJENSKOG MINIMUMA« NA KVALITETU UGOSTITELJSKIH OBJEKATA

THE INFLUENCE OF »HYGIENIC MINIMUM« COURSE ON QUALITY OF CATERING ESTABLISHMENTS

MIROSLAV VENUS, DARIJA PETROVČIĆ*

Deskriptori: Prehrambene djelatnosti – standardi, osoblje; Restorani – standardi, osoblje; Sanitacija – standardi, statistika i brojčani podaci; Higijena – standardi, statistika i brojčani podaci; Obrazovanje uz rad

Sažetak. Cilj rada bio je utvrditi pruža li se u ugostiteljskim objektima na području Virovitičko-podravske županije, nakon provedenog tečaja tzv. »higijenskog minimuma« kvalitetnija usluga s obzirom na istraživane higijensko-epidemiološke parametre. Istraživanje je provedeno anketiranjem te prosudbom mikrobiološke čistoće uz pomoć obrisaka u istim ugostiteljskim objektima, prije i nakon provedenog tečaja tzv. »higijenskog minimuma«. Svi postupci rađeni su prema Pravilniku o normativima mikrobiološke čistoće i metodama njezina određivanja. Ukupno je obrađeno 25 ugostiteljskih objekata iz skupine restorana i barova te je kod svih ustanovljeno poboljšanje većine ispitivanih parametara, čime je provedba navedenog tečaja prema postojećem programu pokazala svoju opravdanost.

Descriptors: Food services – standards, manpower; Restaurants – standards, manpower; Sanitation – standards, statistics and numerical data; Hygiene – standards, statistics and numerical data; Inservice training

Summary. The aim of this article was to define the quality of catering establishments in Virovitica Podravina county before and after the course of »hygienic minimum«. Research was realized through interview and assessment of microbiological swabs of the same catering establishments before and after the course of »hygienic minimum«. All procedures were performed according to Regulations on standard specification in microbiological cleanness and methods of its determining. Twenty-five catering establishments from a group of restaurants and bars were analyzed. In all of them we found improvement in the most of examined parameters. So, implementation of the course through the existing program has proven to be justified.

Liječ Vjesn 2010;132:144–146

Virovitičko-podravska županija smještena je na sjeveroistoku Republike Hrvatske, na prometnom pravcu zapad-istok. Uz Podravsku magistralu, koja prolazi kroz županiju nalazi se velik broj ugostiteljskih objekata; restorana i barova, obuhvaćenih ovim istraživanjem.[1]

Tečaj kojim zaposlenici stječu osnovno znanje o zdravstvenoj ispravnosti namirnica i osobnoj higijeni prilikom rada u proizvodnji i prometu namirnica zakonska je obveza za sve zaposlenike koji rade u ugostiteljstvu, trgovini i sl. Provodi se prema Pravilniku o načinu stjecanja osnovnog znanja o zdravstvenoj ispravnosti namirnica i osobnoj higijeni osoba koje rade u proizvodnji i prometu namirnica (tzv. »higijenski minimum«), prema osnovnom i proširenom programu.[2] Tečaj obuhvaća sljedeće teme:

- osobna higijena,
- osnovni pojmovi o širenju, sprečavanju i suzbijanju zaraznih bolesti,
- trovanje hranom,
- higijena namirnica i prostorija za proizvodnju, promet i čuvanje namirnica,
- higijena okoline,
- sanitarni propisi,
- prva pomoć.

Tjedan dana nakon provedenog tečaja svaki kandidat polaže usmeni ispit pred ispitnom komisijom čiji je predsjednik nadležni sanitarni inspektor. Nakon uspješno položenog ispita, svaki kandidat dobiva Potvrdu o položenom ispitu koja vrijedi četiri godine. Osnovni program predviđen je za polaznike koji prvi put pohađaju tečaj, prije nego što započnu s poslom, dok je prošireni tečaj predviđen za sve koji tečaj pohađaju drugi i svaki sljedeći put. Poznata je činjenica da u velikoj većini ugostiteljskih objekata, posebno u onima razvrstanima prema Pravilniku o razvrstavanju, minimalnim uvjetima i kategorizaciji ugostiteljskih objekata, u skupinu barova, rade osobe neodgovarajućega stručnog profila, kao npr. NKV radnici, frizeri, zidari i sl. Takve osobe, s obzirom na to da nemaju odgovarajuću specifičnu naobrazbu potrebnu za rad u ugostiteljstvu, potencijalna su rizična skupina zbog moguće slabije razvijene svijesti o potrebi održavanja osobne higijene i higijene radne okoline u odnosu na djelatnike s odgovarajućom stručnom spremom.

Upravo zbog tih razloga smatra se da tečaj »higijenskog minimuma« ima veliku važnost u podizanju kvalitete ugostiteljskih objekata s obzirom na higijensko-epidemiološke parametre te naravno, na preventivno djelovanje u smislu sprječavanja trovanja hranom i epidemija uzrokovanih patološkim mikroorganizmima.[3–6]

Cilj rada

Utvrditi da li zaposlenici u ugostiteljskim objektima nakon uspješno položenog tečaja »higijenskog minimuma« primjenjuju stečena znanja i postupke s obzirom na istraživane higijensko-epidemiološke parametre.

Materijal i metode

Provođenje ankete i uzimanje obrisaka na mikrobiološku čistoću provedeno je u navedenim ugostiteljskim objektima

* **Zavod za javno zdravstvo »Sveti Rok« Virovitičko-podravske županije, Djelatnost za epidemiologiju i DDD** (mr. sc. Miroslav Venus, dr. med.; Darija Petrovčić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. M. Venus, Djelatnost za epidemiologiju i DDD, Zavod za javno zdravstvo »Sveti Rok« Virovitičko-podravske županije, 33 000 Virovitica, Ljudevita Gaja 21, e-mail:ravnatelj@zzjzvpz.hr

Primljeno 10. siječnja 2009., prihvaćeno 31. ožujka 2010.

tijekom svibnja u dvije uzastopne godine. Ukupno je istraživanjem obuhvaćeno 25 ugostiteljskih objekata, od čega 10 restorana i 15 barova. Prilikom analize tijekom mjeseca svibnja prve godine ni jedan od 50 zaposlenika u obuhvaćenim ugostiteljskim objektima nije imao položen tečaj »higijenskog minimuma«. Provedena je anketa koja se odnosila na utvrđivanje zatečenog stanja u svakome pojedinom ugostiteljskom objektu i koja je sadržavala pitanja o postojanju uredno ovjerene sanitarne knjižice, o načinu uporabe dvodijelnih garderobnih ormara, o uporabi tekućeg sapuna, tople tekuće vode i papirnatih ubrusa za jednokratnu uporabu, kao i o načinu uklanjanja krutog otpada i uporabi dezinfekcijskog sredstva. Nakon provedene ankete uzeti su obrisci na mikrobiološku čistoću. Isti postupak ponovljen je sljedeće godine u istom mjesecu, s tom razlikom što su svi zaposlenici u obuhvaćenim, istim ugostiteljskim objektima, u međuvremenu pohađali i uspješno položili tečaj.

Tečaj je proveden prema Pravilniku o načinu stjecanja osnovnog znanja o zdravstvenoj ispravnosti namirnica i osobnoj higijeni osoba koje rade u proizvodnji i prometu namirnica, uz uporabu propisane literature. Tečaj su proveli sanitarni inspektor, koji je ujedno i predsjednik ispitne komisije, zatim specijalist epidemiolog i sanitarni inženjer.

Anketu su provodili sanitarni tehničari i sanitarni inženjeri Zavoda za javno zdravstvo Virovitičko-podravske županije, koji su uzimali i obriske na mikrobiološku čistoću u prisutnosti nadležnoga sanitarnog inspektora.[7] Obrisci su uzimani s ruku zaposlenika, s njihove radne odjeće, radnih površina i posuđa koje se nalazilo u ugostiteljskom objektu. Obrisci su uzimani u ranijim prijepodnevnim satima s nekorištenih, dakle čistih površina, te su transportirani u hladnjaku u Djelatnost za zdravstvenu ekologiju Zavoda za javno zdravstvo Virovitičko-podravske županije u najkraćem mogućem roku koji ni u jednom slučaju nije bio duži od tri sata. Obrađivani su metodom obriska. Određivao se ukupan broj mikroorganizama na 1 cm^2 ili u 1 mL te prisutnost enterobakterija i streptokoka grupe D, kao indikatora onečišćenja. Svi navedeni postupci uzimanja obrisaka, laboratorijske analize i prosudbe mikrobiološke čistoće ugostiteljskih objekata rađeni su prema Pravilniku o normativima mikrobiološke čistoće i metodama njezina određivanja.

Rezultati

Rezultati istraživanja prije provedenog tečaja »higijenskog minimuma« pokazali su da je uredno ovjerene sanitarne iskaznice zaposlenika imalo 7 ugostiteljskih objekata, dvodijelne garderobne ormare 13, tekući sapun za pranje ruku 18, a papirnate ubruse za jednokratnu uporabu 17 ugostiteljskih objekata. Topla tekuća voda postojala je u 15, priključak na javni vodovod u 19, priključak na kanalizacijsku mrežu u 14, a ispravno uklanjanje krutog otpada u 18 ugostiteljskih objekata. U 12 ugostiteljskih objekata zaposlenici su rabili dezinfekcijsko sredstvo (u svim slučajevima radilo se o klornom preparatu – Izosan G) (tablica 1.).

Rezultati istraživanja nakon provedenog tečaja »higijenskog minimuma« pokazali su uredno ovjerene sanitarne iskaznice zaposlenika u 19 ugostiteljskih objekata, što je bilo značajno poboljšanje s prethodnih 28% na 76% od ukupnog broja ugostiteljskih objekata. Dvodijelni garderobni ormar postojao je u 19 ugostiteljskih objekata, što je također poboljšanje s 52% na 76%. Tekući sapun je nakon provedenog tečaja nađen u 23 ugostiteljska objekta (porast sa 72% na 92%), papirnati ubrusi za jednokratnu uporabu nađeni su u 24 ugostiteljska objekta (porast sa 68% na 96%), a topla tekuća voda u 14 objekata (pad sa 60% na 56%).

Tablica 1. *Ugostiteljski objekti razvrstani prema utvrđenim higijensko-epidemiološkim parametrima tijekom dvije godine (prije i nakon tečaja)*
Table 1. *Catering establishments divided by defined hygienic epidemiological parameters through two years (before and after the course)*

Higijensko-epidemiološki parametri Hygienic-epidemiological parameters	Prije tečaja Before the course		Poslije tečaja After the course	
	Da Yes	Ne No	Da Yes	Ne No
Ovjerena sanitarna knjižica Sanitary booklet attested	7	18	19	6
Dvodijelni garderobni ormar Two-part closet	13	12	19	6
Tekući sapun Liquid soap	18	7	23	2
Papirnati ubrusi Paper napkin	17	8	24	1
Topla tekuća voda Warm liquid water	15	10	14	11
Priključak na javni vodovod Public water supply system	19	6	23	2
Priključak na kanalizaciju Sewage system	14	11	16	9
Uklanjanje krutog otpada Solid waste elimination	18	7	14	11
Postojanje dezinfekcijskog sredstva Presence of antimicrobal agents	12	13	20	5

Tablica 2. *Ugostiteljski objekti s obzirom na prosudbu mikrobiološke čistoće prije i nakon provedbe tečaja*
Table 2. *Catering establishments according to microbiological cleanness before and after the course*

Mikrobiološka čistoća Microbiologic cleanness	Prije tečaja Before the course	Poslije tečaja After the course
Dobra Good	16	18
Prihvatljiva Acceptable	6	5
Nezadovoljavajuća Unsatisfactory	3	2

Tablica 3. *Ugostiteljski objekti s obzirom na nalaze obrisaka ruku zaposlenika prije i nakon tečaja*
Table 3. *Catering establishments according to microbiological hand swabs of employees before and after the course*

Obrisci ruku Hand swabs	Prije tečaja Before the course	Poslije tečaja After the course
Uredni Tidy	18	22
Nezadovoljavajući Unsatisfactory	7	3

Na javni vodovod, nakon provedenog tečaja, priključena su 23 ugostiteljska objekta, što je bio porast sa 76% na 92%. Na kanalizacijsku mrežu priključeno je 16 ugostiteljskih objekata (porast s 56% na 64%), dok je pravilno uklanjanje krutog otpada ustanovljeno u 14 ugostiteljskih objekata (pad sa 72% na 56%).

Upotreba dezinfekcijskog sredstva nakon tečaja utvrđena je u 20 ugostiteljskih objekata, što je porast s 48% na 80% od ukupnog broja (tablica 1.).

Temeljem uzetih obrisaka na mikrobiološku čistoću, a prije provedenog tečaja, od ukupno 25 ugostiteljskih objekata, njih 16 ili 64% ocijenjeno je dobrom mikrobiološkom čistoćom. Prihvatljivom mikrobiološkom čistoćom ocijenjeno je 6 ili 24%, a nezadovoljavajućom mikrobiološkom

čistoćom ocijenjena su 3 ugostiteljska objekta ili 12% od ukupnog broja (tablica 2.).

Nakon provedenog tečaja, broj ugostiteljskih objekata ocijenjenih dobrom mikrobiološkom čistoćom popeo se na 18 ili 72%, broj ugostiteljskih objekata ocijenjenih prihvatljivom mikrobiološkom čistoćom pao je na 5 ili 20%, a onih ocijenjenih nezadovoljavajućom ocjenom pao je na 2, odnosno 8% (tablica 2.).

Posebno su analizirani obrisci ruku zaposlenika, koji su prije provedenog tečaja u 18 ugostiteljskih objekata, odnosno 72%, ocijenjeni urednima, a u 7 ili 28%, nezadovoljavajućima. Nakon provedenog tečaja broj urednih obrisaka ruku zaposlenika popeo se na 22 ili 88%, dok je broj nezadovoljavajućih pao na 3, odnosno 12% (tablica 3.).

Dobiveni rezultati pokazuju da tečaj »higijenskog minimuma« utječe na poboljšanje gotovo svih promatranih parametara. Povećan je broj ugostiteljskih objekata kojih zaposlenici imaju uredno ovjerenu sanitarnu iskaznicu, povećan je broj onih s dvodijelnim garderobnim ormarom, onih koji su rabili tekući sapun i papirnate ubruse za jednokratnu uporabu, onih ugostiteljskih objekata koji su priključeni na javni vodovod i kanalizacijsku mrežu, kao i onih ugostiteljskih objekata koji u svom radu rabe dezinfekcijsko sredstvo.

Također je povećan broj ugostiteljskih objekata koji su nakon provedenog tečaja ocijenjeni dobrom mikrobiološkom čistoćom, a povećan je i broj ugostiteljskih objekata s urednim obriscima ruku zaposlenika.

Rasprava i zaključak

Rezultati istraživanja podupiru teoriju o potrebi provedbe tečaja »higijenskog minimuma«, te opravdanost Pravilnika o načinu stjecanja osnovnog znanja o zdravstvenoj ispravnosti namirnica i osobnoj higijeni osoba koje rade u proizvodnji i prometu namirnica.[2] Najizraženije poboljšanje promatranih parametara odnosi se na povećan postotak uredno ovjerenih sanitarnih iskaznica, uporabe dezinfekcijskog sredstva te pranja ruku tekućim sapunom i brisanja ruku papirnatim ubrusima za jednokratnu uporabu. Oni pokazuju da nakon provedenog tečaja zaposlenici postaju svjesniji potrebe održavanja osobne i opće higijene te higijene radne okoline. Jednako tako, dobivene informacije i stečeno znanje o kliconoštvu i metodama dezinfekcije, dezinsekcije i deratizacije, kod zaposlenika podiže razinu svijesti o potrebi provođenja sustavne dezinfekcije radnih prostora te svijest o kontinuiranoj potrebi vođenja brige o vlastitom zdravlju.[8]

U jednom ugostiteljskom objektu u trenutku provedbe ankete došlo je do kvara na električnom bojleru. Pogoršanje je evidentirano kod uklanjanja krutog otpada, koje se kod manjeg broja ugostiteljskih objekata nije uklanjalo na ispravan način.

Povećan postotak ugostiteljskih objekata ocijenjenih dobrom mikrobiološkom čistoćom za 8% (sa 64% na 72%) te ujedno smanjen postotak onih ocijenjenih nezadovoljavajućom mikrobiološkom čistoćom za 4% (s 12% na 8%), govore u prilog prije navedenim tvrdnjama.

Obrisci ruku zaposlenika, kao potencijalnih »generatora onečišćenja« također pokazuju vrijednost provedenog tečaja, s obzirom na to da je postotak nezadovoljavajućih obrisaka ruku pao za 16% (s 28% na 12%).

Rezultati, kao i samo istraživanje, imaju i neke slabosti, odnosno nedostatke. Istraživanje je provedeno na relativno malom broju ugostiteljskih objekata, jer drugi objekti nisu ispunjavali uvjete: da su isti zaposlenici radili godinu dana u određenom ugostiteljskom objektu te da su između dva istraživanja proveli tečaj »higijenskog minimuma«. Razlog je u velikoj fluktuaciji takve radne snage.

Može se utvrditi pozitivan utjecaj tečaja »higijenskog minimuma« na higijensko-epidemiološke parametre koji određuju kvalitetu ugostiteljskih objekata. Kako bi dobiveni rezultati bili još vjerodostojniji, potrebno bi bilo napraviti isto istraživanje na još većem uzorku te na područjima drugih županija, radi mogućnosti usporedbe. No, bez obzira na navedeno, već ovi rezultati pokazuju da tečaj »higijenskog minimuma« ima svoju opravdanost i vrijednost u podizanju kvalitete ugostiteljskih objekata.

LITERATURA

1. Pravilnik o razvrstavanju, minimalnim uvjetima i kategorizaciji ugostiteljskih objekata. Nar Nov 1995;57:1674–98.
2. Pravilnik o načinu stjecanja osnovnog znanja o zdravstvenoj ispravnosti namirnica i osobnoj higijeni osoba koje rade u proizvodnji i prometu namirnica. Nar Nov 1994;23:655–60.
3. *Kalenić S.* Streptokoki. U: Kalenić S, Mlinarić-Missoni E, ur. Medicinska bakteriologija i mikologija, Prehrambeno-tehnološki inženjering. Zagreb 1995;171–91.
4. *Perković D, Ramljak-Šešo M, Tambić T.* Enterobacteriaceae. U: Kalenić S, Mlinarić-Missoni E, ur. Medicinska bakteriologija i mikologija, Prehrambeno-tehnološki inženjering. Zagreb 1995;210–36.
5. *Duraković S.* Prehrambena mikrobiologija. Zagreb: Medicinska naklada 1991;107–27,219–70.
6. *Duraković S, Delaš F, Duraković L.* Moderna mikrobiologija namirnica, Udžbenici Sveučilišta u Zagrebu. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu; 2002, str. 257–64.
7. Pravilnik o normativima mikrobiološke čistoće i metodama njenog određivanja. Nar Nov 1994;46:1645–7.
8. *Krajcar D.* Dezinfekcija, dezinsekcija, deratizacija. Zagreb: Zavod za javno zdravstvo grada Zagreba; 2001, str. 200–1.

TOLOSA-HUNTOV SINDROM: PRIKAZ BOLESNIKA

TOLOSA-HUNT SYNDROME: A CASE REPORT

MARIJAN KOVAČIĆ, IVAN KOVAČIĆ, ANA KRVAVICA, IVICA NEKIĆ, MLADEN HARAPIN*

Deskriptori: Tolosa-Huntov sindrom – dijagnoza, komplikacije, liječenje; Kavernozni sinus – patologija; Oftalmoplegija – etiologija

Sažetak. Tolosa-Huntov sindrom nespecifična je granulomatozna upala kavernoznog sinusa, gornje orbitalne fisure i orbitalnog vrha. Uključuje epizode jednostrane orbitalne boli koja može trajati nekoliko tjedana, lezije 3, 4. ili 6, a rijetko 2, 5, 7 i 8. kranijalnog živca. Karakteriziran je remisijama i egzacerbacijama te može izazvati trajne neurološke ispade zahvaćenih živaca. Prikazan je tijek bolesti kod bolesnika čiji je inicijalni simptom bio postupni gubitak vida desnog oka te potom neuralgične boli u području desne orbite i lica. Dijagnoza je potvrđena biopsijom te je provedena kortikosteroidna terapija. Egzacerbacija bolesti zahtijevala je ponovni kirurški zahvat, eksciziju fibroznog tkiva kavernoznog sinusa, kao i prolongiranu kortikosteroidnu terapiju.

Descriptors: Tolosa-Hunt syndrome – diagnosis, complications, therapy; Cavernous sinus – pathology; Ophthalmoplegia – etiology

Summary. Tolosa-Hunt syndrome is a nonspecific granulomatous inflammation of the cavernous sinus, superior orbital fissure and apex of the orbit. It involves episodes of unilateral orbital pain which may last several weeks, lesions of cranial nerve III, IV or VI, and rarely II, V, VII and VIII. It is characterized by remissions and exacerbations, and can cause permanent neurological disorder of the affected nerves. We present the course of the disease in a patient whose initial symptom was gradual visual loss in the right eye, followed by neuralgic pain in the right orbit and face. The diagnosis was confirmed by biopsy and corticosteroid therapy was administered. Exacerbation of the disease required repeated surgery, excision of the fibrous tissue of the cavernous sinus, as well as prolonged corticosteroid therapy.

Liječ Vjesn 2010;132:147–150

Tolosa-Huntov sindrom podrazumijeva stanje nastalo idiopatskim nakupljanjem granulomatoznog upalnog tkiva u području kavernoznog sinusa, gornje orbitalne fisure, orbitalnog apeksa, a manifestira se periorbitalnom boli i oftalmoplegijom.[1–4] Dijagnostički kriterij za Tolosa-Hantov sindrom iz 2004. po IHS-u podrazumijeva epizode unilateralne orbitalne boli koje traju tjednima ako se ne liječe, udružene s lezijom jednog ili više kranijalnih živaca (trećeg, četvrtog, šestog) te prikazani granulom na MRI zahvaćene orbite i/ili potvrđen biopsijom. Znakovi lezije kranijalnih živaca podudaraju se s napadajima boli unutar perioda od dva tjedna, a njihova se regresija postiže primjenom kortikosteroidne terapije nakon 72 h. Konačno postavljanje dijagnoze THS-a po navodu IHS-a zahtijeva i isključivanje drugih uzročnika bolne oftalmoplegije.[5] Sličnu kliničku sliku mogu izazivati i drugi upalni i infektivni, vaskularni ili neoplastični procesi te trauma orbite (tablica 1). Primjenom laboratorijskih analiza krvnih uzoraka i cerebrospinalne tekućine mogu se isključiti upalni i infektivni uzroci, a vaskularni, neoplastični procesi i trauma primjenom MRI i/ili CT-a orbite s kontrastom. Patohistološkom analizom biopsijskog materijala moguće je s velikom sigurnošću potvrditi dijagnozu ovog sindroma.[3,6] Brza regresija simptoma, ponajprije boli na kortikosteroidnu terapiju dodatna je karakteristika sindroma, ali s obzirom na mogućnost povratka simptoma i perzistiranja neuroloških ispada zahvaćenih živaca kod oboljelih potrebno je ipak produženo praćenje bolesnika do dvije godine od postavljanja definitivne dijagnoze. Razlog dugog monitoringa je izbjegavanje previda maligne bolesti ove regije.[1,7]

Izraženost simptoma uvjetovana je veličinom granuloma i inicijalnim mjestom njegova formiranja. Kod zahvaćanja oftalmične i maksilarne grane trigeminalnog živca u području kavernoznog sinusa dominira bol periorbitalne regije i gornje etaže lica uz ispad senzibiliteta kože, dok zahvaćanje perikarotidnih simpatičkih vlakana, kao i lezija 3. kranijalnog živca dovode do okulosimpatičke i parasimpatičke disfunkcije zahvaćene strane. Proces u samom apeksu orbite uvijek dovodi do većeg ili manjeg ispada vida, a njegovo širenje prema naprijed zahvaća gornju orbitalnu fisuru s ispadom pripadajućih kranijalnih živaca uzrokujući djelomičnu ili potpunu oftalmoplegiju popraćenu egzoftalmusom.[3]

Prikaz bolesnika

Bolesnik u dobi od 65 godina primljen je na Odjel za bolesti uha, grla i nosa zbog prisutnosti neuralgične boli u području desnog oka i jagodične regije, sa širenjem u desnu sljepoočnu regiju. Navodi pojavu kontinuirane progresivne boli unatrag 3 tj. popraćenu blagom nosnom opstrukcijom. Povišenu temperaturu i loše opće stanje negira. Primjenom peroralnih i parenteralnih analgetika nije postignuto poboljš-

* **Odjel za bolesti uha, grla i nosa, Opća bolnica Zadar** (prim. Marijan Kovačić, dr. med.; Ivica Nekić, dr. med.), **Odjel kirurgije, Opća bolnica Zadar** (Ivan Kovačić dr. med.), **Odjel patologije, Opća bolnica Zadar** (dr. sc. Ana Krvavica, dr. med.), **Odjel radiologije, Opća bolnica Zadar** (Mladen Harapin dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Kovačić, Obala kneza Branimira 2E, 23 000 Zadar

Primljeno 20. studenoga 2008., prihvaćeno 3. ožujka 2010.

Tablica 1. *Diferencijalna dijagnoza sindroma orbite i kavernoznog sinusa izvedena iz tablice Yeh S, Foroozan R.*[3]
Table 1. *Differential diagnosis of orbital and cavernous sinus syndrome, dervied from the table by Yeh S, Foroozan R*[3]

Inflamatorna / Inflammatory
- sarkoidoza / sarcoidosis
- sistemni lupus eritematodes / systemic lupus erythematosus
- Churg-Straussov sindrom / Churg-Strauss syndrome
- Wegenerova granulomatoza / Wegener granulomatosis
- Tolosa-Huntov sindrom / Tolosa-Hunt syndrome
- gigantocelularni artritis / Giant cell arteritis
- orbitalni pseudotumor / orbital pseudotumor
- tiroidna orbitopatija / thyroid orbitopathy

Infektivne bolesti / Infectious diseases
- gljivične infekcije / fungal infections
- bakterijske infekcije / bacterial infections
- upale uzrokovane spirohetama *(Treponema pallidum)* / spirochetal inflammations *(Treponema pallidum)*
- virusne upale (*Herpes zoster*) / viral inflammations *(Herpes zoster)*

Neoplazma / Neoplasm
- tumori glave i vrata / head and neck tumors
- neuralni tumori / neural tumors
- metastaze: pluća, dojka, bubreg, melanom / metastases: lung, breast, kidney, melanoma
- hematološke maligne bolesti: Burkittov limfom, ne-Hodgkinov limfom, leukemija / hematologic malignat diseases: Burkitt lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, leukemia
- perineuralna invazija malignih kožnih bolesti / perineural invasion of malignant skin diseases

Iatrogene ozljede / Iatrogenic injuries
- posljedica sinusonazalne kirurgije, orbite i kostiju lica / consequence of sinonasal surgery, orbits and facial bones

Trauma / Trauma
- penetrantne i nepenetrantne ozljede glave / penetrating and nonpenetrating head injuries
- fraktura orbitalnog konusa / orbital conus fracture
- zaboravljeno strano tijelo / retained foreign body

Vaskularne bolesti / Vascular diseases
- aneurizma arterije karotis interne / aneurysm of internal carotid artery
- fistula / fistula
- tromboza kavernoznog sinusa / cavernous sinus thrombosis

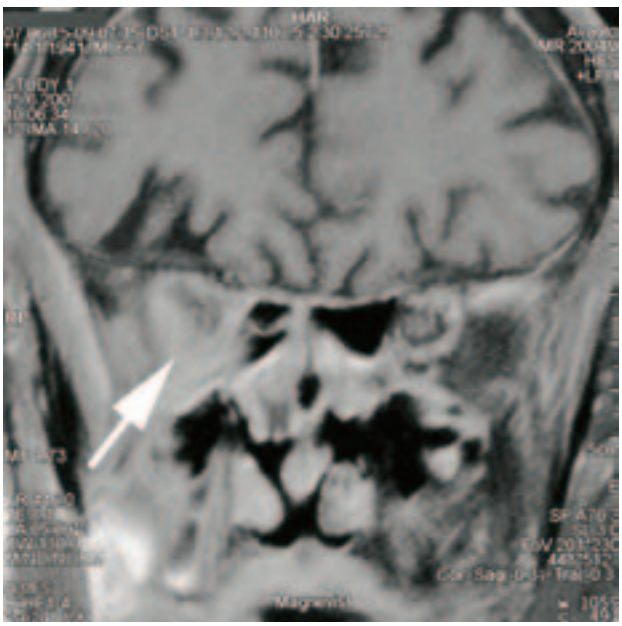
Ostalo / Other
- mukokela paranazalnih sinusa / paranasal sinus mucocele



Slika 1a. *Desni profil bolesnika s egzoftalmusom i periorbitalnim otokom*
Figure 1a. *Right profile of the patient with exophtalmus and periorbital swelling*

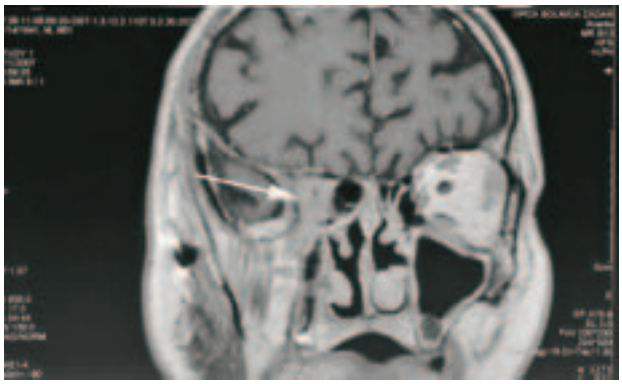


Slika 1b. *Oftalmoplegija desnog bulbusa. Pogled udesno*
Figure 1b. *Ophtalmoplegia of the right bulbus. Gaze to the right*

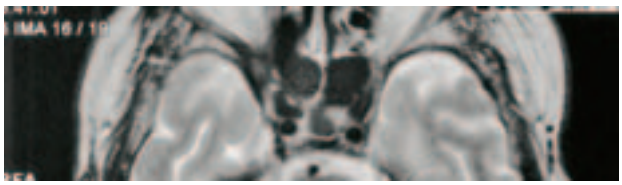


Slika 2. *MRI – desni orbitalni vrh ispunjen nespecifičnim upalnim tkivom*
Figure 2. *MRI – apex of the right orbit is filled with nonspecific inflammatory tissue*

šanje. U osobnoj anamnezi navodi postupni gubitak oštrine vida i širine vidnog polja desnog oka, unatrag približno 6 mjeseci. Potpuna sljepoća desnog oka nastupila je prije 7 tjedana od prijma na naš odjel praćena kontinuiranom progresivnom periorbitalnom boli. Fizikalnim pregledom uočena je blaga ptoza gornje vjeđe bez pulzacija, uredan izgled konjunktive uz egzoftalmus i kompletnu oftalmoplegiju desnog bulbusa (slika 1.a, b). Endoskopskim pregledom nosne šupljine nije zapažena prisutnost novotvorina. Na urađenom MRI-u s kontrastom glave (slika 2) zabilježena je tumoroska masa apeksa desne orbite koja zauzima i prostor gornje orbitalne fisure. U ET anesteziji izvršena je lateralna dekompresija orbite s biopsijom suspektne tvorbe. Histološkom obradom uzetog materijala isključena je prisutnost malignih stanica te je naglašeno nespecifično celularno granulacijsko tkivo sa zdepastim endotelnim stanicama koje su okružene proliferiranim fibroblastima uz infiltrate limfocita, eozinofila, plazma-stanica i nešto neutrofila. Laboratorijskom obradom krvi dobiveni nalazi nisu odstupali od normalnih vrijednosti za KKS, elektrolite, GUK, testove funkcije štitne žlijezde, ANA, ADNA, ANCA, ACE, elektroforezu serumskih proteina, dok su sedimentacija eritrocita i C-reaktivni protein imali povećane vrijednosti (SE 76; CRP-17). Analizom cerebrospinalne tekućine i urina, rendgenogramom pluća i UZ-om abdomena dobiveni su uredni nalazi. Nakon kirurškog zahvata egzoftalmus je u cijelosti nestao, a bulbus je pokazivao sposobnost aktivnih kretnji. S obzirom na to da je bolesnik i dalje trpio boli koje se nisu smirivale na standardne analgetike, petoga postoperativnog dana podvrgnut je glukokortikoidnoj parenteralnoj terapiji, s početnom dozom od 160 mg metilprednizolona uz postupno snižavanje. Tijekom njezine primjene bol u cijelosti ne-



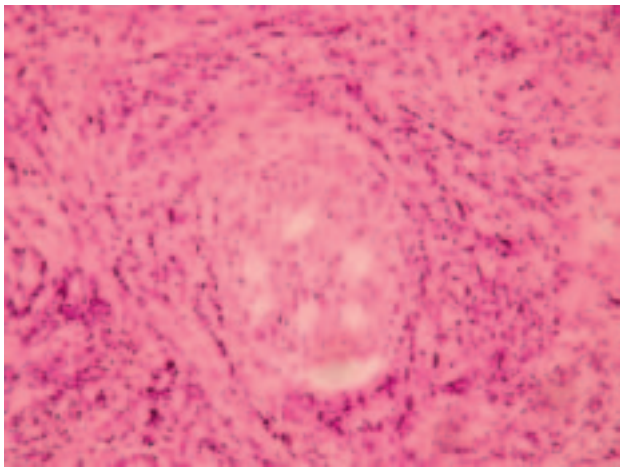
Slika 3. *Rezidualno nakupljanje tkiva u području desnoga kavernoznog sinusa*
Figure 3. *Residual accumulation of tissue in the region of the right cavernous sinus*



Slika 4. *Stanje nakon provedenoga kirurškog zahvata i prolongiranog liječenja kortikosteroidnom terapijom. Odsutnost suspektnog tkiva u području kavernoznog sinusa*
Figure 4. *Condition after surgery and prolonged treatment with corticosteroids. Absence of suspected tissue in the region of the cavernous sinus*

staje, a bulbus poprima značajnu sinkroniziranu bulbomotoriku, bez poboljšanja vida. Nakon petodnevne parenteralne terapije glukokortikoidima bolesnik se otpušta na kućnu njegu s uputom o uzimanju peroralne glukokortikoidne terapije još dva tjedna.

Ponovne boli bolesnik navodi nakon šest tjedana liječenja te je hospitaliziran radi ponovne obrade i dodatnog liječenja. Urađena mu je MRI glave s kontrastom na kojoj je uočen proces u području kavernoznog sinusa veličine 2×1,5 cm (slika 3). Primjena parenteralne kortikosteroidne terapije nije dala očekivan rezultat te je bolesniku predložen zahvat u smislu odstranjenja tvorbe operativnim putem. Na kavernozni sinus došlo se kombiniranim vanjskim i sublabijalnim pristupom uz odstranjenje dijela desnog zida sfenoidnog sinusa te je fibrozna tvorba odstranjena u cijelosti uz dekompresiju optičkog živca i prezervaciju okolne makroskopski zdrave anatomske strukture. Patohistološkom obradom dobiven je istovjetan nalaz kronične nespecifične upale. Postoperativno bolesnik nije imao boli, ali je također podvrgnut parenteralnoj i peroralnoj kortikosteroidnoj terapiji uz postupno smanjivanje u trajanju od dva mjeseca. Nakon tromjesečnoga periodičnog pregleda bolesnik navodi prisutnost boli u području desnog hemikranija znatno manjeg intenziteta, koja se smiruje na primjenu standardnih analgetika. Na kontrolnom MRI (slika 4) nije uočena suspektna tvorba orbitalnog apeksa ni kavernoznog sinusa, ali je u području baze srednje moždane jame naglašeno zadebljanje moždane ovojnice, što može odgovarati osnovnom procesu i biti uzrokom ponovne glavobolje. Bolesnik je stoga podvrgnut dodatnoj prolongiranoj primjeni terapije metilprednizolonom od 8 mg tijekom sedam mjeseci uz odsutnost ranijih bolnih senzacija. Tijekom posljednjih periodičnih kontrolnih pregleda u posljednjih deset mjeseci bolesnik negira prisutnost spomenute boli bez ikakve terapije.



Slika 5. *Mikroskopki prikaz preparata. Histološki je živac obojen rutinskom hemalaun-eozinskom metodom (HE). U čitavoj debljini presjek prožet nespecifičnim granulacijskim tkivom od limfocita, eozinofila, plazma-stanica, proliferiranih fibroblasta i rijetkih neutrofila. Živčana vlakna edematozna, razmaknuta, neoštro ograničena*
Figure 5. *Microscopic view of the specimen. Histologically, the nerve was stained with routine hemalaun-eosin method (HE). In the entire thickness of the section, nonspecific granulation tissue of lymphocytes, eosinophils, plasma cells, proliferated fibroblasts and rare neutrophils is seen. Nerve fibers are swollen, spaced, not clearly defined.*

Rasprava

Tolosa-Huntov sindrom karakterističan je po prisutnosti nespecifičnoga granulomatoznog upalnog procesa u području kavernoznog sinusa, gornje orbitalne fisure i orbitalnog apeksa. Prvi put se ovaj sindrom u literaturi spominje 1966. kada Smith i Taxdal ujedinjuju iskustva Tolose i Hunta o bolnoj oftalmoplegiji uzrokovanoj nespecifičnom upalom.[8] Ovisno o mjestu pojave infiltrata očituju se i inicijalni simptomi. Pojava boli i ispada senzibiliteta periorbite upućuje na zahvaćanje ili kompresiju živčanih struktura kavernoznog sinusa, dok djelomična ili potpuna oftalmoplegija upućuje na proces gornje orbitalne fisure. Potpuni gubitak vida nastaje nakon zahvaćanja optičkog živca nespecifičnom granulomatoznom upalom, širenjem procesa iz kavernoznog sinusa i/ili gornje orbitalne fisure.[3–7] Za razliku od dosad opisanih slučajeva Tolosa-Huntova sindroma, bolesnik prikazan u ovom radu imao je prvi simptom (anamnestički podatak) od strane vidnog živca koji je rezultirao potpunim i trajnim gubitkom vida, dok su se periorbitalna bol i paraliza očnih mišića pojavile neznatno kasnije. Ovakvu pojavu možemo objasniti samo začetkom procesa uza sam očni živac u vrhu orbite što bi odgovaralo dijagnozi orbitalnog pseudotumora. Daljim njegovim širenjem te zahvaćanjem struktura kavernoznog sinusa poprima kliničku sliku Tolosa-Huntova sindroma. S obzirom na to da se oba, orbitalni pseudotumor i Tolosa-Huntov sindrom, predstavljaju kao nespecifična kronična upala nepoznata uzroka a razlikuju se samo po inicijalnom mjestu pojave, grupa autora smatra da se radi o varijantama istog procesa. Za izbjegavanje konfuzije u terminologiji predlaže se ujedinjenje obaju kliničkih entiteta pod zajedničkim imenom nespecifične idiopatske upalne bolesti orbite i kavernoznog sinusa.[9–11] Prvim pregledom, daljom obradom i rezultatima liječenja svog smo bolesnika svrstali u oboljele od Tolosa-Huntova sindroma.

Simptomatologiju sličnu Tolosa-Huntovu sindromu mogu izazvati i drugi upalni i infektivni procesi, prisutnost malignih tumora i vaskularnih anomalija te trauma ovog anatomskog lokaliteta. Pri postavljanju dijagnoze ovog sindroma potreban je pojačan oprez.[7,12–14] Njegova se dijagnoza postavlja obično isključivanjem ostalih bolesti sa sličnim simptomima. Primjenom analize cerebrospinalne tekućine, kao i hematoloških testova, moguće je eliminirati infektivne i inflamatorne uzroke, dok MRI i/ili CT s kontrastom pomažu pri postavljanju dijagnoze Tolosa-Huntova sindroma.[12–14] Naime, nalaz kontrastno pojačane lezije u području orbite i kavernoznog sinusa donekle je specifičan te može isključiti pojedine neoplastične procese, vaskularne anomalije i traumu. Primjena glukokortikoidne terapije u ovakvim slučajevima u pravilu dovodi do brze regresije kliničkih simptoma i nestajanja lezije na kontrolnim MRI nalazima te je jedan od parametara za postavljanje dijagnoze Tolosa-Huntova sindroma.[5,16]

U prikazanom slučaju inicijalni simptom bio je gubitak vida, što se u ovom sindromu pojavljuje kasnije, nakon boli i oftalmoplegije te smo postavljanju dijagnoze pristupili s dodatnim oprezom. Iako je nalaz MRI-a upućivao na prisutnost granulomatozne upale, a laboratorijski nalazi krvi i cerebrospinalne tekućine smanjili mogućnost infektivnog i inflamatornog uzroka na minimum, nismo primijenili kortikosteroidnu terapiju bez biopsije i histološke obrade materijala. Njezina je primjena uključena nakon dobivenog histološkog nalaza – nespecifične granulomatozne upale. Povlačenje oftalmoplegije i boli za vrijeme njezine primjene potpuno je zadovoljilo potrebne kriterije za postavljanje dijagnoze Tolosa-Huntova sindroma.[5]

Pojava recidiva simptoma kod Tolosa-Huntova sindroma nije rijetkost i javlja se u visokom postotku (40%). Vrijeme ponovnog javljanja simptoma je raznoliko: od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci ili godine dana.[2,12,16] Simptomi mogu biti istovjetni ili promijenjeni, ovisno o lokalitetu prisutne granulomatozne upale. Kod prikazanog bolesnika recidiv bolesti manifestirao se samo jakom intenzivnom boli u području orbite i gornje trećine lica. Ponovni kirurški pristup urađen je zbog neučinkovite glukokortikoidne terapije, tijekom koje je tvorba odstranjena u cijelosti. Razlog neučinkovitosti glukokortikoidne terapije treba tražiti u promjeni histološke karakteristike upalnog tkiva. Naime, po navodima Fujiija i sur.[17] granulomatozni tip upale može se transformirati u sklerozirajući tip, kod kojeg je učinak kortikosteroida minimalan te zahtijeva kiruršku metodu liječenja. Kirurškim odstranjenjem tkiva kavernoznog sinusa postigli smo uklanjanje boli neposredno nakon zahvata, što je i potvrdilo ispravnost naše odluke, a koja je podudarna sa stavom Laurenza i Grahama[18] o prioritetu kirurške ekscizije kod recidiva ovake bolesti bez obzira na lokaciju. Bolesnik je podvrgnut produženoj glukokortikoidnoj terapiji perolarnim putem u cilju sprječavanja pojave recidiva bolesti, usprkos njezinim nuspojavama. Sličan pristup navode i Smith i Rosenbaum,[19] dok Mormont i sur.[20] otvaraju mogućnost liječenja recidiva Tolosa-Huntova sindroma i radioterapijom. Tijekom praćenja, od zadnje kirurške intervencije, nije zabilježena ponovna pojava simptoma Tolosa-Huntova sindroma u obliku bolne oftalmoplegije, ili prisutnost granuloma u području kavernoznog sinusa i orbite na MRI nalazima, već ponovna pojava boli u području desne strane glave i zahvaćanje moždane ovojnice, što zahtjeva prolongiranu glukokortikoidnu terapiju. Niske doze glukokortikoida i odsutnost simptoma nakon njihove primjene ohrabruju u kontroli ovoga bolesnog stanja, ali nalaz na kontrolnom MRI upućuje na mogući centripetalni tip širenja granulomatoznih promjena, što ujedno smanjuje optimizam u liječenju ovog sindroma.

LITERATURA

1. *Forderreuther S, Straube A.* The criteria of the International Headache Society for Tolosa-Hunt syndrome need to be revised. J Neurol 1999; 246:371–77.
2. *Kline LB, Hoyt WF.* The Tolosa-Hunt Syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71:577–82.
3. *Yeh S, Foroozan R.* Orbital apex syndrome. Curr Opin Ophthalmol 2004;15:490–98.
4. *Appelblatt NH, Graham MD.* Otolaryngologica manifestations of the Tolosa-Hunt syndrome. Am J Otology 1980;2:55–7.
5. *International Headache Society.* The international classification of headache disorders. Cephalalgia 2004;24(suppl 1):1–151.
6. *Lachanas VA, Karatzias GT, Tsitiridis I, Panaras I, Sandris VG.* Tolosa-Hunt syndrome misdiagnosed as sinusitis complication. J Laryngol Otol 2008;122:97–9.
7. *Myung-Whun S, Kwang Hyun K, Chang Ho L, Jee Hoon M, Woo Ho K, Moon Hee H.* Fibrosing Inflammatory Pseudotumors of the Central Skull Base. Laryngoscope 1997;107;1651–5.
8. *Smith JL, Taxdal DS.* Pain ophtalmoplegia. The Tolosa-Hunt syndrome. Am J Ophthalmol 1966;61:1466–72.
9. *Pless ML.* Cavernous sinus disorders. U: Levin LA, Arnold AC, ur. Neuro-ophthalmology the Practical. New York: Thieme Medical Publishers Inc; 2005, str. 296–303.
10. *Wasmeier C, Pfadenhauer K, Rosler A.* Idiopathic inflammatory pseudotumor of the orbit and Tolosa-Hunt syndrome – are they the same disease? J Neurol 2002;249:1237–41.
11. *Turkoglu R, Balak N, Tirelu H.* Surgery with Cavernous Sinus Syndrome: A clinical study and review of the Tolosa-Hunt syndrome. Neurosurg Quart 2008;18;230–8.
12. *Batsakis JF, El-Naggar AK, Luna MA i sur.* Inflammatory pseudotumor: What is it? How does it behave? Ann Otol Rhinol Laryngol 1995; 104:329–31.
13. *Colnaghi S, Versino M, Marchioni E i sur.* ICHD-II Diagnostic critiria for Tolosa-Hunt syndrome in idiopathic inflammatory syndromes of the orbit and/or the cavernous sinus. Cephalalgia 2008;28:31.
14. *Yousem DM, Atlas SW, Grossman R i sur.* MR imaging of Tolosa-Hunt syndrome. Am J Neuroradiol 1989;10:1181–4.
15. *Haque Tl, Miki Y, Kashii S i sur.* Dynamic MR imaging in Tolosa-Hunt syndrome. Eur J Radiol 2004;51:209–17.
16. *Cacirer S.* MRI findings in Tolosa-Hunt syndrome before and after systemic corticosteroid therapy. Eur J Radiol 2003;45:83–90.
17. *Fujii H, Fujisada H, Kondo T, Takahashi T, Okada S.* Orbital pseudotumor: histopathological classification and treatment. Ophthalmol 1985; 190:230–42
18. *Laurenzo JF, Graham SM.* Tumefactive fibroinflammatory lesion of head and neck: a management strategy. Ear Nose Throat J 1995;74:87–92.
19. *Smith JR, Rosenbaum JT.* A role for methotrexate in the management of non-infectious orbital inflammatory disease. Br J Ophthalmol 2001;85: 1220–4.
20. *Mormont E, Laloux P, Vauthier J, Ossemann M.* Radiotherapy in a case of Tolosa-Hunt syndrome. Cephalalgia 2000;20:931–33.

