LIJEČNIČKI VJESNIK 5/6 2024

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA / THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

UTEMELJEN 1877.

Liječ Vjesn God. / Vol. 146 (2024) Broj / Num. 5-6 Str./Pag. 157-244 Zagreb, Hrvatska / Croatia
UDK 61(061.231)=862=20 / CODEN LIVJA5 / ISSN 0024-3477 (TISAK) / ISSN 1849-2177 (ONLINE)

FOUNDED 1877



HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR 1874.-2024. sto pedeset godina

LIJEČNIČKI VJESNIK 5/6 2024

https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/
https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA / THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

Osnivač i izdavač
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

Za izdavača
ŽELJKO KRZNARIĆ

Glavni i odgovorni urednik
BRANIMIR ANIĆ

Tajnik uredničkog odbora
Željko Ferenčić

Tajnica redakcije
Draženka Kontek

Urednik web stranice
Alen Babacanli

Urednik suplemenata
Anko Antabak

Urednik smjernica
Mislav Planinc

Lektorica za hrvatski jezik
Silvija Brkić Midžić

Lektorica za engleski jezik
Mirjana Marečić

Deskriptori
Anamarija Laboš

Dizajn naslovnice
Ante Rašić, Studio Rašić

Tehnički urednik
Goran Vlahović

Slog
Gredice - Horvaćanska 67, Zagreb, Hrvatska

Tisak
PRINTERA grupa - Položnica 2a, Sveta Nedelja, Hrvatska

Naklada
4000 primjeraka

SAVJET

Predsjednik
Mladen Belicza

Članovi
Nada Čikeš (Zagreb) - Hedviga Hricak (New York) - Mirko Jung (Zürich) - Ivica Kostović (Zagreb) - Ante Padjen (Montreal) - Marko Pećina (Zagreb) - Dinko Podrug (New York) - Miljenko Pukanić (Sydney) - Smiljan Puljić (Upper Saddie River, New Jersey) - Berislav Tomac (Hagen) - Marko Turina (Zürich)

UREDNIČKI ODBOR
Branimir Anić (Zagreb) - Anko Antabak (Zagreb) - Branka Aukst Margetić (Zagreb) - Alen Babacanli (Zagreb) - Ivan Bojanić (Zagreb) - Boris Brkljačić (Zagreb) - Venija Cerovečki (Zagreb) - Mislav Čavka (Zagreb) - Željko Ferenčić (Zagreb) - Božo Krušlin (Zagreb) - Martin Kuhar (Zagreb) - Julije Meštrović (Split) - Mislav Planinc (Zagreb) - Dražen Pulanić (Zagreb) - Duje Rako (Zagreb) - Željko Reiner (Zagreb) - Zdenko Sonicki (Zagreb) - Davor Štimac (Rijeka) - Adriana Vince (Zagreb) - Miroslav Župčić (Rijeka)

MEĐUNARODNI UREDNIČKI ODBOR
Jurgen Deckert (Würzburg, Njemačka) - Patrick Erik Eppenberger (Zürich, Švicarska) - Michael Fuchsjäger (Graz, Austrija) - Primož Gradišek (Ljubljana, Slovenija) - Andrej Grajn (Manchester, UK) - Emir Q. Haxhija (Graz, Austrija) - Tomas Jovaisa (Kaunas, Litva) - Jamin Kashwa (London, Engleska) - Živko Steven Pavletić (Bethesda, SAD) - Semir Vranic (Doha, Katar)

Zagreb, 2024.

OPIS

Liječnički vjesnik je najstariji hrvatski medicinski časopis koji neprekidno izlazi od 1877. te redovito bilježi sva važna stručna i strukovna dostignuća u hrvatskoj i svjetskoj medicini.
U *Liječničkom vjesniku* objavljuju se uvodnici, stručni i znanstveni radovi, pregledni članci, prikazi bolesnika, lijekova i metoda, preliminarna znanstvena i stručna priopćenja, osvrti, pisma uredništvu, prikazi knjiga, referati iz literature i drugi prilozi. Svi rukopisi podvrgnuti su procesu recenzija.
Rukopis i svi članci šalju se *Uredništvu Liječničkog vjesnika*, Zagreb, Šubićeva ul. 9, teL (01) 46-93-300, e-pošta: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.
Članarina, pretplata i sve novčane pošiljke šalju se Hrvatskomu liječničkom zboru, Zagreb, Šubićeva ulica 9, na IBAN HR7423600001 101214818, OIB 60192951611. Članarina Hrvatskoga liječničkog zbora iznosi 30 eura; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 15 eura. Pretplata za *Liječnički vjesnik* je 42 eura (inozemstvo 84 eura). Radi redovitog primanja časopisa svaku promjenu adrese potrebno je javiti Uredništvu. Svaki član Hrvatskoga liječničkog zbora ima pravo besplatno objaviti članak u *Liječničkom vjesniku;* autori koji nisu članovi Zbora moraju platiti naknadu u iznosu od 27 eura + PDV.

Tiskano u Hrvatskoj

Autorska prava: Objava: Hrvatski liječnički zbor
Svi su članci slobodno dostupni pod uvjetima međunarodne licence *Creative Commons Anribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0.* Ova licenca dopušta drugima da preuzimaju djela i dijele ih s drugima dokle god ističu Vaše autorstvo, ali ih ni na koji način ne mogu mijenjati ili koristiti u komercijalne svrhe. https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode

Na naslovnici: Miroslav Kraljević, *Bonvivant (Portret Ante Masovčića),* 1912.