REVERZIBILNA POSTERIORNA LEUKOENCEFALOPATIJA ILI TUMOR MOZGA – PRIKAZ BOLESNICE

REVERSIBLE POSTERIOR LEUKOENCEPHALOPATHY OR BRAIN TUMOR – CASE REPORT

BRANKA RIBARIĆ, DAVORKA MILAT, ŽELJKA PETELIN GADŽE, JASNA FRANJIĆ, DAMIR PETRAVIĆ*

Deskriptori: Posteriorna leukoencefalopatija – etiologija, dijagnoza, patofiziologija; Hipertenzija – komplikacije; Edem mozga – dijagnoza, etiologija; Mozak – patologija; Tumori mozga – dijagnoza

Sažetak. Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije klinički se prezentira glavoboljom, konfuzijom, epileptičkim napadajima i smetnjama vida. Na magnetskoj rezonanciji (MR) mozga vidljiv je edem koji zahvaća bijelu tvar parijetookcipitalnih regija. U početku je taj sindrom etiološki bio povezan uz arterijsku hipertenziju, bubrežne bolesti i imunosupresivnu terapiju. U posljednje vrijeme prepoznati su i drugi uzroci poput eklampsije, hemolitičko-uremičkog sindroma, bolesti vezivnog tkiva, malignih bolesti itd. Autori opisuju slučaj 72-godišnje bolesnice s anamnezom dugogodišnje oscilatorne arterijske hipertenzije koja je naglo izazvala smeteno stanje popraćeno glavoboljom, lijevom homonimnom hemianopsijom i lijevom hemiparezom, povezano s naglim povišenjem vrijednosti krvnog tlaka. Na MR-u mozga opisana je opsežna lezija bijele tvari, koja je zahvaćala desni parijetalni i okcipitalni režanj, splenijum korpusa kalozuma i lijevi okcipitalni režanj, poglavito suspektna na ekspanzivni proces. Međutim, nakon opsežne dijagnostičke obrade postavljena je dijagnoza reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije, etiološki povezane s arterijskom hipertenzijom. Bolesnica je trenutačno uredna neurološkog statusa, kontrolni MR mozga pokazao je potpunu regresiju opisane lezije bijele tvari.

Descriptors: Posterior leukoencephalopathy – etiology, diagnosis, physiopathology; Hypertension – complications; Brain edema – diagnosis, etiology; Brain – pathology; Brain neoplasms – diagnosis

Summary. Reversible posterior leukoencephalopathy (RPLE) syndrome is clinically associated with headache, altered consciousness, seizures and visual symptoms. On brain magnetic resonance imaging (MRI) there is edema predominantly affecting white matter of the parietooccipital brain regions. Initially, this syndrome was believed to be secondary to hypertension, renal disease, or immunosuppressive therapy. However, it has recently been identified in a wide variety of conditions, including eclampsia, hemolytic-uremic syndrome, connective tissue diseases, malignancies, etc. Authors describe a case of a 72-year-old woman with a history of arterial hypertension, who suddenly developed headache, confusion, left homonymous hemianopsia, and left hemiparesis, associated with high blood pressure. Brain MRI revealed extensive white matter lesion in the right parietal and occipital lobe, splenium corpus callosum and left occipital lobe, suggestive of expansive process. However, after extensive diagnostic work-up, diagnosis of reversible posterior leukoencephalopathy was established, connected with arterial hypertension. At the moment the patient is without neurological symptoms, follow-up brain MRI revealed resolution of white matter lesion.

Liječ Vjesn 2010;132:151–154

Hinchey i sur. su 1996. godine upotrijebili naziv »reverzibilna posteriorna leukoencefalopatija« kako bi opisali sindrom karakteriziran glavoboljom, konfuzijom, epileptičkim napadajima i smetnjama vida, uključujući i kortikalnu sljepoću, povezan s reverzibilnim promjenama na magnetskoj rezonanciji (MR) mozga koje upućuju na edem bijele tvari pretežno u posteriornim regijama mozga.[1] U početku je taj sindrom etiološki bio povezan uz arterijsku hipertenziju, i to uz naglo povišenje vrijednosti krvnog tlaka, s hipertenzivnom encefalopatijom ili bez nje, potom uz bubrežne bolesti te uz imunosupresivnu terapiju, kao što su ciklosporin A, takrolimus ili interferon α. Nedavno je prepoznat i širok spektar drugih uzroka, kao što su eklampsija, hemolitičko-uremički sindrom, bolesti vezivnog tkiva, vaskulitis, maligne bolesti, kemoterapija, transfuzije, terapija intravenskim imunoglobulinima ili eritropoetinom, trombotička trombocitopenična purpura te porfirija.[2–14]

U ovom članku prikazujemo slučaj bolesnice s kliničkom slikom i neuroradiološkom prezentacijom tipičnom za sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije.

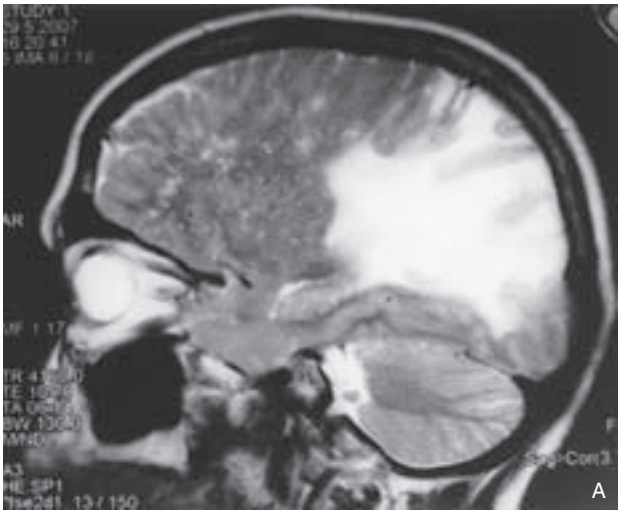
Prikaz bolesnice

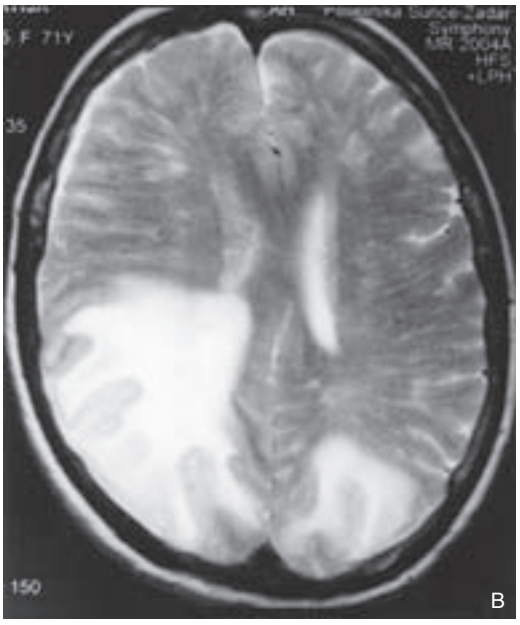
Bolesnica u dobi od 72 godine u lipnju 2007. godine naglo je ušla u smeteno stanje popraćeno glavoboljom, lijevom homonimnom hemianopsijom i lijevom hemiparezom srednje teškog stupnja, uz registrirane povišene vrijednosti krvnog tlaka (220/110 mmHg). Anamnestički se također saznaje da je u mladosti preboljela TBC pluća te da dulji niz godina ima oscilirajuću arterijsku hipertenziju. Na MR-u mozga učinjenom u drugoj ustanovi opisana je lezija bijele tvari ponajprije suspektna na ekspanzivni proces, koja je zahvaćala parijetalni i okcipitalni režanj desne hemisfere, splenijum korpusa kalozuma i okcipitalni režanj lijeve hemisfere (slika 1.a i 1.b). Također se opisane brojne kronične vaskularne lezije u supkortikalnoj bijeloj tvari obostrano. Elektroencefalogram (EEG) bio je difuzno paroksizmalno disritmički promijenjen s fokusom sporih valova frekvencije 2–3 Hz, amplitude do 100 μV, iznad parijetookcipitalnih regija. U laboratorijskim nalazima evidentirana je povišena SE (100 mm/h), CRP (122,3 mg/L), fibrinogen (5 g/L),

* **Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb** (Branka Ribarić, dr. med.; dr. sc. Željka Petelin Gadže, dr. med.; prim. mr. sc. Jasna Franjić, dr. med.; doc. dr. sc. Damir Petravić, dr. med.), **Poliklinika Sunce, Zagreb** (Davorka Milat, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Ž. Petelin Gadže, Klinika za neurologiju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: zpetelin@mef.hr

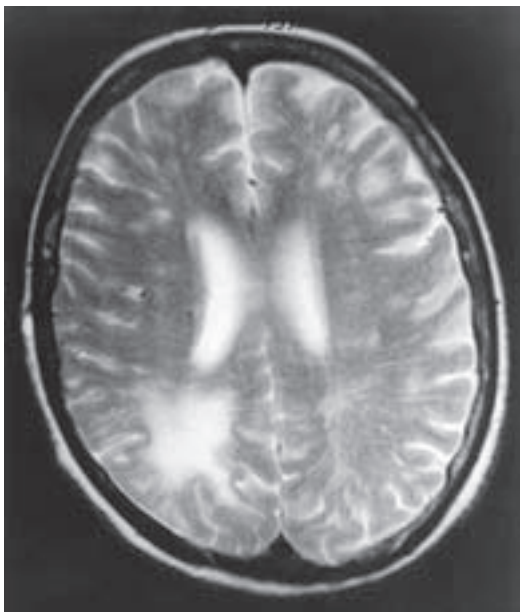
Primljeno 31. prosinca 2008., prihvaćeno 16. rujna 2009.





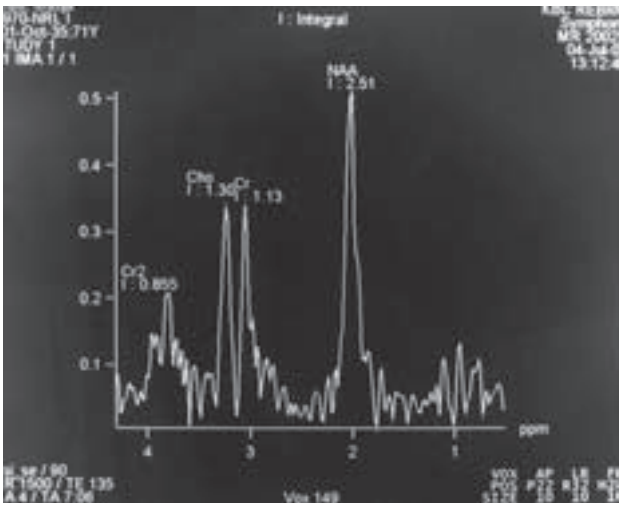
Slika 1. *MR mozga u 72-godišnje bolesnice učinjen u lipnju 2007. godine pokazuje opsežnu leziju bijele tvari koja zahvaća desni parijetalni i okcipitalni režanj, splenijum korpusa kalozuma i lijevi okcipitalni režanj. A – sagitalni presjek, hiperintenzivna lezija na T2-mjerenoj slici; B – transverzalni presjek, hiperintenzivna lezija na T2-mjerenoj slici.*

Figure 1. *Brain MRI in 72-year-old woman performed in June 2007 reveals extensive white matter lesion in the right parietal and occipital lobe, splenium corpus callosum and left occipital lobe. A –sagital MRI section, hyperintense lesion on T2-weighted image; B – transversal MRI section, hyperintense lesion on T2 – weighted image.*



Slika 2a. *Ponovljen MR mozga nakon mjesec dana upozorio je na znatnu regresiju ranije opisane lezije bijele tvari; transverzalni presjek, T2-mjerena slika.*

Figure 2a. *Repeated brain MRI after one month revealed stunning regression of white matter lesion; transversal MRI section, T2-weighted.*

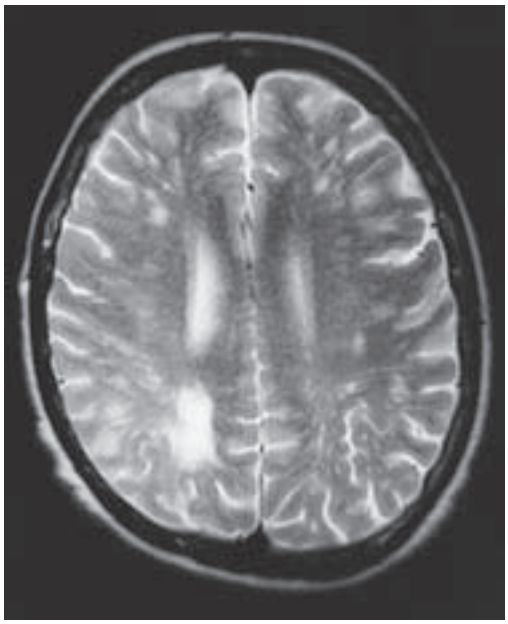


Slika 2b. *MR-spektroskopija učinjena nakon mjesec dana pokazuje povišene vrijednosti kolina u opisanom području uz inverziju omjera kolina i kreatinina, no uz održane vrijednosti NAA i održan omjer NAA i kolina.*

Figure 2b. *MR spectroscopy performed after one month reveals increased values of choline in the described area with inversion of choline/creatine ratio, but with preserved values of N-acetyl aspartate (NAA) and preserved NAA/choline ratio.*

hiperkolesterolemija i sideropenična anemija, dok su krvna slika, elektroliti, testovi jetrene i bubrežne funkcije te ostale biokemijske pretrage bili urednih vrijednosti. Zbog sumnje na ekspanzivni proces bolesnica je nakon mjesec dana premještena u našu ustanovu radi stereotaksijske biopsije procesa i njegove patohistološke verifikacije. U međuvremenu je provedena antihipertenzivna i antiedematozna terapija uz postupno normaliziranje vrijednosti krvnog tlaka (do 130/80 mmHg) i značajno poboljšanje u neurološkom statusu, u kojem je zaostala samo diskretna lijeva hemipareza.

Kontrolni MR mozga pokazao je zaprepašćujuću regresiju ranije opisane lezije bijele tvari (slika 2.a). MR spektroskopijom verificirane su povišene vrijednosti kolina u opisanom području uz inverziju omjera kolina i kreatinina, ali uz održane vrijednosti N-acetil aspartata (NAA) i održan omjer NAA i kolina (slika 2.b). Dodatno je učinjena analiza



Slika 3. *Kontrolni MR mozga nakon tri mjeseca upućuje na daljnju regresiju opisane lezije bijele tvari; transverzalni presjek, T2-mjerena slika.*
Figure 3. *Control brain MRI after 3 months shows further regression of the white matter lesion; transversal MRI section, T2-weighted.*

cerebrospinalnog likvora, u kojem je nađeno 5 limfocita/mm^3, 0,29 g/L ukupnih proteina, a oligoklonske trake bile su negativne. Nalazi kompletne imunološke obrade seruma, kao i obrade seruma i likvora na Borreliu burgdorferi, neurotropne viruse, HIV, sifilis, TBC, mikoze te seruma na hepatitis bili su uredni. Negativni su bili i nalazi tumorskih markera te anti-Hu, anti-Yo i anti-Ri paraneoplastičnih protutijela. Nalaz vidnih evociranih potencijala upućivao je na neuronalnu leziju obaju vidnih putova. Kontrolni EEG bio je tek lakše difuzno disritmički promijenjen. Uzimajući u obzir sve navedene nalaze, osobito nalaz MR-a mozga i MR-spektroskopije, koji govori u prilog leukoencefalopatiji vaskularne geneze (arterijska hipertenzija), te poboljšanje u neurološkom statusu, otklonjena je prvotno postavljena sumnja na tumorski proces i odustalo se od ranije planirane stereotaksijske biopsije mozga.

Nakon 3 mjeseca učinjen je kontrolni MR mozga na kojem je vidljiva daljnja regresija opisane lezije bijele tvari (slika 3). Bolesnica je trenutačno subjektivno bez tegoba, klinički uredna neurološkog statusa. Nalaz MR-a mozga iz listopada ove godine upućuje na potpunu regresiju opisane lezije bijele tvari.

Rasprava i zaključak

Dijagnostički kriteriji sindroma reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLE) uključuju kliničke i neuroradiološke nalaze. Česte kliničke manifestacije su poremećeno stanje svijesti, glavobolja, epileptički napadaji i smetnje vida.[1] Prema podacima iz dosadašnjih radova u literaturi, ne pokazuju svi bolesnici sve navedene kliničke karakteristike. Naša bolesnica također je imala sve opisane kliničke manifestacije izuzev epileptičke napadaje, a dodatno se razvio i motorički deficit, lijeva hemipareza.

Neuroradiološki nalazi uključuju reverzibilne abnormalnosti bijele tvari mozga koje se prezentiraju kao hipodenzna područja na CT-u mozga, odnosno na MR-u mozga kao hipointenzivne lezije na T1-mjerenim slikama, hiperintenzivne lezije na T2-mjerenim slikama i FLAIR-sekvencama (engl. »fluid-attenuated inversion recovery), te izointenzivne lezije na DWI (engl. diffusion-weighted imaging) sekvencama, a što sve upućuje na vazogeni edem.[15, 16] Nalazi neuroradiološke obrade bolesnice prikazane u ovom radu podudaraju se s onima opisanim u literaturi, dakle edem je zahvaćao bijelu tvar parijetookcipitalnih regija mozga. Iako se u većini slučajeva radi o simetričnoj distribuciji edema, opisani su i slučajevi s asimetričnim zahvaćanjem, kao što je slučaj naše bolesnice. Zahvaćanje sive tvari i drugih regija mozga uključujući moždano deblo, mali mozak, bazalne ganglije i frontalne režnjeve, također je opisano u literaturi.[17]

Prema dosadašnjim spoznajama smatra se da je patofiziološka podloga ovog sindroma disfunkcija autoregulacije moždanih arteriola te u slučajevima povišenih vrijednosti krvnog tlaka dolazi do vazodilatacije arteriola i oštećenja endotelnih stanica moždanih malih krvnih žila, rezultirajući razvojem vazogenog edema. Zahvaćanje parijetalnog i okcipitalnog režnja povezano je s rjeđom inervacijskom mrežom simpatičkoga živčanog sustava u stražnjoj cirkulaciji.[9,18] Manje je sigurna uloga imunosupresivne terapije u etiologiji ovog sindroma. Prema navodima iz literature imunosupresivni ili citotoksični agensi mogu uzrokovati ovaj sindrom toksičnim učinkom na vaskularne endotelne stanice ili direktno dovodeći do aksonskog oštećenja.[6,7,19]

Nakon učinjene opsežne dijagnostičke obrade, kojom je u bolesnice isključena prvotno postavljena sumnja na tumorski proces mozga, kao i etiologija leukoencefalopatije u smislu sistemnih bolesti vezivnog tkiva, bubrežnih bolesti, upalnih bolesti i malignih bolesti, mislimo da je glavni uzrok razvoja reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije bila arterijska hipertenzija, odnosno naglo povišenje vrijednosti krvnog tlaka. Tomu u prilog govori i činjenica da je došlo do poboljšanja kliničkog stanja bolesnice nakon korigiranja vrijednosti krvnog tlaka, kao i nalaz MR-spektroskopije.

Rano prepoznavanje sindroma reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije od velike je važnosti, jer postupno reguliranje vrijednosti krvnog tlaka, ili u određenim slučajevima snižavanje doze ili ukidanje imunosupresivne terapije, odnosno liječenje specifičnih uzročnih čimbenika, može dovesti do poboljšanja kliničkog stanja bolesnika i potpunog povlačenja neuroloških simptoma te regresije lezija bijele tvari mozga. Isto tako je od velikog značenja i činjenica da pravodobno postavljanje dijagnoze, odnosno distinkcija od ekspanzivnog procesa, može spriječiti invazivnu dijagnostičku obradu. Ako u nekim slučajevima posumnjamo da bi se moglo raditi o reverzibilnoj posteriornoj leukoencefalopatiji, bolje je pričekati nekoliko tjedana i potom ponoviti MR mozga prije nego što bolesnika podvrgnemo invazivnomu dijagnostičkom postupku kao što je stereotaksijska biopsija mozga.

Kritički se osvrnuvši na sve dosadašnje literaturne navode, pitanje koje si na kraju možemo postaviti jest zaslužuje li sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije posebno mjesto u neurološkoj taksonomiji. Navedeni je sindrom vjerojatno jedan od najneprikladnije imenovanih neuroloških poremećaja. Ako pregledamo brojne slične primjere iz literature, sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije nerijetko je ireverzibilan. Iako se u samom nazivu rabi pridjev »posterioran«, navedeni sindrom u mnoštvu do sada prikazanih slučajeva nije ograničen na stražnje moždane regije. Nadalje, uzevši u obzir i pridjev »leuko«, također postoji kontradikcija, budući da RPLE povremeno,

uz bijelu tvar mozga, zahvaća i duboku sivu tvar, pa čak i moždanu koru. Uza sve navedeno, u tom se sindromu često javlja oblik cerebralne arteriopatije koji je po svojim značajkama vrlo sličan drugomu novijem kliničkom entitetu, reverzibilnom cerebralnom vazokonstrikcijskom sindromu (RCVS), koji, između ostalog, obuvaća i poznati Call-Flemingov sindrom.[20] Naime, ta se dva poremećaja često preklapaju, vjerojatno zbog zajedničkog čimbenika, tj. poremećaja autoregulacijskih sposobnosti moždane vaskulature. Navedena je vaskulopatija najvjerojatnije i odgovorna za povremeni nastanak ireverzibilnih oštećenja u sindromu reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije, koji su – barem se tako pretpostavlja – posljedica produljene ishemije.

Uzevši u obzir sve navedeno, možemo reći da RPLE vjerojatno determinira neurotoksično zbivanje povezano s relativno karakterističnim promjenama na MR-snimci mozga. Patofiziologija tako definiranog sindroma neosporno je vrlo varijabilna (ako se ima u vidu iznimna šarolikost bolesti i poremećaja koji mogu prethoditi RPLE-sindromu), a i sama klinička slika prilično je heterogena. Mehanizam koji leži u podlozi vazogenog edema (koji bi trebao biti odgovoran za karakteristične promjene na MR-snimci mozga) nepoznat je, a pretpostavke se kreću od arterijske hipertenzije kao uzroka poremećaja autoregulatornih mehanizama, posljedične hipoperfuzije i oštećenja endotela do vazokonstrikcije, uz hipoperfuziju te konačnu ishemiju. Međutim, RPLE se očito javlja i u stanjima gdje je visina arterijskog tlaka vrlo daleko od donje granice autoregulacijskih mehanizama.

U zaključku bismo željeli naglasiti da sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije nije klinički, već paraklinički sindrom, jer su mu jedina zajednička determinanta karakteristične promjene na MR-u mozga (hiperintenzivne na T2-mjerenim slikama i FLAIR-sekvencama).

LITERATURA

1. *Hinchey J, Chaves C, Appignani B i sur.* A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. N Engl J Med 1996; 334: 494–500.
2. *Delanty N, Vaughan C, Frucht S, Stubgen P.* Erythropoietin associated hypertensive posterior leukoencephalopathy. Neurology 1997;49:686–9.
3. *Ito Y, Niwa H, Iida T i sur.* Post-transfusion reversible posterior leukoencephalopathy syndrome with cerebral vasoconstriction. Neurology 1997;49:1174–5.
4. *Laguna P, Martin T, Marchena MJ, Moya M.* Posterior leukoencephalopathy reversible syndrome secondary to panarteritis nodosa. Med Clin (Barc) 1997;109:397–8.
5. *Mathy I, Gille M, van Raemdonck F i sur.* Neurological complications of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy: An illustrative case of acute encephalopathy following IVIg therapy and a review of the literature. Acta Neurol Belg 1998;98:347–51.
6. *Edwards MJ, Walker R, Vinnicombe S i sur.* Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome following CHOP chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. Ann Oncol 2001;12:1327–9.
7. *Gimenez-Mesa E, Martinez-Salio A, Porta-Etessam J i sur.* Reversible posterior leukoencephalopathy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma after treatment with CHOP. An Med Interna 2001;18:591–3.
8. *Utz N, Kinkel B, Hedde JP, Bewermeyer H.* MR imaging of acute intermittent porphyria mimicking reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. Neuroradiology 2001;43:1059–62.
9. *Ozyurek H, Oguz G, Ozen S i sur.* Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: report of three cases. J Child Neurol 2005;20:990–3.
10. *Cassano G, Góngora V, Zunino A, Roverano S, Paira S.* Reversible posterior leukoencephalopathy in systemic lupus erythematosus with thrombotic thrombocytopenic purpura. J Clin Rheumatol 2007;13:55–7.
11. *Bas DF, Oguz KK, Topcuoglu MA.* Atypical reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in thrombotic thrombocytopenic purpura. Intern Med 2008;47:1931–4.
12. *El Karoui K, Le Quintrec M, Dekeyser E i sur.* Posterior reversible encephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus. Nephrol Dial Transplant 2008;23:757–63.
13. *Ergün T, Lakadamyalı H, Yılmaz A.* Recurrent posterior reversible encephalopathy syndrome in a hypertensive patient with end-stage renal disease. Diagn Interv Radiol 2008;14:182–5.
14. *Ahn KJ, You WJ, Jeong SL i sur.* Atypical manifestations of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: findings on diffusion imaging and ADC mapping. Neuroradiology 2004; 46:978–83.
15. *Lee VH, Wijdicks EF, Manno EM, Rabinstein AA.* Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. Arch Neurol 2008; 65:205–10.
16. *Ay H, Buonanno FS, Schaefer PW i sur.* Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: Utility of diffusion weighted MRI. Neurology 1998;51:1369–76.
17. *Schwartz RB, Jones KM, Kalina P i sur.* Hypertensive encephalopathy: Findings on CT, MR imaging and SPECT imaging in 14 cases. AJR Am J Roentgenol 1992;159:379–83.
18. *Sundt T.* The cerebral autonomic nervous system: A proposed physiologic function and pathophysiologic response in subarachnoid hemorrhage and in focal cerebral ischemia. Mayo Clin Proc 1973;48:127–37.
19. *Garg RK.* Posterior leukoencephalopathy syndrome. Postgrad Med J 2001;77:24–8.
20. *Ducros A, Boukobza M, Porcher R, Sarov M, Valade D, Bousser M-G.* The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. Brain 2007; 130:3091–101.

* * *

Vijesti
News

5. hrvatski kongres o Alzheimerovoj bolesti

s međunarodnim sudjelovanjem

Hotel Funimation Borik, Zadar, Hrvatska
22. – 25. rujna 2010.

Organizatori: Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju HLZ-a,
Hrvatska udruga za Alzheimerovu bolest,
Hrvatsko društvo za neuroznanost

Predsjednik Organizacijskog odbora: doc. dr. sc. Ninoslav Mimica, dr. med.
e-mail: ninoslav.mimica@bolnica-vrapce.hr

Kongresni servis: Studio Hrg d.o.o., Hrvatske bratske zajednice 4, 10000 Zagreb,
tel.: +385 (01) 6110 449, fax: +385 (01) 6110 452
e-mail: kongres@studiohrg.hr, www.alzheimer2010.com

PATOHISTOLOŠKA DIJAGNOSTIKA KARCINOMA PROSTATE S POMOĆU BIOPSIJE IGLOM

PATHOHISTOLOGICAL DIAGNOSIS OF PROSTATIC CARCINOMA IN NEEDLE CORE BIOPSIES

BOŽO KRUŠLIN, DAVOR TOMAS, BORISLAV SPAJIĆ*

Deskriptori: Prostata, tumori – patologija; Prostata – patologija; Biopsija iglom

Sažetak. Karcinom prostate najčešći je visceralni zloćudni tumor muškaraca koji je i drugi uzrok smrti u muškaraca zbog zloćudnih tumora. Najčešće se pojavljuje u starijih od 50 godina, a sve se češće otkriva u asimptomatskoj fazi s pomoću jednostavnih i lako dostupnih testova određivanja PSA i posljedične biopsije iglom. Ovakav pristup omogućava pravodobno liječenje čime se značajno poboljšava prognoza odnosno postiže izlječenje bolesnika. U ovom tekstu opisujemo postupke i mogućnosti rane patohistološke dijagnostike s pomoću biopsije širokom iglom. Osim toga opisujemo najčešće histološke podtipove karcinoma prostate i različita netumorska stanja koja mogu oponašati karcinom i na koja treba misliti u diferencijalnoj dijagnostici da se ne bi postavila lažno pozitivna dijagnoza i tako izbjegle nepotrebne prostatektomije.

Descriptors: Prostatic neoplasms – pathology; Prostate – pathology; Biopsy, needle

Summary. Prostate cancer is the most common visceral tumor in males. It is the second most common cause of death in males due to malignant tumors. It usually appears in persons older than 50 years. It can be detected in asymptomatic patients by a simple and easily accessible procedure that includes prostate specific antigen measurement and needle core biopsy. Such an approach enables adequate treatment, insures better prognosis and even cures the patients. We describe the needle core biopsy approach and its potential in the early pathohistological diagnosis of prostate cancer. We also describe the most common histological types of prostate carcinoma as well as various nontumorous mimickers which should be considered in the differential diagnosis, in order to avoid false positive diagnosis and unnecessary prostatectomies.

Liječ Vjesn 2010;132:155–161

Rak prostate najčešći je visceralni karcinom u muškaraca i drugi po učestalosti uzroka smrti zbog zloćudnog tumora u muškom spolu. Najčešći je zloćudni tumor muškaraca u SAD-u izuzevši tumore kože i odgovoran je za 10% smrti zbog raka u toj populaciji.[1] U Republici Hrvatskoj je 2006. godine dijagnosticirano 1529 novih slučajeva, a 604 muškarca umrla su od te bolesti.[2] Tijekom posljednjih desetljeća u većini razvijenih zemalja raste učestalost usklađena po dobi. Nagli porast incidencije karcinoma prostate najvjerojatnije nije prouzročen stvarnim porastom incidencije ove bolesti, već je posljedica sve većeg uvođenja dijagnostičkih metoda kao što su određivanje prostatnoga specifičnog antigena (PSA), a osobito uporaba transrektalnog ultrazvuka i biopsije prostate pod kontrolom ultrazvuka kao najvažnije dijagnostičke metode.[1,3] Bolest ne nastaje u eunuha kastriranih prije puberteta i rijetko se pojavljuje u bolesnika s hiperestrinizmom zbog ciroze jetre što pokazuje da hormonski faktori imaju važnu ulogu u razvoju tog tumora. Procjenjuje se da 5–10% karcinoma prostate ima gensku podlogu.[1,4] Nije potvrđena korelacija s prehranom, spolnim navikama i spolnim bolestima, pušenjem i profesionalnim izlaganjem i nema nedvojbenih dokaza da pacijenti s hiperplazijom prostate imaju veći rizik od nastanka karcinoma, iako se obje promjene mogu pojaviti u istog bolesnika.[1,4] Obično se pojavljuje u starijih od 50 godina, a može se otkriti u asimptomatskoj fazi s pomoću jednostavnih i lako dostupnih testova te pravodobno liječiti čime se značajno poboljšava prognoza odnosno postiže izlječenje bolesnika.[1]

Terapija prvog izbora u liječenju bolesnika s klinički lokaliziranim karcinomom prostate i očekivanim preživljenjem većim od deset godina jest radikalna prostatektomija.[5] Radikalna prostatektomija je opsežan, mutilirajući kirurški zahvat i ima znatnu smrtnost (0,3–2%) te visoku učestalost komplikacija. Impotencija se pojavljuje kod 30–100%, nemogućnost kontrole mokrenja kod 6–14%, a krvarenje koje iziskuje nadoknadu krvi u oko 10% operiranih pacijenata.[6,7]

Prve biopsije prostate u Klinici za urologiju naše bolnice učinjene su 1995. godine. Broj biopsija se s godinama brzo povećavao te je od 4 biopsije učinjene 1995. godine narastao na oko 500 biopsija na godinu. U oko trećine bioptiranih bolesnika dijagnosticira se karcinom prostate.

Povećanjem broja biopsija povećavao se i broj pacijenata liječenih radikalnom prostatektomijom. Tijekom 1995. godine samo je troje bolesnika bilo podvrgnuto radikalnoj prostatektomiji, dok je 2008. godine taj broj iznosio 156 bolesnika. Upravo zbog toga potrebni su iskustvo i vještina da bi se biopsijom uzeo kvalitetan materijal za patohistološku analizu kako bi se preoperativno sa sigurnošću dijagnosticirao karcinom prostate te izbjeglo radikalno liječenje zbog lažno pozitivnih nalaza.

Dosadašnja su iskustva pokazala da još postoje neslaganja i problemi počevši od slanja materijala, laboratorijske

* **Klinički zavod za patologiju »Ljudevit Jurak«, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB »Sestre milosrdnice«** (prof. dr. sc. Božo Krušlin, dr. med.; dr. sc. Davor Tomas, dr. med.), **Klinika za urologiju, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«** (dr. sc. Borislav Spajić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. B. Krušlin, Klinički zavod za patologiju »Ljudevit Jurak«, KB »Sestre milosrdnice«, Vinogradska 29, 10 000 Zagreb, e-mail: bkruslin@kbsm.hr

Primljeno 16. listopada 2009., prihvaćeno 15. veljače 2010.

obrade do dijagnostike. U ovom tekstu navodimo mogućnosti i postupke rane patohistološke dijagnostike s pomoću biopsije širokom iglom nakon digitorektalnog i ultrazvučnog pregleda i određivanja PSA.

Dijagnostika karcinoma prostate u biopsijama iglom

Do 1994. godine u Hrvatskoj se u dijagnostici karcinoma prostate upotrebljavala transrektalna aspiracijska punkcija prostate. Međutim, metoda je pokazala brojne nedostatke. Citološka je punkcija zbog vrlo teške i subjektivne interpretacije davala dosta lažno negativnih i što je još puno gore, do 30% lažno pozitivnih nalaza.[8] Danas se smatra da je biopsija prostate pod kontrolom transrektalnog ultrazvuka uz uporabu visokofrekventnih (6–12 MHz) biplanarnih sonda jedina prava preoperativna metoda za otkrivanje karcinoma prostate.[3]

Prelaskom s igle promjera 14 gaugea na tanju iglu, promjera 18 gaugea za patohistološku analizu dobiva se sve manje materijala na temelju kojega treba postaviti ispravnu dijagnozu.[9–12] Osim toga od početnih 6 uzoraka odnosno cilindara (tzv. »sextant biopsy«) u posljednje vrijeme prelazi se na 8, 10 ili više uzoraka tkiva.[4] Zbog toga je vrlo važno ispravno postupanje s biopsijskim materijalom kako bi se osigurali optimalni uvjeti za što bržu i točniju dijagnozu.

Cilindre tkiva nakon učinjenog zahvata treba staviti u kapsule na spužvicu kako se ne bi savijali niti lomili tijekom fiksacije (slika 1). Pri tome se u svaku kapsulu stavlja po jedan cilindar i označi se mjesto s kojeg je uzet. Kapsula se zatvori i označi te stavi u bočicu s formalinom.[11,12] U nekim ustanovama još uvijek se materijal šalje u dvije bočice koje sadržavaju sve cilindre s lijeve odnosno desne strane. Osim toga se ne stavljaju na spužvicu pa se presavijaju i nisu prikladni za rezanje. Materijal treba poslati na patohistološku analizu tijekom istog dana te se započne daljnja obrada. Nakon što patolog opiše i izmjeri primljene cilindre obrađuju se u tkivnom procesoru. Dobiveni materijal se nakon fiksiranja uklopi u parafin i režu se rezovi debljine 4 μm koji se deparafiniziraju. Za analizu se preporučuje napraviti tri reza po cilindru i bojiti ih standardnim bojenjem hemalaun-eozinom, što se obično radi drugi dan nakon primitka materijala. U otprilike 90% slučajeva dijagnoza se postavi temeljem mikroskopske analize standardno obojenih rezova. Ako se u preparatu vide sumnjiva žarišta, mogu se napraviti dodatni rezovi koji se također boje standardnim postupkom ili pak obrađuju histokemijskim ili imunohistokemijskim metodama. U načelu ovisno o vremenu koje protekne od uzimanja materijala do dostave u patohistološki laboratorij, nalaz najranije može biti gotov za dan-dva ako za postavljanje dijagnoze nisu potrebne dodatne metode.[13–15]

Dijagnoza ili sumnja na karcinom u klasičnim slučajevima najčešće se postavlja već na malom ili rjeđe srednjem povećanju, a temelji se na kombinaciji arhitekturalnih i citoloških kriterija. Glavni arhitekturalni kriteriji su infiltrativni rast i odsutnost bazalnih stanica, dok je glavni citološki kriterij prisutnost makronukleola (nukleoli veći od 1 μm) u jezgri tumorskih stanica.[1,4,9,16]

U cilindrima se dosta često vidi samo jedno sitno žarište koje se sastoji tek od nekoliko žljezdolikih formacija, što se



Slika 1. *(A) Cilindri prostate šalju se na patologiju u posudama s formalinom, a na svakoj posudi je naznačeno ime i prezime pacijenta. (B) Svaki cilindar se neposredno nakon učinjene biopsije stavlja u zasebnu kapsulu na kojoj je oznaka regije iz koje je bioptat uzet. (C) U kapsuli se cilindar polaže na spužvicu kako se ne bi savijao niti lomio tijekom fiksacije i kasnije laboratorijske obrade.*

Figure 1. *(A) Prostate biopsy cylinders are sent to pathology department in formalin-filled vials labeled with patient's name and surname. (B) Immediately after biopsy each cylinder is placed in a separate capsule labeled with region from which the bioptate was taken. (C) Cylinder is placed on a sponge in the capsule so it would not bend or break during fixation and further laboratory analysis.*

naziva minimalni karcinom. Minimalni karcinom u iglenoj biopsiji definiran je kao tumor manji od 1 mm u najvećem promjeru ili kao tumor koji zahvaća manje od 5% cilindra.[17,18] Minimalni karcinom ne smije se zamijeniti s atipičnom proliferacijom malih acinusa (ASAP, od engl. »atypical small acinar proliferation«). Atipična proliferacija malih acinusa sastoji se obično od 3 do 5 žlijezda suspektnog izgleda, a koje ne ispunjavaju sve arhitekturalne i citološke kriterije za postavljanje definitivne dijagnoze karcinoma.[17] Učestalost ASAP-a kreće se između 1,5 i 9% u iglenim biopsijama, a važan je zbog toga jer se u 34 do 70% ponovljenih biopsija u kojima je inicijalno postavljena dijagnoza ASAP-a dijagnosticira karcinom.[19]

Predloženo je nekoliko dodatnih patohistoloških kriterija koji bi trebali olakšati postavljanje dijagnoze karcinoma prostate.[9] Kao dodatni kriteriji predloženi su: pomicanje nukleola prema jezgrinoj membrani (tzv. marginacija nukleola), pojava multiplih nukleola, prisutnost plavkastoga mucinoznog materijala u lumenu acinusa, intraluminalni kristaloidi, intraluminalni amorfni eozinofilni materijal, prisutnost kolagenih mikronodula, glomerularizacija, periacinarni haloi (tzv. kleftovi) i drugi, međutim većina ovih predloženih dodatnih kriterija može se vidjeti i u normalnim žlijezdama.[1,4,9,12,16,20,21] Mikroskopski adenokarcinom prostate može biti dobro diferenciran pa se žlijezde teško mogu razlikovati od žlijezda normalnog tkiva prostate sve do slabo diferenciranih tumora za koje je histološki teško utvrditi da primarno potječu iz prostate. Od dodatno predloženih kriterija najveće dijagnostičko značenje imaju perineuralna invazija, prisutnost kolagenih mikronodula (mucinozna fibroplazija) i glomeruloidne strukture.[21] Promjene strome prostate koje su povezane s karcinomom, a uključuju pojavu miofibroblasta u stromi mogu se histokemijski i imunohistokemijski dokazati te su također potencijalni dodatni kriterij koji se može iskoristiti u dijagnostičke svrhe.[22,23]

U analizi biopsija iglom treba misliti da se unutar prostate normalno nalaze snopići skeletnih mišića, posebno u apeksu i sprijeda te stoga prisutnost prostatičnih žlijezda nije nužno znak karcinoma niti prisutnost skeletnog mišića uz karcinom znači da se tumor proširio izvan prostate. Također je poznata činjenica da se normalne i hiperplastične žlijezde mogu nalaziti perineuralno što se ne smije protumačiti perineuralnom invazijom u karcinomu. U takvim slučajevima treba vidjeti da li se žljezdolike formacije nalaze oko čitave cirkumferencije živca, što je dijagnostički znak za karcinom i da li te formacije pokazuju i druga obilježja karcinoma.[1,16]

Prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije svaki nalaz mora sadržavati Gleasonov uzorak (Gleason *gradus*) i Gleasonov zbroj (Gleason *score*) bez obzira na količinu tumora u materijalu. Pored toga valja navesti i količinu tumora, i to u postotku ili dužini zahvaćenog cilindra. Također treba imati na umu da u iglenim biopsijama kod određivanja Gleasonova uzorka, taj uzorak ne može biti manji od 3, odnosno Gleasonov zbroj ne može biti manji od 6, jer se u perifernoj zoni prostate odakle se uzimaju biopsije iglom vrlo rijetko može naći karcinom Gleasonova uzorka manjeg od 3, a i dijagnoza Gleasonova uzorka 1 i 2 uglavnom se temelji na ograničenosti tumora koja se u iglenoj biopsiji ne može procijeniti.[1]

Diferencijalna dijagnoza i dodatne dijagnostičke metode

U diferencijalnoj dijagnozi adenokarcinoma prostate ponajprije treba misliti na sljedeće promjene: atrofiju (parcijalnu i kompletnu), postatrofičnu hiperplaziju, proliferativnu inflamatornu atrofiju, atipičnu adenomatoznu hiperplaziju ili adenozu, hiperplaziju odnosno atipičnu hiperplaziju bazalnih stanica, mezonefričku hiperplaziju, hiperplaziju žlijezda verumontanuma, kribriformnu hiperplaziju svijetlih stanica, nefrogeni adenom, sklerozirajuću adenozu, prostatične infarkte, ksantom, infiltraciju limfocitima koji imaju izgled prstena pečatnjaka, promjene povezane sa zračenjem, malakoplakiju, nespecifični granulomski prostatitis, odnosno normalne strukture kao što su Cowperove žlijezde, sjemeni mjehurići, paragangliji te naposljetku prostatičnu intraepitelnu neoplaziju (PIN).[1,4,9,24–27]

U razlikovanju ovih promjena koje mogu oponašati karcinom uz klasične, prethodno spomenute mikroskopske kriterije važnu ulogu imaju histokemija i imunohistokemija.

Od histokemijskih metoda najčešće se rabi bojenje alcijan-PAS-om, kojim se može bolje prikazati mucinozni materijal u lumenu acinusa, međutim, valja biti oprezan kod postavljanja dijagnoze jer se mucinozni materijal može vidjeti i u nekim benignim promjenama posebice u adenozi te se preporučuje uz histokemijske metode kombinirati i imunohistokemiju.[1,20]

Najčešće korišteni imunohistokemijski markeri su citokeratin visoke molekularne težine (34βE12), p63 i u novije vrijeme AMACR.[13–15,28–32] Protutijelo 34βE12 identificira keratin visoke molekularne težine koji se nalazi u bazalnim stanicama prostatičnih žlijezda i stoga ima važnu dijagnostičku primjenu jer je uvijek prisutan (premda katkad diskontinuirano) u benignim žlijezdama i odsutan u uobičajenom adenokarcinomu (perifernih duktusa i acinusa) bez obzira na gradus.[13,28] Treba naglasiti da je marker često prisutan kao kontinuirani ili diskontinuirani sloj u karcinomu velikih duktusa, a može biti izražen, iako vrlo rijetko, u samim karcinomskim stanicama.[28]

Vrlo koristan imunohistokemijski marker za razlikovanje PIN-a i karcinoma od sličnih benignih promjena je p63. p63 također boji samo bazalne stanice, dok je u epitelnim stanicama negativan.[12–14] U zadnje vrijeme za razlikovanje benignih od neoplastičnih acinusa sve se više rabi molekularni marker alfa-metil-acil-CoA racemase (AMACR).[15,28–32] Taj marker može biti koristan u razlikovanju ASAP-a od minimalnog karcinoma te razlikovanju karcinoma od hormonski tretiranih benignih acinusa.[28,30] Njegova prednost pred citokeratinom visoke molekularne težine 34βE12 je u tome da daje pozitivnu citoplazmatsku reakciju u karcinomskim epitelnim stanicama, dok su epitelne stanice benignih žlijezda negativne.[24,25] Gen za AMACR je prekomjerno eksprimiran u stanicama karcinoma prostate i istraživanja koja su mjerila količinu AMACR mRNA pokazala su da je ekspresija u karcinomskim stanicama oko devet puta veća u usporedbi s normalnim, benignim stanicama.[25,30]

Važnu ulogu u postavljanju dijagnoze karcinoma prostate može imati i PSA. PSA je imunohistokemijski marker prostatične diferencijacije koji je izražen u citoplazmi epitelnih stanica benignih i malignih promjena prostate, ali nije izražen u bazalnim stanicama prostate, stanicama sjemenih mjehurića te urotelu.[1,21] Zbog toga je dijagnostički koristan u razlikovanju adenokarcinoma prostate od drugih tumora koji se sekundarno šire u prostatu, kao i u određivanju primarnog tumora u slučajevima metastaza adenokarcinoma nepoznatoga primarnog sijela.[1,16,18] PSA može poslužiti i u razlikovanju adenokarcinoma prostate od benignih promjena koje ga mogu mikroskopski imitirati, a spomenute su prije u sklopu diferencijalne dijagnoze. U rijetkim slučajevima adenokarcinomi prostate visokoga gradusa mogu biti

negativni na PSA.[1,12] Prostatična kisela fosfataza (PAP) ima slična svojstva kao i PSA te se najčešće rabi u slučajevima suspektnog karcinoma prostate kod kojeg je imunohistokemijska reakcija na PSA bila negativna.[1,4]

Određivanje histološkog stupnja diferenciranosti (Gleasonov uzorak i Gleasonov zbroj)

Opisani su brojni sustavi graduiranja za određivanje histološkog stupnja diferenciranosti odnosno gradusa karcinoma prostate. Osnovni problem svih predloženih sustava jest da li određivanje diferenciranosti raka prostate treba temeljiti samo na stupnju diferenciranosti žlijezda ili gradus treba sadržavati kombinaciju diferenciranosti žlijezda i nuklearne atipije odnosno treba li stupanj diferenciranosti biti određen prema najslabije diferenciranoj ili najzastupljenijoj komponenti tumora. Najzastupljeniji, a ujedno i od Svjetske zdravstvene organizacije preporučeni sustav za određivanje diferenciranosti raka prostate je Gleasonov uzorak odnosno zbroj.[1,33] Gleasonov sustav određivanja diferenciranosti koji je prvi put objavljen 1974. godine temelji se na arhitekturalnim karakteristikama žlijezda karcinoma prostate, ali ne uključuje nuklearnu atipiju.[33] Postoji pet stupnjeva diferenciranosti adenokarcinoma prostate prema Gleasonu odnosno pet Gleasonovih uzoraka. Gleasonov uzorak 1 najbolje je diferenciran, dok je Gleasonov uzorak 5 najslabije diferenciran tumor. Gleason i sur.[33] pokazali su da je prognoza karcinoma prostate kompatibilna sa zbrojem stupnja diferenciranosti dviju najzastupljenijih komponenata tumora. Zbog toga treba u svakoj biopsiji odrediti Gleasonov uzorak za najzastupljeniji (primarni) i sljedeći po zastupljenosti (sekundarni) histološki oblik. Zbrajanjem vrijednosti Gleasonova uzorka primarne i sekundarne komponente dobije se Gleasonov zbroj (npr. Gleasonov zbroj 3+4=7). Ako tumor ima samo jedan Gleasonov uzorak, Gleason zbroj se dobiva dupliciranjem odnosno množi se s dva (npr. Gleasonov zbroj 3+3=6), što se vidi kad postoji mala količina tumora, poglavito u biopsijama iglom.[1,33] Budući da postoji pet stupnjeva Gleasonova uzorka, Gleasonov zbroj se može kretati od 2 do 10. Dobro diferencirani tumori imaju Gleasonov zbroj 2 do 4, srednje diferencirani 5 do 6, a slabo diferencirani 8 do 10. Tumori Gleasonova zbroja 7 smatraju se srednje do slabo diferenciranim, a ovisno o prevladavajućoj komponenti mogu biti svrstani u jednu od ove dvije kategorije.[1,9,25] Ako je primarna komponenta višega gradusa, onda se radi o slabije diferenciranom tumoru (npr. 4+3). Gleasonovi zbrojevi 2 i 3 vide se izuzetno rijetko jer je Gleasonov uzorak 1 neuobičajen. Gleasonov zbroj 4 također je rijedak jer se Gleasonov uzorak 2 najčešće vidi u kombinaciji s Gleasonovim uzorkom 3 što u konačnici daje Gleasonov zbroj 5. Gleasonovi zbrojevi 2 do 4 mogu se eventualno vidjeti u materijalu dobivenom transuretralnom resekcijom i radi se o tumorima iz prijelazne zone prostate. U materijalu dobivenom biopsijom iglom najčešći Gleasonovi zbrojevi su 6 i 7, a predloženo je da se, kao što je već rečeno, zbrojevi od 2 do 4 u tako dobivenom materijalu ne dijagnosticiraju.[1,9,16]

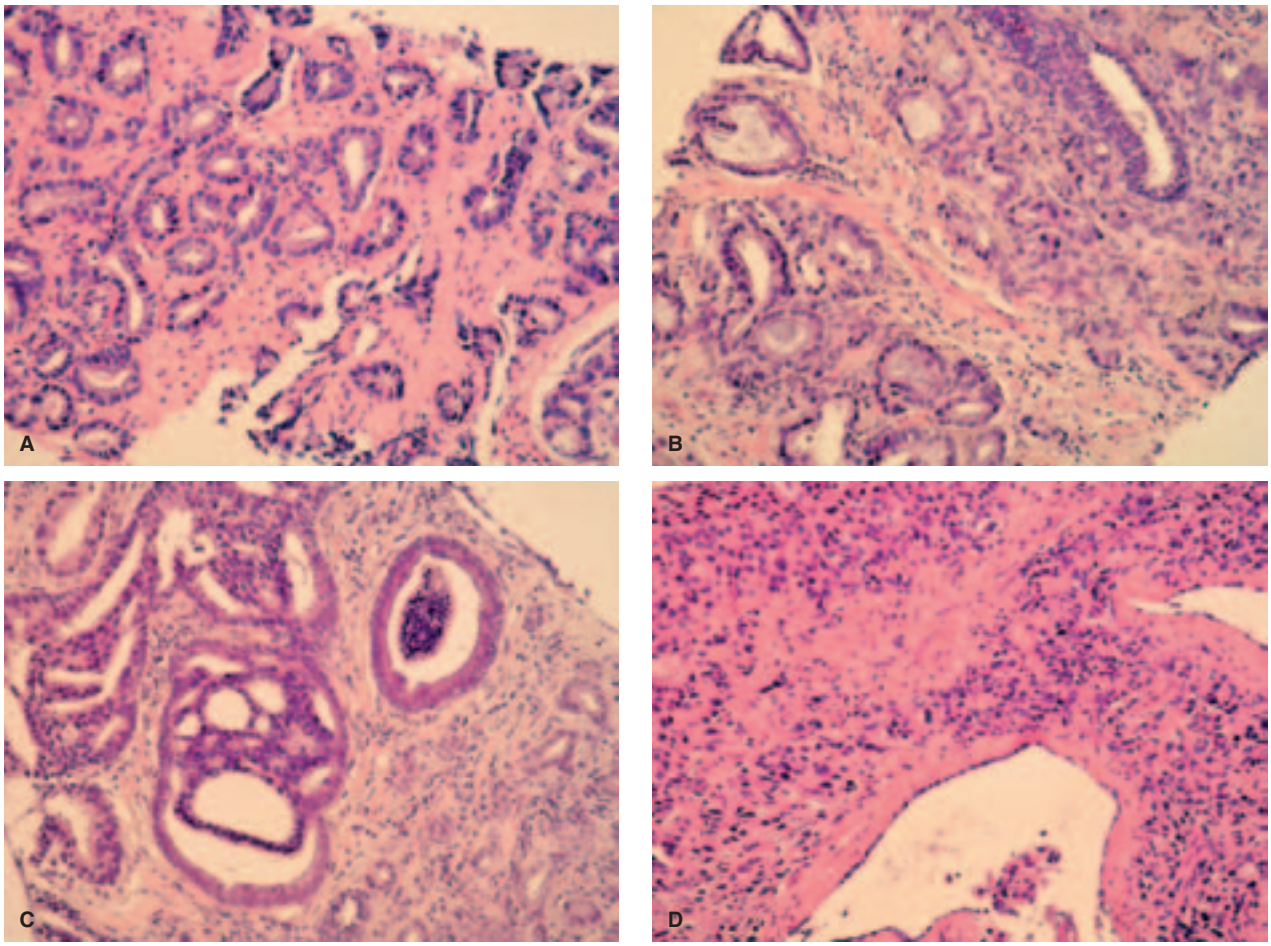
Unatoč činjenici da se Gleasonov uzorak 1 i 2 ne dijagnosticiraju u biopsiji iglom radi potpunosti prikaza opisat ćemo ih ukratko. Mikroskopski su tumori Gleasonova uzorka 1 obilježeni proliferacijom malih do srednje velikih, gusto zbijenih acinusa čiji oblik i veličina tek blago variraju. Tumor ne raste infiltrativno, nego potiskuje okolno tkivo prostate. Takvi tumori vide se izuzetno rijetko, gotovo isključivo u prijelaznoj zoni i kad su prisutni, obično čine tek manji dio cjelokupnog tumora te se ne uključuju u Gleasonov zbroj. U diferencijalnoj dijagnozi treba razmotriti atipičnu adenomatoidnu hiperplaziju od koje se razlikuju po odsutnosti bazalnog sloja stanica i prisutnosti makronukleola, a za postavljanje ispravne dijagnoze vrlo često je potrebno provesti imunohistokemijsku analizu.[1,4,16,25,33]

Gleasonov uzorak 2 mikroskopski se razlikuje od Gleasonova uzorka 1 tek po nešto izraženijoj varijaciji u obliku i veličini žlijezda. Granica tih tumora prema okolnom tkivu u pravilu je ekspanzivna kao i kod Gleasonova uzorka 1, međutim, u pojedinim slučajevima može se rubno vidjeti minimalna invazija u zdravo tkivo prostate. Većina ovih tumora također se vidi u prijelaznoj zoni iako se katkad mogu naći i u perifernoj zoni prostate. Razlikovanje Gleasonova uzorka 2 od 1 je vrlo često teško, međutim, nema neko važnije kliničko značenje.[1,4,33]

Gleasonov uzorak 3 ujedno je i najzastupljeniji Gleasonov uzorak (slika 2.A). Prema originalnoj shemi iz 1974. godine dijeli se na tri podtipa označena s A, B i C.[33] Gleasonov uzorak 3A mikroskopski je obilježen nakupinama nepravilnijih i većih žlijezda između kojih je više strome nego u Gleasonovu uzorku 1 i 2. Žlijezde su obično nepravilne, uglate i ponešto izdužene, a katkad i lagano cistično proširene. Sitne žlijezde, manje od onih u Gleasonovu uzorku 1 i 2, obložene stanicama oskudne citoplazme obilježje su gradusa 3B. Taj uzorak lako se može zamijeniti sa žarištima atrofije.[1,4,16,25,33] U ova dva uzorka često su neoplastični acinusi pomiješani s većim benignim žlijezdama, što ih razlikuje od Gleasonova uzorka 1 i 2, a također se često oko njih mogu vidjeti i tzv. »haloi« ili »kleftovi«.[4,12,20,26] Stanice koje oblažu takve acinuse obično imaju amfofilnu citoplazmu, premda katkad citoplazma može biti obilna i pjenušava. Jezgre su veće s izraženijom atipijom i često jasnim eozinofilnim, ekscentrično smještenim makronukleolom (nukleol veći od 1 μm). U originalnoj Gleasonovoj shemi papilarni i kribriformni tip karcinoma označeni su kao 3C, međutim u novijim inačicama Gleasonove sheme kribriformni tip karcinoma prebačen je u Gleasonov uzorak 4. Katkad se papilarni i kribriformni tip karcinoma mogu teško razlikovati od PIN-a visokog stupnja te je potreban oprez prilikom postavljanja dijagnoze.[1,4,16,25]

Gleasonov uzorak 4 originalno se dijeli na dva podtipa: A i B.[33] Uzorak A karakteriziran je sitnim, spojenim i gusto zbijenim tumorskim žlijezdama koje se naslanjaju jedna na drugu odnosno spajaju međusobno (slika 2.B). Između susjednih žlijezda nema strome, a žlijezde mogu biti slabo formirane te se lumeni acinusa katkad mogu vidjeti tek pod velikim povećanjem. Stanice koje oblažu takve acinuse imaju eozinofilnu ili amfofilnu citoplazmu, a jezgre su velike s vidljivim nukleolom premda katkad mogu biti i sitnije, tamne, bez jasno izraženog nukleola. Gleasonov uzorak 4B naziva se još i »hipernefroidni« tip. U tom uzorku sitni, gusto zbijeni acinusi obloženi su stanicama svijetle citoplazme koje nalikuju onima što se vide kod tipičnog karcinoma bubrežnih stanica.[1,16,25] Kao što je već prethodno spomenuto kribriformni tip karcinoma prostate prebačen je iz Gleasonova uzorka 3 u Gleasonov uzorak 4 (slika 2.C). Vrlo je važno ispravno prepoznati Gleasonov uzorak 4 i ne zamijeniti ga s Gleasonovim uzorkom 3 jer prisutnost tog uzorka u biopsiji ima važno kliničko i prognostičko značenje.[1]

Najslabije diferencirani tip adenokarcinoma prostate označen je kao Gleasonov uzorak 5 koji se također dijeli na A i B-podtipove. Gleasonov uzorak 5A građen je od velikih kribriformnih nakupina obloženih izrazito atipičnim stanicama u čijem se središtu vidi nekroza komedo-tipa. Karcinomi građeni od slabo diferenciranih tumorskih stanica



Slika 2. *(A) Gleasonov uzorak 3 karakteriziran je nakupinama nepravilnih žljezdolikih formacija između kojih se nalazi vezivna stroma. Žlijezde su obično nepravilne, uglate i ponešto izdužene, a katkad i lagano cistično proširene (200×, HE). (B) Gleasonov uzorak 4 karakteriziran je sitnim, spojenim i gusto zbijenim tumorskim žlijezdama koje se naslanjaju jedna na drugu i međusobno stapaju. Između susjednih žlijezda nema strome, a žlijezde mogu biti slabo formirane te se lumeni acinusa katkad mogu vidjeti tek pod velikim povećanjem (200×, HE). (C) Kribriformni tip Gleasonova uzorka 4, koji je po izvornoj Gleasonovoj shemi bio uključen u Gleasonov uzorak 3 (200×, HE). (D) Gleasonov uzorak 5 građen je od slabo diferenciranih tumorskih stanica koje rastu u solidnim nakupinama (200×, HE).*

Figure 2. *(A) Gleason pattern 3 is characterized by clusters of irregular glandular formations with connective stroma between them. Glands are usually irregular, angular and a bit elongated, sometimes slightly cystically widened (200×, HE). (B) Gleason pattern 4 is characterized by small, joined and densely compacted tumor glands leaning on each other and merging. There is no stroma between adjacent glands; glands can be poorly formed and acinary lumen can sometimes be seen only under great magnification (200×, HE). (C) Cribriform Gleason pattern 4, which was in original Gleason system included in Gleason pattern 3 (200×, HE). (D) Gleason pattern 5 consists of poorly differentiated tumor cells growing in solid clusters (200×, HE).*

koje rastu u solidnim nakupinama ili nepravilnim gnijezdima bez žljezdanih elemenata jesu Gleasonov uzorak 5B (slika 2.D).[1,4,16,25,33]

Preporučeno je da se u dijagnozi karcinoma prostate u materijalu dobivenom biopsijom iglom Gleasonov zbroj navede čak i u slučajevima kada se radi o izuzetno malenom odnosno tzv. minimalnom karcinomu prostate. Istraživanja koja su uspoređivala Gleason zbroj minimalnog karcinoma prostate u biopsijima iglom s Gleasonovim zbrojem u radikalnoj prostatektomiji pokazala su da su odstupanja minimalna.[1,4,9,16]

Osim dva najzastupljenija uzorka tumora u većini biopsija može se naći i treći, najmanje zastupljeni uzorak. Prema originalnoj Gleasonovoj shemi uzorak tumora zastupljen s manje od 5% ili treći najmanje zastupljeni uzorak nije se računao u Gleasonov zbroj. Novija istraživanja pokazala su da prisutnost treće komponente u materijalu dobivenom radikalnom prostatektomijom, posebice ako se radi o tumoru visokoga gradusa, značajno utječe na prognozu te se postotak zastupljenosti, po najnovijoj preporuci Svjetske zdravstvene organizacije iz 2004. godine, također mora naznačiti u nalazu.[1] Posebice je to bitno ako je treći Gleasonov uzorak 4 ili 5 jer u takvim slučajevima ima važno prognostičko značenje čak i kad predstavlja manje i od 5% cjelokupnog tumora.[1]

Posebni tipovi primarnog karcinoma prostate

Prepoznavanje posebnih tipova karcinoma prostate važno je jer se obično radi o tumorima koji imaju lošu prognozu, a često se pojavljuju zajedno s uobičajenim karcinomom prostate. Iako je Gleasonova shema primarno zamišljena za uobičajeni karcinom, može se primijeniti i na ove posebne tipove koji se obično graduiraju kao Gleasonov uzorak 3 ili više.[1,4,12,21] Razlikovanje tih podtipova je katkad vrlo teško, posebice na biopsijama iglom pa je najvažnije na takvim biopsijama postaviti dijagnozu karcinoma. Ukratko ćemo nabrojiti i opisati neke od posebnih tipova karcinoma pro-

state i naglasiti razlikovna obilježja koja bi mogla pomoći da se posumnja na takav tumor tijekom analize cilindara prostate.

Atrofični adenokarcinom obilježen je žlijezdama koje su obložene epitelnim stanicama s oskudnom citoplazmom i sliče žlijezdama koje se vide u atrofiji. Posebice ga je teško razlikovati od postatrofične hiperplazije. Na dijagnozu karcinoma u takvim slučajevima upućuju infiltrativni rast, odsutnost bazalnih stanica i prisutnost citološke atipije te žarišta uobičajenog karcinoma prostate koja se često nađu u okolini ovog tipa karcinoma.[1,16,34]

Adenokarcinom velikih prostatičnih duktusa (»large duct adenocarcinoma«) čini 0,2–0,8% svih karcinoma prostate i u oko 50% slučajeva pojavljuje se zajedno s uobičajenim karcinomom. U slučajevima kada se pojavljuje bez uobičajenog karcinoma prostate vrijednosti PSA u serumu mogu biti u normalnim granicama. Mikroskopski se mogu prepoznati dva osnovna tipa, tip A – papilarni ili tubulopapilarni i tip B – solidni ili kribriformni s komedonekrozom ili bez nje. Iako adenokarcinom prostatičnih duktusa nije uključen u klasičnu Gleasonovu shemu, može se graduirati kao Gleasonov uzorak 4, a u slučajevima s komedonekrozom kao Gleasonov uzorak 5. Biološko ponašanje ovog tipa karcinoma je agresivno te mu je prognoza lošija u usporedbi s uobičajenim karcinomom.[1,16,25,34]

Pseudohiperplastični adenokarcinom sliči normalnim, benignim prostatičnim žlijezdama te je za njegovu dijagnostiku često potrebno upotrijebiti imunohistokemijsko bojenje kojim se dokazuje odsutnost bazalnih stanica u takvim žlijezdama. Iako izgleda benigno, može biti udružen s tipičnim prostatičnim karcinomom srednjega gradusa i biti vrlo agresivan.[1,16,25,35]

Adenokarcinom pjenušavih stanica obilježen je žlijezdama koje su obložene atipičnim epitelnim stanicama s obilnom pjenušavom citoplazmom i sitnom, hiperkromatskom jezgrom koja najčešće nema nukleola. U prepoznavanju ovog karcinoma pomažu arhitekturalne karakteristike kao što su gusto zbijene žlijezde i/ili infiltrativni rast te često prisutni amorfni, acelularni, ružičasti sekret u lumenu žlijezda.[1,16,36]

Mucinozni adenokarcinom vrlo je rijedak (oko 0,4% svih karcinoma prostate) i histološki je obilježen obilnom produkcijom izvanstanične sluzi (više od 25% tumora mora sadržavati izvanstaničnu sluz) u kojoj se mogu vidjeti kribriformne formacije i anastomozirajuća gnijezda ili nakupine malignih stanica, a tek se u rijetkim slučajevima nađu dobro formirani acinusi. U diferencijalnoj dijagnozi potrebno je prije svega isključiti metastaze mucinoznog adenokarcinoma probavnog trakta, Cowperovih žlijezda i prostatičnog dijela uretre. Prognoza mu je lošija od prognoze uobičajenog karcinoma i češće metastazira u kosti.[1,16,37]

Karcinom stanica tipa prstena pečatnjaka izrazito je rijedak i u literaturi je opisano tek 50-ak slučajeva. Stanice tipa prstena pečatnjaka moraju činiti više od 25% tumora da bi se postavila dijagnoza ovog tipa karcinoma prostate.[16,38]

Adenoskvamozni karcinom i karcinom pločastih stanica pojavljuju se u prostati rijetko i do sada je opisano 70-ak adenoskvamoznih i 10-ak karcinoma pločastih stanica. Većina adenoskvamoznih karcinoma nastane nekoliko godina nakon dijagnosticiranja uobičajenog karcinoma prostate liječenog hormonalno ili zračenjem. Čisti karcinom pločastih stanica obično nastaje *de novo*, a podrijetlo mu nije potpuno jasno. Oba se tipa karcinoma vrlo agresivno ponašaju, rano metastaziraju i prognoza im je loša.[1,39]

Onkocitni adenokarcinom građen je od žlijezda obloženih atipičnim epitelnim stanicama s obilnom eozinofilnom, zrnatom citoplazmom i okruglom ili ovalnom hiperkromatskom jezgrom. U citoplazmi ovih stanica elektronskim mikroskopom se nađu brojni, gusto zbijeni mitohondriji.[1]

Urotelni karcinom prostate može biti primaran ili nastati širenju tumora iz mjehura odnosno prostatičnog dijela uretre. U 45% pacijenata koji imaju invazivni tumor mokraćnog mjehura nađe se širenje urotelnog karcinoma u prostatične žlijezde. Primarni urotelni karcinom čini 0,7–2,8% karcinoma prostate. Vjeruje se da može nastati iz urotela periuretralnih žlijezda prostatičnog dijela uretre ili urotelnom metaplazijom duktusa i acinusa. Prognoza je loša i petogodišnje preživljavanje iznosi oko 45%.[1,40]

Bazaloidni i adenocistični karcinom pojavljuju se u prostati izuzetno rijetko, tako da nema potpuno definiranih dijagnostičkih kriterija te postoje određena preklapanja i nesuglasice između promjene nazvane »adenoid cystic-like hyperplasia« i adenocističnog karcinoma. U jasno malignim slučajevima prognoza im je bila izuzetno loša.[1,41]

Neuroendokrina diferencijacija u karcinomu prostate može se pojaviti u tri oblika: 1) uobičajeni karcinom sa žarištima neuroendokrine diferencijacije, 2) karcinoid, 3) neuroendokrini karcinom malih stanica. U svim uobičajenim karcinomima prostate mogu se imunohistokemijskom analizom neuroendokrinim markerima poput kromogranina, sinaptofizina i CD56 naći pojedinačne neuroendokrine stanice, a u 5 do 10% karcinoma ta su žarišta veća i građena su od većeg broja pojedinačnih ili nakupina neuroendokrinih stanica. Prognostičko značenje neuroendokrine diferencijacije u karcinomu prostate, posebice kad je riječ o sitnim žarištima nije potpuno razjašnjeno.[1,42]

Karcinoid je u prostati izuzetno rijedak te je zbog vrlo malog broja slučajeva njegova prognoza nepoznata.[1,16,42]

Neuroendokrini karcinom malih stanica koji se po novoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije naziva i slabo diferencirani neuroendokrini karcinom najčešće se otkriva u već uznapredovalom stadiju bolesti kada postoje metastaze u regionalne limfne čvorove ili udaljene organe (pluća, jetra, mozak). Smatra se da polovica ovih karcinoma nastaje *de novo*, a ostalim slučajevima prethodi uobičajeni karcinom te se u 50% slučajeva uz karcinom malih stanica nađe i adenokarcinom. Mikroskopski izgleda kao karcinom malih stanica pluća, a često se nađe i nekroza. Mitoze i nekroza nisu česte u uobičajenom karcinomu prostate te njihov nalaz može poslužiti u razlikovanju ovog tumora od uobičajenog karcinoma prostate Gleasonova uzorka 5B. Prognoza im je izrazito loša s preživljenjem od 7,7 do 17,1 mjeseci.[1,42]

Karcinom nalik limfoepiteliomu izuzetno je rijedak, nediferencirani maligni epitelni tumor koji je histološki sličan nazofaringalnom limfoepiteliomu, a obilježen je sincicijalnim načinom rasta i prominentnim limfoidnim infiltratom. *In situ* hibridizacijom nije nađena povezanost s Epstein-Barrinim virusom.[1,16]

Sarkomatoidni karcinom i karcinosarkom pojavljuju se u prostati izuzetno rijetko, a oko 50% pacijenata u kojih su dijagnosticirani imalo je prethodni uobičajeni karcinom prostate koji je liječen zračenjem ili hormonski. Biološko ponašanje obaju tumora vrlo je agresivno.[1,43]

Metastaze, kao i primarni mezenhimalni tumori prostate izuzetno su rijetki, ali i njih treba uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi tumora prostate.[1,16]

Zaključak

Važno je još jednom napomenuti da je za ispravnu dijagnozu karcinoma prostate u iglenoj biopsiji potrebna bliska suradnja kliničara urologa i dijagnostičara patologa.

Urolog bi morao cilindre tkiva nakon učinjenog zahvata staviti u kapsule na spužvicu kako se ne bi savijali i lomili tijekom fiksacije. Pri tome u svaku kapsulu treba staviti samo po jedan cilindar, a na kapsuli označiti mjesto s kojeg je bioptat uzet. Kapsule treba staviti u bočicu s formalinom na kojoj se nalazi ime bolesnika i isti dan ih poslati na patologiju kako bi što prije započela patohistološka obrada.

Za patologe je važno naglasiti da u svom izvještaju moraju navesti Gleasonov uzorak (Gleason *gradus*) i Gleasonov zbroj (Gleason *score*) te navesti količinu tumora, i to u postotku ili dužini zahvaćenog cilindra. Također treba imati na umu da u iglenim biopsijama kod određivanja Gleasonova uzorka, taj uzorak ne može biti manji od 3, odnosno Gleasonov zbroj ne bi trebao biti manji od 6. U biopsijama u kojima se nalazi i treći najmanje zastupljeni uzorak, posebice ako se radi o Gleasonovu uzorku 4 ili 5, treba biti naveden u nalazu jer u takvim slučajevima ima važno prognostičko značenje čak i kad predstavlja manje od 5% cjelokupnog tumora. U slučajevima sumnjivih lezija treba primijeniti dodatne histokemijske i imunohistokemijske metode te je zbog toga bitno sačuvati dobiveni materijal (napraviti samo tri reza) i u prvom ga aktu ne izrezati do kraja. Ako ni nakon svih primijenjenih dodatnih metoda patolog nije siguran u dijagnozu karcinoma, treba se konzultirati s ekspertom u području uropatologije, a u slučajevima kada to nije moguće, predložiti ponavljanje biopsije kako bi se izbjegle nepotrebne prostatektomije.

LITERATURA

1. *Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, ur.* WHO Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, 6. izd. Lyon: IARC Press; 2004.
2. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Registar za rak. Incidencija raka u Hrvatskoj. Zagreb; Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2008, bilten 31.
3. *Spajić B, Čupić H, Tomas D, Štimac G, Krušlin B, Kraus O.* The incidence of hyperechoic prostate cancer in transrectal ultrasound guided biopsy specimens. Urology 2007;70:734–7.
4. *Krušlin B, Tomas D, Belicza M.* Patohistološka dijagnostika raka prostate. Medix 2005;11:78–82.
5. *Fitzsimons NJ, Sun LL, Dahm P i sur.* A single-institution comparison between radical perineal and radical retropubic prostatectomy on perioperative and pathological outcomes for obese men: an analysis of the Duke Prostate Center database. Urology 2007;70:1146–51.
6. *Potosky AL, Legler J, Albertsen PC i sur.* Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: Results from the Prostate Cancer Outcomes Study. J Natl Cancer Inst 2000;92:1582–92.
7. *Klevecka V, Burmester L, Musch M, Roggenbuck U, Kroepfl D.* Intraoperative and early postoperative complications of radical retropubic prostatectomy. Urol Int 2007;79:217–25.
8. *Franzen S, Giertz Z G, Zajicek J.* Cytological diagnosis of prostatic tumours by transrectal aspiration biopsy: a preliminary report. Br J Urol 1960;32:193–6.
9. *Epstein JI.* Diagnosis and reporting of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. Mod Pathol 2004;17:307–15.
10. *Ravery V, Goldblatt L, Royer B, Blanc E, Toublanc M, Boccon-Gibod L.* Extensive biopsy protocol improves the detection rate of prostate cancer. J Urol 2000;164:393–6.
11. *Rogatsch H, Mairinger T, Horninger W, Gschwendtner A, Bartsch G, Mikuz G.* Optimized preembedding method improves the histologic yield of prostatic core needle biopsies. Prostate 2000;42:124–9.
12. *Krušlin B, Tomas D, Rogatsch H i sur.* Periacinar retraction clefting in the needle core biopsies: an important diagnostic criterion or a simple artifact? Virchows Arch 2003;443:524–7.
13. *Shah RB, Zhou M, LeBlanc M, Snyder M, Rubin MA.* Comparison of the basal cell-specific markers, 34betaE12 and p63, in the diagnosis of prostate cancer. Am J Surg Pathol 2002;26:1161–8.
14. *Krušlin B, Tomas D, Cviko A, Čupić H, Odak L, Belicza M.* Periacinar clefting and p63 immunostaining in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic carcinoma. Pathol Oncol Res 2006;12:205–9.
15. *Zhou M, Chinnaiyan AM, Kleer CG, Lucas PC, Rubin MA.* Alpha-Methylacyl-CoA racemase: a novel tumor marker overexpressed in several human cancers and their precursor lesions. Am J Surg Pathol 2002;26:926–31.
16. *Young RH, Srigley JR, Amin MB, Ulbright TM, Cubilla AL, ur.* Tumors of the prostate gland, seminal vesicles, male urethra and penis, 3. izd. Washington: AFIP; 2000.
17. *Thorson P, Vollmer RT, Arcangeli C, Keetch DW, Humphrey PA.* Minimal carcinoma in prostate needle biopsy specimens: diagnostic features and radical prostatectomy follow-up. Mod Pathol 1998;11:543–51.
18. *Iczkowski KA, Bostwick DG.* Criteria for biopsy diagnosis of minimal volume prostatic adenocarcinoma: analytic comparison with nondiagnostic but suspicious atypical small acinar proliferation. Arch Pathol Lab Med 2000;124:98–107.
19. *Mancuso PA, Chabert C, Chin P i sur.* Prostate cancer detection in men with an initial diagnosis of atypical small acinar proliferation. Br J Urol Int 2007;99:49–52.
20. *Varma M, Lee MW, Tamboli P i sur.* Morphologic criteria for the diagnosis of prostatic adenocarcinoma in needle biopsy specimens. Arch Pathol Lab Med 2002;126:554–61.
21. *Baisden BL, Kahane H, Epstein JI.* Perineural invasion, mucinous fibroplasia, and glomerulations: diagnostic features of limited cancer on prostate needle biopsy. Am J Surg Pathol 1999;23:918–24.
22. *Yanagisawa N, Li R, Rowley D i sur.* Stromogenic prostatic carcinoma pattern (carcinomas with reactive stromal grade 3) in needle core biopsies predicts biochemical recurrence-free survival in patients after radical prostatectomy. Hum Pathol 2008;39:282–91.
23. *Tomas D, Krušlin B.* The potential value of (myo)fibroblastic stromal reaction in the diagnosis of prostatic adenocarcinoma. Prostate 2004; 61:324–31.
24. *Srigley JR.* Benign mimickers of prostatic adenocarcinoma. Mod Pathol 2004;17:328–48.
25. *Rosai J (ur.).* Rosai and Ackerman's surgical pathology, Mosby, St. Louis 2004.
26. *Ulamec M, Tomas D, Ensinger C i sur.* Periacinar retraction clefting in proliferative prostatic atrophy and prostatic adenocarcinoma. J Clin Pathol 2007;60:1098–101.
27. *Tomas D, Kruslin B, Rogatsch H, Schäfer G, Belicza M, Mikuz G.* Different types of atrophy in the prostate with and without adenocarcinoma. Eur Urol 2007;51:98–103.
28. *Helpap P, Kollerman J, Oehler U.* Limiting the diagnosis of atypical small glandular proliferations in needle biopsies of the prostate by use of immunohistochemistry. J Pathol 2001;193:350–3.
29. *Weinstein MA, Signoretti S, Loda M.* Diagnostic utility of immunohistochemical staining for p63, a sensitive marker of prostatic basal cells. Mod Pathol 2002;15:1302–8.
30. *Molinie V, Fromont G, Sibony M i sur.* Diagnostic utility of a p63/alpha-methyl-CoA-racemase (P504S) cocktail in atypical foci of the prostate. Mod Pathol 2004;17:1180–90.
31. *Jiang Z, Wu CL, Woda BA i sur.* P504S/alpha-methylacyl-CoA racemase: a useful marker for diagnosis of small foci of prostatic carcinoma on needle biopsy. Am J Surg Pathol 2002;26:1169–74.
32. *Yang MJ, Wu CL, Woda BA i sur.* Expression of α-methyl-CoA-racemase (P504S) in atypical adenomatous hyperplasia of the prostate. Am J Surg Pathol 2002;26:921–5.
33. *Gleason DF, Mellinger GT and the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group.* Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histologic grading and clinical staging. J Urol 1974;111:58–64.
34. *Randolph TL, Amin MB, Ro JY.* Histologic variant of the prostatic adenocarcinoma and other carcinomas of the prostate. Mod Pathol 1997; 10:612–9.
35. *Levi AW, Epstein JI.* Pseudohyperplastic prostatic adenocarcinoma on needle biopsy and simple prostatectomy. Am J Surg Pathol 2000;24: 1039–46.
36. *Nelson RS, Epstein JI.* Prostatic carcinoma with abundant xanthomatous cytoplasm. Foamy gland carcinoma. Am J Surg Pathol 1996;20: 419–26.
37. *Osunkoya AO, Nielsen ME, Epstein JI.* Prognosis of mucinous adenocarcinoma of the prostate treated by radical prostatectomy: a study of 47 cases. Am J Surg Pathol 2008;32:468–72.
38. *Lilleby W, Axcrona K, Alfsen GC, Urnes T, Hole KH.* Diagnosis and treatment of primary signet-ring cell carcinoma of the prostate. Acta Oncol 2007;46:1195–7.
39. *Parwani AV, Kronz JD, Genega EM, Gaudin P, Chang S, Epstein JI.* Prostate carcinoma with squamous differentiation: an analysis of 33 cases. Am J Surg Pathol 2004;28:651–7.
40. *Liedberg F, Chebil G, Mansson W.* Urothelial carcinoma in the prostatic urethra and prostate: current controversies. Expert Rev Anticancer Ther 2007;7:383–90.
41. *Ali TZ, Epstein JI.* Basal cell carcinoma of the prostate: a clinicopathologic study of 29 cases. Am J Surg Pathol 2007;31:697–705.
42. *Wang W, Epstein JI.* Small cell carcinoma of the prostate. A morphologic and immunohistochemical study of 95 cases. Am J Surg Pathol 2008;32:65–71.
43. *Hansel DE, Epstein JI.* Sarcomatoid carcinoma of the prostate: a study of 42 cases. Am J Surg Pathol 2006;30:1316–21.

Pregledi
Reviews

SISTEMSKA SKLEROZA – PATOGENEZA, KLINIČKE MANIFESTACIJE I LIJEČENJE

SYSTEMIC SCLEROSIS – PATHOGENESIS, CLINICAL MANIFESTATIONS AND TREATMENT

MISLAV RADIĆ, DUŠANKA MARTINOVIĆ KALITERNA, DAMIR FABIJANIĆ, JOSIPA RADIĆ*

Deskriptori: Sistemska skleroza – imunologija, dijagnoza, liječenje; Fibroblasti – imunologija

Sažetak. Difuzna sistemska skleroza (SSc) kronična je multisistemska bolest nepoznata uzroka karakterizirana fibrozom kože, krvnih žila i unutarnjih organa. Patogeneza SSc nije razjašnjena a uključuje imunosne mehanizme, oštećenje krvnih žila i aktivaciju fibroblasta. Iako je tijek bolesti potpuno nepredvidiv, u pravilu je obilježen postupnim napredovanjem do manifestnog zatajenja jednog ili više organskih sustava. Budući da do danas nije pronađeno etiološko liječenje, primjenjuju se simptomatske mjere, primarno određene dominantno zahvaćenim organskim sustavima. U pregledu se raspravlja o patogenezi, kliničkim manifestacijama i trenutačnim principima liječenja bolesnika sa SSc.

Descriptors: Scleroderma, systemic – immunology, diagnosis, therapy; Fibroblasts – immunology

Summary. Diffuse systemic sclerosis (SSc) is a chronic disease of unknown cause characterized by diffuse fibrosis and vascular abnormalities in the skin and internal organs. Pathogenesis of SSc involves immunologic mechanisms, vascular damage and activation of fibroblasts. SSc varies in severity and progression; most patients eventually develop visceral complications, which are the usual causes of death. No drug significantly influences the natural history of SSc overall, but various drugs are of value in treating specific symptoms or organ systems. This review discusses pathogenesis, clinical manifestations and possible treatment of SSc.

Liječ Vjesn 2010;132:162–168

Difuzna sistemska skleroza (SSc) kronična je sustavna bolest obilježena krvožilnim i fibroznim promjenama kože i unutarnjih organa. Sklerodermija je kožno očitovanje sustavne bolesti. Krvožilne promjene označene su proliferacijom intime i otokom medije, aktivacijom trombocita i fibrinskim depozitima ishod čega je obliteracija lumena krvnih žila s posljedičnom ishemijom.[1] Prvi klinički simptom je zadebljanje proksimalnih i metakarpofalangealnih zglobova, uz gotovo uvijek prisutan Raynaudov fenomen.

Bolest je relativno rijetka. Smatra se da u prosjeku boluje 8 ljudi na milijun stanovnika.[2] Žene su zahvaćene približno tri puta češće od muškaraca, a u reproduktivnoj fazi čak i nekoliko puta više.[2] Najčešće se pojavljuje u dobi od 30. do 50. godine života, a u djetinjstvu tek iznimno. Unatoč činjenici da je zabilježeno nekoliko porodica s više članova oboljelih od SSc te da istodobna prisutnost drugih bolesti vezivnog tkiva i autoprotutijela u rođaka bolesnika oboljelih od SSc navodi na nasljednu predispoziciju,[3] uloga hereditet u nastanku SSc još nije razjašnjena. Neka istraživanja pokazala su povezanost SSc s HLA-DR1, HLA-DR3 i HLA-DR5.[4]

Etiologija bolesti je nepoznata. Kao mogući etiološki čimbenici najčešće se navode vaskularni i imunosni poremećaji koji dovode do prekomjerne sinteze kolagena. Dakle, temeljna patogenetska promjena u SSc jest prekomjerno i za organizam štetno stvaranje novih vezivnih vlakana – fibrogeneza (slika 1), a aktivacija fibroblasta je – bez obzira na početni događaj – konačni zajednički put u patogenezi SSc**.** Iako je istraživanjima *in vitro* pokazano da abnormalno stimulirani fibroblasti u SSc izlučuju veće količine kolagena,[5] uzrok navedenog poremećaja još je nerazjašnjen. Zbog aktivacije mehanizma zgrušavanja krvi u zahvaćene krvne žile odlaže se fibrin.[6] Moguća, no nepotpuna, patogenetska tumačenja pružaju imunosna i vaskularna teorija.

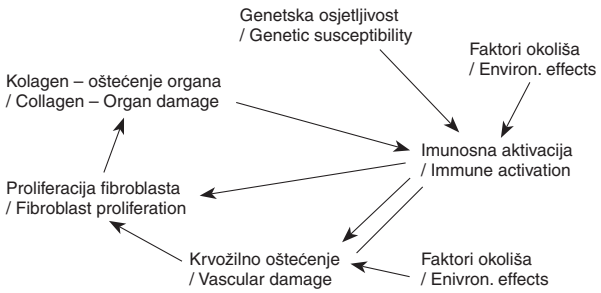
Imunosna hipoteza patogeneze SSc

Većina teorija o patogenezi SSc stavlja imunosni sustav u centar događanja. Imunosna teorija u prvi plan stavlja anomalije limfocita T koji putem citokina mogu uzrokovati oštećenje stijenke krvnih žila, a time posredno i tkivnu hipoksiju. Ipak, pretpostavlja se da limfociti T i izravno stimuliraju fibroblaste na pojačanu sintezu kolagena.[7] Daljnji dokaz važne uloge imunosnog sustava u patogenezi SSc jesu neki znakovi ove bolesti – uključujući i lokalizirani kožni oblik sklerodermije, kakve nalazimo i u bolesti domaćina protiv presatka (engl. graft versus host disease, GvHD),[8] bolesti u kojoj dominantnu patogenetsku ulogu ima prekomjerna aktivacija T-stanica.[9] Zadebljanje dermisa, istovjetno onom u SSc, opisano je kao značajka kronične GvHD-reakcije nekih glodavaca (voluharice). Zanimljivo je da se široko proširena kožna skleroza pojavila u GvHD-reakciji

* **Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Split** (mr. sc. Mislav Radić, dr. med.; doc. dr. sc. Dušanka Martinović Kaliterna, dr. med.; doc. dr. sc. Damir Fabijanić, dr. med.; Josipa Radić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. M. Radić, Šižgorićeva 20/II, 21 000 Split, e-mail: mislavradic@gmail.com

Primljeno 26. svibnja 2009., prihvaćeno 26. ožujka 2010.



Slika 1. *Patogeneza sistemske skleroze*
Figure 1. *Pathogenesis of systemic sclerosis*

voluharica čak i nakon što je koštana srž davaoca prije transplantacije bila podvrgnuta eliminaciji prekursora citotoksičnih limfocita T.[9] Ova istraživanja pokazuju da je SSc povezana s GvHD-reakcijom voluharice posredovanom pomoćničkim limfocitima T, a ne citotoksičnim stanicama. Navedena opažanja, također, upućuju na mogućnost da su mnoga očitovanja SSc posredovane pomoćničkim limfocitima T. Na poremećenu humoralnu imunost upućuju hipergamaglobulinemija (prisutna je u 50% bolesnika), pozitivna antinuklearna protutijela (prisutna su u 90% bolesnika)[10] i reumatoidni faktor (prisutan je u 25% bolesnika).[11] Porast titra antinuklearnih protutijela uz dominaciju specifičnih lanaca te nesumnjiva molekularna mimikrija koja inducira autoimunosni odgovor, sugerira infekcijski čimbenik kao mogući okidač pojave SSc (*Helycobacter pylori*, Citomegalovirus i Parvovirus B19).[12]

U prilog aktivaciji limfocita T govore opažanja da se u bolesnika sa SSc bilježi povišena serumska koncentracija IL-2[13] te da se aktivirani limfociti T mogu naći u biopsijskim uzorcima kože u 25–50% bolesnika sa SSc.[14] Također su aktivirani monociti periferne krvi. No, aktivaciju pomoćničkih limfocita T (engl. T helper lymphocytes) i monocita prati istodobno smanjenje broja – primjerice limfocita $CD8^+$ ili smanjenje funkcije NK-stanica.[15] Konačno, autoprotutijela na različite antigene jezgre nađena su u gotovo svih bolesnika, a imunokompleksi u mnogih bolesnika sa SSc.[10] Ove spoznaje potvrđuju hipotezu o poremećenoj regulaciji imunosnog odgovora i sugeriraju mogućnost autoimunosih zbivanja u patogenezi SSc.

Oko 30% bolesnika kojima je presađena koštana srž ima kožne promjene kakve se vide u bolesnika s SSc.[16] U mnogih od ovih bolesnika razvila se fibroza pluća, probavnog sustava, zglobova i mišića, Raynaudov fenomen i krvožilne promjene (primjerice fibrozna proliferacija intime bubrežnih arterija). Konačno, antinuklearna protutijela (ANA) nađena su u oko 80% bolesnika kojima je presađena koštana srž. Neke značajke SSc i humane GvHD-reakcije su, međutim, različite. Iako mnogi bolesnici s GvHD-reakcijom stvaraju ANA, zanemarivo malen broj ih stvara protutijela na centromeru ili topoizomerazu I. Također u GvHD-reakciji bilježi se značajno manja učestalost vaskularnih promjena i zahvaćenosti unutarnjih organa. Konačno, upala i fibroza u GvHD-reakciji počinju ispod epidermisa i napreduju prema supkutanom tkivu, dok kod SSc počinju u donjem dermisu i napreduju prema epidermisu.[17] Bez obzira na ove razlike, GvHD-reakcija služi kao koristan model za ispitivanje imunosnih mehanizama u nastanku kožne fibroze. Mikrokimerizam može biti važan u patogenezi SSc. Više je studija dokazalo postojanje mikrokimerizma u bolesnika sa SSc.[18,19] Tijekom trudnoće dolazi do krvarenja između majke i djeteta, stoga male količine majčinih leukocita mogu ostati u cirkulaciji djeteta, odnosno djetetovih leukocita u cirkulaciji majke. Dugotrajni mikrokimerizam za koji se pretpostavlja da je uzrok poremećaja imunosti, omogućen je podudarnošću HLA-antigena klase II domaćina i limfocita majke ili djeteta, tako da ne dolazi do aktivacije leukocita i njihova uklanjanja iz cirkulacije.

Daljnja potpora hipotezi o poremećenom imunosnom odgovoru u patogenezi SSc su sindromi preklapanja u kojima bolesnici imaju neke značajke drugih autoimunosih poremećaja, kao što su reumatoidni artritis i Sjögrenov sindrom.[20,21] U sklopu miješane bolesti vezivnog tkiva (engl. mixed connective tissue disease, MCTD) koža bolesnika može imati obilježja istovjetna SSc. Stoga bi patogeneza SSc mogla biti slična patogenezi ovih bolesti, s neprijeporno dokazanom autoimunosnom etiologijom.

Vaskularna hipoteza patogeneze PSS

Prema vaskularnoj teoriji primarne se promjene nalaze na krvnim žilama (zadebljanje stijenki, suženje lumena), zbog čega dolazi do smanjenja oksigenacije tkiva. Moguće je da potom tkivna hipoksija stimulira fibroblaste na pojačanu sintezu kolagena.[1] Zbog popuštanja prekapilarnog sfinktera više se krvi nagomilava u kapilarama, što izaziva mikrovaskularnu hipertenziju, edeme i teleangiektazije, a potom i arteriolarnu hiperplaziju i fibrozu koje dovode do sužavanja arteriolarnog lumena i ishemije kože i unutrašnjih organa.[6]

Fibroza intime digitalnih arterija nađena je u svih bolesnika sa SSc, a fibroza adventicije u velike većine.[22,23] Smatra se da vaskularne promjene u bolesnika sa SSc nastaju kao posljedica ozljede intime. Također su povišene plazmatske razine von Willebrandova faktora, β-tromboglobulina, faktora VIII/von Willebrandova antigena i tkivnog aktivatora plazminogena.[24] U usporedbi sa zdravima, u bolesnika sa SSc povišeni su postotak cirkulirajućih agregata trombocita i serumska koncentracija β-tromboglobulina. Opaženo je smanjenje koncentracije trombocitnog serotonina i povećanje agregabilnosti trombocita inducirane serotoninom. Ove promjene odražavaju endotelno oštećenje i popravak.[25] Mehanizam nastanka ozljede endotela nije sasvim jasan.[26] Spoznaja da u velike većine bolesnika Raynaudov fenomen prethodi zadebljanju kože govori u prilog mogućnosti da ozljeda endotela i posljedična krvožilna insuficijencija vode u fibrozu kože.[27] Također je moguće da kronična krvožilna insuficijencija dovodi do ozljede tkiva i da je fibroza dio reparatornog procesa.[26] Jednako tako, moguće je da ozljeda endotela dovodi do nakupljanja trombocita i oslobađanja TGF-β koji uzrokuje fibrozu.[22]

Mehanizam nastanka fibroze

Iz morfoloških i biokemijskih istraživanja je razvidno da fibroza kože i unutarnjih organa nastaje zbog pretjerane produkcije kolagena.[28–30] Težina kože i sadržaj hidroksiprolina u skupini bolesnika sa SSc veći su nego u kontrolne skupine koju su činili zdravi ispitanici. Serum bolesnika s aktivnom SSc sadržava povišenu razinu aminopropeptida prokolagena, produkta koji nastaje kada iz prokolagena nastaje kolagen. Fibroblasti izolirani iz većine bolesnika sa SSc stvaraju veću količinu glasničke RNA za prokolagen tipa I i III te proizvode veću količinu hijaluronske kiseline i kolagena.[31] Iznenađuje da se navedena razlika između fibroblasta u SSc i normalnih fibroblasta zadržava i nakon nekoliko pasaža u kulturama *in vitro*.[32] Da bi se rekonstruirao patogenetski mehanizam u SSc, važno je razumjeti čimbenike koji reguliraju normalnu produkciju kolagena u fibro-

blastima te dosadašnje spoznaje o faktorima produkcije kolagena u bolesnika sa SSc.

Uzrok nakupljanja kolagena mogu biti povećanje broja fibroblasta koji sintetiziraju kolagen, povećanje produkcije kolagena u fibroblastima ili smanjenje razgradnje kolagena. No, za razliku od povećane produkcije kolagena čija je važnost u patogenezi SSc potvrđena, uloga **s**manjene razgradnje kolagena do danas nije razjašnjena. Rast fibroblasta može potaknuti čimbenik rasta podrijetlom od trombocita (engl. platelet-derived growth factor – PDGF), interleukin 1, tumor nekrotizirajući faktor α (TNFα) i epidermalni čimbenik rasta (engl. epidermal growth factor – EGF).[33–35] Rast fibroblasta mogu inhibirati interferon γ (IFN-γ), prostaglandini E_2 i interleukini 6. Produkciju kolagena u fibroblastima može potaknuti TGFβ, a zaustaviti IFN-γ.[36] Važnost TGF-β u induciranju fibroze pokazana je u *in vivo* istraživanjima.[37] U tim je istraživanjima pokazano da injiciranje TGFβ supkutano novorođenim miševima stimulira i angiogenezu i fibrogenezu. Injiciranje EGF ili PDGF nije pokazalo takav učinak. Iako nije dokazano povišenje razine TGFβ u koži i serumu bolesnika sa SSc, dokazano je da faktori u serumu bolesnika u početnim stadijima bolesti i s proširenijom zahvaćenosti kože potiču normalne fibroblaste na pojačanu proliferaciju i sintezu kolagena.[38,39] Stoga je moguće da TGFβ ili neki drugi slični faktori imaju važnu ulogu u patogenezi kožne i visceralne fibroze u dSSc.[40] Štoviše, pronalaženje sredstava koja bi interferirala sa sposobnošću TGF-β da potakne nastanak fibroze primamljiv je pristup razvijanju novih terapijskih modaliteta u ovoj bolesti. Brojna istraživanja podupiru hipotezu da je nastanak fibroze u SSc reguliran faktorima koji se oslobađaju iz upalnih stanica. Primjerice, aktivirani limfociti T mogu se naći u koži u ranim stadijima bolesti, a vrijednosti citokina u serumu više su u bolesnika sa SSc nego u kontrolnoj skupini.[41]

Jelaska i sur. istraživali su kapacitet za proliferaciju i proizvodnju kolagena u normalnih kloniranih linija fibroblasta izloženih serumu bolesnika sa SSc.[42] Utvrdili su veliku heterogenost u bazalnom kapacitetu fibroblasta za proizvodnju kolagena. Nađena je slaba, ali statistički značajna, izravna korelacija između kapaciteta kloniranih stanica da sintetiziraju kolagen i da proliferiraju pri stimulaciji serumom bolesnika sa SSc. Podaci govore u prilog hipotezi da neki čimbenik iz seruma bolesnika sa SSc potiče rast fibroblasta koji onda imaju povećan kapacitet za stvaranje kolagena.

Inicijalni čimbenik u patogenezi SSc

Malo se zna o čimbeniku koji pokreće niz patoloških procesa koji dovode do SSc. U navedenom kontekstu Maul i sur. istakli su mogućnost da u patogenetskom slijedu SSc moguću ulogu imaju retrovirusi.[43] Oni su usporedili sljedove aminokiselina regije topoizomeraze I na koju su se vezala protutijela stvorena u bolesnika sa SSc s redoslijedom retrovirusnih proteina. Utvrdili su da slijed od 11 aminokiselina topoizomeraze I sadržava slijed od 6 aminokiselina koje su istovjetne grupno specifičnom antigenu ($p30^{gag}$) triju retrovirusa. Moguće je da su protutijela u SSc križno reaktivna s vlastitim komponentama i produktima retrovirusnih gena. Prepoznaju li limfociti T slične retrovirusne produkte koji križno reagiraju s vlastitim i potiču autoimunost posredovanu T-stanicama, zasad nije poznato.

Mogućnost da čimbenici okoliša ili agensi kao primjerice retrovirusi pridonose patogenezi SSc poduprta je nalazom da rodbinski i nerodbinski članovi obitelji bolesnika sa SSc imaju veću učestalost autoprotutijela nego kontrolna skupina.[12] Također, infekcijski čimbenik može u pojedinca dovesti do asimptomatske produkcije protutijela, što uz druge čimbenike, može pogodovati razvoju SSc.

Na temelju ovih spoznaja moguće je stvoriti hipotezu iznesenu na slici 1. Bolesnik se zarazi nepoznatim retrovirusom koji započinje imunosnki odgovor. Limfocit T specifičan za virus prepoznaje antigene prezentirane na tkivu domaćina što vodi prema autoimunosti. Štoviše, limfociti T specifični za virus potiču proizvodnju protutijela specifičnih za virus, od kojih neka mogu križno reagirati s antigenima jezgre. Ozljeda endotela koja nastaje zbog izravne citotoksičnosti stimulirane antigenom ili zbog oslobađanja toksičnih citokina može potaknuti fibrozu intime i nakupljanje trombocita s posljedičnim oslobađanjem serotonina i tromboksana A_2 koji uzrokuje vazospazam. Vazospazam, pak, dovodi do ishemije tkiva koja potiče nastanak tkivne fibroze. Citokini TGF-β i PDGF koje oslobađaju trombociti u kombinaciji s limfokinima i monokinima stimuliraju rast fibroblasta i sintezu kolagena.[36]

Kliničke manifestacije dSSc

SSc ima visok stupanj smrtnosti osobito u bolesnika s ranom difuznom bolešću i lošim prognostičkim znakovima kao što su opsežna zahvaćenost kože i zahvaćenost unutarnjih organa.[44] Ozbiljnost promjena na unutarnjim organima usko je povezana sa stupnjem preživljavanja. Zahvaćenost pluća, bubrega i srca znači visok rizik od mortaliteta osobito ako se javlja unutar prve godine bolesti.[45] Klinička slika SSc može se podijeliti na kožne i krvožilne promjene te na promjene na unutarnjim organima.

Kožne i krvožilne promjene

Kožne promjene gotovo u pravilu počinju na prstima i distalnim regijama ruku te se šire prema proksimalnim regijama, zahvaćaju podlaktice i nadlaktice, rameni pojas, vrat i lice.[46,47] U uznapredovanim slučajevima mogu biti zahvaćena leđa, trbuh i noge. Najranije promjene sastoje se od edema dermisa, a poslije i od umnožavanja međustanične tvari, da bi se u uznapredovanim slučajevima našlo izrazito umnažanje kolagena s epidermalnom atrofijom i gubitkom kožnih adneksa. Kapilarne stijenke u dermisu izrazito su zadebljane.[48] Prsti izgledaju poput pandža, a fibroza dermisa uzrokuje ograničenu pokretljivost zglobova. Sklerotična atrofija vrhova prstiju vrlo često uzrokuje resorpciju terminalnih falanga prstiju. Katkad se mogu pojaviti opsežne supkutane kalcifikacije, napose u bolesnika s tzv. sindromom CREST (engl. calcinosis, Raynaud' s phenomenon, esophageal malfunction, sclerodactyly, telangiectasia).[49] Opetovani napadaji kroničnog tipa ishemije mogu uzrokovati ulceracije, a nakon toga i autoamputacije prstiju.

U većine bolesnika pojavljuje se *Raynaudov fenomen,* poremećaj cirkulacije karakteriziran reverzibilnim spazmom krvnih žila.[50] Kada je hladno, prsti ruku su blijedi, što je posljedica vazospazma, zatim cijanotični zbog usporene cirkulacije u dilatiranim kapilarama i venulama. Na kraju, boja se mijenja u crvenkastu zbog reaktivne vazodilatacije. Treba napomenuti da se *Raynaudov fenomen* može pojaviti prije organskih promjena na koži.[51] Raynaudov fenomen i induracija kože na prstima ruku (*sclerodactylia*) najčešće su prva klinička očitovanja SSc. Fibroza stijenke krvnih žila dovodi do ishemije tkiva koja s vremenom uzrokuje ulceracije i akrolizu vršaka prstiju.[52] Istodobno pojavljuje se i otvrdnuće kože lica, nosa i usnica.

Mobilnost zglobova se gubi, pomičnost prsnog koša se smanjuje uz ograničeno otvaranje usta zbog suženja usnog

otvora (*microstomia*).[53] U većini bolesnika tijek SSc je polagan, uz rijetka pogoršanja, pa treba mnogo vremena da dođe do potpune nepokretnosti. Ipak, u mnogih se bolesnika sa SSc javlja izolirana nepokretljivost pojedinih zglobova, ponajviše zglobova ručja.

Promjene na unutarnjim organima

Promjene na unutarnjim organima opažaju se u 80–90% bolesnika sa SSc. U gotovo polovice bolesnika zahvaćen je i gastrointestinalni trakt.[54] Najčešća je promjena progresivna atrofija stijenke jednjaka, koja započinje i najjače zahvaća submukozu i muskularni sloj.[55] Te promjene mogu biti udružene s atrofijom i ulceracijom sluznice. U navedenim područjima krvne žile uvijek pokazuju zadebljanje stijenke i suženje lumena te perivaskularnu infiltraciju limfocita. Slične atrofične promjene i fibroza javljaju se u želucu, tankom i debelom crijevu.[55] Teškoće pri gutanju i gastrointestinalni simptomi posljedica su promjena jednjaka i tankog crijeva. Često dolazi do dilatacije i stenoze jednjaka.[54] Najčešće su prisutni disfagija i gastroezofagealni refluks te induracija želuca i crijeva sa simptomima proljeva i opstipacije. Malapsorpcija je odraz fibroze submukoze tankog crijeva te atrofije muskularnog dijela.[54]

Pluća su zahvaćena u najmanje dvije trećine bolesnika sa SSc.[56] Promjene na plućima mogu varirati od blagih do značajnih. Najčešći simptom je dispneja pri naporu, često udružena sa suhim i neproduktivnim kašljem.[57] Uočljiva je i fibroza intime s hiperplazijom glatkih mišića, ali bez naznaka vaskulitisa. U plućima se javljaju difuzna intersticijska fibroza alveolarnih pregrada te zadebljanje stijenki malih intrapulmonalnih krvnih žila. Fibroza uzrokuje stvaranje mikrocista.[57] U bolesnika s plućnom fibrozom ozbiljna komplikacija je pridružena bakterijska ili virusna pneumonija. U ovih bolesnika povećana je učestalost karcinoma alveolarnih stanica i bronhogenih karcinoma.[56] Dispneja i kronični kašalj posljedica su promjena pluća pa se u tih bolesnika razvija tzv. sindrom krutih pluća (engl. stiff lung syndrome). Budući da promjene u plućima napreduju, posljedica je sekundarna plućna hipertenzija s desnostranom srčanom hipertrofijom i insuficijencijom.[57] U nekih bolesnika s ograničenom kožnom sistemskom sklerozom nakon mnogo godina i u nedostatku značajne intersticijske fibroze razvije se teški oblik plućne arterijske hipertenzije.[58] Mjerenje difuzijskog kapaciteta za ugljični monoksid pomaže je u kliničkoj procjeni razvoja plućnih zbivanja.[59]

Mišićne promjene obilježene su slabošću mišića, a miopatski simptomi javljaju se u 80% bolesnika često s normalnim vrijednostima kreatin fosfokinaze.[60] S druge strane, u nekih se bolesnika razvije miozitis karakteriziran mišićnom slabošću proksimalnih mišića i povećanjem mišićnih enzima što je identično kao u polimiozitisu (sindrom preklapanja).

Sklerodermijska bubrežna kriza u prošlosti je do otkrića inhibitora enzima konvertaze angiotenzina I (ACE-inhibitori) bila jedan od najčešćih uzroka smrti.[61] Simptomi uključuju glavobolju, izražen umor, naglo nastale neurološke simptome i tipičnu sliku bubrežnog zatajenja praćenu dubokim disanjem i mučninom zbog acidoze. Značajna bubrežna bolest nastaje većinom u bolesnika sa SSc. Visok rizik od bubrežne krize postoji u bolesnika koji imaju brzoprogresivnu difuznu dSSc u prvih nekoliko godina postojanja bolesti. Bubrežna kriza obilježena je malignom hipertenzijom koja može brzo napredovati u bubrežno zatajenje. Mehanizam hipertenzivne krize je aktivacija reninsko-angiotenzinskog sustava.[62] Blaga do umjerena arterijska hipertenzija i proteinurija također može dovesti do postupnog razvoja bubrežnog zatajenja. Pretkazatelj prijetećega bubrežnog zatajenja u bolesnika sa SSc jesu mikroangiopatska anemija i kronični perikardijalni izljev.[63] Ipak kronično terminalno zatajenje bubrega u bolesnika sa SSc iznimno je rijetko.[62]

Srčana očitovanja u dSSc su rijetka, a najčešća je sporadična fibroza miokarda. Klinički se zahvaćenost srca može očitovati aritmijama, kongestivnim zatajenjem srca te rijetko perikarditisom, odnosno kalcificirajućim perikarditisom.[64] U srcu dolazi postupno do žarišne intersticijske fibroze, napose u perivaskularnim dijelovima, i nakupljanja limfocita i makrofaga.[65] Male arterije i arteriole miokarda pokazuju zadebljanje stijenke.[65] Zbog promjena na plućima česta je, već spomenuta, hipertrofija desnog srca.

Od neuroloških simptoma opažaju se sindrom karpalnoga tunela i neuralgija.[66]

Serološki pokazatelji SSc

U 95% pacijenata uporabom supstrata kultivirane stanične linije ljudskog karcinoma larinksa (HEp-2) zabilježena su antinukleolarna protutijela.[67] Među navedenim protutijelima osobito visoku specifičnost za SSc imaju protutijela na topoizomerazu I, antinukleolarna protutijela i anticentromerna protutijela. Protutijela na topoizomerazu I prvotno nazvana anti Scl 70 prepoznaju jezgrin enzim DNK-topoizomerazu I.[68] Ta su protutijela nađena u približno 40% bolesnika, a povezana su s difuznom zahvaćenošću kože i intersticijskom plućnom bolesti. Ta su protutijela gotovo patognomonična za SSc, rijetko se nalaze u drugim bolestima i zajedno s anticentromernim protutijelima.

Anticentromerna protutijela su relativno specifična za SSc, a prisutna su u približno 20–30% bolesnika.[69] Ona reagiraju s proteinskim antigenima lociranim u kinetokornoj regiji kromosoma i značajno su povezana sa sindromom CREST.[69] Nekoliko je antinukleolarnih protutijela povezano sa SSc: anti RNK-polimeraza I nalazi se u bolesnika sa SSc koji imaju veću prevalenciju bolesti bubrega ili srca,[70] anti PM-Scl, prije označena kao anti-PM mogu se naći u bolesnika sa SSc, polimiozitisom i bolesti bubrega.[71] Anti-U3 nukleolarna RNP također su visoko specifična za SSc, no češća su u Afroamerikanaca, a povezana su s bolesti skeletnih mišića i plućnom arterijskom hipertenzijom.[72] Visok titar anti-RNP prisutan je u bolesnika koji pokazuju značajke miješane bolesti vezivnog tkiva. Anti-SS-A i/ili anti-SS-B prisutna su u bolesnika sa sindromom preklapanja SSc i Sjögrenova sindroma.[70]

U približno polovice bolesnika nalazi se hipergamaglobulinemija koja nastaje pretežno na račun IgG, a u 25% pacijenata prisutan je reumatoidni faktor u niskom titru.[73]

Liječenje

Iako su kontrolirana i randomizirana klinička istraživanja značajno pridonijela novim spoznajama u liječenju SSc, još uvijek ne postoji liječenje koje može bitno promijeniti prirodni tijek bolesti.[74–82] Jedan od osnovnih problema u procjeni uspješnosti pojedine terapije u bolesnika sa SSc je nedostatak odgovarajućih kontrolnih parametara i/ili pokazatelja ishoda liječenja. Danas se u praćenju terapijskih učinaka na fibrozne promjene kože i pluća u pravilu rabe zbrojevi kožnih promjena među kojima je najčešće korišten Rodnanov kožni zbroj (engl. Rodnan skin score, RSS) i mjerenje plućne funkcije. No, unatoč navedenim nedostacima, spomenuta su klinička istraživanja nedvosmisleno potvrdila prognostičku vrijednost pojedinih kliničkih parametara,

osobito trajanja osnovne bolesti, prisutnosti *Raynaudova fenomena*, ranog otkrivanja bubrežnog zatajenja s arterijskom hipertenzijom ili bez nje, te praćenja kožnih promjena.

Liječenje SSc može se podijeliti na: 1) liječenje krvožilnih promjena, 2) liječenje fibroznih promjena i 3) liječenje imunosnih/upalnih promjena.

Liječenje krvožilnih promjena

Najveći iskorak i napredak u liječenju bolesnika sa SSc postignut je na ovom području. Steen i sur. su koristeći se tzv. Pittsburškom longitudinalnom bazom podataka potvrdili važnost primjene ACE-inhibitora u očuvanju bubrežne funkcije i reguliranju arterijskog tlaka, čije maksimalne vrijednosti u bolesnika sa SSc ne bi smjele biti više od 130/80 mmHg.[83]

Unatoč činjenici da su nova otkrića na području molekularne biologije rezultirala sintezom niza molekula s potencijalnim pozitivnim učincima na plućnu arterijsku hipertenziju, ova je manifestacija SSc još uvijek nerješiv problem. Analozi prostaciklina – epoprostenol, treprostinil i iloprost – nadomješćuju njegovo nedostatno lučenje od strane plućnog endotela.[84–86] Sildenafil povisuje razinu dušikova oksida (NO) s posljedičnom vazodilatacijom, a bosentan inhibira endotelin čije su vrijednosti često povišene u serumu bolesnika sa SSc i plućnom arterijskom hipertenzijom.[87,88] U liječenju *Raynaudova fenomena* i cijeljenja starih i prevencije nastajanja novih ulceracija okrajina značajan terapijski učinak postiže se blokatorima kalcijskih kanala (najbolji rezultati postignuti su nifedipinom) i parenteralno primijenjenim analozima prostaciklina (iloprost i epoprostenol).[89–92] Prema rezultatima dvaju randomiziranih kliničkih istraživanja kontroliranih placebom (RAPIDS-1 i 2)[93,94] liječenje bosentanom u bolesnika sa SSc poboljšava plućnu arterijsku hipertenziju i sprječava nastanak novih ulceracija okrajina, no istodobno ne utječe na cijeljenje ranije nastalih ulceracija.

Liječenje fibroznih promjena

Klinička istraživanja pod akronimima BUILD-1 i BUILD-2 (engl. Bosentan Use In Interstinal Lung Disease 1 and 2) koja su u procjeni uspješnosti liječenja koristila 6-minutni hodni test (engl. 6 minute walking test) nisu pokazala da primjena bosentana (inhibitora endotelinskih receptora A i B) značajno poboljšava idiopatsku plućnu fibrozu (BUILD-1), niti plućnu fibrozu u sklopu SSc (BUILD-2).[95]

Nova mogućnost u liječenju fibroznih promjena je terapija usmjerena na snižavanje čimbenika tumorske nekroze (anti-TNF-liječenje). U navedenom kontekstu, prema dosadašnjim je rezultatima zabilježeno tek nekoliko slučajeva uspješnog liječenja plućne fibroze u sklopu SSc primjenom infliksimaba u kombinaciji s glukokortikoidima ili metotreksatom.[96] Nasuprot tomu, primjena drugih anti-TNF-lijekova nije dala zadovoljavajuće rezultate.[97]

Liječenje imunosnih/upalnih promjena

Saznanja o koristi liječenja imunosupresivima u bolesnika sa SSc dobivena su kontroliranim kliničkim istraživanjima. Godine 1990. kliničko istraživanje kontrolirano placebom na 46 pacijenata sa SSc nije potvrdilo pozitivan učinak fluorouracila u liječenju ove bolesti.[81]

Dvije randomizirane kliničke studije kontrolirane placebom o ulozi metotreksata u liječenju SSc pokazale su obećavajuće rezultate u smislu poboljšanja općeg stanja te Rodnanova kožnog zbroja.[98,99] Međutim, važno je naglasiti da te studije nisu uključile velik broj ispitanika te da je trajanje bilo kraće od 12 mjeseci.

Iako se tijekom posljednjih godina intenzivno razmatra mogućnost liječenja bolesnika sa SSc transplantacijom koštane srži, dosadašnja su iskustva utemeljena na nekontroliranim kliničkim istraživanjima i/ili sporadičnim slučajevima.[100,101] Prava potvrda terapijske učinkovitosti transplantacije koštane srži u liječenju bolesnika sa SSc očekuje se nakon završetka dvaju multicentričnih kliničkih istraživanja koja su u tijeku u SAD-u (US SCOT, Scleroderma Cyclophosphamide or Transplant) i Europi (ASTIS, Autologous Stem-cell Transplantation International Scleroderma).

Zaključak

Zaključno, možemo reći da je SSc kronična bolest nepoznata uzroka karakterizirana fibrozom kože, krvnih žila i unutarnjih organa, uključujući gastrointestinalni trakt, pluća, srce i bubrege. Nažalost, u ovom trenutku nema oblika liječenja koji značajno popravlja prirodni tijek ove bolesti.

LITERATURA

1. *Tuffanelli DL, Winkleman RK.* Systemic sclerosis: a clinical study of 727 cases. Arch Dermatol 1961;84:359–71.
2. *Silman AJ.* Scleroderma – Demographics and survival. J Rheumatol 1997;24:58–61.
3. *Black CM, Welsh KI.* Genetics of scleroderma. Clin Dermatol 1994; 12:337–47.
4. *Arnett FC.* HLA and autoimmunity in scleroderma (systemic sclerosis). Int Rev Immunol 1995;12:107–28.
5. *Jimenez S, Feldman G, Bashey R.* Co-ordinate disease in the expression of type II and type III collagen genes in progressive systemic sclerosis fibroblasts. Biochem J 1986;237:837–43.
6. *Scheja A, Akesson A, Niewierowicz I.* Computer based quantitative analysis of capillary abnormalities in systemic sclerosis and its relation to plasma concentration of von Willebrand factor. Ann Rheum Dis 1996;55:52–56.
7. *Lever WF, Schaumburg-Lever G.* Connective tissue diseases. U: Lever WF, Schaunburg-Lever G, ur. Histopathology of the skin. Philadelphia: Lippincott Company; 1990, str. 494–522.
8. *Jaffee BD, Claman HN.* Chronic graft versus host disease as a model for scleroderma. I. Description of the model systems. Cell Immunol 1983;77:1–12.
9. *Yurovsky VV.* The repertoire of T-cell receptors in systemic sclerosis. Crit Rev Immunol 1995;15:155–65.
10. *Okano Y.* Antinuclear antibody in systemic sclerosis (scleroderma). Rheum Dis Clin North Am 1996;22:709–35.
11. *Harvey GR, McHugh NJ.* Serologic abnormalities in systemic sclerosis. Curr Opin Rheumatol 1999;11:495–502.
12. *Mayes MD.* Scleroderma epidemiology. Rheum Dis Clin North Am 1996;22:751–64.
13. *Needleman-White B, Wigley FM, Stair RW.* Interleukin-1, interleukin-2, interleukin-4, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, and interferon-gamma levels in sera from patients with scleroderma. Arthritis Rheum 1992;35:67–72.
14. *Prescott RJ, Freemont AJ, Jones CJ.* Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma. J Pathol 1992;166:255–63.
15. *Yurovsky VV.* The repertoire of T-cell receptors in systemic sclerosis. Crit Rev Immunol 1995;15:155–65.
16. *Penas PF, Jones-Caballero M, Aragues M, Fernandez-Herrera J, Fraga J, Garcia-Diez A.* Sclerodermatous graft-vs-host disease: clinical and pathological study of 17 patients. Arch Dermatol 2002;138:924–34.
17. *Zhang Y, McCormick LL, Desai SR, Wu C, Gilliam AC.* Murine sclerodermatous graft-versus-host disease, a model for human scleroderma: cutaneous cytokines, chemokines, and immune cell activation. J Immunol 2002;168:3088–98.
18. *Nelson JL, Furst DE, Maloney S i sur.* Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. Lancet 1998;21 (351):559–62.
19. *Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD.* Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. Arthritis Rheum 2001; 44:1359–62.
20. *Horiki T, Moriuchi J, Takaya M i sur.* The coexistence of systemic sclerosis and rheumatoid arthritis in five patients. Clinical and immunogenetic features suggest a distinct entity. Arthritis Rheum 1996;39:152–6.

21. *Hansen A, Lipsky PE, Dorner T.* New concepts in the pathogenesis of Sjögren syndrome: many questions, fewer answers. Curr Opin Rheumatol 2003;15:563–70.
22. *D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE.* Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). Am J Med 1969;46:428 –40.
23. *Cannon PJ, Hassar M, Case DB i sur.* The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma (progressive systemic sclerosis) to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation. Medicine 1974;53:1–46.
24. *Youinou P, Revelen R, Bordron A.* Is antiendothelial cell antibody the murder weapon in systemic sclerosis? Clin Exp Rheumatol 1999;17: 35–6.
25. *Fleischmajer R, Perlish JS.* Capillary alterations in scleroderma. Arch Dermatol 1980;113:161–71.
26. *Claman HN, Giorno RC, Seibold JR.* Endothelial and fibroblastic activation in scleroderma: The myth of the »uninvolved« skin. Arthritis Rheum 1991;34:1495–501.
27. *Carvalho D, Savage COS, Black CM.* IgG antiendothelial cell autoantibodies from scleroderma patients induce leukocyte adhesion to human vascular endothelial cells in vitro. J Clin Invest 1996;97:111–9.
28. *Salojin KV, LeTonquèze M, Saraux A.* Antiendothelial cell antibodies: useful markers of systemic sclerosis. Am J Med 1997;102:178–85.
29. *Needleman BW, Choi J, Burrows-Mezu A i sur.* Secretion and binding of transforming growth factor-beta by scleroderma and normal dermal fibroblasts. Arthritis Rheum 1990;33:650–6.
30. *LeRoy EC.* Increased collagen synthesis by scleroderma skin fibroblasts »in vitro.« J Clin Invest 1974;54:880–9.
31. *Buckinghan RB, Prince RK, Rodnan GP, Taylor F.* Increased collagen accumulation in dermal fibroblast cultures from patients with progressive systemic sclerosis (scleroderma). J Lab Clin Med 1978;92:5–21.
32. *Fleischmajer R, Perlish JS, Krieg T, Timpl R.* Variability in collagen and fibronectin synthesis by scleroderma fibroblasts in primary culture. J Invest Dermatol 1981;76:400–3.
33. *Vuorio T, Maekela JK, Vuorio E.* Activation of type I collagen genes in cultured scleroderma fibroblasts. J Cell Biochem 1985;28:105–13.
34. *Scharffetter K, Lanat-Buttgereit B, Krieg T.* Localization of collagen mRNA in normal and scleroderma skin by in-situ hybridization. Eur J Clin Invest 1988; 18:9–17.
35. *Kahaleh MB, Yin T.* Enhanced expression of high-affinity interleukin-2 receptors in scleroderma: possible role for IL-6. Clin Immunol Immunopathol 1992;62:97–102.
36. *Hasegawa M, Fujimoto M, Kikuchi K.* Elevated serum levels of interleukin 4 (IL-4), IL-10, and IL-13 in patients with systemic sclerosis. J Rheumatol 1997;24:328–32.
37. *Bruns M, Hofmann C, Herrmann K, Haustein UF.* Serum levels of soluble IL-2 receptor, soluble ICAM-1, TNF-alpha, interleukin-4 and interleukin-6 in scleroderma. J Eur Acad Dermatol Venereol 1997;8: 222–8.
38. *Igarashi A, Nashiro K, Kikuchi K.* Significant correlation between connective tissue growth factor gene expression and skin sclerosis in tissue sections from patients with systemic sclerosis. J Invest Dermatol 1995; 105:280–4.
39. *Higley H, Persichitte K, Chu S.* Immunocytochemical localization and serologic detection of transforming growth factor beta 1. Arthritis Rheum 1994;37:278–88.
40. *Rossi P, Karsenty G, Roberts AB.* A nuclear factor 1 binding site mediates the transcriptional activation of a type I collagen promoter by TGFb. Cell 1988;52:405–14.
41. *Slack JL, Liska D, Bornstein P.* Regulation of expression of the type I collagen genes. Am J Med Genet 1993;45:140–51.
42. *Jelaska A, Arakawa M, Broketa G, Korn JH.* Heterogeneity of collagen synthesis in normal and systemic sclerosis skin fibroblasts. Increased proportion of high collagen-producing cells in systemic sclerosis fibroblasts. Arthritis Rheum. 1996;39:1338–46.
43. *Maul GG, Jimenez SA, Riggs E, Ziemnicka-Kotula D.* Determination of an epitope of the diffuse systemic sclerosis marker antigen DNA topoisomerase I: sequence similarity with retroviral p30gag protein suggests a possible cause for autoimmunity in systemic sclerosis. Proc Natl Acad Sci U S A 1989;86:8492–6.
44. *Hesselstrand R, Scheja A, Akesson A.* Mortality and causes of death in a Swedish series of systemic sclerosis patients. Ann Rheum Dis 1998; 57:682–6.
45. *Altman RD, Medsger TA Jr, Bloch DA i sur.* Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 1991;34:403–13.
46. *Raynaud M.* On local asphyxia and symmetrical gangrene of the extremities. U: Barlow T. Selected manographs, 121. London: Syndenham Society; 1888, str. 1–199.
47. *Silman A, Akesson A, Newman J.* Assessment of functional ability in patients with scleroderma: a proposed new disability assessment instrument. J Rheumatol 1998;25:79–83.
48. *Barnett AJ.* The »neck sign« in scleroderma. Arthritis Rheum 1989; 32:209–11.
49. *Varga J, Rudnicka L, Uitto J.* Connective tissue alterations in systemic sclerosis (review). Clin Dermatol 1994;12:387–96.
50. *Winterbauer RH.* Multiple teleangiectasia, Raynaud's phenomenon, sclerodactyly and subcutaneous calcinosis: a syndrome mimicking hereditary hemorrhagic teleangiectasia. Bull Johns Hopkins Hosp 1964; 114:361–83.
51. *Belch JJ.* Raynaud's phenomenon: its relevance to scleroderma. Ann Rheum Dis 1991;50:839–45.
52. *Lewis T.* Experiments relating to the peripheral mechanism involved in spasmodic arrest of the circulation of the fingers: a variety of Raynaud s disease. Heart 1929;14:97–101.
53. *Cohen S.* The gastrointestinal manifestations of scleroderma: pathogenesis and management (clinical conference). Gastroenterology 1980;79: 155–66.
54. *Davidson A, Russell C, Littlejohn GO.* Assessment of esophageal abnormalities in progressive systemic sclerosis using radionuclide transit. J Rheumatol 1985;12:472–7.
55. *Young MA, Rose S, Reynolds JC.* Gastrointestinal manifestation of scleroderma. Rheum Dis Clin North Am 1996;22:797–823.
56. *Silver RM.* Clinical problems: the lungs. Rheum Dis Clin North Am 1996;22:825–40.
57. *Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA.* Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1994;37:1283–9.
58. *Stupi AM, Steen VD, Owens GR, Barnes L, Rodnan GP, Medsger TA.* Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1986;29:515–24.
59. *Steen VD, Graham D, Conte C i sur.* Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1992;35:765–70.
60. *Olsen NJ, King LE, Park JH.* Muscle abnormalities in scleroderma. Rheum Dis Clin North Am 1996;22:783–96.
61. *Steen VD.* Scleroderma renal crisis. Rheum Dis Clin North Am 1996; 22:861–76.
62. *Moore HC, Sheehan HL.* The kidney of scleroderma. Lancet 1952;1: 68–70.
63. *Seibold JR.* Clinical features of systemic sclerosis. U: Klippel JH, Dieppe PA, ur. Practical rheumatology. London: Mosby-Wolfe Publishers; 1997, str. 334–42.
64. *Clements PJ, Furst DE.* Heart involvement in systemic sclerosis. Clin Dermatol 1994;12:267–275.
65. *Follansbee WP.* The cardiovascular manifestations of systemic sclerosis (scleroderma). Curr Probl Cardiol 1986;11:241–98.
66. *Cerinic Matucci M, Generini S, Pignone A, Casale R.* The nervous in systemic sclerosis (scleroderma): clinical features and pathogenetic mechanisms. Rheum Dis Clin North Am 1996;22:879–92.
67. *Douvas AS, Achten M, Tan EM.* Identification of a nuclear protein (Scl-70) as a unique target of human antinuclear antibodies in scleroderma. J Biol Chem 1979;254:10514–22.
68. *Moroi Y, Peebles C, Fritzler MJ, Steigerwald J, Tan EM.* Autoantibody to centromere (kinetochore) in scleroderma sera. Proc Natl Acad Sci USA 1980;77:1627–31.
69. *Harvey GR, McHugh NJ.* Serologic abnormalities in systemic sclerosis. Curr Opin Rheumatol 1999;11:495–502.
70. *Steen VD, Powell DL, Medsger TA Jr.* Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1988;31:196–203.
71. *Oddis CV, Okano Y, Rudert WA, Trucco M, Duquesnoy RJ, Medsger TA Jr.* Serum autoantibody to the nucleolar antigen PM-Scl. Clinical and immunogenetic associations. Arthritis Rheum 1992;35:1211–7.
72. *Jacobsen S, Halberg P, Ullman S i sur.* Clinical features and serum antinuclear antibodies in 230 Danish patients with systemic sclerosis. Br J Rheumatol 1998;37:39–45.
73. *Douvas AS, Acten M, Tan EM.* Identification of a nuclear protein (Scl 70) as a unique target of human antinuclear antibodies in scleroderma. J Biol Chem 1979;254:10514–22.
74. *Zarafonetis CJ.* Antifibrotic therapy with Potaba. Am J Med Sci 1964; 248:550–61.
75. *Furst, DE, Clements, PJ, Hillis S i sur.* Immunosuppression with chlorambucil, versus placebo, for scleroderma: results of a threeyear, parallel, randomized, double-blind study. Arthritis Rheum 1989;32:584–93.
76. *Beckett VL, Conn DL, Ruster V i sur.* Trial of platelet-inhibiting drug in scleroderma. Double-blind study with dipyridamole and aspirin. Arthritis Rheum 1984; 27: 1137–43.
77. *Blom-Bulow B, Berg K, Wilhelm RA i sur.* Cyclofenil versus placebo in progressive systemic sclerosis. A one-year doubleblind crossover study of 27 patients. Act Med Scand 1981;210:419–28.
78. *Gibson T, Graham R.* Cyclofenil treatment of scleroderma – a controlled study. Br J Rheum 1983;22:218–23.
79. *Williams HJ, Furst DE, Dahl SL i sur.* Double-blind, multi-center controlled trial comparing topical dimethyl sulfoxide and normal saline for treatment of hand ulcers in patients with systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1985;28:308–14.
80. *Gruber BL, Kaufman LD.* A double-blind randomized controlled trial of ketotifen versus placebo in early diffuse scleroderma. Arthritis Rheum 1991;34:362–65.

81. *Casas JA, Saway PA, Villarreal I i sur.* 5-fluorouracil in the treatment of scleroderma: a randomised, double blind, placebo controlled international collaborative study. Ann Rheum Dis 1990;49:926–88.
82. *Clegg DO, Reading JC, Mayes MD i sur.* Comparison of aminobenzoate potassium and placebo in the treatment of scleroderma. J Rheumatol 1994;21:105–20.
83. *Steen VD.* Renal involvement in systemic sclerosis. U: Clements PJ, Furst DE, ur. Systemic sclerosis, 2. izd. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2004, str. 279–92.
84. *Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD i sur.* Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2000; 132:425–34.
85. *Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ i sur.* Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2002;346:896–903.
86. *Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ i sur.* Treprostinil Study Group. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. Chest 2004;126:420–7.
87. *Badesch DB, McLaughlin VV, Delcroix M i sur.* Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43: 56–61.
88. *Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A i sur.* Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) study group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2005;353:2148–57.
89. *Raynaud's Treatment Study Investigators.* Comparison of sustained-release nifedipine and temperature biofeedback for treatment of primary Raynaud phenomenon. Results from a randomized clinical trial with 1-year follow-up. Arch Intern Med 2000;160:1101–8.
90. *Wigley FM, Wise RA, Seibold JR i sur.* Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo controlled, double-blind study. Ann Intern Med 1994;120:199–206.
91. *Belch JJF, Newman P, Drury JK i sur.* Intermittent epoprostenol (prostacyclin) infusion in patients with Raynaud's syndrome. A double-blind controlled trial. Lancet 1983;321:313–5.
92. *Fischer M, Reinhold B, Falck H, Torok M, Alexander K.* Topical nitroglycerin ointment in Raynaud's phenomenon. Z Kardiol 1985;74: 298–302.
93. *Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M i sur.* Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. Arthritis Rheum 2004;50:3985–93.
94. *Seibold JR.* Denton CP, Furst DE i sur. Bosentan prevents occurrence but does not speed healing of digital ulcers in patients with systemic sclerosis (SSc). Arthritis Rheum 2005;52:4057.
95. *Seibold JR.* Relaxins: lessons and limitations. Curr Rheumatol Rep 2002;4:275–76.
96. *Antoniou KM, Mamoulaki M, Malagari K i sur.* Infliximab therapy in pulmonary fibrosis associated with collagen vascular disease. Clin Exp Rheumatol 2007;25:23–8.
97. *Allanore Y, Devos-François G, Caramella C, Boumier P, Jounieaux V, Kahan A.* Fatal exacerbation of fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis in a patient treated with adalimumab. Ann Rheum Dis 2006;65:834–5.
98. *Van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, Rasker JJ, van Lier HJ, van de Putte LB.* Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. Br J Rheumatol 1996; 35:364–72.
99. *Pope JE, Bellamy N, Seibold JR i sur.* A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. Arthritis Rheum 2001;44:1351–8.
100. *Farge D, Passweg J, van Laar JM i sur.* EBMT/EULAR Registry. Autologous stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis: report from the EBMT/EULAR Registry. Ann Rheum Dis 2004; 63:974–81.
101. *van Laar JM, Mc Sweeney PA.* High-dose immunosuppressive therapy and autologous progenitor cell transplantation for systemic sclerosis. Best Pract Res Clin Haematol 2004;17:233–45.

LIJEČENJE EGZACERBACIJA ASTME U ODRASLIH

THE TREATMENT OF ASTHMA EXACERBATIONS IN ADULTS

ZINKA MATKOVIĆ, NEVENKA PISKAČ, ĐIVO LJUBIČIĆ, NEVEN TUDORIĆ*

Deskriptori: Astma – dijagnoza, farmakoterapija; Bronhodilatatori – terapijska upotreba; Adrenergički beta agonisti – terapijska upotreba; Kortikosteroidi – terapijska upotreba; Antiasmatici – terapijska upotreba; Akutna bolest

Sažetak. Egzacerbaciju astme najčešće karakterizira brzo i progresivno pogoršanje simptoma ove bolesti: zaduhe, kašlja, piskanja i osjećaja pritiska u prsima. Intenzitet egzacerbacije može varirati od sasvim blagog, kratkotrajnog pogoršanja popraćenog podražajnim kašljem i blagom zaduhom pa sve do vrlo teškog, za život opasnog stanja. Kliničke obilježja napadaja astme su ubrzano disanje, kašalj, produžen i otežan ekspirij. Opstruktivne smetnje disanja mogu se objektivizirati i pratiti mjerenjem plućne funkcije (PEF ili FEV_1). Iznimno je važno što ranije prepoznati simptome egzacerbacije, procijeniti stupanj njezine težine te promptno započeti liječenje. Temelj terapije egzacerbacije astme čini ponavljana primjena inhalacijskih bronhodilatatora brzog djelovanja, rano uvođenje sustavnih glukokortikoida te adekvatna oksigenoterapija. Cilj je liječenja ublažiti stupanj bronhoopstrukcije i korigirati hipoksemiju što je prije moguće. Blaže egzacerbacije mogu se liječiti u izvanbolničkim uvjetima, dok teške treba liječiti u bolnici.

Descriptors: Asthma – diagnosis, drug therapy; Bronchodilator agents – therapeutic use; Adrenergic beta-agonists – therapeutic use; Adrenal cortex hormones – therapeutic use; Anti-asthmatic agents – therapeutic use; Acute disease

Summary. Asthma exacerbation is characterized by a rapid and progressive worsening of symptoms, mainly dyspnea, cough, wheezing and chest tightness. The intensity of an exacerbation may vary form a mild, transient worsening marked by a cough and moderate shortness of breath to a very severe and life-threatening condition. The clinical features of asthma

* **Interna klinika KB Dubrava** (Zinka Matković, dr. med.; Nevenka Piskač, dr. med.; Đivo Ljubičić, dr. med.; prof. dr. sc. Neven Tudorić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. N. Tudorić, Interna klinika Kliničke bolnice Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb, e-mail: ntudoric@kbd.hr

Primljeno 6. ožujka 2010., prihvaćeno 1. lipnja 2010.

include increased rate of breathing, cough, and prolonged and difficult expiration. The expiratory flow limitation could be quantified, objectified, and monitored by the lung function measurements (PEF or FEV_1). It is of crucial importance to recognize properly the early signs of an exacerbation, judge its severity, and promptly start the treatments. The strategy of the treatment of an asthma exacerbation includes the repeated administration of rapid-acting inhaled bronchodilators, the early introduction of systemic glucocorticoids and oxygen supplementation. The treatment is aimed to resolve the airflow limitation and ameliorate the hypoxemia, as quickly as possible. Mild exacerbations could be treated in general practice while the severe ones should be treated in emergence units.

Liječ Vjesn 2010;132:168–173

Klinička obilježja egzacerbacije astme

Egzacerbacije ili napadaji astme periodi su brzog i progresivnog pogoršanja simptoma, poglavito osjećaja nedostatka zraka, kašlja, piskanja i pritiska u prsima.[1] S obzirom na intenzitet, egzacerbacije mogu varirati od sasvim blagog, kratkotrajnog pogoršanja popraćenog podražajnim kašljem i blagom zaduhom pa sve do vrlo teškog, za život opasnog stanja. Iako su egzacerbacije češće i teže u bolesnika s težim oblicima bolesti, valja imati na umu da se teške egzacerbacije mogu javiti i u bolesnika s blagim oblikom astme.[1]

Egzacerbacije klinički karakterizira ubrzano disanje, kašalj te otežan i produžen ekspirij. Tijek zbivanja je najčešće postupan. Početni simptomi najčešće uključuju osjećaj pritiska, tereta ili stezanja u prsima, podražajni kašalj te postupan i progresivan razvoj zaduhe. Najčešće se ovi simptomi pogoršavaju tijekom više sati, katkada i dana, no katkad je tijek zbivanja vrlo brz pa bolesnik može doći u stanje životne ugroženosti i zatajivanja disanja unutar vrlo kratkog razdoblja.[1,2] U manjeg broja bolesnika dramatični pad plućne funkcije i brz razvoj zatajivanja disanja nije popraćen odgovarajućim simptomima što neiskusnom kliničaru može otežati postavljanje dijagnoze, a bolesnika vrlo brzo dovesti u stanja životne ugroženosti. Zbog mogućeg nesklada kliničkog nalaza i težine bronhoopstrukcije potrebno je stupanj bronhoopstrukcije objektivizirati mjerenjem plućne funkcije. Pri tome je osobito prikladno i lako dostupno mjerenje vršnog ekspiratornog protoka (PEF). U procjeni ozbiljnosti stanja treba uzeti u obzir i podatak o aktualnoj terapiji. U bolesnika u kojih je astma nepotpuno kontrolirana uz redovitu temeljnu (protuupalnu) terapiju može se očekivati nestabilniji tijek bolesti.[3]

Napadaji su obično uzrokovani poznatim pokretačima kao što su virusna infekcija ili alergeni, a vrlo postupan razvoj simptoma upućuje na pogoršanje zbog neprikladnog ili nedostatnog liječenja. Morbiditet i mortalitet napadaja astme ovise o brzini procjene težine napadaja, kvaliteti inicijalnog liječenja, kvaliteti zdravstvene službe i razini edukacije bolesnika o mjerama samokontrole bolesti.

U anamnezi je važno saznati težinu simptoma i njihovo trajanje, dosadašnje liječenje, doze lijekova i način primjene te eventualne rizične faktore za smrt zbog astme. Prilikom fizikalnog pregleda važno je izmjeriti puls, frekvenciju disanja, obratiti pozornost na korištenje pomoćne dišne muskulature. Također valja uočiti znakove mogućih komplikacija: pneumonije, pneumotoraksa, atelektaze, pneumomedijastinuma. U bolničkim (a ako je moguće i u izvanbolničkim) uvjetima svakako treba pratiti zasićenost hemoglobina kisikom s pomoću pulsnog oksimetra te učiniti testove plućne funkcije radi mjerenja PEF ili FEV_1 (forsirani ekspiratorni volumen u 1. sekundi). Navedene pretrage ne smiju odgoditi početak liječenja. U bolničkim uvjetima nakon inicijalne terapije preporučuje se učiniti rendgensku snimku prsnog koša (osobito ako postoji sumnja na kardiopulmonalne komplikacije) te plinsku analizu arterijske krvi (osobito indicirana u osoba u kojih se utvrde vrijednosti PEF-a od 30 do 50% te onih koje ne reagiraju na početno liječenje).

Osobitu pozornost zaslužuju bolesnici s povećanim rizikom od smrti zbog astme, a to su bolesnici koji su:[4]

- prije imali teške astmatske napadaje zbog kojih su bili intubirani i mehanički ventilirani,
- unatrag godinu dana hospitalizirani ili liječeni u hitnoj službi zbog astme,
- uzimaju ili su nedavno prestali uzimati oralne glukokortikoide,
- koji trenutno ne uzimaju inhalacijske glukokortikoide,
- »ovisni« o beta-2-agonistima brzog djelovanja, tj. koriste više od jednog raspršivača salbutamola na mjesec,
- psihijatrijski bolesnici ili osobe sa psihosocijalnim teškoćama, što uključuje uporabu sedativa,
- ne surađuju s planom liječenja.

Cilj liječenja egzacerbacije astme je ublažiti (po mogućnosti i suzbiti) bronhoopstrukciju te korigirati hipoksemiju što je prije moguće. U početnom liječenju napadaja primarna je ponovljena primjena inhalacijskih beta-2-agonista brzog djelovanja, rano uvođenje sustavnih glukokortikoida i terapija kisikom. Osobito su važni nadzor bolesnika, klinička procjena odgovora na terapiju uz praćenje vitalnih parametara (puls, frekvencija disanja) te ponovljeno mjerenje plućne funkcije i oksimetrija. Iako je praćenje vitalnih parametara i težine simptoma korisno, mjerenje plućne funkcije i oksimetrija imaju najvažniju ulogu.[5,6]

Procjena težine napadaja astme

Težina astmatskog napadaja određuje način i mjesto liječenja, a procjenjuje se na temelju kliničkih pokazatelja, lako dostupnih testova plućne funkcije (PEF), oksimetrije, mjerenja pulsa, frekvencije disanja te eventualno procjene paradoksalnog bila. Očito je da se učinkovita procjena može izvršiti u svakoj ambulanti, pa i u kući bolesnika. Na tablici 1. prikazani su jednostavni kriteriji procjene težine egzacerbacije astme.[1]

Izvanbolničko liječenje napadaja astme

Liječenje napadaja astme kod kuće ovisi o prethodnoj edukaciji bolesnika (poželjno pisani plan liječenja), a valja ga započeti udisanjem beta-2-agonista brzog djelovanja. Preporučuje se udahnuti 2–4 potiska svakih 20 min tijekom prvog sata, a dalje sukladno težini napadaja. Za nastavak liječenja osobito je važno mjerenje PEF-a. Mjerenjem PEF-a bolesnik može prepoznati početak napadaja, ocijeniti učinak liječenja, odrediti težinu napadaja i procijeniti potrebu specijalizirane medicinske pomoći. Ovi podaci ističu potrebu pisanog plana liječenja i posjedovanja mjerača vršnog protoka, barem u bolesnika s nestabilnom astmom. Slika 1. pokazuje općenito prihvaćeni postupnik zbrinjavanja egzacerbacije astme u izvanbolničkim uvjetima.

Temelj liječenja egzacerbacije astme u izvanbolničkim uvjetima čine bronhodilatatori i glukokortikoidi.[1]

Tablica – Table 1. *Težina astmatskog napada / Severity of asthma exacerbation*

	Blaga egzacerbacija Mild exacerbation	Umjerena egzacerbacija Moderate exacerbation	Teška egzacerbacija Severe exacerbation	Prijeteći respiratorni arest Imminent respiratory arrest
Zaduha / Dyspnea	U hodu / When walking	U govoru / When speaking	U mirovanju / In rest	
Položaj tijela / Body posture	Može leći / Can lie down	Odgovara mu sjedeći položaj / Prefers sitting position	Naginje se naprijed / Leaning forward	
Govor / Speech	Rečenice / Sentences	Fraze / Phrases	Riječi / Words	
Stanje svijesti / Consciousness	Može biti agitiran / Can be agitated	Obično je agitiran / Usually agitated	Obično je agitiran / Usually agitated	Pospan ili smeten / Somnolent or confused
Frekvencija disanja /min / Respiratory rate /min	Ubrzana / increased	Ubrzana / Increased	Često >30/min / Often >30/min	
Korištenje pomoćne dišne muskulature / Use of accessory muscles of respiration	Najčešće ne / Most often not	Najčešće da / Most often yes	Najčešće da / Most often yes	Paradoksno gibanje prsnog koša i trbušne stjenke / Paradoxical movement of chest wall and abdominal wall
Piskanje / Wheezing	Umjereno, često samo na kraju ekspirija / Moderate, often only at the end of expirium	Glasno / Loud	Obično glasno / Usually loud	Odsutno / Absent
Puls/min / Heart rate/min	< 100	100–120	>120	Bradikardija / Bradycardia
Paradoksni puls / Paradoxical pulse	Odsutan / Absent <10 mm Hg	Može biti prisutan / Can be present 10–25 mm Hg	Često prisutan / Often present >25 mm Hg	Odsustvo upućuje na zamor respiratorne muskulature / Absence suggests respiratory muscle fatigue
PEF nakon inicijalnog bronhodilatatora % očekivane ili najbolje osobne vrijednosti / PEF after initial bronchodilator % of expected or best personal value	>80%	Oko / Around 60–80%	< 60% (< 100 L/min) ili odgovor traje <2 h / or response lasts <2 h	
pO_2 (na zraku / on air) i/ili / and/or pCO_2	Normalan / Normal <45 mm Hg	>60 mm Hg <45 mm Hg	<60 mm Hg Moguća cijanoza / Possible cyanosis >45 mm Hg	
$SatO_2$ % (na zraku / on air)	>95%	91–95%	<90%	

Bronhodilatatori

U blagim do umjereno teškim napadajima rabi se inhalacijski beta-2-agonist brzog djelovanja, ponajprije salbutamol, 2–4 udaha svakih 20-ak min tijekom prvog sata liječenja. Donedavno se za ovu grupu lijekova rabila kratica SABA (engl. short-acting beta agonist), dok se u novijoj literaturi rabi termin brzodjelujući beta-agonisti (engl. rapid acting beta agonist) jer se osim salbutamola u cilju brze bronhodilatacije može upotrijebiti i formoterol, koji uz dugotrajno djelovanje, zbog kojeg je svrstan u skupinu dugodjelujućih beta-2-agonista (LABA, od engl. long-acting beta agonist), ima dokazan i brz početak djelovanja. Ovaj lijek u nas nije registriran. Doza salbutamola u nastavku liječenja ovisi o težini napadaja: u blagima će biti dovoljno nastaviti 2-4 udaha svaka 3–4 h, dok je u umjerenih do težih potrebno primijeniti 6–10 udaha tijekom 1–2 sata. U liječenju akutne astme može se umjesto beta-2-agonista brzog djelovanja rabiti (u slučaju kontraindikacija ili ozbiljnijih nuspojava) kratkodjelujući inhalacijski antikolinergik, u našim uvjetima ipratropij bromid. Općenito se bronhodilatatori udišu izravno s raspršivača ili u idealnim uvjetima s pomoću komorice za udisanje.[7,8]

Glukokortikoidi

U akutnoj astmi preporučuje se povisiti dozu inhalacijskih glukokortikoida. U težim egzacerbacijama preporučuju se sustavni glukokortikoidi (prednizolon 0,5–1 mg/kg ili ekvivalentna doza drugog glukokortikoida) kako bi se ubrzala rezolucija tegoba. Treba istaknuti da je učinak peroralne i parenteralne primjene sustavnih glukokortikoida usporediv kako prema brzini nastupa djelovanja tako i prema ukupnom terapijskom učinku. Sustavni glukokortikoidi nisu potrebni ako je inicijalni odgovor na inhalaciju beta-2-agonista brzog djelovanja dobar (PEF > 80%) i postojan. Ako izostane učinak bronhodilatatora, neodgodivo je potreban nastavak liječenja u hitnoj službi, po mogućnosti u bolničkim uvjetima.[1,8]

Bolničko liječenje napadaja astme

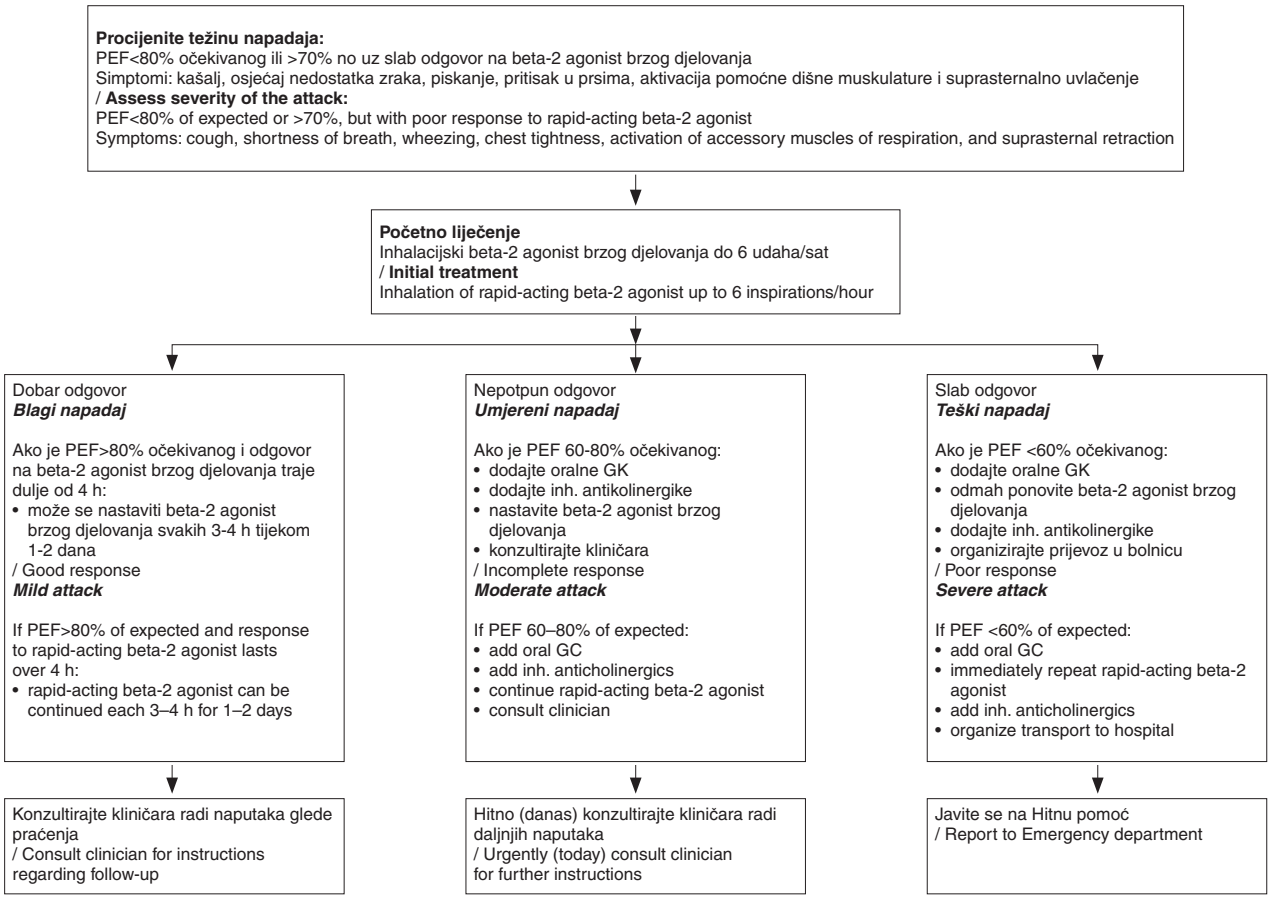
Teški napadaj astme hitno je stanje akutne životne ugroženosti koje treba liječiti u hitnoj službi bolnice. Postupci moraju biti brzi, a pretrage ne smiju odgoditi početak liječenja. Uobičajeni postupnik naveden je na slici 2.[1] Potpuni oporavak od napadaja astme je postupan, simptomi postupno prestaju tijekom nekoliko dana, za oporavak plućne funkcije potrebni su obično tjedan-dva, dok se bronhalna hiperreaktivnost normalizira tijekom više mjeseci. U daljnjem su tekstu navedene preostale terapijske mogućnosti.

Kisik

Primjenjuje se putem nosnog katetera ili maske uz praćenje saturacije hemoglobina kisikom, obično s pomoću pulsnog oksimetra i uz titriranje protoka kisika. Cilj je postići saturaciju kisikom ≥90%. Iako je primjena kisika u astmatičara relativno sigurna, u bolesnika s teškom bronhoopstrukcijom, posebice starijih, valja voditi računa o mogućoj retenciji CO_2, osobito ako se primjenjuje 100%-tni kisik.[6]

Inhalacijski beta-2-agonisti brzog djelovanja

Beta-2-agonisti brzog djelovanja (u nas salbutamol) imaju kratkotrajan učinak pa je potrebna njihova ponavljana



GK/GC: glukokortikoidi/glucocorticoids

Slika 1. *Izvanbolničko liječenje napadaja astme*
Figure 1. *Management of asthma exacerbation in community settings*

primjena. U ranijem je tekstu navedeno da se radi brzog bronhodilatacijskog učinka može primijeniti i formoterol koji uz brz nastup djelovanja karakterizira i produžen učinak. U usporedbi sa salbutamolom formoterol se pokazao jednako učinkovitim, slična sigurnosnog profila, ali uz značajno veću cijenu. U nas je dostupan u kombinaciji s inhalacijskim glukokortikoidom budezonidom. Ova se kombinacija rabi za postizanje dugotrajne kontrole astme, a smjernice dopuštaju povećan broj udaha u slučaju simptoma pogoršanja (engl. maintenance and reliever therapy). Intermitentna i kontinuirana primjena (s pomoću nebulizatora) kratkodjelujućih beta-2-agonista ne razlikuju se u stupnju bronhodilatacijskog učinka.[9] U početku liječenja egzacerbacije astme savjetuje se kontinuirana primjena inhalacijskih beta-2-agonista, a poslije intermitentna. Nema dokaza koji bi opravdali rutinsku primjenu intravenskih beta-2-agonista u teškim egzacerbacijama astme.[10]

Adrenalin

Supkutana ili intramuskularna primjena adrenalina indicirana je u liječenju anafilaksije i angioedema, a nije dio rutinskog liječenja u egzacerbacijama astme.[1]

Sustavni glukokortikoidi

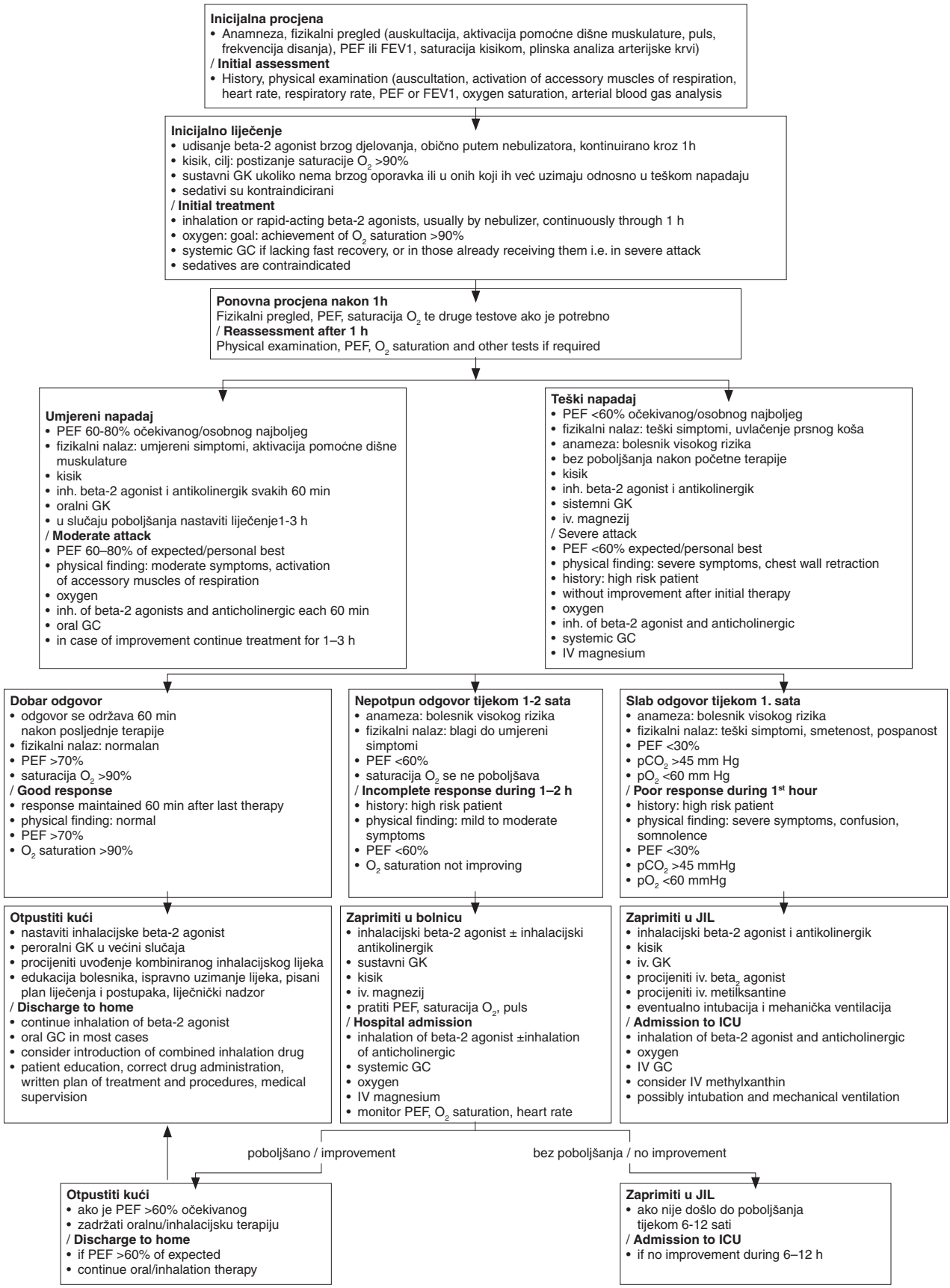
Sustavni kortikosteroidi dokazano ubrzavaju oporavak akutnih simptoma astme. Njihova primjena preporučuje se u svim ozbiljnijim egzacerbacijama, osobito kada se uz terapiju inhalacijskim beta-2-agonistima nije postigao zadovoljavajući ili održiv učinak.[11] Treba ih propisati i u bolesnika koji su ih primali u vrijeme nastanka egzacerbacije ili kod ranijih egzacerbacija.[11,12] S obzirom na to da je učinkovitost oralnih i sustavnih glukokortikoida obično podjednaka, prednost treba dati oralnima zbog niže cijene i jednostavnije primjene. Terapijski učinak oralnih glukokortikoida nastupa otprilike za 4 sata. U hospitaliziranih bolesnika preporučuje se 60–80 mg metilprednizolona u jednoj dozi, dok je za ostale najčešće dovoljno 40 mg. Sedmodnevno liječenje glukokortikoidima jednako je učinkovito kao i 14--dnevno, a prema novijim dokazima nije potrebno postupno snižavanje doze prije njihova konačnog izostavljanja.[13]

Inhalacijski glukokortikoidi

Dokazana je njihova učinkovitost u liječenju akutne astme, bilo u visokim dozama umjesto sustavnih glukokortikoida ili istodobno uz sustavne glukokortikoide i beta-2--agoniste. Cijena visokih doza inhalacijskih glukokortikoida ograničavajući je čimbenik njihove primjene.[14]

Drugi bronhodilatatori

Kombinirana primjena ipratropija i beta-2-agonista putem nebulizatora ima dokazano bolji bronhodilatacijski učinak nego njihova pojedinačna primjena. Ova kombinacija brže poboljšava parametre plućne funkcije i smanjuje potrebu za hospitalizacijom.[15] Metilksantini imaju slabiji



GK/GC: glukokortikoidi/glucocorticoids

Slika – Figure 2. *Bolničko liječenje napadaja astme / Management of asthma exacerbation in acute care settings*

bronhodilatacijski učinak nego beta-2-agonisti uz znatno češće nuspojave te im je uloga u liječenju egzacerbacije astme vrlo uska. Mogu se primijeniti u refrakternim slučajevima nakon što su iskorištene druge terapijske opcije.[16]

Magnezij

Magnezij-sulfat može se primijeniti intravenski, obično jednokratno, 2 g u infuziji tijekom 20 min. Ne preporučuje se rutinska primjena magnezija u egzacerbacijama astme.[17] Može se propisati u slučaju izostanka odgovora na inicijalnu terapiju i u bolesnika s vrlo niskim FEV_1 (25–30%). Otopina salbutamola razrijeđenog u izotoničnoj otopini magnezij-sulfata učinkovitija je od otopine salbutamola u fiziološkoj otopini. O primjeni antileukotrijena u akutnoj astmi nema dovoljno literaturnih podataka, a sedativi su kontraindicirani zbog potencijalne depresije centra za disanje.[1]

Zaključak

Tijekom posljednjih desetak godina liječenje astme postalo je značajno učinkovitije nego prije. Tomu su osobito pridonijele općeprihvaćene smjernice Globalne inicijative za astmu (GINA) koje su istaknule važnost upale u patofiziologiji ove bolesti te promovirale pravodobnu i dugotrajnu primjenu protuupalnih lijekova, poglavito inhalacijskih glukokortikoida. Usporedno s boljim liječenjem astme evidentno su smanjeni broj i učestalost egzacerbacija i potrebe za bolničkim liječenjem. Smrtni ishodi postali su vrlo rijetki. Usprkos tomu astma je tek u manjeg broja bolesnika trajno i potpuno kontrolirana pa je važno pravodobno prepoznati i adekvatno liječiti akutna pogoršanja ove česte bolesti. Cilj ovog članka je potaknuti racionalan pristup liječenju egzacerbacija astme, sukladno međunarodnim smjernicama te Smjernicama Hrvatskoga pulmološkog društva HLZ-a.[17]

LITERATURA

1. *Global Initiative for Asthma (GINA).* Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2009. [www.ginasthma.org; accessed January 21, 2010].
2. *Ramnath VR, Clark S, Camargo CA Jr.* Multicenter study of clinical features of sudden-onset versus slower-onset asthma exacerbations requiring hospitalization. Respir Care 2007;52:1013–20.
3. *Chan-Yeung M, Chang JH, Manfreda J, Ferguson A, Becker A.* Changes in peak flow, symptom score, and the use of medications during acute exacerbations of asthma. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:889–93.
4. *Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, Fitzgerald JM.* Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1804–9.
5. *Rodrigo GJ.* There are no excuses for not performing spirometry in acute asthmatics in the emergency department setting. Chest 2007;131: 1615.
6. *Chien JW, Ciufo R, Novak R i sur.* Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma. Chest 2000;117:728–33.
7. *Plotnick LH, Ducharme FM.* Acute asthma in children and adolescents: should inhaled anticholinergics be added to beta(2)-agonists? Am J Respir Med 2003;2:109–15.
8. *Rodrigo GJ.* Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma: an evidence-based evaluation. Chest 2006;130:1301–11.
9. *Lin RY, Sauter D, Newman T, Sirleaf J, Walters J, Tavakol M.* Continuous versus intermittent albuterol nebulization in the treatment of acute asthma. Ann Emerg Med 1993;22:1847–53.
10. *Travers A, Jones AP, Kelly K, Barker SJ, Camargo CA, Rowe BH.* Intravenous beta2-agonists for acute asthma in the emergency department. Cochrane Database Syst Rev. 2001:CD002988.
11. *Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW.* Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD002178.
12. *Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW.* Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. Cochrane Database Syst Rev 2007;(3):CD000195.
13. *Hasegawa T, Ishihara K, Takakura S i sur.* Duration of systemic corticosteroids in the treatment of asthma exacerbation; a randomized study. Intern Med 2000;39:794–7.
14. *Rowe BH, Bota GW, Fabris L, Therrien SA, Milner RA, Jacono J.* Inhaled budesonide in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department: a randomized controlled trial. JAMA 1999;281:2119–26.
15. *Lanes SF, Garrett JE, Wentworth CE 3rd, Fitzgerald JM, Karpel JP.* The effect of adding ipratropium bromide to salbutamol in the treatment of acute asthma: a pooled analysis of three trials. Chest 1998;114: 365–72.
16. *Parameswaran K, Belda J, Rowe BH.* Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2000:CD002742.
17. *Rodrigo GJ, Rowe BH, Blitz M, Blitz S.* There is no evidence to support the use of aerosolized magnesium for acute asthma. Chest 2006;130: 304–5.
18. *Tudorić N, Vrbica Z, Pavičić F i sur.* M. Guidelines for diagnosis and management of asthma in adults of the Croatian Respiratory Society. Liječ Vjesn 2007;129:315–21.

ANAFILAKSIJA POTAKNUTA NAPOROM

EXERCISE-INDUCED ANAPHYLAXIA – A REVIEW

DAVOR PLAVEC, IVANA MALOČA VULJANKO*

Deskriptori: Anafilaksija – etiologija, dijagnoza, patofiziologija, liječenje; Napor; Alergija na hranu – etiologija, komplikacije

Sažetak. Anafilaksija potaknuta naporom (EIA, od engl. exercise-induced anaphylaxis) rijedak je poremećaj čije je obilježje razvoj teške alergijske reakcije nakon tjelesne aktivnosti. Bolest se očituje postupnim razvojem sljedećih simptoma: svrbež, crvenilo kože, urtike, angioedem, anafilaktički šok u užem smislu (hipotenzija, sinkopa, gubitak svijesti, gušenje, stridor, mučnina i povraćanje) i završna faza, obilježena prolongiranom urtikarijom i glavoboljom. Čimbenici koji potiču

* **Dječja bolnica Srebrnjak** (doc. dr. sc. Davor Plavec, dr. med.; Ivana Maloča Vuljanko, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. D. Plavec, Dječja bolnica Srebrnjak, Srebrnjak 100, 10000 Zagreb

Primljeno 24. veljače 2010., prihvaćeno 1. lipnja 2010.

EIA su izloženost višoj koncentraciji peluda, ubodi insekata, ekstremne temperature okoline, povećana vlažnost zraka, uzimanje nesteroidnih protuupalnih lijekova. Od nutritivnih alergena najčešći provokativni čimbenici su proteini pšenice, rakovi i školjke. Prevencija pojave EIA temelji se na izbjegavanju mogućih okidača. Radi lakšeg prepoznavanja EIA bolesnik bi uvijek trebao sa sobom nositi pisani dokument u kojem se navodi mogućnost nastanka EIA. Također je poželjno da vježbanje ili drugi potencijalni tjelesni napor bolesnik izvodi u prisutnosti osoba koje mu mogu pružiti medicinsku pomoć.

Descriptors: Anaphylaxis – etiology, diagnosis, physiopathology; Therapy; Exercise; Food hypersensitivity – etiology, complications

Summary. Exercise-induced anaphylaxis (EIA) is a syndrome in which patients experience the symptoms of anaphylaxis, which occur only after increased physical activity. It is characterised by a gradual development of symptoms: itching, erythema, urticaria, angioedema, anaphylactic shock (hypotension, syncope, loss of consciousness, shortness of breath, wheezing, nausea and vomiting), and at the end of the late phase prolonged urticaria and headache. The triggering factors for EIA are as follows: significant exposure to airborne allergens, insect sting, weather extremes, higher air humidity, taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The most frequent causative nutritive allergens include wheat, crabs and shells. Prophylactic management for EIA comprises avoding the triggers. Exercise or other physical activity should be performed in proximity of medically trained companion.

Liječ Vjesn 2010;132:173–176

Anafilaksija je teška, potencijalno fatalna, sistemska reakcija koja se javlja iznenada kao odgovor na stranu bjelančevinu iz hrane, lijek ili neki drugi vanjski alergen, a tipično zahvaća dva ili više organskih sustava: koža/sluznice, probavni, srčanožilni ili dišni sustav.[1] Poput ostalih alergijskih poremećaja, pojavnost anafilaksije bilježi porast tijekom proteklih nekoliko desetljeća.[2] S patofiziološkoga gledišta ona je oblik rane alergijske reakcije (I. tip reakcije po Coombsu i Gellu). Postoji niz različitih okidača, tj. alergena koji potiču nastanak anafilaksije. Epidemiološkim istraživanjem iz Koreje u koje je bilo uključeno 138 bolesnika s anafilaktičkom reakcijomu izolirani su sljedeći okidači: lijekovi (35,3%), hrana (21,3%), tjelesni napor nakon konzumiranja obroka (13,2%), ubod insekta (11,8%), tjelesni napor (2,9%), krvni derivati (1,5%), lateks (0,7%), a kod nekih bolesnika okidač nije dokazan (13,2%).[3]

U ovome preglednom radu osvrnut ćemo se na poseban oblik anafilaksije – anafilaksiju potaknutu naporom (EIA, od engl. exercise-induced anaphylaxis). EIA je rijedak poremećaj čije je obilježje razvoj teške alergijske reakcije nakon tjelesne aktivnosti. Prvi slučaj EIA objavljen je 1979. godine, kod 31-godišnje žene koja je konzumirala školjke prije dugotrajnog trčanja.[4] Važnost tog kliničkog entiteta očituje se u porastu pojavnosti alergijskih poremećaja, ali i u većoj dostupnosti rekreativnog bavljenja sportom, a time i porastu rizika od nastanka tog katkad i za život opasnog stanja. Iako većina bolesnika preživi takav napadaj, recidiv EIA je vjerojatan kod ponovne izloženosti tjelesnom naporu istovjetnom onomu kod prethodne EIA, čime se posljedično zabranjuju buduće tjelesne aktivnosti, a time i ograničava kvaliteta života.

Epidemiologija

Porast pojavnosti anafilaktičkih reakcija zabilježen je u nekoliko studija.[2,5] Tako je 80-ih godina prošlog stoljeća učestalost bila 21 na 100.000 osoba po godini, dok je 90-ih godina zabilježen porast na 50 osoba na 100.000 po godini.[5]

Učestalost EIA ispitivana je najviše u japanskoj populaciji gdje u skupini srednjoškolaca, bez spolne razlike iznosi 0,031%. S druge strane, u istom radu navodi se da je učestalost EIA ovisne o hrani (FDEIA, od engl. food-dependent exercise-induced anaphylaxis) 0,017% s većom pojavnosti u muškaraca.[6] Slično je opisao i Harada, iako se razlika u pojavnosti među spolovima za sada ne može objasniti.[7] Opisni podaci o EIA teže su dostupni jer su u literaturi najčešće objavljeni prikazi slučajeva EIA potaknutih različitim okidačima, o čemu će biti riječ poslije. Pojedinci koji imaju veću vjerojatnost za pojavu EIA su atopičari s poznatom atopijom u obiteljskoj anamnezi ili bez nje.[8] Obiteljska EIA je opisana kod bolesnika s obiteljskom anamnezom pozitivnom na EIA i atopiju, ali do sada nije otkriven način nasljeđivanja.[9]

Mehanizam

Patološki mehanizam nastanka EIA nije do danas razjašnjen. Smatra se da tjelesni napor, još nepoznatim mehanizmom, uzrokuje sniženje praga degranulacije mastocita i bazofila, koji otpušaju histamin te razgradne produkte arahidonske kiseline, leukotrijene i prostaglandine. Oni povećavaju propusnost krvnih žila, izazivaju vazodilataciju, kontrakciju glatke muskulature, infiltraciju tkiva eozinofilima, neutrofilima i mastocitima, što se klinički očituje urtikarijom i angioedemom, a poslije hipotenzijom i šokom.[10,11]

U istraživanju mehanizma FDEIA do sada su objavljene dvije hipoteze. Jedna predlaže da je FDEIA podgrupa EIA,[12] dok druga smatra da je ona alergijska reakcija tipa I, a tjelesni je napor njezin okidač.[13] Međutim, poznato je da vježba pojačava ulaz u cirkulaciju nedavno pojedenih, ali nepotpuno probavljenih proteina, otkud oni odlaze u perivaskularni i tkivni prostor koji je bogat mastocitima okruženim alergen-specifičnim imunoglobulinom E (IgE).[14] Važno je napomenuti da je težina simptomatologije ovisna o količini pojedene hrane.[8]

U osoba s EIA bez nutritivne alergije patogeneza nije toliko poznata. Kod nekih bolesnika EIA se javila samo nakon tjelesnog napora; kod drugih uz vježbu nakon konzumiranja bilo koje hrane. Anafilaksija tijekom vježbe također može biti koincidentalna s ubodom insekta[15] ili s podležećim bolestima poput sistemske mastocitoze,[16,17] aktivirajućim mutacijama Kit tirozin kinaze[18] koja općenito povećava rizik od anafilaktične reakcije.[19] Neki slučajevi EIA javljaju se u sportaša s kolinergičkom urtikarijom kod kojih dolazi do porasta tjelesne temperature tijekom vježbanja, sportaša koji vježbaju u hladnim uvjetima s otprije poznatom urtikarijom potaknutom hladnoćom te u osoba s kroničnom urtikarijom koje imaju IgG-autoprotutijela protiv IgE te koincidentalno egzacerbiraju tijekom vježbanja. Ostali slučajevi EIA mogu se javljati u kontekstu idiopatske anafilaksije.[2]

Okidači

Tijekom proteklih godina mnogobrojni predisponirajući čimbenici povezani s EIA objavljeni su u pojedinačnim studijama prikaza slučajeva. Vrste tjelesne aktivnosti koje su okidači EIA mogu biti hodanje, plesanje, tenis, plivanje, trčanje, biciklizam, skijanje i košarka. Čimbenici koji potiču EIA su izloženost višoj koncentraciji peluda, ubodi insekata, izrazito visoke ili niske temperature okoline te povećana vlažnost zraka. Štoviše, kod bolesnika s recidivom EIA klinička je slika bila teža tijekom ljetnih mjeseci.

Također je poznato da je uzimanje acetilsalicilne kiseline (ASK) okidač simptoma u bolesnika s FDEIA.[21,22] Postoje dva potencijalna mehanizma kojima se može objasniti njezino djelovanje: (1) ASK olakšava ulaz antigena u cirkulaciju kroz sluznicu crijeva i (2) ASK aktivira mastocite okružene specifičnim IgE križno reaktivnog alergena.

Nutritivni alergeni koji se najčešće opisuju u FDEIA jesu proteini pšenice te rakovi i školjke,[8] ali takvi su podaci kulturološki uvjetovani te se razlikuju od onih povezanih isključivo s nutritivnom alergijom (kikiriki, orašasti plodovi, mlijeko i jaje).[14,23] Također je objavljeno da hormonalne promjene tijekom premenstrualne ili ovulatorne faze menstruacijskog ciklusa mogu sudjelovati u razvoju FDEIA.[24]

Klinička obilježja i podjela EIA

Do sada objavljena literatura klasificira EIA na različite načine. Najčešće se javlja klasični tip EIA. Sheffer i Austen su 1980. godine prvi opisali četiri susljedne faze simptomatologije klasične EIA.[8] Prodromalna faza obilježena je umorom, toplinom, svrbežom i kožnim crvenilom. Slijedi rana faza obilježena erupcijom urtika čija veličina raste (10–15 mm promjera) te se mjestimice spajaju, a može uključivati angioedem lica, dlanova i stopala. Potom se javlja u cijelosti razvijena klinička slika koja može uključivati hipotenziju, sinkopu, gubitak svijesti, gušenje, stridor, mučninu i povraćanje, a može trajati od 30 minuta do 4 sata. Na kraju se javlja kasna faza, obilježena prolongiranom urtikarijom i glavoboljom u trajanju do 72 sata. Smrtni je ishod izuzetno rijedak, sa samo jednim slučajem opisanim u literaturi.[25]

Drugi tip EIA je *variant-tip EIA* koji se javlja u 10% slučajeva. On je sličan klasičnoj EIA, osim tipično gigantskih urtika kojih u ovom tipu nema. Umjesto njih su sitne punktiformne eflorescencije, tipičnije za kolinergičku urtikariju, sa sklonošću razvoju hipotenzije i kolapsa. Kod FDEIA hrana ili napor kao potencijalni izolirani okidači ne stvaraju tegobe. Razlikujemo dva oblika FDEIA. U prvoj skupini nutritivni alergen je otprije utvrđen, dok u drugom obliku uzročni nutritivni alergen nije poznat te konzumiranje bilo kakve hrane prije tjelesnog napora uzrokuje simptome EIA.[26]

Zadnji tip EIA koji je opisan jest *EIA potaknuta lijekovima.* U ovu skupinu pripadaju bolesnici u kojih se razvije klinička slika nakon tjelesnog napora kojemu je prethodila ingestija specifičnog lijeka. Do sada poznati okidači u ovoj skupini su nesteroidni antireumatici, ASK i antibiotici.

Dijagnostika EIA i diferencijalna dijagnoza

Dijagnoza anafilaktičke reakcije trebala bi se utvrditi prema dogovorenim kriterijima predloženim 2005. godine.[1] Bitni anamnestički podaci su tjelesni napor i vrijeme konzumiranja hrane tijekom protekla 24 sata. Utvrđivanje alergijske preosjetljivosti prema češćim nutritivnim alergenima trebalo bi se provesti kožnim testiranjem (uključujući svježe voće i povrće) i/ili *in vitro* testovima. Konačna se dijagnoza FDEIA postavlja nakon završetka obrade koja se sastoji od tri koraka: provokacijski test hranom, test opterećenjem te testiranje kombinacijom hrane i tjelesnog opterećenja.[27] Međutim, negativni rezultat testova ne isključuje postojanje FDEIA jer uvijek postoji mogućnost nedovoljne količine konzumirane hrane i neprikladnoga tjelesnog opterećenja. Nadalje, valja isključiti srčane i plućne bolesti koje dolaze u obzir u diferencijalnoj dijagnozi. Preporuča se periodična ponovna procjena eventualnoga gubitka preosjetljivosti na hranu i/ili napor. Naime u 10-godišnjoj studiji pokazalo se da je težina kliničke slike EIA ostala jednaka u 46%, bila blaža u 47% bolesnika, dok su se teže kliničke epizode javile u 7% bolesnika.[28]

U diferencijalnoj dijagnozi valja misliti na stanja čija je klinička slika gotovo istovjetna EIA, poput urtikarije potaknute naporom i kolinergičke urtikarije.[29,30,31] Prva se javlja nakon boravka na hladnom zraku, kontakta s hladnim tekućinama ili predmetima, čime plivači i skijaši čine skupinu osoba s povećanim rizikom. Kolinergička urtikarija javlja se unutar nekoliko minuta nakon porasta tjelesne temperature, bez obzira na to je li porast tjelesne temperature uvjetovan pasivno (npr. tuširanje vrućom vodom, boravak u sauni) ili aktivno (npr. vježbanje) i može progredirati do angioedema, bronhospazma i hipotenzije. Nekoliko je obilježja prema kojima se EIA razlikuje od kolinergičke urtikarije: (1) iako je napor precipitirajući čimbenik u oba poremećaja, tuširanje u vrućoj vodi, znojenje ili tjeskobno stanje bez tjelesnog napora ne uzrokuju EIA, (2) urtike u sklopu EIA su većeg promjera (10 do 15 mm) i često konfluiraju za razliku od sitnih punktiformnih eflorescencija kolinergičke urtikarije te (3) kada su bolesnici s EIA nosili okluzivno odijelo, nije zabilježena promjena njihove plućne funkcije unatoč registriranom otpuštanju histamina.[32] Kaplan i suradnici[33] opisali su međutim dva slučaja tipične kolinergičke urtikarije u kojih su eflorescencije konfluirale, s registriranim porastom histamina u plazmi i ponavljanim epizodama hipotenzije. Stoga je jasno da neki ekstremni slučajevi kolinergičke urtikarije mogu sličiti EIA. Važno razlikovno svojstvo je da porast tjelesne temperature više od 0,7°C korištenjem hipertermijskih pokrivača ili potapanjem u toplu vodu dovodi do urtikarije, oslobađanja histamina i razvoja kliničke slike anafilaktičke reakcije u bolesnika s kolinergičkom urtikarijom sa simptomima nalik anafilaksiji, ali ne u bolesnika s EIA.[32]

Sunčeva, akvagena, vibratorna, dermografička i/ili tlačna fizička urtikarija mogu također biti povezane s EIA.

Terapija EIA i prevencija

Terapijske mjere za EIA uključuju preventivne i aktivne postupke. U prevenciji je ključno izbjegavanje potencijalnih okidača poput konzumiranja hrane prije tjelesnog napora. Bolesnik s dokazanom alergijskom preosjetljivošću na nutritivne alergene trebao bi izbjegavati konzumiranje navedenih alergena najmanje 6 sati prije vježbanja, tj. tjelesnog napora. Kada se EIA javlja nakon konzumacije bilo koje hrane, okvirno vrijeme od zadnjeg obroka trebalo bi biti 2–4 sata. Preporuča se izbjegavati liječenje beta-blokatorima i inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima koji mogu pojačati težinu kliničke slike anafilaktičke reakcije. U tom smislu bolesnici s EIA trebali bi izbjegavati ASK[9] i ostale nesteroidne protuupalne lijekove, jer isti pojačavaju krvožilnu propusnost. Profilaksa H1 i H2-antihistaminicima mogla bi ublažiti urtikariju,[29] ali vjerojatno ne utječe na srčanožilne i respiratorne simptome, a može prikriti prodromal-

ne simptome koji upućuju na potrebu prekida vježbanja. Radi lakšeg prepoznavanja EIA bolesnik bi uvijek trebao sa sobom nositi pisani dokument u kojem se navodi mogućnost nastanka EIA. Također je poželjno da vježbanje ili drugi potencijalni tjelesni napor bolesnik izvodi u blizini osoba koje mu mogu pružiti medicinsku pomoć.

Akutno zbrinjavanje simptoma anafilaktičke reakcije ponajprije ima za cilj ublažiti srčanožilne (hipotenzija) i respiratorne simptome, kao glavne uzroke smrtnog ishoda.[1] Bolesnike je potrebno podučiti da prepoznaju prve simptome i znakove EIA te da odmah prekinu s vježbanjem. Također moraju naučiti zauzeti Trendelenburgov položaj kako bi pojačali prokrvljenost vitalnih organa u tom trenutku smanjenu zbog hipotenzije te injicirati adrenalin korištenjem autoinjektora (Anapen®, Lincoln Medical Ltd, Wiltshire, UK) u lateralnu stranu bedra. Nakon dolaska medicinskog osoblja zbrinjavanje anafilaksije provodi se prema objavljenim smjernicama liječenja anafilaksije.

Zaključak

EIA je potencijalno za život opasno stanje te bi zdravstveno osoblje trebalo biti svjesno njegovih kliničkih obilježja i učinkovite strategije liječenja. U daljnjim istraživanjima potrebno je naći odgovore na nekoliko pitanja: (1) Koji su mehanizmi nastanka EIA u slučajevima ne-IgE-posredovane preosjetljivosti na nutritivne i inhalacijske alergene? (2) Je li moguće potaknuti toleranciju na tjelesni napor kod bolesnika s EIA? (3) Može li anti-IgE (omalizumab) biti učinkovit u sprječavanju EIA? (4) Može li imunoterapija za liječenje nutritivnih alergija biti učinkovita u liječenju FDEIA?

LITERATURA

1. *Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL i sur.* Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol 2006;117:391–7.
2. *Sheikh A, Hippisley-Cox J, Newton J, Fenty J.* Trends in national incidence, lifetime prevalence and adrenaline prescribing for anaphylaxis in England. J R Soc Med 2008;101:139–43.
3. *Yang MS, Lee SH, Kim TW i sur.* Epidemiologic and clinical features of anaphylaxis in Korea. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;100:31–6.
4. *Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL.* Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. J Allergy Clin Immunol 1979;63:433.
5. *Simons FE.* Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment. J Allergy Clin Immunol 2009;124:625–36.
6. *Aihara Y, Takahashi Y, Kotoyori T i sur.* Frequency of food-dependent, exercise-induced anaphylaxis in Japanese junior-high-school students. J Allergy Clin Immunol 2001;108:1035–9.
7. *Harada S, Horikawa T, Icihashi M.* A study of food-dependent exercise-induced anaphylaxis by analyzing the Japanese cases reported in the literature. Arerugi 2000;49:1066–73.
8. *Sheffer AL, Austen KF.* Exercise-induced anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 1980;66:106–11.
9. *Stratbucker WB, Sammut PH.* Exercise induced anaphylaxis. Emedicine May 8, 2009: http://emedicine.medscape.com/article/886641-overview.
10. *Kjaer BN, Laursen LC.* Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. Ugeskr Laeger 2008;170:4058.
11. *Gani F, Selvaggi L, Roagna D.* Exercise-induced anaphylaxis. Rec Prog Med 2008;99:395–400.
12. *Caffarelli C, Terzi V, Perrone F, Cavagni G.* Food related, exercise induced anaphylaxis. Arch Dis Child 1996;75:141–4.
13. *Guinnepain MT, Eloit C, Raffard M i sur.* Exercise-induced anaphylaxis: useful screening of food sensitization. Ann Allergy Asthma Immunol 1996;77:491–6.
14. *Morita E, Kunie K, Matsuo H.* Food dependent exercise-induced anaphylaxis. J Dermatol Sci 2007;47:109–17.
15. *Schwartz HJ, Yunginger JW, Schwartz LB.* Is unrecognized anaphylaxis a cause of sudden unexpected death. Clin Exp Allergy 1995;25:866–70.
16. *Fricker M, Helbling A, Schwartz L, Muller U.* Hymenoptera sting anaphylaxis and urticaria pigmentosa: clinical findings and results of venom immunotherapy in ten patients. J Allergy Clin Immunol 1997; 100:11–5.
17. *Haeberli G, Bronnimann M, Hunziker T, Muller U.* Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. Clin Exp Allergy 2003;33:1216–20.
18. *Akin C, Scott LM, Kocabas CN i sur.* Demonstration of an aberrant mast-cell population with clonal markers in a subset of patients with »idiopathic« anaphylaxis. Blood 2007;110:2331–3.
19. *Simons FE, Frew AJ, Ansotegui IJ i sur.* Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches. J Allergy Clin Immunol 2007;120: S2–S24.
20. *Greenberger PA.* Idiopathic anaphylaxis. Immunol Allergy Clin North Am 2007;27:273–8.
21. *Matsuo H, Morimoto K, Akaki T i sur.* Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. Clin Exp Allergy 2005;35:461–6.
22. *Berin MC, Kiliaan AJ, Yang PC, Groot JA, Taminiau JA, Perdue MH.* Rapid transepithelial antigen transport in rat jejunum: impact of sensitization and the hypersensitivity reaction. Gastroenterology 1997;113: 856–64.
23. *Romano A, Di FM, Giuffreda F i sur.* Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: clinical and laboratory findings in 54 subjects. Int Arch Allergy Immunol 2001;125:264–72.
24. *Bito T, Kanda E, Tanaka M, Fukunaga A, Horikawa T, Nishigori C.* Cows milk-dependent exercise-induced anaphylaxis under the condition of a premenstrual or ovulatory phase following skin sensitization. Allergol Int 2008;57:437–9.
25. *Ausdenmoore RW.* Fatality in a teenager secondary to exercise-induced anaphylaxis. Pediatr Asthma Allergy Immunol 1991;5:21.
26. *Soyer OU, Sekerel BE.* Food dependent exercise induced anaphylaxis or exercise induced anaphylaxis? Allergol Immunopathol (Madr). 2008;36:242–3.
27. *Matsuo H, Kohno K, Niihara H, Morita E.* Specific IgE determination to epitope peptides of omega-5 gliadin and high molecular weight glutenin subunit is a useful tool for diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. J Immunol 2005;175:8116–22.
28. *Castells MC, Horan RF, Sheffer AL.* Exercise-induced anaphylaxis. Curr Allergy Asthma Rep 2003;3:15–21.
29. *Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N i sur.* BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. Clin Exp Allergy 2007;37:631–50.
30. *Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W i sur.* EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. Allergy 2006;61:321–331.
31. *Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W i sur.* EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy 2006;61:316–320.
32. *Casale TB, Keahey TM, Kaliner M.* Exercise-induced anaphylactic syndromes: insights into diagnostic and pathophysiologic features. JAMA. 1986;255:2049.
33. *Kaplan AP, Natbony SF, Tawil AP.* Exercise-induced anaphylaxis as a manifestation of cholinergic urticaria. J Allergy Clin Immunol 1981; 68:319.

ZNAMENITI KARLOVAČKI LIJEČNIK DR. MILAN NEMIČIĆ (1844 – 1930)

EMINENT MEDICAL DOCTOR FROM KARLOVAC DR. MILAN NEMIČIĆ (1884–1930)

HRVOJE CVITANOVIĆ, VLADIMIR CVITANOVIĆ*

Deskriptori: Liječnici – povijest; Hrvatska; Medicinski rječnici; Višejezični rječnici

Sažetak. Milan Nemičić rodio se 1844. godine u Petrinji. Promoviran je u doktora medicine 1868. na Jozefinumu u Beču. God. 1873. postaje pukovnijski liječnik. Prigodom okupacije Bosne i Hercegovine 1878. aktivno sudjeluje u ratnim operacijama kod Bihaća. Za gradskog fizika i primarija bolnice u Karlovcu izabran je 1883. God. 1886. boravio je u Pasteurovu zavodu u Parizu. Ondje je pod nadzorom Louisa Pasteura proučavao postupak priprave cjepiva i liječenja bjesnoće. Rezultate svojih opažanja objavio je u Liečničkom viestniku. Učinio je prvi biološki pokus na kuniću, kojim je dokazana bjesnoća te imao prve pacijente s područja Hrvatske koji su cijepljeni Pasteurovom antirabičnom vakcinom. Najveću zaslugu stekao je sastavljanjem Ljekarskog rječnika (Lexicon medicorum) izdanom u Zagrebu 1898. Nakon umirovljenja 1904. živio je u Grazu, a posljednje godine dugoga života provodi u Meranu gdje umire 1930.

Descriptors: Physicians – history; Croatia; Dictionaries, medical; Dictionaries, polyglot

Summary. Milan Nemičić was born in 1844 in Petrinja, Croatia. He was promoted as medical doctor at Vienna medical school (Jozefinum) in 1868. In 1873 he became chief medical officer in regiment. During occupation of Bosnia and Herzegovina in 1878 he was very active in war operations near Bihać. In 1883 he was elected city physician in Karlovac and head doctor in Karlovac city hospital. During 1886 he was in Pasteur Institute in Paris and together with Louis Pasteur studied vaccination process in rabies. His results were published in Liečnički vjestnik. He undertook first biological experiment on rabbit with rabies in Croatia, and he was first to have vaccinated patients with Pasteur's antirabies vaccine. Lexicon medicorum (Ljekarski rječnik) was his biggest accomplishment printed in Zagreb 1898. He was retired in 1904 and lived in Graz, last years of his life he spent in Merano and died in 1930 at the age of 86 years.

Liječ Vjesn 2010;132:177–181

U više od četiri stoljeća povijesti grada Karlovca među mnogobrojnim liječnicima koji su živjeli i djelovali u Karlovcu posebno mjesto zauzima Milan Nemičić.

Rodio se 2. svibnja 1844. godine u Petrinji. Grad Karlovac i njegove građane rano upoznaje. U njemu pohađa gimnaziju, koju nastavlja u Zagrebu. Maturirao je 1862. godine zajedno s Izidorom Kršnjavim i Vladimirom Mažuranićem.[1–3]

Iste se godine upisuje na tada slavnu Cesarsko-kraljevsku Jozefinsku akademiju u Beču. To je bila posebna visoka škola, koju je osnovao car Josip II, gdje su se izobražavali vojni liječnici. Na toj akademiji Milan Nemičić do 1867. studira medicinu. Promoviran je u doktora medicine 18. travnja 1868. godine.[1–4]

Prvoga dana mjeseca svibnja 1868. godine nastupio je u liječničku službu, kao cesarsko-kraljevski nadliječnik. Kao mladi vojni liječnik službuje u Karlovcu, gdje svojim znanjem i umijećem ubrzo stječe glas izvanredno vrsnog liječnika. Među karlovačkim građanstvom osigurava si je bogato i iskreno poznanstvo, koje je bilo presudno u odluci da se kasnijih godina odlučio trajno nastaniti i živjeti u Karlovcu.

Brzo napreduje u službi i već 1873. godine postaje pukovnijski liječnik. Prigodom okupacije Bosne i Hercegovine 1878. aktivno sudjeluje u ratnim operacijama kod Izačića, Bihaća i Pećigrada. Tu pomaže ranjenicima i stječe bogato liječničko iskustvo. No i sam se razbolijeva, pa je narušena zdravlja zatražio umirovljenje od liječničke službe u vojsci.[1–4]

Godinu dana kasnije prelazi iz vojničke u građansku službu u Vojnoj krajini. Postaje cesarsko-kraljevski glavni liječnik za Ogulinsko-slunjsko okružje. Sjedište mu je bilo u Ogulinu. Nekih pisanih tragova o njegovu životu i radu u tom mjestu nema, jer se povijesna građa s vremenom uništila.[1, 2]

Za mjesto gradskog fizika i ujedno primarija Gradske javne bolnice u Karlovcu natječe se 1883. Dr. Milanu Nemičiću bio je konkurent dr. Vatroslav Bonich. Gradsko zastupstvo jednoglasno ga je 29. kolovoza 1883. godine izabralo na taj položaj (slika 1). Prvi suradnik mu je u to vrijeme bio sekundarni liječnik dr. Josip Havliček, a dužnost ravnatelja Gradske bolnice obnašao je Janko Štancer, koji je istodobno bio i gradski načelnik.[1–3]

U svojstvu gradskog fizika u siječnju 1884. godine objavljuje svoje prvo godišnje izvješće »o gibanju bolestnika u Gradskoj javnoj bolnici u Karlovcu tečajem 1883. godine«. Tu se može pročitati: »Bolestnika preostalo iz 1882. godine:

* **Služba za kožne i spolne bolesti, Opća bolnica Karlovac** (mr. sc. Hrvoje Cvitanović, dr. med.; prim. mr. sc. Vladimir Cvitanović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. H. Cvitanović, Služba za kožne i spolne bolesti, Opća bolnica Karlovac, A. Šampara 3, 47 000 Karlovac, e-mail: hrvoje.cvitanovic@bolnica-karlovac.hr

Primljeno 20. veljače 2009., prihvaćeno 7. listopada 2009.

41; pridošlo 556; bilo ih je ukupno u liečenju 597; ozdravilo 456; neizliečeno 57; umrlo 48; ostalo u liečenju koncem godine 36.«[5]

Od priljepčivih bolesti pojaviše se: trbušna pošalina (trbušni tifus) u tri slučaja, osipna pošalina (pjegavac) u jednom slučaju, difterija u dva, boginje u trinaest, dobrac (ospice) u jednom, bjesnoća u jednom i škrlet u jednom slučaju. U nastavku opisuje jedan slučaj dovedenoga seljaka, koji umre od bjesnoće. Vjerujemo da su ga to, a i kasnija iskustva u liječenju osoba ugrizenih od bijesnih životinja usmjerila prema posebnom interesu za primjenu Pasteurova seruma u liječenju bjesnoće.[5]

Dalje se iz njegova izvješća može čitati o dograđivanju drugoga kata bolnice i općenitom uređenju bolničke zgrade čime će se zadovoljiti »laglja nužna zračnost i shodnost razdielenja bolestnika«. Upozorava da će se bolje urediti priljepčivi (zarazni) slučajevi, koji bi po liječniku trebali biti smješteni u posebnoj zgradi. Za liječenje bolesnika ističe da se pružaju najsuvremenija sredstva nadopunjena »kirurgičkim oruđima«, dvorba i hrana odgovaraju svim zahtjevima, a red i čistoća drže se strogošću.[5]

Pored spomenutoga izvješća podnio je Nemičić i »Glavno godišnje izvješće o stanju zdravlja stanovništva grada Karlovca za 1883. godinu«. Grad je tada imao 5872 stanovnika. Tu on govori o djelovanju gradskog fizika te se saznaje da su 1883. godine u gradu cijepljena 104 djeteta, izdano je 50 liječničkih svjedodžbi i među ostalim iz javnih kuća pregledao je i našao da su 23 pregledanice bile bolesne.[6]

Bilježi podatke o porodima. Zakonito se rodilo 187-ero, a nezakonito 55-ero djece. Sveukupno je u toj godini umrlo 196 Karlovčana. Nemičić u Izvješću zaključuje da se zdravstveno stanje u gradu Karlovcu ne može smatrati povoljnim.[6]

Cijelim tijekom dvadesetjednogodišnjeg obnašanja dužnosti gradskog fizika dr. Nemičić će tromjesečnim i godišnjim izvješćima upoznavati Gradsko poglavarstvo i Karlovčane o zdravstvenim prilikama u gradu.[2, 5, 6]

U ožujku 1884. godine Nemičić pokreće izgradnju mrtvačnica na pravoslavnom i židovskom groblju.[1,2]

Dr. Ivan Banjavčić, tadašnji dogradonačelnik, na sjednici Gradskog zastupstva 15. studenoga 1884. godine izlazi s interpelacijom glede odredaba koje se primjenjuju u gradu s obzirom na čistoću u gradu i zdravlje pučanstva. Bilo je to upravo u vrijeme pojave kolere u susjednim zemljama. Banjavčić kritizira cijeli Gradski fizikat kojemu je, kako Banjavčić kazuje, predstojnik obljubljen i oduševljenjem izabran dr. Milan Nemičić. Tada se Nemičić ima priliku braniti, što čini ističući da je savjestan liječnik i valjani domoljub. Dobiva punu potporu u obrani svojih postupaka i od gradskog načelnika Janka Štancera, koji odbija Banjavčićeve navode.[1, 2]

Pored kritika u onovremenim karlovačkim novinama »Svjetlu« mogu se čitati javne zahvale Milanu Nemičiću za »neutrudivo liječenje i ulaganje posebnoga mara« za bolesnika.[2]

Nemičić je 4. ožujka 1884. godine uputio javni poziv građanstvu za opremanje bolnice, koju su nadogradili i proširili, te je već tada stavljena pod krov.

Postoji dosta rašireno mišljenje da je Nemičić najzaslužniji za nadogradnju bolnice drugim katom. Istina je da je nadogradnja započeta 1882. godine i radovi su poodmakli, kada se u Karlovac iz Ogulina vratio Nemičić. Janko Štancer je bio predsjednik Odbora za nadogradnju bolnice, a njegov dopredsjednik Janko Modrušan.[3,7]

Oni su najzaslužniji za realizaciju proširenja bolnice, no potrebno je istaći i Nemičićev doprinos tom ostvarenju. Vidljivo je to svakako prilikom blagoslova nadograđene bolnice. U spomen utemeljitelju bolnice Nikoli Šebetiću 6. prosinca 1884. godine Milan Nemičić je nazočan svečanoj posveti proširene bolnice. Tom prilikom zauzima vidno mjesto uz mnoge uglednike, posebice izaslanika Visoke zemaljske vlade iz Zagreba dr. Kallivode Falkensteinskoga. Ima posebnu čast izaslanika praliječnika (protomedicusa) nakon završetka svečanosti ispratiti do kolodvora na vlak za Zagreb.[2,3]



Slika 1. *Dr. Milan Nemičić*
Figure 1. *Dr. Milan Nemičić*

Mramorna ploča postavljena pri ulazu u bolnicu, koja je trebala biti trajan spomen na taj važan događaj među 17 ispisanih imena zaslužnih građana za nadogradnju bolnice nosila je i ime dr. Milana Nemičića. Razvoj povijesnih događanja kasnijih godina uvjetovao je da se na tom mjestu nalazi druga ploča s drugačijim tekstom. (Zanimljivo je da će i kasnije postavljene spomen-ploče na bolničkoj zgradi doživjeti jednaku sudbinu postavljanja i nestajanja.)

Milan Nemičić se upisao u tada otvorenu crvenim koricama uvezenu Spomen-knjigu prigodom blagoslovljenja proširenja Gradske bolnice. Pored Nemičića tu je upisan još od onovremenih liječnika samo dr. Miroslav Štern. Nažalost i ta Spomen-knjiga s vremenom je negdje izgubljena.[2]

Nemičićevom zaslugom uskoro je pokraj bolnice kupljen posjed Janka Modrušana. Tako je bolnica dobila prostrano dvorište, krasan vrt i lijepu vilu. Ona će dugo godina služiti za stanovanje liječnika. Poslije će tu biti smješten odjel za kožnovenerične bolesti do 1991. (slika 2). Na njegov poticaj 1896. godine izgrađen je paviljon za zarazne bolesti. Nabavio je aparat za dezinfekciju te uredio mrtvačnicu i dao posaditi drvored kestena u bolničkom parku; nekoliko stabala ostalo je sačuvano i do danas te svjedoči o vremenima dr. Nemičića.[2, 3, 8]

Dr. Milan Nemičić je u mjesecu travnju 1886. godine boravio tri tjedna u Pasteurovu zavodu u Parizu. Ondje je pod nadzorom Louisa Pasteura proučavao njegov postupak priprave cjepiva i liječenja bjesnoće. Rezultate svojih opažanja, kao i opća razmatranja dotadašnjih metoda liječenja bjesnoće objavio je u opširnome radu. Četrnaest stranica obuhvaća taj tekst, koji je tiskan u »Liečničkom viestniku« počev od 16. svibnja 1886. godine. Rad je nosio naslov: »O



Slika 2. *Kuća u kojoj je stanovao M. Nemičić u Karlovcu*
Figure 2. *House of M. Nemičić in Karlovac*

bjesnoći«, ističući da je autor gradski fizik u Karlovcu. Zadnji od četiri nastavka izišao je 15. rujna 1886. godine. Uredništvo »Liečničkog viestnika« upućuje čitatelje na taj vrijedni rad i izriče pohvalu autoru što je dao vjernu sliku kako se do tada liječila bjesnoća i kako pisac shvaća Pasteurov postupak te što o njemu drži.[9–12]

Objavljenim radom »O bjesnoći«, svojim znanjem i iskustvom stekao je znakovitu popularnost u stručnim liječničkim krugovima. Slovio je i ranije kao ugledan liječnik. Bio je jedan od utemeljitelja Sbora liječnika kraljevine Hrvatske i Slavonije, a njegovim redovitim članom postaje 1887. godine.[2]

Tri mjeseca nakon boravka u Pasteurovu zavodu dr. Milan Nemičić šalje dvanaestogodišnjeg Miju Žagara i četrdesetsedmogodišnjeg Ivu Kunića iz Šišljavića (sela nadomak Karlovcu) u Beč u kliniku profesoru Albertu. Bjesnoću u psa koji je ugrizao ovu dvojicu dokazao je Nemičić svojim pokusom. Nakon što je pas uginuo pod kliničkom slikom bjesnoće, Nemičić je uzeo pseću moždanu masu te je ucijepio kuniću, koji je nedugo zatim uginuo pod karakterističnim znakovima bjesnoće. To je vjerojatno u nas prvi zabilježeni biološki pokus na kuniću, kojim je dokazana bjesnoća. Ovim postupkom Nemičić se svrstao u red karlovačkih liječnika znanstvenika. Istodobno to su koliko se može utvrditi prvi pacijenti s područja Hrvatske koji su cijepljeni Pasteurovom antirabičnom vakcinom. Posebno treba istaći da su tom prilikom novac za putovanje u Beč dvojice mještana Šišljavića skupili Karlovčani. Onovremena Kraljevska zemaljska vlada u Zagrebu je na Nemičićev prijedlog odgovorila da je Pasteurova metoda još dvojbena, da Zemaljska vlada nema novca za takve svrhe i da bi bilo bolje da se obojica ugrizenih pošalju seljaku Nemčiću, koji je u to vrijeme bio poznat kao »pučki iscjelitelj«. Ovdje je važno razlikovati dr. Milana Nemičića od seljaka slična prezimena Nemčića.[1,2]


Allgemeine Wiener
medizinische Zeitung.

Slika 3. *Preslika članka M. Nemičića u Allgemeine Wiener medizinische Zeitung 1891.*
Figure 3. *Copy of scientific paper in Allgemeine Wiener medizinische Zeitung 1891*

Pored Izvješća iz Pasteurova zavoda objavio je mnoge radove u onovremenim stručnim medicinskim časopisima. U »Allgemeine Wiener medizinische Zeitungu« 1891. godine piše o virulentnim bakterijama[11] (slika 3). Posebno ističemo rad objavljen u »Liečničkom viestniku« 189l. godine pod naslovom: »O liječenju trbušne pošaline (trbušni tifus)«.[13,14]

Primjenom novoga Zdravstvenoga zakona iz 1894. godine u Karlovcu je trebalo ponovno izabrati gradskog fizika, gradskog liječnika i dvije primalje. Savjestan rad i znanje bili su mu čvrsta garancija nastavka rada na istom položaju. Nemičić je ponovno trebao polagati ispite za gradskog fizika i bi imenovan od Gradskog poglavarstva na to mjesto. Za vrijeme službe u Gradskoj bolnici Nemičiću je ravnatelj bio Janko Modrušan, a tajnik Janko Žugčić. Od liječnika tu je dr. Ljudevit Švrljuga, koji je službu u bolnici nastupio 1. rujna 1895. u svojstvu primarnog liječnika. On je zamijenio dr. Kolomana Wunderlicha, koji je premješten u Križevce.

Onovremene novine pune su zahvala na liječenju dr. Milanu Nemičiću. Valja istaći i njegovo liječenje mladoga kolege dr. Srećka Maulwarta, koji tek što je nekoliko godina radio kao ordinarijus i praktični liječnik u Karlovcu umro u 33. godini.[1–4]

Nemičić voli glazbu, posjećuje koncerte. Ljubav prema pisanoj riječi očituje se čestim posjetima Karlovačkoj čitaonici. Kao dobrotvor Nemičić novčano pomaže kulturne institucije i humanitarna društva. Umjesto vijenca i cvijeća na grobove umrlih vrlih Karlovčana dostavlja novčanu potporu onovremenim udrugama. U tome se ističe i njegova supruga Matilda. Posebno je potrebno spomenuti financijsku pomoć pogorelcima poslije velikog požara u Karlovcu 1895. godine. Ona kao ugledna građanka, supruga liječnika bit će izabrana za odbornicu Gospojinskog društva sv. Vjekoslava.[1,2,15]

U srpnju 1897. godine Nemičić se teže razbolio, pa ga je tijekom liječenja i odsustvovanja s dužnosti gradskog fizika prema odluci Gradskog poglavarstva zamjenjivao do ozdravljenja dr. Ljudevit Švrljuga.[1–3]

U braku s Matildom Nemičić je imao samo jednoga sina. Nadjenuo mu je ime Feliks. Zvat će ga Srećko. On se rodio 4. kolovoza 1874. godine u Varaždinu. Bio je posebno nadareno dijete. Mladost je proveo u Lađarskoj ulici uz rijeku Kupu, gdje su mu roditelji stanovali u Šašekovoj kući. Zavr-



Slika 4. *Preslika izdanja Ljekarskog rječnika*
Figure 4. *Copy of Ljekarski rječnik*

šio je među devetoricom učenika Karlovačku veliku realnu gimnaziju na Rakovcu s odlikom. Ondje se podvrgao ispitu zrelosti 1892. godine. Nakon toga uči pravne nauke u Beču i 8. ožujka 1899. godine je promoviran na čast doktora prava. Poslije se posvetio liječničkoj znanosti te je 12. svibnja 1903. godine stekao na Sveučilištu u Beču naslov doktora medicine. Otad su u obitelji Nemičić dva liječnika, koji daju znakovit pečat tadašnjoj hrvatskoj medicini. Dr. Srećko Nemičić će poslije mnogih stručnih usavršavanja u Beču, Berlinu, Grazu i drugdje postati liječnik u Bolnici milosrdnih sestara u Zagrebu.[1–3]

Najveću i neprolaznu zaslugu dr. Milan Nemičić stekao je sastavljanjem i izdanjem Ljekarskog rječnika (Lexicon medicorum). Izdan je u Zagrebu 1898. godine nakladom Kraljevske hrvatsko-slavonske i dalmatinske zemaljske vlade. Tiskan je u Kraljevskoj zemaljskoj tiskari na 998 stranica formata B6 tvrdo uvezan.[16] Na naslovnici je vidljivo da se Milan Nemičić predstavlja kao kr. zemaljski zdravstveni savjetnik i gradski fizik u Karlovcu. Zanimljivo je napomenti da postoji iste godine još jedno izdanje koje je autor izdao u vlastitoj nakladi. Počeo ga je izdavati u vlastitoj nakladi kao sveščiće, a poslije je izdao cjeloviti Rječnik kada je dobio financijsku potporu od vlade (slika 4). Jedan primjerak su autori ovog teksta otkrili u Gradskoj knjižnici Karlovac.[17]

Nemičić uvodno upozorava da je ovo djelo golem i neobično težak posao. To vrijedi za književnike od zanata, a kamoli ne za liječnike kao što je on. Plod je to dvadesetogodišnjeg rada u kojem se želio odužiti svojemu hrvatskom narodu. Nastavlja da je prebirao po svim ranijim knjigama takve vrsti i po raznim rječnicima slavenskih naroda, ali je neprestance prigodom liječničke prakse osluškivao i govor našega čovjeka. Sve što je čuo, to je pribilježio. Dosta je kritički raspoložen prema tom kapitalnom djelu hrvatske medicinske terminologije. Osjeća da je Rječnik njemačko-latinsko-hrvatski nepotpun te da će ga drugi moći nadopuniti. Najavljuje, ako mu bude prilike, da će prirediti i drugo izdanje. Tu nakanu će kasnije ostvariti.

Ljekarski rječnik ubrzo biva rasprodan. Dva originalna primjerka iz 1898. čuvaju se u karlovačkoj Gradskoj knjižnici.[2] Jedan od ta dva originalna primjerka tiskan je nakladom pisca, na naslovnici nema godine izdanja, a kao mjesta izdanja navode se Zagreb i Karlovac.

Nemičić će titulu kraljevskoga zemaljskog zdravstvenog savjetnika dobiti 9. srpnja 1899. godine.[2]

Kao gradski fizik biran je 4. siječnja 1902. godine u Zdravstveni odbor Gradskog poglavarstva. Odbor je brojio 14 članova. Uz Nemičića bila su ondje još dva liječnika: dr. Ivan Haslinger i dr. Ljudevit Švrljuga. U Gradskoj bolnici u to vrijeme Nemičiću pomaže u liječenju bolesnika dr. Juraj Cirković, koji će kasnije biti imenovan općinskim liječnikom u Bosiljevu. Iste godine 14. svibnja nastoji proširiti ubožnički smještaj za deset kreveta, ali u tome ne nailazi na razumijevanje gradskih vlasti.[1–4]

Kada je četrdeset uglednih građana grada Karlovca 15. svibnja 1902. godine u Zorin-domu osnovalo Egzekutivni odbor za gradnju nove crkve, dr. Milan Nemičić bio je izabran za predsjednika toga tijela. Bila je to potvrda poštovanja Nemičića kao uvjerena katolika i osvjedočena Hrvata domoljuba. Zadnji dan mjeseca svibnja 1902. godine s tog položaja objavio je preko cijele prve stranice u »Karlovačkom glasniku« proglas pod naslovom »Braćo sugrađani!«. Tu ističe: »Kao vjerni i odani sinovi svoje crkve i svoga naroda, osjećamo u dnu duše, da ćemo tim djelom osvjetlati naš grad novim dokazom bogoljubnosti, požrtvovnosti i pravoga otačbeništva.« Karlovčani su taj poziv za gradnju crkve prihvatili i za manje od deset godina Nemičić se radovao tom ostvarenju. No nije slutio kakvu će sudbinu crkva sv. Ćirila i Metoda kasnije doživjeti od karlovačkih komunista kada je srušena miniranjem do temelja (1948–1950. godine).[1–4]

Na Ljekarničkom kongresu u Karlovcu 23. listopada 1902. godine pred 53 ljekarnika iz Kraljevine Hrvatske, Slavonije i Dalmacije Nemičić govori u ime civilnih i vojnih liječnika o čvrstoj stručnoj svezi liječnika i ljekarnika za dobro bolesnika.[2]

Uključivanjem općina Banije i Švarče u grad Karlovac 30. ožujka 1903. godine bira se novi Zdravstveni odbor od 13 članova. Tu je dr. Milan Nemičić kao gradski fizik, te kotarski liječnik dr. Izidor Vinski i privatni liječnik dr. Ivan Haslinger. Polovicom 1903. godine u bolnicu dolazi pripomoćni liječnik Gradske bolnice dr. Gracijan Bledšnajdner, koji se zajedno s Nemičićem brine za bolesnike. Bogat liječničkim iskustvom podučava Bledšnajdera u liječenju bolesnika. Podupire i njegove česte molbe upućene Gradskom poglavarstvu glede obiteljskih teškoća koje su ga zatekle.

Tijekom ljeta (15. srpnja) 1903. godine Nemičić je uzbudio karlovačko Gradsko poglavarstvo. U svojstvu gradskog fizika donio je prijedlog odluke kojom namjerava zbog loših higijenskih uvjeta zatvoriti staru Gradsku klaonicu. Upozorava da će od toga odustati ako vlast zaključi da se još tijekom te godine izvan grada blizu Kupe, podalje od kuća izgradi nova Gradska klaonica. Rad Gradske klaonice nije zabranio, ali je Gradsko zastupstvo donijelo tek 30. svibnja

1904. godine zaključak da se izgradi nova Javna gradska klaonica uz cestu Karlovac – Zagreb na Baniji.[1–4]

Bilo je to istoga dana kada je gradski fizik dr. Milan Nemičić uputio pismo Zdravstvenom odboru Gradskog zastupstva. U pismu on moli da se stavi zbog bolesti u trajno stanje mirovanja. Odbor je jednoglasno to prihvatio i odlučio da mu se imade doznačiti zakonom ustanovljena mirovina, a za tako ispražnjeno mjesto gradskog fizika odmah se ima raspisati natječaj. Gradski zastupnik Vjekoslav Hegedić je predložio da »se obzirom na plemenito nastojanje gospodina gradskog fizika dr. Milana Nemičića, kao vrsnog stručnjaka, koji je dugi niz godina požrtvovano djelovao na javno-zdravstvenom polju, sada izrazi zapisničko priznanje Gradskog zastupstva«. Prijedlog Zdravstvenog odbora i zastupnika Vjekoslava Hegedića prihvatilo je Gradsko zastupstvo jednoglasnim zaključkom. Tako je dr. Milan Nemičić 30. svibnja 1904. godine zasluženo uz priznanje umirovljen. Za novoga gradskoga fizika uz protivljenje dvojice zastupnika izabran je 20. kolovoza 1904. godine dr. Izidor Vinski. Ravnatelj Gradske bolnice u to vrijeme bio je Janko Žugčić. Na ispražnjeno Nemičićevo mjesto u bolnici, glavnim bolničkim primarnim liječnikom uskoro će biti imenovan dr. Ljudevit Švrljuga.[1–4]

Ubrzo nakon umirovljenja, kao izuzetno vrstan liječnik, 13. srpnja 1904. godine Nemičić je imenovan članom Zemaljskoga zdravstvenog vijeća u Zagrebu.[1–4]

Materijalno neovisan, u mirovini, lišen svakodnevnih briga preselio se u Graz.

U imeniku članova Sbora liečnika Kraljevine Hrvatske i Slavonije u Zagrebu za 1907. godinu navodi se Nemičićeva adresa. Živio je u Grazu u Mandelstrasse 12.

Najviše svoga vremena posvećuje pripremi drugoga izdanja medicinskoga rječnika, koji će posvetiti doktoru prava i medicine svom prerano preminulomu sinu dr. Srećku Nemičiću.[18]

Veza s gradom Karlovcem slabi, ali prva služba Božja 1910. godine u novosagrađenoj crkvi sv. Ćirila i Metoda ispunjava ga velikim zadovoljstvom. Dugogodišnji rad na rječniku urodio je plodom. U Zagrebu 1913. godine izdaje drugo izdanje pod naslovom Medicinski rječnik (Lexicon medicum) njemačko-latinsko-hrvatski.[18]

Nemičić u uvodu piše da je bilo potrebno nakon prvoga izdanja preraditi i proširiti »Ljekarski rječnik«, jer se u nas kao i u stranom svijetu neprekidno množe riječi. Poželjno je prema Nemičiću imati uvršteno nazivlje, kako potrebno u govoru i pisanju, tako i s obzirom na sudbeno-liječnička i psihijatrička obavljanja i izvješćivanja. Dalje ističe da želi da se u materinjem jeziku literarno pridonese boljem i preciznijem izražavanju u našim medicinskim mjesečnicima, a i u drugim spisima. Izlaženje ovoga rječnika smatra dijelom prosvjetnog unaprjeđivanja hrvatskog naroda. Iz daljnjeg teksta vidi se njegova živa želja da se u nas popuni naše Sveučilište medicinskim fakultetom.Tad bismo mi bili kao Česi i Mađari, koji imaju svoja medicinska učilišta. Tada bi u svijet Hrvati išli ne kao đaci, da na tim vrelima uče tek osnove medicine, nego kao svršeni liječnici, koji svoju struku proširuju ili se baš specijalno odaju izučavanju pojedine medicinske grane.

Rječnik je remek-djelo hrvatske medicinske terminologije. Na 1238 stranica formata B5 obrađeno je više od trideset tisuća riječi. Ovim djelom Nemičić je zaslužio trajan spomen.[1–4]

Autori ovoga teksta nisu mogli utvrditi kada je dr. Milan Nemičić napustio Graz i nastanio se u Južnom Tirolu u Meranu. Kada je poznati karlovački liječnik dr. Gajo Petrović u »Karlovačkom kulturnom vjesnku« 1952. godine pisao o karlovačkim liječnicima, naveo je da se na proputovanju kroz Merano 1928. godine nastojao susresti s dr. Milanom Nemičićem. Nažalost do njihova susreta nije došlo. Dr. Gajo Petrović Nemičića opisuje kao čovjeka i liječnika izuzetne vrsnoće, kojega se Karlovčani sjećaju s poštovanjem.[3]

Posljednje godine dugoga života Nemičić provodi daleko od domovine u Južnom Tirolu u lječilišnom mjestu Merano. Ondje 3. studenoga 1930. umire u osamdeset šestoj godini života.[2]

Slučaj je htio da je grad Karlovac u samo šest dana te godine izgubio dva plemenita liječnika, predstavnika stare radine liječničke generacije. Bio je to uz dr. Milana Nemičića i dr. Ivan Haslinger.[2]

Kako Nemičić iza sebe nije ostavio potomaka i rodbine, naknada za grobno mjesto bila je podmirena samo do 1950. godine. Tadašnje karlovačke gradske vlasti nisu smatrale potrebnim platiti grobnu pristojbu pa je mjesto gdje je pokopan zaslužni dr. Milan Nemičić stavljeno na dražbu.[2]

Višegodišnja nastojanja autora ovoga teksta da se pronađe mjesto gdje je sahranjen dr. Milan Nemičić uspjela su dobrotom austrijske državljanke Brigitte Belec 1995. godine. Danas je to grob bez spomena dr. Milana Nemičića.

Jedini trag je dokument u Upravi groblja iz kojega se čita da je dr. Emilio Nemičić, Arzt iz Via de Litorio 11, Merano, rođen u Petrinji, umro 3. studenoga 1930. Posebno je istaknuto da je umro od raka na vratu, a u rubrici o bračnom stanju je navedeno da je bio udovac Katarine Filipić.[15]

Ime dr. Milana Nemičića otrgnuto je zaboravu tek šezdeset godina poslije njegove smrti. Odbornici novoizabrane Općinske skupštine u Karlovcu na prijedlog i obrazloženje Komisije za utvrđivanje prijedloga nazivlja ulica i trgova 28. prosinca 1990. godine odlučili su jednom dijelu dotadašnje Titogradske ulice podno bolnice na Švarči dati njegovo ime. To je najmanje što se moglo učiniti, kako bi Karlovčani imali trajan spomen na dr. Milana Nemičića kao jednog od najvažnijih liječnika, što ih je Karlovac imao.

LITERATURA

1. *Vrbetić M, Szabo A.* Karlovac na razmeđu stoljeća. Zagreb: Školska knjiga; 1989, str. 191–2.
2. *Cvitanović V.* Ljekarski rječnik doktora Milana Nemičića. Frankopan 1998;3:22–3.
3. *Morsan B.* O karlovačkim bolnicama i doktorima Karlovac. 1579–1979. U: Zatezalo Đ, ur. Karlovac: Historijski arhiv Karlovac; 1979, str. 495–6.
4. *Deželić V.* Milan Nemičić. U: Laszowski E, ur. Znameniti i zaslužni Hrvati. Zagreb: Hrvatski štamparski zavod dd; 1925, str. 198–9.
5. *Nemičić M.* Glavno godišnje izvješće o stanju stanovnika grada Karlovca godine 1883. Svjetlo 1884;17:3.
6. *Nemičićć M.* Godišnje izvješće o gibanju bolestnika u Gradskoj javnoj bolnici u Karlovcu tečajem god. 1883. Svjetlo 1884;10:3.
7. *Ott I.* Karlovački leksikon. Zagreb: Školska knjiga; 2008, str. 403.
8. *Pavan G.* 160 godina Opće bolnice Karlovac. Karlovac: Opća bolnica Karlovac; 2006, str. 17.
9. *Nemičić M.* O bjesnoći. Liječ Vjesn 1886;8:(5)73–80.
10. *Nemičić M.* O bjesnoći. Liječ Vjesn 1886;8(6):93–97.
11. *Nemičić M.* O bjesnoći. Liječ Vjesn 1886;8(8):125–127.
12. *Nemičić M.* O bjesnoći. Liječ Vjesn 1886;8(9):141–9.
13. *Nemičić E.* Die Enzyme in ihrer Wirkung auf pathogene Pflanzen-zellen (virulente Bacterien). Allgemeine Wiener medizinische Zeitung 1891;36(15):169.
14. *Nemičić M.* Jodoform osebni lijek od trbušne pošaline. Liječ Vjesn 1888;10(2):22–5.
15. *Vitez M.* Bubnjarci na Kupi. Karlovac: Boljitak; 1998, str. 64–6.
16. *Nemičić M.* Ljekarski rječnik njemačko-latinsko-hrvatski. Zagreb: Hrv-slav-dalm zemaljska vlada; 1898.
17. *Nemičić M.* Ljekarski rječnik. Zagreb i Karlovac: Nakladom pisca; 1898.
18. *Nemčić M.* Medicinski rječnik njemačko-latinsko-hrvatski. Zagreb: Hrv-slav-dalm zemaljska vlada; 1913.

Pismo uredniku
Letter to the Editor

Uvođenje sugamadeksa u kliničku praksu u Hrvatskoj – reevaluacija uloge sukcinil-kolina

The introduction of sugammadex into the clinical practice in Croatia – the role of succinylcholine re-visited

Poštovani gospodine glavni uredniče,

Dopustite nam objaviti komentar u svezi s člankom objavljenim u Vašem cijenjenom časopisu pod naslovom »Uporaba sukcinil-kolina među hrvatskim anesteziolozima – je li taj lijek zaista odbačen?«,[1] a s ciljem potpunijeg objašnjenja te važne problematike u suvremenoj anesteziji.

Važna je napomena da je odgovor ispitanika na upitnik u ovom radu dobiven tijekom 2005/2006. godine, a rad je u prvoj inačici napisan još 2007. godine. No, baš u međuvremenu dogodili su se vrlo važni, možda bi se moglo reći i povijesni pomaci u području neuromišićne relaksacije, pa se rezultati ovog upitnika mogu u ovom trenutku doimati zastarjelima i ne odveć »up-to-date«.

Kritični događaj je, zapravo, sinteza sugamadeksa, ciklodekstrina koji uzrokuje snažnu reverziju nedepolarizirajućega mišićnog relaksansa rokuronija i u nešto manjoj mjeri vekuronija. Taj lijek s pravom se smatra jednim od najvećih osvježenja u anesteziologiji u posljednje vrijeme. Osigurava potpunu i brzu reverziju neuromišićne blokade, umanjuje rizik od rezidualne kurarizacije te eliminira potrebu za davanjem inhibitora acetil-kolinesteraze (neostigmin) i muskarinskog antagonista (atropin, glikopirolat), samim tim i njihovih neugodnih nuspojava.[2] Njegovo uvođenje dovelo je do euforičnih naslova u relevantnoj medicinskoj literaturi, poput »So long, neostigmine! So long, sux!«[3] ili »Goodbye suxamethonium«.[4] Zasigurno bi sugamadeks (na hrvatskom tržištu pod imenom Bridion®) u kombinaciji s rokuronijem bio prava i jedina ispravna zamjena sukcinil-kolinu.[5]

Međutim, pretpostavljamo da bi davanje sugamadeksa, unatoč njegovoj neprijepornoj kliničkoj važnosti i znakovitom napretku koji donosi, moglo biti povezano i s praktičnim problemima. Sugamadeks ponajprije antagonizira rokuronij, ali vekuronij ipak 2,5 puta slabije. Ne antagonizira benzilizokinolinske neuromišićne relaksanse (atrakurij, cisatrakurij, mivakurij), koji se isto često rabe u praksi.[6] Nadalje, prema Cochraneovoj bazi podataka (18 randomiziranih, kontroliranih studija na 1321 bolesniku), sugamadeks je zaista vrlo učinkovit u uklanjanju rokuronijske blokade, ali nije nađena razlika u učestalosti neželjenih učinaka između sugamadeksa, placeba ili neostigmina.[7] Zanimljivo je da američka FDA nije odobrila njegovu registraciju u ljeto 2008. godine,[8] a zbog moguće hipersenzitivnosti ili alergijskih reakcija. U hrvatskim uvjetima vrlo važan ograničavajući čimbenik mogla bi biti i cijena tog lijeka koja je oko 800 kn za bočicu od 500 mg (raspon doza je od 0,5 do 16 mg/kg, ovisno o stupnju neuromišićnog bloka i proteklom vremenu od davanja relaksansa). Očito je da će trebati određeno vrijeme i velik broj bolesnika da se odredi točno mjesto sugamadeksa u današnjoj anesteziji, kao i potencijalne indikacije i sigurnost davanja.[7,9]

Ne ulazeći dalje u raspravu o kliničkoj uporabi toga vrijednoga lijeka, željeli bismo istaknuti kako bi se u današnje vrijeme vrlo vjerojatno zbog svega navedenoga znakovito promijenio profil odgovora na upitnik u gore navedenom radu. Stoga smatramo da bi bilo korisno napraviti dodatno istraživanje s donekle modificiranim pitanjima, kako bismo procijenili stvarnu uporabu sukcinil-kolina u Hrvatskoj u novonastalim okolnostima.

dr. sc. Mladen Carev, dr. med.
dr. sc. Nenad Karanović, dr. med.
Odjel za anesteziologiju, reanimaciju i intenzivno liječenje, KBC Split

prof. dr. sc. Zoran Đogaš, dr. med.
Zavod za neuroznanost, Medicinski fakultet u Splitu

LITERATURA

1. *Carev M, Karanović N, Ujević A i sur.* Succinylcholine use by anesthesiologists in Croatia – is it really abandoned? Liječ Vjesn 2010;132 (1–2):8–13.
2. *Naguib S.* Sugammadex: Another Milestone in Clinical Neuromuscular Pharmacology. Anesth Analg 2007;104:575–81.
3. *Lee C, Katz RL.* Clinical implications of new neuromuscular concepts and agents: So long, neostigmine! So long, sux! J Crit Care 2009;24(1): 43–9.
4. *Lee C.* Goodbye Suxamethonium! Anaesthesia 2009;64(Suppl 1):73–81.
5. Sugammadex NDA 22-225 Anesthetic and Life Support Drugs Advisory Committee. Dostupno na: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/slides/2008-4346s1-01-Schering-Plough-corebackup.pdf. Pristupljeno 24. ožujka 2010.
6. *Kovac AL.* Sugammadex: the first selective binding reversal agent for neuromuscular block. J Clin Anesth 2009;21(6):444–53.
7. *Abrishami A, Ho J, Wong J i sur.* Sugammadex, a selective reversal medication for preventing postoperative residual neuromuscular blockade. Cochrane Database Syst Rev 2009;7(4):CD007362.
8. FDA Rejects Schering-Plough's Anaesthetic Drug Sugammadex. Dostupno na: http://www.medicalnewstoday.com/articles/117156.php. Pristupljeno 24. ožujka 2010.
9. *Plaud B.* Sugammadex: something new to improve patient safety or simply a gadget? Ann Fr Anesth Reanim 2009;28(Suppl 2):S64–9.

REDOVITA 118. GODIŠNJA SKUPŠTINA HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

održana u subotu, 6. ožujka 2010. godine s početkom u 11 sati i 15 minuta u zgradi Hrvatskoga liječničkog doma u Šubićevoj 9.

Nakon svečanog otvaranja rada Skupštine, Zagrebački liječnici pjevači HLZ-a izveli su državnu himnu te kratki prigodni glazbeni program, je započeo radni dio sjednice.

Jednoglasno je prihvaćen prijedlog o članovima Radnog predsjedništva u sastavu:

1. dr. Sanja Janjanin Švarc,
2. dr. Jugoslav Bagatin,
3. dr. Marijana Cesarik.

Sjednicom je predsjedavao prof. dr. Željko Krznarić.

Redovitu skupštinu ove godine čine 262 delegata, prema članku 3. Poslovnika o radu Skupštine za donošenje pravovaljanih odluka potrebno je imati kvorum, što znači da su za kvorum potrebna 132 nazočna člana Skupštine. S obzirom na to da su u dvorani bilo nazočna 103 delegata Skupštine, primijenjen je stavak 2. članka 3. koji kaže: »Ako do početka Skupštine nije nazočan dovoljan broj izaslanika, čekat će se jedan sat i tada Skupština može pravovaljano odlučivati ako je sjednici nazočna trećina izaslanika«.

Glasovima je nazočnih delegata jednoglasno i bez dopuna prihvaćen predloženi dnevni red:

1. Izbor Radnog predsjedništva,
2. Izbor Verifikacijskog povjerenstva,
3. Izbor zapisničara i ovjerovitelja zapisnika,
4. Rasprava o izvješćima o radu u proteklom razdoblju:
   a) predsjednika Hrvatskoga liječničkog zbora,
   b) glavnog tajnika Hrvatskoga liječničkog zbora,
   c) Stručnog savjeta Hrvatskoga liječničkog zbora,
   d) rizničarke Hrvatskoga liječničkog zbora,
   e) predsjednika Nadzornog odbora Hrvatskoga liječničkog zbora,
   f) predsjednika Suda časti Hrvatskoga liječničkog zbora,
   g) predsjednikâ povjerenstava Hrvatskoga liječničkog zbora:
      – za organizacijska i pravna pitanja,
      – za međunarodnu suradnju,
      – za suradnju i praćenje javnog priopćavanja,
      – za medicinsku etiku i deontologiju,
   h) urednika Liječničkog vjesnika,
   i) urednika ASCRO-a,
   j) urednika Liječničkih novina,
5. Prijedlog dobitnika odličja Hrvatskoga liječničkog zbora,
6. Različito.

Za ovjerovitelja zapisnika izabrani su prim. dr. Vjekoslav Mahovlić i prof. dr. Branimir Anić, zapisnik je vodio debatni stenograf gosp. Milan Komorčec.

Uz kraće rasprave sva su izvješća jednoglasno prihvaćena.

U okviru zadnje točke dnevnog reda »Različito« prikazana je nova web-stranica Hrvatskoga liječničkog zbora, a u planu je i postavljanje Liječničkih novina na web-stranice.

Skupština je zaključila svoj rad u 13 sati i 30 minuta.

Tomislav Božek, dr. med.
glavni tajnik HLZ-a

Izvješće predsjednika Hrvatskoga liječničkog zbora o radu između dvije skupštine Hrvatskoga liječničkog zbora

1. U navedenom razdoblju napustili su nas predsjednici Hrvatskoga liječničkog zbora: prof. dr. Nikola Peršić i prof. dr. Stojan Knežević, pored drugih poštovanih članova HLZ-a.
2. Tijekom godina redovito su svaki tjedan održavani sastanci Izvršnog odbora, kao i četiri sjednice Glavnog odbora tijekom kojih su razmatrani i rješavani aktualni problemi svakodnevnog rada u Hrvatskome liječničkom zboru.
3. Rad Povjerenstva za koordinaciju izrade prijedloga i planova i programa liječničkih specijalizacija održavan je u nepravilnim razmacima tijekom 2009. god. Rad Povjerenstva se odužio zbog čega je nastalo razdoblje bez odgovarajućega važećeg zakonskog programa specijalizacija te je Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi u rujnu 2009. god. donijelo odluku o djelomičnom programu specijalizacije s dopunjenim općim dijelom, ali još uvijek sa starim programima specijalizacije, osim nekoliko novouvedenih. Očekuje se da će cjelokupni novi program specijalizacije biti donijet uskoro.
4. Usporedno s inicijativom Hrvatske liječničke komore, planirani su i stimulirani sastanci s liječnicima obiteljske medicine radi pomoći u aktualnoj komunikaciji s Ministarstvom zdravstva i Hrvatskim zavodom za zdravstveno osiguranje. Uz pomoć prof. Katić održan je jedan zajednički sastanak predstavnikâ svih udruga liječnika obiteljske medicine, ali je daljnja inicijativa prema predsjedniku Hrvatskoga liječničkog zbora otklonjena. Time je, nažalost, ostala razjedinjena organizacija obiteljske medicine za pokušaj ostvarenja optimalnih ugovora s Ministarstvom zdravstva i socijalne skrbi i Hrvatskim zavodom za zdravstveno osiguranje.
5. Između dvije skupštine održana su četiri stručna savjeta s vrlo atraktivnim temama. Na žalost, na sastanku je bio izuzetno malen broj predsjednika stručnih društava. Pojačana je kontrola upućivanja poziva elektronskom poštom predsjednicima i tajnicima s povratnicom da bi se taj razlog eventualnog nedolaska razriješio.
6. Popravak tehnike, rasvjete Hrvatskoga liječničkog doma je završen.
7. Ažurirana je web-stranica Hrvatskoga liječničkog zbora, koja je sada neusporedivo dinamičnija te
   – omogućuje planiranje i rezervaciju dvorane za sastanke,
   – postavljen je popis društava Hrvatskoga liječničkog zbora za postavljanje algoritama kojima se

pojedina društva koriste i (koje su ustrojila) na svojim sastancima, a ako još nisu, postoji inozemni algoritam koji se momentano u pojedinom društvu rabi. Pozivaju se članovi Hrvatskoga liječničkog zbora da stimuliraju predsjednike društava da postave odgovarajuće algoritme,
- mogu se uputiti pitanja za raspravu o kojima žele razgovarati na forumu Hrvatskoga liječničkog zbora koji je dostupan samo članovima te
- prikupljanju materijala (ponajprije fotografija) koji bi omogućio oblikovanje i prikupljanje podataka o povijesti Hrvatskoga liječničkog zbora.

8. Prijedlog zakona o medicinskoj oplodnji prošao je nekoliko rasprava, sa značajnim investicijama u opremu i edukaciju djelatnika koji su u taj proces uključeni u Hrvatskoj te zahtjevom da se novi postupci evaluiraju tijekom sastanka koji će se održati u svibnju na Plitvičkim jezerima.
9. Priprema letka o Hrvatskome liječničkom zboru s pozivom tek diplomiranim liječnicima za učlanjivanje u Hrvatski liječnički zbor u završnoj je fazi.
10. Edukativni materijal koji će se redovito prikazivati u velikoj dvorani Hrvatskoga liječničkog zbora, s poticajem za zdraviji život i prestanak pogrešnih načina života izrađuje se.
11. Kao što se moglo primijetiti na ulazu u Hrvatski liječnički zbor, protukliznim namazom riješen je problem klizanja pri dolasku ili odlasku članova Zbora sa sjednica tijekom vlažnih dana.
12. Počevši od Godišnje skupštine HLZ-a (poslije završene skupštine) 2010. god., uvodi se kratki simpozij Hrvatskoga liječničkog zbora, članova Hrvatskoga liječničkog zbora koji su u ranijim godinama ostvarili nagradu za stručni ili znanstveni rad. Cilj je da navedeni članovi izlože na Skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora zašto su dobili priznanje i o kakvom se stručnom ili znanstvenom radu radi.
13. Dana 6. veljače 2010. god. izuzetno je svečano obilježena 135. obljetnica osnivanja podružnice Osijek u čijem su radu sudjelovali brojni eminentni članovi te medicinski i društveni velikodostojnici.
14. Pokušaj društava Hrvatskoga liječničkog zbora za uporabu znaka Hrvatskoga liječničkog zbora u komercijalne svrhe Izvršni odbor i Glavni odbor ocijenili su negativno.
15. Podjela odličja Hrvatskoga liječničkog zbora provedena je 23. 5. 2009. god. u svečanom ozračju.
16. Održan je vrlo uspješan sastanak i prvog dopredsjednika Hrvatskoga liječničkog zbora s bivšim predsjednicima Hrvatskog liječničkog zbora radi rasprave o sljedećim aktivnostima i kontinuiteta rada Hrvatskoga liječničkog zbora.
17. Održan je sastanak Inicijativne skupine za oživljavanje zatvorenoga liječničkog kluba. Upućen je poziv svim članovima Hrvatskoga liječničkog zbora za definiranje prijepodnevnog i poslijepodnevnog termina u kojima bi prostor salona Hrvatskoga liječničkog zbora bio osiguran samo za druženje članova Hrvatskoga liječničkog zbora i njihovih prijatelja. Postavljanje automata u prizemlju Hrvatskoga liječničkog zbora omogućuje konzumiranje kave, napitaka ili obroka, čime bi se pokušao zatvoreni liječnički klub ponovno aktivirati. Ujedno, upućuje se obavijest članovima Hrvatskoga liječničkog zbora da korištenjem *catteringa* iskoriste zatvoreni liječnički klub za proslave značajnijih obljetnica i proslave različitih stručnih ili znanstvenih uspjeha.
18. Ponovno je aktualiziran problem članstva u UEMS-u s tendencijom da se društva Hrvatskoga liječničkog zbora, koja to još nisu učinila, učlane u tu međunarodnu zajednicu.
19. Komunikacija s Hrvatskom liječničkom komorom i Hrvatskim liječničkim sindikatom održava se i njeguje redovito s povremenim zajedničkim i formalnim inicijativama.
20. Sadašnje stanje hrvatskog liječništva u Republici Hrvatskoj između dvije skupštine. Aktivnosti i utjecaji stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora i dalje su premalo prisutni u oblikovanju stručnih zahtjeva i aktivnosti liječništva u Hrvatskoj. Nužno je u sljedećem razdoblju značajno pojačati učestalost održavanja sastanaka stručnih društava Hrvatskog liječničkog zbora, stimulirati značajnije sudjelovanje stručnih društava na tim sastancima te sudjelovanje predsjednika stručnih društava u odgovarajućim inicijativama Ministarstva zdravstva, Medicinskog fakulteta, Hrvatskoga liječničkog sindikata i Hrvatske liječničke komore.
    - Svjedoci smo izuzetne aktivnosti Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi u nabavi materijalnih sredstava za zdravstvene ustanove pri čemu je vidljivo da velike investicije u aparate i izgradnju nisu praćene odgovarajućom edukacijom liječnika i povećanjem broja liječnika potrebnih za rad na tim aparatima i u tim prostorima.
    - Dinamika između privatizacije zdravstvenog rada i rada u državnim zdravstvenim službama pokazuje i dalje kontinuitet prelaska broja liječnika na rad u privatnim zdravstvenim ustanovama ili u otvaranje vlastitih privatnih zdravstvenih ustanova. Snažan stimulans uvođenju privatnog rada u zdravstvu daju i privatne ambulante liječnika obiteljske medicine u kojima se liječnici koji put teško snalaze između državnih obveza, liječničkog rada i privatne inicijative. Treba sagledati i nejednakost koju je Zakon uveo u liječnički stalež u kojem je vidljivo da su liječnici primarne zdravstvene zaštite dobili odobrenje za stvaranje privatnih poduzeća za dio svoga državnog rada, što nije omogućeno ostalim liječnicima u Republici Hrvatskoj, posebno liječnicima na bolničkim odjelima. Na nesigurnost u takvim okvirima rada liječnika Hrvatske upućuje i iznenadna odluka Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi o uskraćivanju prava liječnicima na rad do 30% izvan radnog vremena u drugim privatnim i društvenim ustanovama. Nejasno definirana pismena odluka u tom smislu dovela je do nesporazuma koji još nisu do kraja razriješeni jer liječnici kojima je uskraćeno pravo rada izvan radnog vremena u drugim ustanovama, pogrešnim odlukama ravnateljâ takav je rad zabranjen iako svi imaju pravo raditi idućih 90 dana dok Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi ne uvede kriterije koji će liječnici smjeti, a koji neće smjeti tako raditi. Najveći je problem nedostatak pismenog dokumenta koji bi ravnateljima stavio do znanja da se navedeno uskraćivanje odobrenja ne odnosi na rad liječnika izvan radnog vremena u drugoj javnoj zdravstvenoj ustanovi, iako je to ministar javno obrazložio. Na taj način naglo

su i neplanirano prekinute aktivnosti suradnje između javnih zdravstvenih ustanova.

Jedan od problema rada u privatnoj praksi izvan radnog vremena do 30% rada je i nemogućnost kontrole rada u javnim ustanovama. Još nisu poznati limiti zdravstvenih ustanova, a samim time ni opterećenost pojedinog tima ili liječnika. Slično je i s odlukom da je za neke aktivnosti nužno dodati PDV, a da još nije jasno pismeno određeno na koje aktivnosti.

Sve u svemu, pozivam vas ponovno na značajno veće sudjelovanje na sastancima Stručnog vijeća Hrvatskoga liječničkog zbora za koje ćemo i dalje pokušati identificirati aktualne teme. Jednako tako, upućujem vam poziv da identificirate način komunikacije s predsjednicima i tajnicima stručnih društava kako bismo bili sigurni da je obavijest upućena društvima i podružnicama došla na vrijeme i u odgovarajuće ruke. Pozivam vas da svi zajedno pojačamo glas u svim stručnim odlukama rada liječnika u Hrvatskoj.

prof. dr. sc. Željko Metelko, dr. med.
predsjednik Hrvatskoga liječničkog zbora

Izvješće glavnog tajnika HLZ-a delegatima 118. godišnje skupštine HLZ-a

Podnosim ovo izvješće na raspravu delegatima 118. skupštine HLZ-a, kojim je obuhvaćeno razdoblje od 28. veljače 2009. godine do danas, tj. 6. ožujka 2010. godine.

HLZ danas čini 10747 članova, od kojih 9836 doktora medicine, 911 doktora stomatologije i 1198 umirovljenika. Zbor okuplja 119 stručnih društava, 41 sekciju te 2 kluba.

U proteklom razdoblju osnovane su sljedeće sekcije:

– Sekcija za prevenciju i kontrolu infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi (skraćeni naziv: Sekcija za bolničke infekcije) Hrvatskoga društva za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju HLZ-a
– Sekcija za intenzivnu neurologiju Hrvatskoga neurološkog društva HLZ-a
– Hematopatološka sekcija Hrvatskoga društva za patologiju i sudsku medicinu HLZ-a.

Izvršen je upis Sekcije za metaboličke bolesti djece Hrvatskoga pedijatrijskog društva (prema Izvješću o radu Sekcije dostavljenom na znanje Glavnom odboru HLZ-a na 3. sjednici održanoj 13. studenoga 2009, Sekcija je osnovana 11. studenoga 2005.)

Na četvrtoj sjednici Glavnog odbora HLZ-a održanoj 12. veljače 2010. prihvaćen je prijedlog za osnivanje Hrvatskog društva za mentalno zdravlje osoba s intelektualnim teškoćama, s obzirom na to da je dostavljena potrebna dokumentacija, te su ispunjeni svi uvjeti za osnivanje prema Statutu HLZ-a.

Na četvrtoj sjednici Glavnog odbora HLZ-a prihvaćen je prijedlog Skupštine Hrvatskog društva za hospicij i palijativnu skrb za promjenu imena u Hrvatsko društvo za palijativnu medicinu HLZ-a.

Glavni odbor HLZ-a je s današnjim datumom održao pet sjednica.

Prva, konstituirajuća sjednica Glavnog odbora HLZ-a održana je 21. travnja 2009. u knjižnici Hrvatskoga liječničkog zbora, pri čemu su izabrani: drugi dopredsjednik HLZ-a – Hrvoje Pezo, dr. stom., rizničar HLZ-a / predsjednik Povjerenstva za gospodarska pitanja HLZ-a – prim. dr. Viktorija Bradić, predsjednik Stručnog savjeta HLZ-a – prof. dr. sc. Boris Brkljačić te glavni tajnik HLZ-a – Tomislav Božek, dr. med.

Druga sjednica Glavnog odbora HLZ-a održana je 30. lipnja 2009. godine u Psihijatrijskoj bolnici »Dr. I. Barbot« u Popovači u povodu obilježavanja 75. obljetnice bolnice.

Treća sjednica Glavnog odbora HLZ-a održana je 13. studenoga 2009. godine u Podružnici Koprivnica HLZ-a u povodu obilježavanja 140. obljetnice Opće bolnice »Dr. Tomislav Bardek« u Koprivnici, uz posjet i razgledavanje pogona Belupa te razgledavanje izložbe »Arhitektura i izgradnja bolnice Koprivnica 1860« i izložbe umjetničkih radova doniranih bolnici.

Na svim sjednicama GO-a bilo je prisutno više od polovice članova te su sve odluke donesene pravovaljano.

Izvršni odbor HLZ-a održao je ukupno 38 sastanaka utorkom u 18 sati.

U razdoblju između dviju skupština Stručni savjet HLZ-a održao je tri sastanka.

Prvi sastanak Stručnog savjeta Hrvatskoga liječničkog zbora održan je 19. svibnja 2009. u Velikoj dvorani HLZ-a, Zagreb, Šubićeva 9.

Na tom je sastanku konstituiran Stručni savjet HLZ-a i izabrano Povjerenstvo za stručna pitanja HLZ-a. Zaključeno je da su sastanci održavani relativno rijetko i da će se potaknuti značenje rada Stručnog savjeta HLZ-a putem rasprava i zaključaka na redovitim sastancima.

Drugi sastanak Stručnog savjeta HLZ-a održan je 16. lipnja 2009. o temi »Programi ranog otkrivanja i prevencije karcinoma u Hrvatskoj«, dok je tema trećeg sastanka održanog 5. listopada 2009. bila »Odnos medija i liječnika«.

Uvidom u registar stručnih društava, 2 od 119 društava nisu dostavila svoj pravilnik o radu na prihvaćanje Glavnom odboru HLZ-a.

Glavni odbor HLZ-a predlaže brisanje Hrvatskoga endodontskog društva iz Registra stručnih društava HLZ-a s obzirom na to da nije dostavilo Pravilnik o radu stručnog društva na prihvaćanje Glavnom odboru HLZ-a, nije aktivno unutar Zbora te nema otvoren račun pri HLZ-u.

Na 3. sjednici Glavnog odbora HLZ-a održanoj 13. studenoga 2009. jednoglasno je prihvaćen prijedlog da se na Godišnjoj skupštini HLZ-a briše dosadašnje Hrvatsko ortodontsko društvo koje je registrirano izvan HLZ-a, a ubilježi novo Hrvatsko društvo ortodonata koje je dostavilo dokumentaciju te ispunjava sve uvjete za osnivanje prema Statutu HLZ-a.

Svečanost podjele odličja HLZ-a za 2008. godinu održana je 23. svibnja 2009.

Stručne i društvene aktivnosti dostupne su na stranicama *Liječničkog vjesnika* koji unatoč svim financijskim nedaćama izlazi redovito.

Na 4. sjednici Glavnog odbora HLZ-a prihvaćen je prijedlog Uredničkog odbora LV-a da funkciju tajnika Savjeta LV-a preuzme prof. dr. sc. Miroslav Hromadko, dugogodišnji član Savjeta Liječničkog vjesnika, s obzirom na to da je Uredički odbor Liječničkog vjesnika na temelju zahtjeva prim. dr. Vladimira Dugačkog, dosadašnjeg tajnika Savjeta Liječničkog vjesnika, prihvatio njegovu ostavku zbog bolesti.

Hrvatski liječnički dom i dalje je omiljeno mjesto održavanja sastanaka stručnih društava. U cilju oživljavanja Kluba HLZ-a te druženja kolega za sada je učinjen malen korak u obliku postavljanja samoposlužnog aparata za kavu i bezalkoholne napitke, tvrtke SPAZ. Ujedno ističem i postavljanje protukliznih podloga na stube obložene mramorom, s ciljem prevencije mogućih padova naših kolega. U tijeku je i osuvremenjivanje tehničke opreme HLZ-a.

Internetska stranica HLZ-a modernizira se i s tehničkog i s korisničkog aspekta.

Učinjene su sve pripremne radnje za postavljanje algoritama na web-stranice HLZ-a. Stručnim društvima i sekcijama HLZ-a upućen je poziv da dostave algoritme rada, usuglašene hrvatske ili prihvaćene inozemne, dok se Hrvatske smjernice ne usklade. Web-stranicu HLZ-a uređuje Studentska sekcija HLZ-a te ako imate potrebu za nadogradnjom, odnosno uređivanjem stranica svojega društva, slobodni ste obratiti se našim vrijednim studentima.

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

Ove godine nastavljamo s organizacijom humanitarnoga liječničkog bala koji će se održati dana 6. ožujka 2010. u 19.30 h u Kristalnoj dvorani hotela Westin, nakon Godišnje skupštine.

Tomislav Božek, dr. med.
glavni tajnik HLZ-a

Izvješće o radu Stručnog savjeta HLZ-a u novom sazivu

1. sastanak Stručnog savjeta Hrvatskoga liječničkog zbora održan je 19. svibnja 2009. u Velikoj dvorani HLZ-a, Zagreb, Šubićeva 9.

Na tom sastanku konstituiran je Stručni savjet HLZ-a i izabrano Povjerenstvo za stručna pitanja HLZ-a. Zaključeno je da će se potaknuti značenje rada Stručnog savjeta HLZ-a putem rasprava i zaključaka na tematskim sastancima.

Prema provedenoj izbornoj proceduri izaslanici Stručnog savjeta HLZ-a u Glavnom odboru HLZ-a su (po abecedi):

1. prof. dr. sc. Izet Aganović, dr. med.
2. prof. dr. sc. Boris Brkljačić, dr. med.
3. doc. dr. sc. Vedran Ćorić, dr. med.
4. prof. dr. sc. Vjekoslav Jerolimov, dr. stom.
5. prof. dr. sc. Adriana Vince-Tuđman, dr. med.

Članovi Povjerenstva za stručna pitanja HLZ-a jesu:

1. prof. dr. sc. Izet Aganović, dr. med.
2. prof. dr. sc. Boris Brkljačić, dr. med.
3. doc. dr. sc. Vedran Ćorić, dr. med.
4. prof. dr. sc. Vera Folnegović-Šmalc, dr. med.
5. prof. dr. sc. Vjekoslav Jerolimov, dr. stom.
6. prof. dr. sc. Antonio Juretić, dr. med.
7. prof. dr. sc. Slavko Orešković, dr. med.
8. Đurđa Španović, dr. med.
9. prof. dr. sc. Adriana Vince-Tuđman, dr. med.
10. doc. dr. sc. Rado Žic, dr. med.

Jedna od važnih zadaća HLZ-a trebala bi biti zaštita ugleda liječničke profesije. Predloženo je da se na sastancima stručnog savjeta raspravlja o pitanjima važnim za sve liječnike. Definirane su tri neposredne teme: Programi ranog otkrivanja i prevencije karcinoma u Hrvatskoj, Odnosi medija i liječnika i medikolegalna pitanja. Rad Stručnog savjeta HLZ-a temeljit će se na kvalitetnim raspravama i donošenju korisnih zaključaka.

2. sastanak Stručnog savjeta HLZ-a održan je 16. lipnja 2009. Nazočno je bilo 18 kolega. Tema sastanka bila je »Programi ranog otkrivanja i prevencije karcinoma u Hrvatskoj«. Predavači su bili prof. dr. M. Katičić, prof. dr. A. Ćorušić i prof. dr. B. Brkljačić.

Stručni savjet Hrvatskoga liječničkog zbora maksimalno podupire postojeće programe ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma, karcinoma vrata maternice i karcinoma dojke.

Tijekom provedbe Nacionalnoga programa ranog otkrivanja raka debeloga crijeva u prvoj i u dijelu druge godine zamijećeno je da je odaziv stanovništva vrlo nizak i da je program loše krenuo. Razlozi slabog odaziva jesu:

- vrlo stara populacija (od 70 do 74 godine). Program je započeo upravo s tom dobnom skupinom, s nakanom da se uključi populacija koja je granična za Program, a to su stariji od 74 godine (granica za Program jest dob od 75 godina!). Međutim, upute i način izvođenja osnovnog testa (FOBT-a) nisu bili posve jasni ljudima slabijeg vida i starije životne dobi (sitna slova kojima je pisana uputa, za njih komplicirano izvođenje testova).
- manjak financijskih sredstava. Jedan dio slabijeg odaziva povezan je i s nezadovoljavajuće niskim proračunom kojim se započeo provoditi Program. Stoga su izostale opsežnije mjere oglašavanja Programa i provedba različitih metoda stimuliranja ljudi da se odazovu na primljene pozive.
- kako liječnici obiteljske medicine nisu izravno uključeni u provedbu programa, izostali su i njihovi napori u poticanju ljudi na što viši odaziv.
- Program ne prati informatički sustav, jer nije ni sada (gotovo dvije godine nakon početka!) pušten u rad.

Predlažu se moguća rješenja

- Poznatim i priznatim metodama povećati odaziv ljudi na sudjelovanje u Programu, kao što je bolje oglašavanje, uključivanje poznatih ljudi u propagiranje Programa, odabirom pokrovitelja Programa među istaknutim ljudima (političarima, glumcima / pjevačima ili sl., obiteljima veleposlanika itd.).
- Objašnjavanjem metoda kojima se Program služi smanjiti strah od pretraga (FOBT i kolonoskopija).
- Povećanjem financijskih sredstava omogućiti adekvatno provođenje Programa: npr.
  1. osigurati sredstva za nabavu dovoljne količine endoskopa (neki su centri zbog toga bili prisiljeni prekinuti rad na Programu).
  2. osigurati brzu edukaciju novih endoskopičara, jer u nekim županijama ne postoji adekvatan endoskopski servis za provedbu Programa, a do tada organizirati dolazak endoskopskih ekipa iz drugih centara, ili prijam bolesnika u one centre koji pretrage mogu izvesti.
  3. osigurati sredstva za potpunu kolonoskopsku i histološku obradbu, kako bi se već pri prvoj (*screening*) kolonoskopiji bioptirale i odstranile sve nađene lezije, a ne da se bolesnici upućuju na drugi pregled (kao što je to i predviđeno u Planu Programa).
- Razmisliti o rekreiranju Programa i većem uključenju liječnika obiteljske medicine.
- Završiti informatičku potporu Programa i tako omogućiti i olakšati adekvatan protok informacija.

Potrebno je što prije započeti provedbu **Programa ranog otkrivanja raka vrata maternice** u Hrvatskoj, a on bi obuhvatio sve žene u dobi od 25 do 64 godine. U prvoj fazi programa provodilo bi se testiranje Papa-testom svake treće godine, dok bi se u drugoj fazi programa uvelo i testiranje HPV-testom za žene starije od 30 godina. Cjeloviti sustav prevencije raka vrata maternice, osim organiziranoga programa probira, obuhvaća i primarnu prevenciju, odnosno edukaciju svih dobnih skupina radi promjene rizičnih načina života te cijepljenja ženske populacije protiv HPV-a prije početka spolne aktivnosti, a najkasnije do 26. godine.

U pogledu ranog otkrivanja karcinoma vrata maternice postoji značajan problem edukacije citotehnologa, koji ometa ozbiljnu provedbu projekta. Trenutačno nedostaje oko 50 citotehnologa, a zbog nesustavne i povremene edukacije, pri-

rodnog odljeva i obujma posla koji nas očekuje s obzirom na nacionalne programe ranog otkrivanja raka vrata maternice i dojke, projekcija je da će potreba u sljedećih 5 godina biti veća od 150. Prema svjetskim standardima nakon završenog školovanja citotehnolog mora pogledati još 7 000 Papa-testova prije nego počne samostalno raditi i odvajati negativne nalaze. Samo suspektni i pozitivni nalazi idu na daljnju analizu citologu (iz toga je vidljiva velika uloga citotehnologa).

Predlaže se Ministarstvu znanosti, obrazovanja i športa RH i Ministarstvu zdravstva i socijalne skrbi RH da osnuju Povjerenstvo u kojemu bi, osim predstavnika obaju ministarstava, trebali biti i predstavnici potencijalnog učilišta te predstavnici Hrvatskoga društva za kliničku citologiju Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatske udruge citotehnologa. Povjerenstvo bi trebalo dogovoriti u kojem će se učilištu održavati studij (Zdravstveno veleučilište ili jedno od drugih sveučilišnih učilišta biomedicinske orijentacije), izabrati jedan od dvaju edukacijskih prijedloga Hrvatskoga društva za kliničku citologiju HLZ-a: 1. uvođenje **trogodišnjega novog smjera citodijagnostike** ili 2. uključivanje izbornih predmeta iz citologije na Studiju laboratorijske medicine pri Zdravstvenom veleučilištu. Dosadašnje verzije programa za školovanje citotehnologa (dvogodišnji program iz 1990. i trogodišnji vezan na Studij laboratorijske medicine iz 1999. godine 2+1) koje je pripremala ekspertna grupa kliničkih citologa s 40-godišnjim iskustvom u izobrazbi citotehnologa, potrebno je dodatno uskladiti u najkraćem roku, sukladno novijim spoznajama i zahtjevima struke i mogućnostima učilišta te uskladiti s Bolonjskim procesom, kako bi studij krenuo što prije nakon dobivanja dopusnice.

Od listopada 2006. u Hrvatskoj se provodi **Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke**, koji obuhvaća redovite mamografske preglede svake druge godine za žene u dobi od 50 do 69 godina. Pozivi za mamografski probir žena šalju se na kućne adrese iz županijskih zavoda za javno zdravstvo. Uz pozivno pismo, žene dobivaju kupovnicu za mamografski probir, odgovarajući anketni upitnik koji trebaju ispuniti te edukativnu brošuru o tome što žena treba znati o ranom otkrivanju raka dojke. Uz navedeno, u dopisu se nalazi prazna frankirana kuverta s otisnutim imenom i adresom žene, koja služi za slanje rendgenskih slika i mamografskog nalaza (obvezno sve, osim brošure, treba ponijeti na mamografiju). Dosad je pozvano oko 600 000 žena te otkriveno 1 300 karcinoma. Odaziv na razini Hrvatske zadovoljava jer je na preglede došlo 56% pozvanih.

Program mamografskog probira (skrininga) krenuo je relativno dobro, ali se treba provoditi redovito, uz usku suradnju radiologa, djelatnika zavoda za javno zdravstvo, Hrvatskoga zavoda za zdravstveno osiguranje i Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH. Posebno je važno pravodobno tiskati pozivnice za sve žene odgovarajuće dobne skupine i provoditi program kontrole kvalitete.

Zaključci su oblikovani iz zapisa s triju tematskih izlaganja koja su održana na sastanku Stručnog savjeta HLZ-a, konstruktivne rasprave te *e-mail* kontakata s predavačima i sudionicima rasprave.

Treći sastanak Stručnog savjeta održan je 5. listopada 2009. godine, s temom odnosa medija i liječnika. Predavači su bili prof. dr. R. Štern-Padovan, prof. dr. V. Jukić (predsjednica i član Povjerenstva za odnose s medijima), Zdenko Duka, predsjednik HND-a, Mario Harapin i Renata Ivanović, predavačica na FPZ-u.

Iako je tema bila vrlo interesantna, sastanku je nazočilo 12 uglednih novinara i samo 19 liječnika, uključujući članove IO-a HLZ-a. Nažalost mnogi predsjednici stručnih društava tvrde da nisu dobili pozive za ovaj sastanak, iako je na prvom sastanku odnos medija i liječnika naveden kao vrlo važna tema. U dokumentaciji HLZ-a vidljivo je da je poziv stručnim društvima u dva navrata upućen elektronskom poštom. Rasprava je bila dugotrajna i prilično burna, mišljenja prisutnih liječnika o odnosu medija prema liječnicima bila su vrlo divergentna. Neki kolege smatraju da su odnosi izvrsni i da je 90% članaka o liječnicima vrlo korektno, a neki imaju suprotno mišljenje. Izneseni su brojni problemi, potkrijepljeni mnogim primjerima. G. Harapin je iznio niz vrlo interesantnih i u osnovi korektnih prigovora na račun liječnika i decidirano izjavio da negativne podatke o zdravstvenom sustavu i pojedinim liječnicima novinarima dojavljuju liječnici i da mnogi liječnici vrlo nekorektno rabe medije za osobne obračune. Kolege patolozi su naglasili neetično ponašanje u odnosu na mrtvace, obdukcijske nalaze, iznošenje imena u medijima i slično. Javila se potreba da i predstavnici HLZ-a sudjeluju na sastancima s novinarima u Istri koje organizira Medicinski fakultet, a na kojem do sada nisu sudjelovali. Predsjednik prof. dr. Željko Metelko predložio je zaključke u kojima je istaknuo da se vjerojatno senzacionalizam ne može izbjeći u prvoj obavijesti, ali da se očekuje od predstavnika medija da odmah zatraže potpunu obavijest od Hrvatskoga liječničkog zbora ili odgovarajućeg stručnog društva. Očekuje se i od članova Hrvatskoga liječničkog zbora da ako utvrde problem u radu, sami reagiraju i pomognu u rješavanju problema. Bilo kakva ponovna rasprava o ovoj temi, kao i o svim drugim temama u okviru Stručnog savjeta zahtijeva obavijest koja će biti pročitana od predsjednikâ stručnih društava i nazočnost većeg broja liječnika. U suprotnome su takvi skupovi besmisleni.

Četvrti sastanak Stručnog savjeta HLZ-a bit će održan u srijedu, 17. ožujka 2010.godine, s temom »Medikolegalna pitanja«. Predavači su: prof. dr. R. Iveković, prof. dr. M. Vukić, prof. dr. S. Orešković i dipl. iur. I. Crnić

U Zagrebu, 10. veljače 2010.

prof. dr. sc. Boris Brkljačić
predsjednik Stručnog savjeta HLZ-a

Izvješće rizničarke

Stanje prihoda i rashoda HLZ-centrala
za period od 1. 1. do 31. 12. 2009. godine

Prihodi HLZ-centrala (održavanje djelatnosti)

1.	Prihodi od članarina stručnih društava	156.000,00
2.	Prihodi od članarina Podružnica	648.937,90
3.	Prihodi od najma dvorane (stručna društva)	146.304,50
4.	Prihodi od najma dvorane (vanjski)	77.523,88
5.	Prihodi od donacija	50.700,00
6.	Prihodi od kamata	229.092,50
7.	Prihodi od 1% i 2% naknada od stručnih društava (1% od kotizacija, oglasa, izložbenog prostora, 2% od donacija i sponzorstava)	712.868,25
Ukupno		**2.021.427,03**

Rashodi HLZ-centrala (održavanje djelatnosti)

1.	Troškovi uredskog potrošnog materijala	26.716,38
2.	Troškovi ostalog potrošnog materijala (WC papir, papirnati ručnici, žarulje, baterije i sl.)	31.665,16

3. Troškovi režija (plin, struja, voda, čistoća, vodoprivreda)	143.137,00
4. Troškovi poštarine	12.905,85
5. Troškovi telefona	33.559,72
6. Troškovi prijevoza	4.085,57
7. Troškovi čišćenja	79.325,64
8. Troškovi na rad po ugovoru (Vujanović, Ulamec, Studen. sekcija)	351.379,01
9. Intelektualne usluge	8.289,00
10. Usluge raznih servisa	123.576,32
11. Troškovi održavanja (program članstva po Podružnicama)	24.802,00
12. Bruto plaća i ostali izdaci djelatnica	616.861,46
13. Nematerjalni troškovi (sl. put, reprezentacija, osiguranje, članarine…)	202.986,37
14. Troškovi osnovnog sredstva	34.785,40
Ukupno	**1,694.074,88**

Prihodi Liječničkog vjesnika

1. Prihodi od proračuna (Min. znan. i tehnol.)	65.589,00
2. Prihodi od pretplata (ustanove)	16.883,19
3. Prihodi od članarina (40%)	432.625,27
4. Prihodi od oglasa	125.924,00
5. Prihodi od donacija	34.987,50
Ukupno	**676.008,96**

Rashodi Liječničkog vjesnika

1. Troškovi uredskog potrošnog materijala	10.289,63
2. Troškovi potrošnog materijala (špaga)	2.629,00
3. Troškovi poštarine	130.413,91
4. Troškovi tiskanja i izrade foto sloga	342.259,50
5. Troškovi honorara (pakiranje, korektor, lektor)	153.961,29
Ukupno	**639.553,33**

Preneseni višak prihoda	441.478,58
Ukupni prihodi	2,697.435,99
Od toga prihodi LV	676.008,96
Ukupni rashodi	2,333.628,21
Od toga rashodi LV	639.553,33
Višak prihoda 31. 12. 2009.	363.807,78
od toga višak prihoda LV	36.455,63

UKUPNI VIŠAK PRIHODA 805.286,36

Centrala Hrvatskog liječničkog zbora nastalu dobit koristit će za pokriće nastalih rashoda do kraja svibnja 2010. g. jer glavnina prihoda pristizat će nakon svibnja 2010. g.

U Zagrebu, 17. 2. 2010.

prim. Viktorija Bradić, dr. med.
rizničarka HLZ-a

Zapisnik sa sjednice Nadzornog odbora Hrvatskoga liječničkog zbora 5. ožujka 2010.

Nazočni: predsjednik dr. Želimir Maštrović, dr. Ante Tukić, dr. Ivan pl. Jurinić i dr. Želimir Muretić.

Ispričani: dr. Marijana Matolnik Feljan i dr. Slavko Orešković.

Dnevni red:

1. Financijsko izvješće za 2009. za Godišnju skupštinu HLZ-a
2. Realizacija financijskog plana za 2009.
3. Prijedlog financijskog plana za 2010.
4. Razno

Predsjednik je nakon prihvaćanja dnevnog reda i nakon kratkog uvoda o financijskom izvješću za 2009. g. dao riječ gđi Verici Blaževac, rukovoditeljici računovodstva HLZ-a koja je obrazložila financijsko izvješće za 2009. g. Nakon toga je uslijedila rasprava i konstatirano je da je dostavljena financijska dokumentacija vođena uredno, ažurno i u okviru zakonskih propisa te da je Hrvatski liječnički zbor poslovao s viškom prihoda od 2.543.353,00 kuna.

Sjednica je nastavljena obrazloženjem realizacije financijskog plana za 2009. godinu i obrazloženjem prijedloga financijskog plana za 2010. godinu.

Nakon rasprave prve tri točke dnevnog reda su jednoglasno prihvaćene.

Nadzorni odbor je, s obzirom na to da pojedine podružnice HLZ-a i dalje ne ispunjavaju svoje obveze, donio sljedeće odluke:

1. Podružnice Dubrovnik i Pakrac, koje nisu ispunile zakonsku obvezu o dostavljanju cjelokupne financijske dokumentacije za razdoblje od 1. 1. do 31. 12. 2009. g. moraju je dostaviti do 31. ožujka 2010. g. Nadzorni odbor donosi odluku: ako navedene podružnice ne ispune obvezu u gornjem roku, predsjednik HLZ-a ukinut će podračun Podružnice. Nakon toga Podružnica i dalje raspolaže svojim financijskim sredstvima, samo sada preko centralnog računa HLZ-a, a ne više preko podračuna Podružnice.
2. Podružnice Osijek i Kutina nisu podmirile svoju financijsku obvezu plaćanja godišnje članarine prema centrali HLZ-a. Nadzorni odbor traži očitovanje gore navedenih podružnica.
3. Praćenjem financijskih pokazatelja u proteklih pet godina zamjećuje se i daljnje smanjenje potpore izvan HLZ-a i smanjenog interesa farmaceutske industrije za financiranje edukacije preko podružnica HLZ-a.
4. Nadzorni odbor konstatira da mu u razdoblju od prošlogodišnje Skupštine nije pristigao nikakav prigovor ili žalba članova HLZ-a.

U Zagrebu, 5. 3. 2010.

prim. mr. sc. Želimir Maštrović, dr. med.
predsjednik Nadzornog odbora HLZ-a

Sud časti HLZ-a IZVJEŠĆE 5. ožujka 2010.

Pod predsjedavanjem predsjednika HLZ-a prof. Željka Metelka, od novoizabranih članova u novome mandatu od 2009. do 2013. godine, konstituiran je Sud časti u sljedećem sastavu: *prim. dr. Josip Gjurović*, predsjednik, *prim. dr. Tomislav Dasović*, tajnik, i članovi: *prof. dr Bogdan Krstulović*, *dr. Nada John, dr. Mira Mlinac-Lucijančić, prim. dr. Marijana Persoli-Gudelj*.

Kako prof. dr. sc. Vjekoslav Jerolimov po Pravilniku ne može biti član Suda, jer je naknadno izabran za člana Upravnog odbora HLZ-a, u redovite članove Suda uvršten je *doc. dr. sc. Vedran Ćorić*, a na njegovo mjesto zamjenika će, uz *prof. dr. sc. Dragu Prgometa*, biti uključen kandidat sa sljedećim najvećim brojem glasova. Budući da dva kandidata imaju jednak broj dobivenih glasova (dr. Antonio Alujević i dr. Tihomir Majić), izbor drugog zamjenika napraviti će se u dogovoru s njima.

Dogovoren je način rada, uključujući korištenje elektronske pošte. Razmatrana su tri prispjela predmeta, od kojih su dva u postupku, a jedan storniran, jer nije predmet povrede

Kodeksa medicinske etike i deontologije. Suradnja članova Časnog suda vrlo je kooperativna i konstruktivna.

S poštovanjem

prim. Tomislav Dasović, dr. med.
tajnik
prim. Josip Gjurović, dr. med.
predsjednik

Izvješće Povjerenstva za organizacijska i pravna pitanja Hrvatskoga liječničkog zbora

Ovim je izvješćem obuhvaćeno razdoblje od 28. veljače 2009. do danas, to jest 6. ožujka 2010.

Unutarnji ustroj Hrvatskoga liječničkog zbora trenutačno čine: 26 podružnica, 119 stručnih društava, 41 sekcija i dva kluba.

Od 119 stručnih društava HLZ-a:
- 117 ima svoj Pravilnik o radu
- 117 je dostavilo svoje izvješće o radu u 2008.
- 117 ima otvoren račun pri HLZ-u.

Na 4. sjednici Glavnog odbora HLZ-a održanoj 12. veljače 2010. jednoglasno je odobren prijedlog za osnivanje novog društva pod nazivom **Hrvatsko društvo za mentalno zdravlje osoba s intelektualnim teškoćama** koje je dostavilo dokumentaciju te ispunjava sve uvjete za osnivanje prema Statutu HLZ-a.

Na istoj sjednici odobren je zahtjev Hrvatskoga društva za hospicij i palijativnu skrb HLZ-a za promjenu naziva u **Hrvatsko društvo za palijativnu medicinu HLZ-a.**

U proteklom razdoblju osnovane su sljedeće sekcije:
- **Sekcija za prevenciju i kontrolu infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi** (skraćeni naziv: Sekcija za bolničke infekcije) Hrvatskoga društva za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju HLZ-a osnovana je 12. ožujka 2009.
- **Sekcija za intenzivnu neurologiju** Hrvatskoga neurološkog društva HLZ-a osnovana je 16. svibnja 2009.
- **Hematopatološka sekcija** Hrvatskoga društva za patologiju i sudsku medicinu HLZ-a osnovana je 9. lipnja 2009.

Izvršen je upis **Sekcije za metaboličke bolesti djece** Hrvatskoga pedijatrijskog društva. (Prema Izvješću o radu Sekcije dostavljenom na znanje Glavnom odboru HLZ-a na 3. sjednici održanoj 13. studenoga 2009, Sekcija je osnovana 11. studenoga 2005.)

Hrvatsko društvo za hospicij i palijativnu skrb HLZ-a, sada **Hrvatsko društvo za palijativnu medicinu HLZ-a,** osnovalo je 20. srpnja 2009. **dva ogranka** (**Osijek i Zadar**).

Na 3. sjednici Glavnog odbora HLZ-a održanoj 13. studenoga 2009. jednoglasno je prihvaćen prijedlog da se briše dosadašnje **Hrvatsko ortodontsko društvo** koje je registrirano izvan HLZ-a kao samostalna udruga i ubilježi novo **Hrvatsko društvo ortodonata** koje je dostavilo dokumentaciju i ispunjava sve uvjete za osnivanje prema Statutu HLZ-a te se prijedlog upućuje na prihvaćanje Godišnjoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora.

Na 4. sjednici Glavnog odbora održanoj 12. veljače 2010. jednoglasno je prihvaćen prijedlog da se briše **Hrvatsko endodontsko društvo** koje nije aktivno unutar Zbora, nije dostavilo Pravilnik o radu stručnog društva na prihvaćanje Glavnom odboru HLZ-a i nema otvoren račun pri HLZ-u. Prijedlog se upućuje na prihvaćanje Godišnjoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora.

Do 25. veljače 2010. svoje izvješće o radu dostavilo je 76 stručnih društava.

prim. Viktorija Bradić, dr. med.

Izvješće o suradnji i radu u UEMS-u u 2009. godini

Tijekom 2009. godine održane su dvije redovite sjednice Vijeća (Council) UEMS-a: u Bruxellesuu 23. do 25. travnja i u Istambulu 15. do 17. listopada. Nacionalni delegati Hrvatskoga liječničkog zbora prof. Ante Dražančić i dr. Katarina Sekelj-Kauzlarić tijekom godine aktivno su sudjelovali u izradi akta i prikupljanju podataka za potrebe Tajništva i predsjednika UEMS-a, a dr. Sekelj-Kauzlarić sudjelovala je u radu sjednice Vijeća u travnju. Tom prilikom, na prijedlog članova Vijeća UEMS-a, dr. Sekelj-Kauzlarić pridružila se radnoj grupi zaduženoj za harmonizaciju specijalizacija u zemljama članicama Europske Unije. Ova radna grupa pokušava osmisliti zajedničke programe specijalizacija, definirati uvjete opreme i kadrova potrebnih za izvođenje odgovarajućeg programa specijalizacija i utvrditi proceduru za priznavanje jedinstvenih specijalizacija na razini zemalja članica EU-a. Vijeće UEMS-a odlučilo se za praćenje nekoliko specijalizacija putem posebno osmišljenog on-line programa za koji će biti raspisan javni natječaj.

Tijekom jeseni 2009. godine, na inicijativu nacionalnih delegata u Vijeću UEMS-a, predsjednik HLZ-a zatražio je od svih stručnih društava izvješće o radu predstavnika društva u odgovarajućoj sekciji i odboru pri UEMS-u. Tom prilikom utvrđeno je sudjelovanje delegata brojnih stručnih društava HLZ-a u radu specijalističkih sekcija i odbora pri UEMS-u. U 26 od 38 sekcija naša stručna društva imaju svoje delegate (većinom po dva delegata), koji sudjeluju na sjednicama, a u nekim stručnim društvima provode se i europski ispiti za mlade specijalizante. Istodobno, pokrenut je i postupak priznavanja europske specijalizacije za starije specijaliste i utvrđeni su centri izvrsnosti u Hrvatskoj u kojima je moguće provoditi dio specijalizacije iz određene specijalnosti. Neka stručna društva koriste se i mogućnostima trajne izobrazbe za mlade specijaliste, a koja se u obliku višetjednih tečajeva održava u nekoliko zemalja Europske Unije.

Značajnu aktivnost predstavnika stručnih društava možemo pratiti i s obzirom njihov rad u skupinama koje je Središnje povjerenstvo za koordinaciju izrade planova i programa specijalizacija pri MZSS-u imenovalo još prije dvije godine sa zadaćom uskladbe planova i programa specijalizacija. Ova aktivnost dovela je do povećanja broja stručnih društava pri HLZ-u koja su imenovala svoje delegate u sekcije UEMS-a.

Na redovitim sastancima Vijeća UEMS-a raspravljene su brojne teme te članstvo naše Godišnje skuštine izvješćujemo o onima najvažnijima.

Trajna liječnička izobrazba i usavršavanje. Trajna izobrazba i usavršavanje (CME/CPD) inicirani su 1993. godine, a 1994. UEMS donosi prvi Pravilnik o trajnoj izobrazbi (*Charter on CME*) koji se gotovo svake godine dorađuje. Broj zemalja u kojima je trajna izobrazba obvezatna i povezana s pravom na relicenciranje u porastu je. Godine 1999. osnovan je EACCME (*European Accreditation Council for Continuing Medical Education*) koji je središnje europsko tijelo za bodovanje stručnih skupova na razini EU-a. Procedura priznavanja kategorije stručnog skupa i odgovarajućih CME-bodova je sljedeća: organizator podnosi prijedlog Nacionalnom akreditacijskom tijelu (u Hrvatskoj je to Hrvatska liječnička komora), ono boduje skup u zemlji organizacije skupa, a zatim se zahtjev 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 Spe-

cijalističkoj sekciji UEMS-a, koja daje mišljenje i prijedlog prosljeđuje EACCME-u. Važno je istaknuti da se tijekom dvije godine on-line prijava ovih skupova pokazala funkcionalnom, a sama web-stranica je usavršena na temelju mišljenja nacionalnih recenzenata stručnih skupova. EACCME jednom na godinu, između 20. i 25. studenoga, održava sjednicu u Bruxellesu, a pozivaju se predstavnici Nacionalnog akreditacijskog tijela koji predstavljaju aktivnosti trajne izobrazbe u svojoj zemlji. Ovogodišnjem sastanku prisustvovale su prof. dr. sc.Tatjana Jeren kao predsjednica Povjerenstva za trajnu medicinsku izobrazbu HLK i dr. Katarina Sekelj-Kauzlarić kao nacionalni recenzent stručnih skupova imenovan od strane UEMS-a. Tom prilikom predstavnice Hrvatske izvijestile su EACCME o ukupnom broju održanih stručnih skupova koji su bodovani između dvije sjednice ovog tijela. Predstavljena su: 294 stručna skupa bez kotizacije, 122 stručna skupa u organizaciji stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora, 116 stručnih skupova u organizaciji medicinskih fakulteta, 368 stručnih skupova u organizaciji zdravstvenih ustanova, farmaceutskih tvrtki te ostalih organizatora iz sustava zdravstva, 3 testa u časopisu MEDIX i 4 on-line tečaja objavljena na internetskom portalu PLIVE, a 12 stručnih skupova održanih u Hrvatskoj (čiji su organizatori bili i izvan granica RH) bodovano je temeljem odluke EACCME sukladno Pravilniku o bodovanju stručnih skupova.

Aktualne direktive EU-a. *Direktiva o uslugama u zdravstvu* kojom bi se regulirala sva sporna pitanja koja nastaju ponajprije prilikom prekograničnog kretanja pacijenata, ali i zdravstvenih radnika i suradnika u zdravstvu, nalazi se u izradi. Direktiva bi se posebno morala odrediti prema pravima pacijenata i sigurnosti zdravstvenih usluga koje će im biti pružane u svim zemljama članicama EU-a. 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-a. Brojna su nastojanja poslodavaca u zemljama članicama EU-a da se ova Direktiva mijenja, ali se tomu svaki put uspješno suprotstavio sindikat zdravstvenih radnika. Liječnički sindikati u mnogim zemljama članicama EU-a imaju velik utjecaj na donošenje propisa iz domene radnih odnosa što značajno onemogućava poslodavce u kršenju odredbi Direktive o radnom vremenu. Vijeće UEMS-a ponovilo je svoje zahtjeve za izmjene i dopune važeće *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 2009. godine i na temeljima Deklaracije o e-medicini prihvaćene u Bratislavi 2007. zatražila intervenciju Europske komisije na ovom području. Radi 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 periodu, predsjednik UEMS-a dr. Zlatko Fras predložio je detaljno razrađen Plan aktivnosti za 2010. godinu. Vijeće je sve planirane aktivnosti poduprlo, smatrajući ih ambicioznim, inovativnim, ali i financijski prihvatljivima iako će neke od njih zahtijevati izmjene i dopune akta 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 svojih 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. 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.

Predsjednik UEMS-a dr. Zlatko Fras aktivno je sudjelovao u radu brojnih stručnih i staleških skupova diljem Europe, a tajnik organizacije dr. Bernard Maillet na poziv specijalističkih sekcija sudjeluje u njihovom radu.

Sljedeći sastanak Vijeća UEMS-a bit će u Bruxellesu 17.–19. travnja 2010., a definirane su i destinacije za redovite sastanke u listopadu do 2012. godine.

Katarina Sekelj-Kauzlarić, dr. med.
nacionalni delegat u Vijeću UEMS-a,
nacionalni delegat u Sekciji i Odboru
za FRM pri UEMS-u

Izvješće o radu Povjerenstva za odnose s medijima Hrvatskoga liječničkog zbora 21. veljače 2010.

Prema Statutu HLZ-a na sastanku Izvršnog odbora HLZ-a 26. 5. 2009. imenovana je prof. dr. sc. Ranka Štern-Padovan za predsjednicu Povjerenstva za suradnju s medijima.

Povjerenstvo je u konzultaciji sa Stručnim savjetom HLZ-a organiziralo 5. listopada 2009. u Velikoj dvorani HLZ-a tematski sastanak »Odnos medija i liječnika«.

Na sastanak su pozvani predsjednici stručnih društava i novinari brojnih različitih medija koji su se odazvali u velikom broju.

Ovaj je sastanak organiziran radi **poticanja predstavnika medija na pravodobno i istinito obavještavanje.** Najveći broj problema rezultat je neodgovarajuće komunikacije zdravstvenih ustanova, liječnika i novinara. Redovitim i izvanrednim sastancima s predstavnicima medija potrebno je prenijeti potpunu i istinitu obavijest o pojedincima i aktivnostima liječnika i HLZ-a.

Cilj sastanka bio je raspraviti postojeće stanje u odnosu medija i liječnika te pokušati pronaći način za bolju suradnju i rješavanje spornih situacija. Rasprava je usmjerena na prepoznavanje problema: kako poboljšati komunikacije novinara i liječnika; kako osigurati davanje točnih podataka iz ustanova u kojima radimo; kako osigurati davanje točnih podataka u stručnome medicinskom dijelu.

Predavači su bili:

- prof. dr. sc. Ranka Štern-Padovan, dr. med., predsjednica Povjerenstva za odnose s medijima;
- prof. dr. sc. Vlado Jukić, dr. med., član Povjerenstva za odnose s medijima HLZ-a;
- Zdenko Duka, predsjednik Hrvatskoga novinarskog društva – Sadašnje stanje medija u Hrvatskoj;

- Mario Harapin – Sadašnje stanje zdravstva u medijima Hrvatske;
- Renata Ivanović, predavačica na Fakultetu političkih znanosti Sveučilišta u Zagrebu – Razlika između istraživačkog i istražnog novinarstva.

Sloboda medija i pravo novinara i javnosti na pristup informacijama su neupitni, a njihova moralna obveza u skladu s Ustavom je etično i objektivno informiranje. Odgovornost liječnika za etično ponašanje prema pacijentima i drugim liječnicima propisana je Hipokratovom zakletvom, Zakonom o liječništvu, Zakonom o zaštiti prava pacijenata, Kodeksom medicinske etike i deontologije HLZ-a i HLK i Ustavom RH. Za svoj osjetljivi i odgovorni posao i liječnici i novinari moraju biti odgovorni. Prilikom izvještavanja novinari bi trebali prenijeti stavove obiju strana, no u člancima o zdravstvu čitaju se »optužnice«, većinom bez iznesene »obrane«. U izlaganjima je istaknuto kako se u zadnje vrijeme doktori boje pacijenata, a pacijenti doktora te da nije dobro da se takva atmosfera produbljuje na obostranu štetu, odnosno pothranjuje se strah i nepovjerenje između pacijenata i liječnika. Stoga se sugerira da novinari budu »suzdržani« u prenošenju informacija dok se ne istraži pozadina događaja. Nemoguće je da postoje toliko dijametralno suprotni stavovi u medijima te da se isti događaj u jednome mediju komentira na apsolutno pozitivan, a u drugome na apsolutno negativan način. To je problem kojim bi se novinari i urednici trebali baviti i pronaći tomu uzroke, istaknuli su prof. Štern i prof. Jukić. Predsjednik Hrvatskog novinarskog društva Zdenko Duka istaknuo je kako je opći trend u novinarstvu da se sve više okreće zabavnomu novinarstvu na štetu analitičkog novinarstva koje ima važnu ulogu za demokraciju i nadzor funkcioniranja vlasti i ključnih institucija u društvu. Iznosi i pretpostavku da liječnike ponajviše zanima etika medija, novinarska etika, odnosno novinarski profesionalizam. Strukovna udruga novinara podupire ideju uspostave Vijeća za medije u kojem bi osim predstavnika novinara bili i predstavnici nakladnika te medijskih konzumenata – javnosti. Tako bi nakladnici preuzeli i odgovornost za kršenje profesionalne etike u svojim medijima, a to bi onda bio važan korak za liječenje neprofesionalizma. Zastupa mišljenje da su struka, obrazovne ustanove i nakladnici ti koji bi zajedno mogli i trebali održavati zadovoljavajuću razinu novinarskog profesionalizma.

Predsjednik Zbora zdravstvenih novinara HND-a Mario Harapin upozorio je na neke predrasude koje značajno utječu na odnose između novinara i liječnika. Među novinarima prevladavaju predrasude da liječnici uvijek štite jedni druge, govore nerazumljivim jezikom, teško su dostupni te da ne poznaju »pravila igre«. S druge strane, među liječnicima prevladava mišljenje da novinari žele samo senzacije, izjave izvlače iz konteksta, da su »lešinari« i nužno zlo te da im je jedino bitna tiraža. Na pitanje kako surađivati s novinarima odgovor bi mogao biti: razumijevanje je preduvjet suradnje, a stalna suradnja pretpostavka je dobre suradnje. »Novinari vam nisu neprijatelji, ali ni prijatelji. Oni vam nisu ništa dužni, pa od njih ne trebate očekivati ništa više od fer odnosa i uljudnosti. Ni pod kojim uvjetima ne dopustite da profesionalna nesuglasja postanu osobne svađe.«

Predavačica na Fakultetu političkih znanosti Renata Ivanović smatra da je prvi preduvjet za rješavanje problema odnosa liječnika i novinara i komunikacije koju treba unaprijediti da bi javnost dobila kvalitetne informacije – biti kritičan. O liječnicima i novinarima kruže teze koje su godinama plasirane i tretiraju se kao činjenice: »Da dođeš do specijalističkog pregleda, treba ti veza«; »Mediji nikad ne objavljuju dobre vijesti iz zdravstva«; »Bez mita nećeš dobiti valjanu bolničku skrb«; »Novinare zanima samo senzacija«; »Afere u zdravstvu proizvod su urote sukobljenih interesnih skupina i politike i organiziranoga medijskog linča«; »Mediji su u stanju preko noći aferom uništiti i ono dobro bez ikakvih posljedica«. Glas javnosti smatra da mediji (93 posto ispitanika) površno i senzacionalistički obrađuju teme, te skoro 50 posto ispitanika smatra da je prisutnost pozitivnih sadržaja u medijima nedovoljna. Trend pada povjerenja u medije od 1970. do 2010. je drastičan. To je cijena komercijalizacije. Mediji su nekad imali mnogo veći stupanj povjerenja. Slika hrvatskih novinara za novinarsku je struku porazna (40 posto nema visoko obrazovanje, urednici bez visokog obrazovanja, saborski izvjestitelji i izvjestitelji iz Vlade sve mlađi…). U redakcijama je došlo do promjena, svi rade sve, smanjen je broj novinara, dugogodišnji honorarni odnos, postoje dvostruki kriteriji (prema starijim ili mlađim novinarima), česta su otpuštanja novinara, urednici su sve mlađi.

Predavačica ističe važnost istraživačkog novinarstva. Vrlo često priče se pakiraju kao istraživačke, a zapravo nisu takve. U istraživačkome novinarstvu potrebno je usmjereno podvrgavati različite tipove vlasti stalnomu kritičkom ispitivanju. Novinar mora znati motiv. Kada ide u utvrđivanje činjenice, on to radi nepristrano. Traga za činjenicama i skuplja cijelu bazu podataka. Kao u svakom drugom istraživanju postavlja se teza koju treba radom dokazati. Odabire se istraživačka tehnika. Zdravstvo je jedno od područja interesa istraživačkih novinara. Istraživačko novinarstvo je dugotrajno i mukotrpno i rade ga timovi. Kod nas je ono vrlo malo prisutno. Teme u zdravstvu nisu rađene tehnikama istraživačkog novinarstva. Puno češće se pojavljuje istražno novinarstvo kojemu je cilj iniciranje ili kreiranje afera protiv pojedinaca ili skupina zbog obračuna među pojedincima, interesnim grupama ili preuzimanja pozicija. Nadalje navodi da treba ložiti napore da se u osnovne i srednje škole uvede medijska kultura kao važan predmet. Ističe kao i dr. Harapin važnost prolaženja intenzivnih medijskih treninga, treba znati na koji način prezentirati informaciju, kao i da je važno imati osobu za komunikaciju, odnosno »glasnogovornika« barem u većim zdravstvenim ustanovama što je u svojem izlaganju predložila i prof. dr. Štern-Padovan.

Nakon rasprave u kojoj su sudjelovali gotovo svi prisutni novinari dogovoreno je da će »profesionalni« novinari za područje stručnih pitanja u zdravstvu tražiti od HLZ-a i povjerenstva komunikaciju sa strukom o kojoj se radi, a iz ustanova od njihovih imenovanih zaduženih osoba.

U tijeku posljednjih mjeseci novinari koji se bave stručnim pitanjima obraćali su se predsjednici povjerenstva kako bi ih usmjerila prema Stručnom društvu za pojedine teme, a i u velikim bolnicama kada su tražili odgovore bili su usmjeravani prema osobama imenovanim od ravnatelja. Nažalost vlasnici medija i dalje radi veće naklade ili gledanosti podupiru senzacionalističke vijesti.

prof. dr. sc. Ranka Štern-Padovan, dr. med.
prof. dr. sc. Vlado Jukić, dr. med.

Izvješće o radu Povjerenstva za medicinsku etiku i deontologiju Hrvatskoga liječničkog zbora u 2009. godini

Povjerenstvo za medicinsku etiku i deontologiju HLZ-a organiziralo je IX. proljetni bioetički simpozij HLZ-a s temom »Dostupnost medicinskih postupaka u Hrvatskoj – bioetički aspekti«. Simpozij je održan u petak, 5. lipnja 2009.,

od 14 do 20 sati u Liječničkom domu u Zagrebu, Šubićeva 9. Unatoč aktualnosti teme, skupu je nazočilo jedva tridesetak osoba, uključujući i predavače.

Na Simpoziju je prikazan niz zanimljivih i vrijednih priopćenja, koja su osvijetlila aktualnost zadane teme. Ana Volarić-Mršić prikazala je rad »Distribucijska pravednost i problem jednake raspodjele resursa u zdravstvu«, Morana Brkljačić »Dostupnost medicinskih postupaka – raskrižje prava pacijenta, ekonomije i medicinske etike«, Božidar Vrhovac »Dostupnost zdravstvene zaštite – etički aspekti«, Željka Znidarčić »Dostupnost medicinskih postupaka u Hrvatskoj – etički aspekti«, Ana Planinc-Peraica i Inga Prkačin »Dostupnost dijagnostičkih pretraga i liječenja hematoloških bolesnika u Hrvatskoj«, Vesna Lecher-Švarc i Ljubomir Radovančević »Dostupnost medicinskih postupaka u okviru prava pacijenata«, Ivan Žokalj »Uloga Hrvatske liječničke komore u ostvarivanju prava na dostupnost zdravstvene zaštite – doprinos Povjerenstva za medicinsku etiku i deontologiju«, Zvonimir Kaić »Stomatološka skrb u Hrvatskoj temeljena na odredbama novoga paketa zdravstvenih zakona« i Goran Ivanišević »Kodeks medicinske etike i deontologije i dostupnost medicinskih postupaka u Hrvatskoj«. Nakon predavanja razvila se živa rasprava.

Sva predavanja, kao i »Kodeks medicinske etike i deontologije«, objavljeni su unaprijed u zborniku radova – knjizi »Dostupnost medicinskih postupaka u Hrvatskoj«, koji je uredio Goran Ivanišević. Zbornik, deveti po redu, izdao je Hrvatski liječnički zbor.

Sudionici Devetoga proljetnog bioetičkog simpozija Hrvatskoga liječničkog zbora »Dostupnost medicinskih postupaka u Hrvatskoj – bioetički aspekti«, održanog 5. lipnja 2009. u Zagrebu, donijeli su: *Izjavu o dostupnosti medicinskih postupaka u Hrvatskoj 2009.*

1. Hrvatski liječnici smatraju dostupnost raspoloživih medicinskih postupaka temeljem zdravstvene skrbi u Republici Hrvatskoj.
2. Nužna je puna dostupnost raspoloživih medicinskih postupaka svim stanovnicima Republike Hrvatske.
3. Svako namjerno uskraćivanje raspoloživih medicinskih postupaka etički je neprihvatljivo i u suprotnosti je s Kodeksom medicinske etike i deontologije.
4. Svako selektivno (zbog dobi, spola, zanimanja, materijalnoga, socijalnoga, tehničkoga i drugoga statusa) uskraćivanje raspoloživih medicinskih postupaka etički je neprihvatljivo i u suprotnosti je s Kodeksom.
5. Svako neistinito prikazivanje dostupnosti raspoloživih medicinskih postupaka u Republici Hrvatskoj šteti njezinim stanovnicima i ugledu.
6. Sadašnje stanje dostupnosti raspoloživih medicinskih postupaka u Republici Hrvatskoj nezadovoljavajuće je za starije, invalide, samce, osobe s dodatnim potrebama, siromašne, neinformatizirane i dr.
7. Dosadašnje mjere zdravstvene reforme Republike Hrvatske nisu dale cjelovito rješenje pune dostupnosti raspoloživih medicinskih postupaka.
8. Žurno su potrebna nova, učinkovita, pravedna i jednostavna rješenja za punu dostupnost raspoloživih medicinskih postupaka u Republici Hrvatskoj.

Na kraju Simpozija uslijedilo je predstavljanje bioetičke knjige dr. Lidije Gajski, spec. interne medicine, »Lijekovi ili priča o obmani«. Predstavljači prof. Ante Čović i prof. Valerij Vrček opširnije su prikazali knjigu i njezinu bioetičku vrijednost, dok je prim. Goran Ivanišević govorio o osobnim dojmovima o knjizi.

Dana 15. lipnja 2009. sastali su se članovi Povjerenstva za medicinsku etiku i deontologiju HLZ-a. Nakon rasprave, odlučili su da tema sljedećega, Desetoga proljetnog bioetičkog povjerenstva HLZ-a bude »Zdravlje i/ili profit«. Tijekom cijele 2009. godine Povjerenstvo nije primilo ni jedan podnesak.

prim. mr. sc. Goran Ivanišević, dr. med.

Izvješće o radu Liječničkog vjesnika u 2009. godini

Poštovani,

u razdoblju od prošle Glavne skupštine HLZ-a objavljeno je svih 12 brojeva 131. godišta Liječničkog vjesnika – posljednji broj distribuiran je u drugoj polovici prosinca 2009., a prvi broj novog godišta trebao bi se pojaviti u distribuciji početkom ožujka 2010. Naklada LV-a se povećala na 8.800 primjeraka. Tijekom 2009. godine objavljeno je 6 suplemenata.

Prošle su godine u uredništvo LV-a pristigla 74 rada. Za tisak je prihvaćeno 38 radova (koji su uglavnom i objavljeni), a 8 je radova definitivno odbijeno. U postupku recenzije i korekcije nalazi se još 26 radova. U obradi primljenih tekstova prošle je godine sudjelovalo više od 100 recenzenata kojima i ovom prilikom zahvaljujem. Kontinuitet izlaženja prati i internetska stranica Liječničkog vjesnika gdje se mogu naći kompletni brojevi od 2006. do 2009. godine.

Urednički odbor redovito je održavao sjednice najmanje jednom na mjesec. U prvoj polovici ožujka održat će se redovita sjednica Savjeta LV-a.

U 2010. godini Urednički odbor namjerava održati postignutu redovitost izdavanja bez obzira na sve nesigurnije izvore finaciranja (*nota bene* – tijekom proteklih 6 godina iznos koji je LV primio od MZOŠ RH smanjen je 6×). Za sada je predviđeno objavljivanje jednoga tematskog broja i triju suplemenata.

prof. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.
glavni urednik Liječničkog vjesnika

Izvješće o publicističkoj aktivnosti znanstveno-stručnog časopisa Acta Stomatologica Croatica za 2009. godinu

Acta Stomatologica Croatica, u daljnjem tekstu ASCRO, redovito je izlazio četiri puta tijekom 2009. godine, i to u mjesecu ožujku (broj 1), lipnju (broj 2), rujnu (broj 3) i prosincu (broj 4). Tako je 43. volumen zaokružen sa sva četiri sveščića 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 43. volumenu ukupno je objavljeno 30 radova: 9 domaćih autora te 21 rad čiji su autori bili izvan Hrvatske. Od ukupnog broja objavljenih radova 67% bilo je znanstvenih, 6% preglednih te 27% stručnih radova (tablica 1).

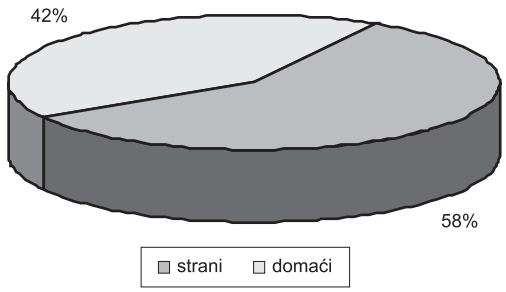
Svi radovi su putem elektroničkog programa zaprimani i dalje distribuirani na *peer review* recenzije. Tijekom 43. volumena, učestalost inozemnih recenzenata u odnosu na domaće recenzente iznosila je 58% : 42% (slika 1).

Prema mišljenju recenzenata i urednika odbijeno je više od 50% zaprimljenih radova.

Broj čitatelja ASCRO Online konstantno raste (studeni 2007. – 2.361, studeni 2008. – 7.447, studeni 2009. –10.893). Na Hrvatskom portalu znanstvenih časopisa – HRČAK, iz-

Tablica 1. *Broj i vrsta radova objavljenih u 43. volumenu 2009.*

2008.	Domaći	Inozemni	Znanstveni	Pregledni	Stručni
Broj 1	3	5	5	0	3
Broj 2	3	5	6	1	1
Broj 3	1	7	4	1	3
Broj 4	2	4	5	0	1
UKUPNO	9 (30%)	21 (70%)	20 (67%)	6 (%)	27 (%)



Slika 1. *Udio domaćih i stranih recenzenata u 43. volumenu*

među 198 časopisa, ASCRO je među najčitanijima i nalazi se na 4. mjestu.

Od 2006. godine do danas ASCRO je indeksiran u sljedećim indeksnim bazama: Chemical abstracts, Index Copernicus, DOAJ, EBSCO.

Troškove tiskanja, lektoriranja engleskog i hrvatskog jezika, distribucije te elektroničke pripreme, potpuno su pokrili Ministarstvo znanosti, obrazovanja i športa, pretplata, Stomatološki fakultet, Hrvatsko stomatološko društvo HLZ-a, Hrvatska stomatološka komora te Colgate.

Zahvaljujući suradnji s Quintessence Publishing Co., donacijom je dobiveno knjiga najnovijih izdanja u vrijednosti 1500], koje su zavedene u Središnjoj knjižnici Stomatološkog fakulteta, a njihovi prikazi objavljeni su u 2009. godini.

prof. dr. sc. Hrvoje Brkić, dr. stom.
glavni urednik ASCRO

Izvješće o tiskanju Liječničkih novina HLZ-a za 2009. godinu

Od 28. veljače 2009. mjesto glavnog i odgovornog urednika preuzima dr. Franjo Husinec, dugogodišnji član Uredničkog odbora Liječničkih novina.

U proteklom razdoblju od godine dana pristiglo je 70 priloga. Od 1. siječnja do 31. prosinca 2009. tiskano je pet brojeva Liječničkih novina od broja 208 do broja 213, ukupno 84 stranice. Na 84 stranice objavljeni su raznovrsni tematski prilozi koji su razvrstani kako slijedi:

Iz rada Glavnog odbora HLZ-a	3
Zapisnici GO HLZ-a	5
Izvješća o radu podružnica HLZ-a	5
Izvješća o radu stručnih društava HLZ-a	4
Godišnja izvješća o radu stručnih društava HLZ-a	36
Rubrika »Da se ne zaboravi«	3
Obljetnice	1
Vijesti	6
Ukupno	**63**

U prošlome jednogodišnjem razdoblju Liječničke novine HLZ-a zadržale su gotovo isti profil kao i godinu dana ranije. Donosile su raznolike, zanimljive i prije svega informativne priloge o radu Glavnog odbora HLZ-a, o radu i aktivnostima njegovih stručnih društava i podružnica, međunarodnim aktivnostima liječnika, izvješća s raznih druženja staleških orgnizacija i poneki literarni prilog.

Koristimo priliku da vas pozovemo na suradnju, da pišete i šaljete priloge o aktivnostima i zanimljivostima u vašem radu, komentare i reagiranja na pojedine akcije i događaje u zdravstvu, povijest medicine, kulturne vijesti, a sve to praćeno dobrim fotografijama.

Zahvaljujemo svim suradnicima na uloženu trudu i vremenu koje su izdvojili za redovito tiskanje Liječničkih novina HLZ-a.

Zagreb, 19. veljače 2010.

Franjo Husinec, dr. med.
glavni i odgovorni urednik
Liječničkih novina

Dobitnici odličja za 2009. godinu

Začasno Članstvo

1. Goran Ivanišević – Hrvatsko reumatološko društvo
2. Tereza Salajpal – Podružnica Koprivnica
3. Željko Takač – Podružnica Virovitica
4. Velimir Mihailović – Podružnica Vukovar
5. Marko Turina – Hrvatsko društvo za kardiokirurgiju
6. Franz Grill – Hrvatsko društvo za dječju ortopediju

Odličje »Ladislav Rakovac«

1. Damir Kovač – Hrvatsko vertebrološko društvo
2. Slavko Davilla – Hrvatsko kirurško društvo
3. Darko Košćak – Hrvatsko kirurško društvo
4. Dubravko Furlan – Hrvatsko društvo za dječju kirurgiju
5. Igor Medica – Hrvatsko pedijatrijsko društvo
6. Darko Manestar – Hrvatsko društvo za ORL i kirurgiju glave i vrata, Podružnica Rijeka
7. Vjekoslav Krželj – Hrvatsko pedijatrijsko društvo
8. Vesna Bosanac – Podružnica Vukovar
9. Mate Ljubičić – Hrvatsko društvo za gerontologiju i gerijatriju

Povelja

1. Mate Škegro – Hrvatsko kirurško društvo
2. Ivo Jurić – Hrvatsko društvo za dječju kirurgiju
3. Zoja Gnjidić – Hrvatsko vertebrološko društvo
4. Davorin Hečimović – Podružnica Koprivnica
5. Mijo Bardek – Podružnica Koprivnica
6. Igor Prpić – Podružnica Rijeka
7. Ksenija Karaman – Podružnica Split
8. Dušanka Martinović-Kaliterna – Podružnica Split
9. Ivan Džidić – Hrvatsko društvo za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu
10. Marica Tudor – Podružnica Virovitica
11. Neven Pavlov – Podružnica Split
12. Ljekarna u ulici Slavonskih graničara 17 – Podružnica Nova Gradiška
13. Neuropsihijatrijska bolnica Popovača – Podružnica Kutina

Diploma

1. Irenko Bajok – Hrvatsko ortopedsko društvo
2. Vlatko Duić – Hrvatsko ortopedsko društvo
3. Anton Maričević – Hrvatsko ortopedsko društvo
4. Boris Matijašević – Hrvatsko ortopedsko društvo

5. Drago Starčević – Hrvatsko kirurško društvo
6. Nedeljko Strinić – Hrvatsko kirurško društvo
7. Josip Kiš – Hrvatsko kirurško društvo
8. Marija Sačer – Podružnica Koprivnica
9. Josip Večenaj – Podružnica Koprivnica
10. Roman Poje – Podružnica Koprivnica
11. Dubravka Andreš-Marčec – Podružnica Sisak
12. Mohamed El-Rifai – Podružnica Sisak
13. Zorana Klišmanić – Podružnica Split
14. Milan Simić – Podružnica Virovitica
15. Ivan Bačura – Podružnica Virovitica
16. Borivoj Gvojić – Podružnica Virovitica
17. Srećko Moslavac – Podružnica Virovitica
18. Zoran Aleksijević – Podružnica Vukovar
19. Davor Bandić – Podružnica Vukovar
20. Biljana Bunjevac-Horvatić – Podružnica Vukovar
21. Slavica Pančić – Podružnica Vukovar
22. Ana Krvavica – Podružnica Zadar
23. Neven Skitarelić – Podružnica Zadar
24. Tatjana Šimorina – Podružnica Zadar
25. Ante Vidučić – Podružnica Zadar
26. Željko Sinjeri – Podružnica Koprivnica
27. Snježana Stanković – Podružnica Rijeka
28. Mirna Milevoj-Ražem – Hrvatsko pedijatrijsko društvo
29. Ljubica Hang-Raguž – Hrvatsko pedijatrijsko društvo
30. Ljiljana Šajatović-Ivanković – Podružnica Koprivnica
31. Ines Kunšten-Butković – Podružnica Koprivnica
32. Slavica Cvitanović – Podružnica Split

Posebna Zahvalnica

1. Stevan Koplić – Podružnica Split
2. Zdenko Štajduhar – Podružnica Virovitica

Zahvalnica

1. Branko Uhoda – Podružnica Koprivnica, Hrvatsko ortopedsko društvo
2. Vanja Vučićević-Boris – Hrvatsko društvo za oralnu medicinu i patologiju
3. Mirko Zdelčan – Podružnica Koprivnica
4. Stjepan Gašparić – Podružnica Koprivnica
5. Željko Rac – Podružnica Koprivnica
6. Suzana Samoilović – Podružnica Koprivnica
7. Ivanka Anđelić-Ištvanović – Podružnica Koprivnica
8. Nenad Bijelić – Podružnica Koprivnica
9. Zlata Domović – Podružnica Koprivnica
10. Dinka Jurišić – Podružnica Sisak
11. Branko Bunjevac – Podružnica Sisak
12. Tomislav Dujmenović – Podružnica Sisak
13. Saša Ostojić – Podružnica Rijeka
14. Zvonimir Barešić – Hrvatsko društvo za medicinsku mikrobiologiju
15. Mario Duvnjak – Podružnica Split
16. Nives Đurašković – Hrvatsko društvo za školsku i sveučilišnu medicinu
17. Mirjana Jukica – Podružnica Split
18. Ana Lijić – Podružnica Split
19. Zdenka Marić-Čorkalo – Podružnica Split
20. Željka Roje – Podružnica Split
21. Linda Zanchi – Podružnica Split
22. Valdi Pešutić-Pijac – Podružnica Split
23. Biserka Kovač – Podružnica Vukovar
24. Štefan Biro – Podružnica Vukovar
25. Sanja Svalina – Podružnica Vukovar
26. Radmila Mikola – Podružnica Vukovar
27. Jadranka Ban – Podružnica Vukovar
28. Đuro Mikšić – Hrvatsko kirurško društvo
29. Branko Šestan – Podružnica Rijeka, Hrvatsko ortopedsko društvo
30. Miroslav Petračić – Hrvatsko društvo za dječju kirurgiju
31. Mirko Csik – Podružnica Koprivnica
32. Konstantin Živković – Podružnica Split
33. Ljiljana Žiganto-Mraz – Podružnica Koprivnica
34. Mihael Yagov – Podružnica Sisak
35. Gordana Stjepanović – Podružnica Sisak
36. Stanislav Sikora – Podružnica Virovitica
37. Marko Ćosić – Podružnica Virovitica
38. Željko Kanižaj – Podružnica Virovitica

Simpozij HLZ-a 2010.

Nakon 118. godišnje skupštine Hrvatskoga liječničkog zbora održan je Znanstveni simpozij pod nazivom ***Kako sam dobio nagradu,*** kao novìna, a radi predstavljanja kolega dobitnika nagrada za njihov znanstveni rad.

Želja nam je bila da kao predavači sudjeluju dobitnici Nobelove nagrade za 2008. godinu, prof. Harald zur Hausenu za otkriće da HPV uzrokuje rak grlića maternice, te prof. Francoise Barre-Sinoussi i prof. Lucu Montagnieru za otkriće HIV-a, međutim, s obzirom na zaplanirane obveze, nije im odgovarao termin održavanja simpozija.

No, od ništa manjega značenja nisu naši znastvenici, dobitnici hrvatskih nagrada.

Predavači na prvom simpoziju »Kako sam dobio nagradu« bili su doc. dr. sc. Marina Šantić s temom »Francisella tularensis – unutarstanični životni ciklus« dobitnica godišnje nagrade za znanost Republike Hrvatske, dodijeljene u srpnju 2008. godine, te dobitnica Nagrada AMZH-a »Ante Šercer« – dr. sc. Snježana Židovec Lepej s temom »Kemokini i kemokinski receptori u infekcijama središnjega živčanog sustava«.

Poziv je upućen i dobitniku nagrade za životno djelo dodijeljene u srpnju 2008. u području biomedicinskih znanosti akademiku Vladimiru Goldneru, koji, nažalost, nije bio u mogućnosti uveličati ovaj simpozij.

Tomislav Božek, dr. med.
glavni tajnik HLZ-a

Prva objava

2. međunarodni simpozij o hipertenziji

Translational Medicine in Hypertension

18.—21. studenoga 2010.
Hotel Osijek
Osijek

www.isho2010.mefos.hr
www.hdh.hr

Organizatori:

Hrvatsko društvo za hipertenziju – HLZ-a
Mađarsko društvo za hipertenziju
Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Sveučilište u Pečuhu

Pokrovitelj:

Europsko društvo za hipertenziju

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
HRVATSKO INTERNISTIČKO DRUŠTVO

organiziraju

6. HRVATSKI INTERNISTIČKI KONGRES
s međunarodnim sudjelovanjem

Hotel »Kvarner«, Opatija, Hrvatska
23.–26. rujna 2010. godine

Predsjednik kongresa: Prof. dr. Izet Aganović, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet i KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Telefon/fax: +385-1-2420517

Kotizacija: Kotizacija iznosi 1200,00 kn, plativo na žiro-račun 2360000-1101214818, Zagrebačka banka, poziv na broj 268-100, s naznakom *»Kotizacija za 6. hrvatski internistički kongres«*. Kotizacija uključuje: prisustvovanje kongresu, bodove liječničke komore, kongresne materijale, koktel dobrodošlice i društveni program.

Prijava i prezentacija radova: Rok za prijavu je *1. srpnja 2010.* Prijava rada može se izvršiti isključivo putem interneta (Prijava rada) na *www.ik-2010.com.* Svi prihvaćeni radovi biti će prezentirani u obliku postera, a sažeci objavljeni u suplementu Liječničkog vjesnika. Posteri će biti izloženi u dvorani hotela Imperijal od 23. do 25. rujna 2010. godine. Dimenzije postera moraju biti 120 cm (visina) × 90 cm (širina). Ocjenjivački žiri će nagraditi 10 najboljih radova.

Bodovi Komore: Hrvatska liječnička komora boduje ovaj skup: za aktivno sudjelovanje (predavači, posteri) 15 bodova; za pasivno sudjelovanje 10 bodova.

Hotelski smještaj: Za sve informacije glede hotelskog smještaja pitati: Turistička agencija DA RIVA, Maršala Tita 162, 51410 Opatija, tel: 051/272-990, fax: 051/272-482, e-mail: da-riva@da-riva.hr, web: www.da-riva.hr

* * *

AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE

raspisuje

NATJEČAJ
za dodjelu nagrada

– Nagrada »Ante Šercer«

• autoru iz Hrvatske za najbolji znanstveni rad objavljen u 2009. godini

– Nagrada »Borislav Nakić«

• autoru iz Hrvatske mlađem od 35 godina za najbolji znanstveni rad objavljen u 2009. godini

Kandidate mogu predlagati:

1. Kolegiji AMZH
2. Glavni odbor AMZH
3. Znanstveno-nastavna vijeća zdravstvenih fakulteta
4. 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 2010.

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

Sve obavijesti možete dobiti: u Tajništvu 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

In memoriam
Obituaries

Prof. dr. sc. ANDRIJA LONGHINO
(1920. – 2009.)



S tugom i žaljenjem i osjećajem gubitka oprostili smo se od suradnika, prijatelja i nadasve učitelja – profesora Longhina, čije je tijelo shrvala teška bolest s kojom se nosio zadnjih mjeseci. Do zadnjeg časa ostao je bistra uma, uvijek spreman za razgovor, ne samo kada se radilo o kirurgiji i o bolesnicima već i o svim drugim temama. Jednostavno rečeno, profesor Longhino bio je jedan od onih rijetkih klasičnih erudita, pravi gospodin, dobar čovjek i odličan kirurg i istinski učitelj.

Prof. dr. Andrija Longhino rođen je 4. studenoga 1920. godine u Dugoj Resi u liječničkoj obitelji. Realnu gimnaziju pohađao je u Karlovcu, a 1939. upisao se na Medicinski fakultet u Zagrebu. Promoviran je 1945. godine za doktora sveukupne medicine. U svibnju 1945. radi u Armijskoj bolnici u Karlovcu, a zatim kao liječnik brigade u VI. proleterskoj diviziji i kao liječnik vojnog okruga Sušak do demobilizacije 1947. godine. Od tada radi kao asistent u Kirurškoj klinici Medicinskog fakulteta u Zagrebu. U istoj Klinici nakon habilitacije izabran je za naslovnog docenta, a 1961. izabran je za sveučilišnog docenta za predmet Kirurgija. Đak je profesora Julija Budisavljevića i profesora Dimitrija Juzbašića.

Rješenjem Savjeta za narodno zdravlje i socijalnu politiku dodijeljen mu je 1951. godine naslov specijalista iz anesteziologije i tako je postao prvi specijalist iz te domene u Hrvatskoj. Dana 11. ožujka 1954. godine položio je specijalistički ispit iz opće kirurgije u Zagrebu.

Na Medicinski fakultet u Rijeci došao je putem natječaja 1. rujna 1962. godine i postavljen je u zvanje izvanrednog profesora za predmet Kirurgija. Za redovitog profesora izabran je 1972. godine. Predstojnik Kirurške klinike u Rijeci bio je od 1962. do odlaska u mirovinu 1986. godine. Posebno treba istaknuti da je u međuvremenu, tj. od 1966. do 1968. uspješno obavljao dužnost dekana Medicinskog fakulteta u Rijeci.

Kao stipendist SZO-a boravio je 1950/51. godinu dana na Prvom internacionalnom tečaju iz anesteziologije u Kopenhagenu. Poslije toga boravio je dva mjeseca na Sveučilištu u Liverpoolu i jedan mjesec u klinikama u Stockholmu gdje je uglavnom studirao anesteziološku problematiku i problem postoperacijskog liječenja bolesnika. U Davosu je boravio 1965. godine.

Organizirao je Anesteziološki odjel u Kirurškoj klinici u Zagrebu i vodio prve tečajeve iz anesteziologije.

Bio je aktivni sudionik mnogobrojnih kongresa i stručnih skupova. Objavio je više od stotine znanstvenih i stručnih radova. Autor je knjiga Operativni rizik i preoperativno ispitivanje kardio-respiratorne funkcije (1955), Današnja anesteziologija, anesteziologija u nas i perspektive anestezije u našoj sredini (1957).

Pod njegovim su rukovodstvom specijalizirali kirurgiju i anesteziologiju te položili specijalistički ispit brojni liječnici iz Rijeke, ali i iz drugih klinika. Njegov veliki smisao za edukaciju i znanstveni rad rezultirao je plejadom vrsnih stručnjaka i znanstvenika, koji su stasali pod njegovim mentorstvom i činili okosnicu Kirurške klinike u Rijeci.

Bio je suradnik Medicinske enciklopedije, član Hrvatskoga liječničkog zbora i njegove Kirurške sekcije. Obnašao je i dužnost dopredsjednika ZLH, predsjednika Kirurško-ortopedske sekcije ZLH u podružnici Rijeka. Od 1971. član je Akademije ZLH, a u jednom mandatu i njezin dopredsjednik. Od 1967. god. redoviti je član Société Internationale de Chirurgie, član Austrijskoga traumatološkog društva i jedan od osnivača Internacionalnog kolegija digestivne kirurgije. Nagrađen je Ordenom rada sa srebrnim listom (1961), Ordenom rada sa zlatnim vijencem (1986), nagradom Pavao Ćulumović te Nagradom grada Rijeke za životno djelo (1987).

Kao vrstan intelektualac humanističke provenijencije u privatnom je životu bio iznad svega uzoran suprug i otac dviju kćeri. Stvorio je obitelj u kojoj je vladalo ozračje kulture i ljubavi prema znanosti i umjetnosti. Stoga je sasvim razumljivo da se takav intelektualac zanimao i za brojne druge, poglavito medikohumanističke discipline. Tako je među inim bio i jedan od prvih i najaktivnijih članova Hrvatskoga znanstvenog društva za povijest zdravstvene kulture u okrilju kojeg je objavio više vrsnih priloga iz prošlosti kirurgije.

Hvala profesoru Longhinu, kolegi i učitelju za sve što je učinio za riječku kirurgiju, Klinički bolnički centar, Medicinski fakultet i svekoliku riječku, odnosno hrvatsku medicinsku znanost.

prof. dr. sc. Miljenko Uravić
prof. dr. sc. Ante Škrobonja

Prof. dr. sc. NIKOLA KORIN
(1917. – 2010.)



Dana 28. siječnja 2010. u nazočnosti obitelji, prijatelja, suradnika i brojnih poštovalaca, najprije na Medicinskom fakultetu u Rijeci, a zatim na groblju Drenova, oprostili smo se od jednog izuzetnog liječnika, kirurga, magistra farmacije, znanstvenika, sveučilišnog profesora, doajena riječke medicine prof. dr. sc. Nikole Korina.

U neobično sjetnoj atmosferi prisjetili smo se Ludbrega gdje je mali Nikola ugledao svijet 18. svibnja 1917, nakon osnovnog školovanja gimnaziju je završio u Varaždinu, a u Zagrebu 1943. farmaceutski te 1946. i medicinski fakultet. Nakratko radi u Vojnoj bolnici u Zagrebu, a zatim dolazi u Rijeku gdje će provesti cijeli profesionalni i životni vijek. Započeo je kao šef sanitarno-epidemiološke stanice u Sušaku te nastavio u bolnici »Braće dr. Sobol« u Rijeci, gdje će prijeći put od specijalizanta i mladog kirurga do primarijusa i šefa traumatologije u KBC-u Rijeka. Godine 1956. započinje i njegova nastavnička karijera na netom osnovanome Medicinskom fakultetu u Rijeci. Obranivši 1968. doktorsku disertaciju pod naslovom »Studija povreda u riječkoj luci« postupno napreduje od asistenta, preko znanstvenog suradnika i docenta do znanstvenog savjetnika i redovitoga sveučilišnog profesora. Usavršavao se u Milanu, Lyonu, Hamburgu, Davosu, Grazu i Linzu.

Usporedno se s velikim entuzijazmom bavi i proučavanjem povijesti medicine pa od 1968. na Medicinskom fakultetu preuzima nastavu iz predmeta Uvod u medicinu i povijest medicine koju vodi do umirovljenja 1983. godine.

Sudjelovao je na brojnim domaćim i međunarodnim stručnim i znanstvenim skupovima te objavio stotinjak znanstvenih i stručnih članaka iz područja kirurgije, traumatologije, povijesti medicine, pomorske medicine, sudske medicine. Uz to objavljene su mu i tri knjige: »Razvoj medicinske misli u Rijeci«, »Ranarništvo i kirurgija u pomorstvu« te monografija od deset najvažnijih djela pod zajedničkim nazivom »Izabrani radovi«.

Kao javni i društveni djelatnik aktivan je član, a nerijetko i jedan od osnivača stručnih udruga kao što su: Podružnica Hrvatskoga liječničkog zbora u Rijeci, Akademija Zbora liječnika Hrvatske, Kirurško društvo HLZ-a, Hrvatsko znanstveno društvo za povijest zdravstvene kulture, Društvo za pomorsku medicinu, Société International d'Histoire de la Médecine, College International de Chirurgiens, section Suisse... Kao priznanje za svoj rad dobio je brojne nagrade i javna priznanja, a 2003. i Nagradu za životno djelo Grada Rijeke.

Spletom sretnih okolnosti, sa skupinom kolega i prijatelja 1966. osnovao je u Rijeci današnje Hrvatsko znanstveno društvo za povijest zdravstvene kulture koje će do današnjih dana okupljati intelektualce raznih profila s ciljem interdisciplinarnog proučavanja i populariziranja medicinske prošlosti. Nemalo zatim preuzima nastavu iz predmeta Uvod u medicinu i povijest medicine na Medicinskom fakultetu. Za brojne generacije studenata koji su kao brucoši hrlili na predavanja profesora Korina ti su sati ostali jedna od najljepših uspomene s cjelokupnog studija. U njegovim maestoznim i nadasve emotivnim predavanjima dominirala je osebujna ličnost iskusnog liječnika-praktičara i znanstvenika, odlučnog kirurga traumatologa i suptilnog ljekarnika, a iznad svega toskanski educiranog erudita s retorikom svojstvenom odabranicima nekih prošlih generacija.

Istodobno prof. dr. Nikola Korin bio je i izuzetno plodan polivalentni medicinski pisac u čijem opusu najrespektabilniji dio čine prilozi o izučavanju medicinske povjesnice u svim razdobljima, u rasponu od lokalne i nacionalne do globalne razine koje objavljuje u brojnim časopisima i zbornicima od ranih šezdesetih do kraja osamdesetih godina prošlog stoljeća.

Na kraju umjesto uobičajenog zaključka podsjetimo se jednog od posljednjih javnih istupa profesora Korina na skupu upriličenom u prigodi njegova 90. rođendana na Medicinskom fakultetu u Rijeci. Dirnuti njegovim govorom svi smo se složili da je doista malo ljudi koji se mogu pohvaliti da su u devedesetoj godini života s toliko lucidnosti stupili pred skup kolega koji će ga zatim s neizmjernom pozornošću pratiti i uživati u njegovu izlaganju. Malobrojni stariji kolege koji su dijelom života bili Korinovi suputnici na Asklepijevu putu s ne malo sjete prisjetili su se zajedničkih dana i mnogih pregalaca s kojima su razvijali i dijelili radosti liječničke umjetnosti. Oni malo mlađi, iz današnje srednje generacije, koji su tek svojim počecima dotakli to vrijeme osjetili su koliko je ljepote u njemu bilo, a oni najmlađi, koji tek uče abecedu iz medicinske povjesnice, doživjeli su sat povijesti kakav će se teško ponoviti.

Sretni i ponosni što smo u ovoj prekrasnoj životnoj priči prepoznali i dio sebe, uputimo na kraju svom prijatelju i učitelju liječniku, kirurgu, magistru farmacije, znanstveniku, doajenu riječke povijesti medicine sveučilišnom profesoru Nikoli Korinu jedno veliko hvala.

prof. dr. sc. Ante Škrobonja
prof. dr. sc. Miljenko Uravić

Prim. dr. MARGARITA PERAICA (rođ. PODUJE)
(1924. – 2007.)



Prim. dr. Margarita Peraica rođena je u Splitu (28. prosinca 1924.) gdje je živjela do 1942. godine kad je zbog antifašističkog držanja izbačena iz škole, a obitelj protjerana iz Dalmacije koja je tada bila pod talijanskom okupacijom. Nastanili su se u Zagrebu gdje je nastavila gimnazijsko školovanje, a zatim se upisala na Medicinski fakultet.

Diplomirala je 1951. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Godine 1956. položila je specijalistički ispit iz higijene, smjer školska higijena. Nakon položenoga specijalističkog ispita zaposlila se u Dispanzeru za školsku djecu i omladinu Doma narodnog zdravlja Donji grad. Bila je voditeljica tog dispanzera od 1958. godine do umirovljenja.

Nastojala je unaprijediti i razviti službu za zaštitu školske djece i mladeži. Prateći i proučavajući promjene u patologiji školske djece i mladeži na svome terenu, posebno se zainteresirala za preventivne mjere kojima bi se moglo utjecati na zdravstveno stanje školske djece.

Nastojala je da se prikladno rješavaju problemi djece s posebnim potrebama, posebice one sa psihičkim teškoćama. Zato je 1960. u okviru dispanzera osnovala Savjetovalište za psihohigijenu. U tom su savjetovalištu radili psiholog i psihijatar, a i ona sama je predano sudjelovala u radu ove ekipe. Od 1963. do 1969. bila je predsjednik Komisije za kategorizaciju djece ometene u psihofizičkom razvitku Općine Centar, a od 1970. član je Drugostepene komisije za kategorizaciju djece ometene u psihofizičkom razvitku. Potakla je pitanje zdravstvene zaštite učenika u privredi koji su do tada bili samo u preventivnoj skrbi školskih dispanzera te je za njih osnovala posebnu ambulantu. U svojem je dispanzeru 1977. otvorila laboratorij radi bolje obrade kod sistematskih pregleda. Smatrala je da se stručnost rada može poboljšati učenjem i zato je tražila da svi liječnici obave specijalizaciju, a medicinske sestre da završe više škole. Dispanzer Doma zdravlja Centar bio je nastavna baza za školovanje specijalizanata školske medicine i pedijatrije, stažista i medicinskih sestara.

Znajući za probleme značajne za zdravstveno stanje školske djece i mladeži, stalno je surađivala s ustanovama i društveno-političkim organizacijama kako bi se našla adekvatna rješenja za pojedine zdravstvene probleme. Surađivala je s Crvenim križem, Društvom »Naša djeca«, Gradskim zavodom za zaštitu zdravlja i Republičkim zavodom za zaštitu zdravlja.

Pratila je stručnu literaturu te svojim radovima sudjelovala na sastancima, seminarima, simpozijima i kongresima školske medicine u zemlji i inozemstvu. Među liječnicima je bila vrlo cijenjena, voljela je svoj posao i uvijek je nastojala unaprijediti struku kojom se bavila.

Bila je aktivni član Podsekcije školske higijene od njezina osnutka 1956. godine i jedan od inicijatora osnutka Sekcije školske medicine Hrvatskoga liječničkog zbora (1965.). Neko je vrijeme (1974.–1977.) bila predsjednica Sekcije školske medicine Hrvatskoga liječničkog zbora, a kada se 1977. nastojao uskladiti rad u zdravstvenoj zaštiti školske djece i mladeži u okviru Jugoslavije, bila je predsjednica Inicijativnog odbora za osnivanje Udruženja liječnika školske medicine Jugoslavije. Na osnivačkoj skupštini izabrana je za dopredsjednicu.

Bila je član Inicijativnog odbora za osnivanje Hrvatskoga katoličkoga liječničkog društva i njegova prva predsjednica (1991.–1993.). Bila je i prva glavna urednica Glasnika Hrvatskoga katoličkoga liječničkog društva. Prema vlastitim riječima osnovala je Hrvatsko katoličko liječničko društvo zato da liječnici budu bolji prema pacijentima i prema kolegama. Divila se kako je članstvo tog društva brzo raslo i kako je rastao njegov društveni utjecaj.

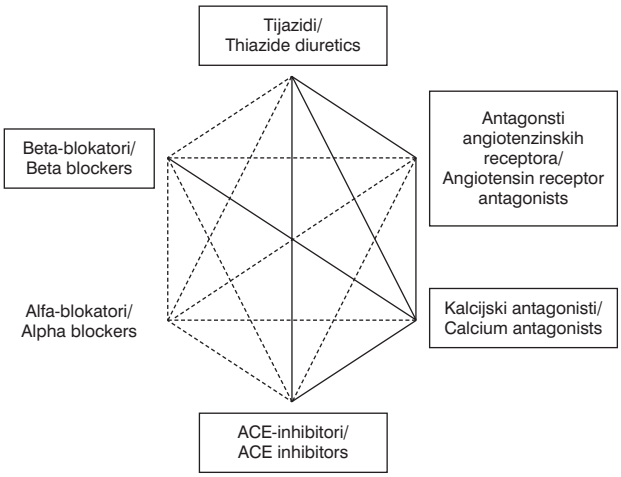
Kada se sjetimo dr. Margarite Peraice, svi je povezujemo uz blagost, požrtvovnost i pažljivost prema bližnjima. Bila je intelektualno kreativna, socijalno osjetljiva i društveno aktivna. Širila je mir i toplinu, bila je duhovita i diskretna i kao šef dispanzera znala je nenametljivo ali odlučno voditi stručne poslove dispanzera u skladu sa strukom i novim dostignućima medicine. Zbog svega toga ostat će trajni uzor mnogima koji su je poznavali.

dr. Mira Krstanović

Ispravci
Corrections

U Liječničkom vjesniku broj 3–4/2010 je na stranici 96 na slici broj 2 učinjena pogreška koja mijenja smisao slike a time i autorske poruke. Stoga sad objavljujemo sliku u ispravnom obliku i s ispravnim potpisom.

Uredništvo LV-a se zbog propusta ispričava autorima i čitateljima.



Povoljne kombinacije u općoj hipertenzivnoj populaciji su označene punom linijom. / The preferred combinations in the general hypertensive population are represented as thick lines.
Uokvirene su one skupine antihipertenziva čiji je učinak potvrđen u kontroliranim studijama. / The frames indicate class of agents proven to be beneficial in controlled intervention trials.

Slika 2. *Kombinacija antihipertenzivnih lijekova*[4]
Figure 2. *Combinations of antihypertensive drugs*[4]