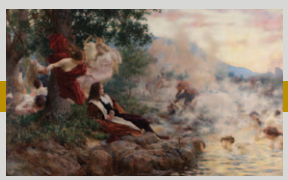
© Nacionalni muzej moderne umjetnosti Zagreb. Sva prava pridržana. Slike se ne mogu reproducirati bez odobrenja NMMU, Zagreb.

LIJEČNIČKI VJESNIK – POVODOM 150. OBLJETNICE HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA 1874.-2024.

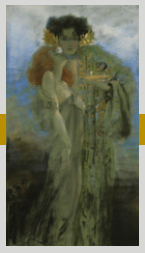
Liječnički vjesnik povodom obilježavanja jubilarne sto pedesete obljetnice Hrvatskoga liječničkog zbora (1874.-2024.) predstavlja se u 2024. godini s novim vizualima naslovnica čiji osnovni motiv čine ponajbolja umjetnička djela iz fundusa Nacionalnog muzeja moderne umjetnosti u Zagrebu.

Kroz šest dvobroja *Liječnički vjesnik* će predstaviti djela Vlahe Bukovca, Roberta Auera, Miroslava Kraljevića, Đure Sedera, Ede Murtića i Julija Knifera.
U prvom broju 1/2 reproducirano je Bukovčevo djelo s arkadijskim ambijentom ulja na platnu naslovljeno *Gundulić zamišlja Osmana* iz 1894., snoviđenje u funkciji simboličkog iščekivanja onoga što će se u svjetlu ilirizma oblikovati kao hrvatski modernitet. Taj naznačen imaginarij 20. stoljeća hrvatske kulturne povijesti donosi afirmaciju Hrvatskoga liječničkog zbora, jačanje njegove uloge i doprinosa vezanih uz institucionalizaciju, profesionalizaciju i modernizaciju medicine s jasnim ciljem promicanja zdravlja, medicinske znanosti i prakse.
Svojim djelovanjem kroz medicinu Zbor izrasta u nezaobilaznog činitelja društva simbolički prepoznatljivog i u sadržaju Auerove kompozicijske *Alegorije medicine* (broj 3/4) koja u suglasju sa slikarstvom bečke Secesije

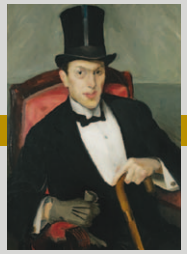
1/2



3/4



5/6



UDK 61 (061.231)=862=20
Liječnički vjesnik citiraju: Scopus, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO, Hrčak, DOAJ, CROSSREF
Liječnički vjesnik tiskano izdanje ISSN 0024-3477 *Liječnički vjesnik* online izdanje ISSN 1894-2177

Founder and Publisher
CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

For Publisher
ŽELJKO KRZNARIĆ

Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ

Secretary of the Editorial Board
Željko Ferenčić

Secretary of the Editorial Office
Draženka Kontek

Website editor
Alen Babacanli

Editor of supplements
Anko Antabak

Guidelines Editor
Mislav Planinc

Croatian Language Revision
Silvija Brkić Midžić

English Language Revision
Mirjana Marečić

Descriptors
Anamarija Laboš

Front page
Ante Rašić, Studio Rašić

Technical Board
Goran Vlahović

Typesetting
Gredice - Horvaćanska 67, Zagreb, Croatia

Printed by
PRINTERA grupa - Položnica 2a, Sveta Nedelja, Croatia

Edition
4000 copies

ADVISORY BOARD

President
Mladen Belicza

Members
Nada Čikeš (Zagreb) - Hedviga Hricak (New York) - Mirko Jung (Zürich) - Ivica Kostović (Zagreb) - Ante Padjen (Montreal) - Marko Pećina (Zagreb) - Dinko Podrug (New York) - Miljenko Pukanić (Sydney) - Smiljan Puljić (Upper Saddie River, New Jersey) - Berislav Tomac (Hagen) - Marko Turina (Zürich)

EDITORIAL BOARD

Branimir Anić (Zagreb) - Anko Antabak (Zagreb) - Branka Aukst Margetić (Zagreb) - Alen Babacanli (Zagreb) - Ivan Bojanić (Zagreb) - Boris Brkljačić (Zagreb) - Venija Cerovečki (Zagreb) - Mislav Čavka (Zagreb) - Željko Ferenčić (Zagreb) - Božo Krušlin (Zagreb) - Martin Kuhar (Zagreb) - Julije Meštrović (Split) - Mislav Planinc (Zagreb) - Dražen Pulanić (Zagreb) - Duje Rako (Zagreb) - Željko Reiner (Zagreb) - Zdenko Sonicki (Zagreb) - Davor Štimac (Rijeka) - Adriana Vince (Zagreb) - Miroslav Župčić (Rijeka)

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Jurgen Deckert (Würzburg, Germany) - Patrick Erik Eppenberger (Zürich, Switzerland) - Michael Fuchsjager (Graz, Austria) - Primož Gradišek (Ljubljana, Slovenia) - Andrej Grajn (Manchester, UK) - Emir Q. Haxhija (Graz, Austria) - Tomas Jovaisa (Kaunas, Lithuania) - Jamin Kashwa (London, UK) - Živko Steven Pavletić (Bethesda, USA) - Semir Vranic (Doha, Qatar)
Zagreb 2023

Description
The Croatian Medical Association started publishing its professional journal *Liječnički Vjesnik* in 1877. *Liječnički Vjesnik* is one of only about a hundred international journals that were coming out in the late 19th century, maintained continuity during the 20th century, and then entered the 21st century. It is also the oldest Croatian medical journal and regularly captures all important achievements, professional and trade events. Editorials, professional and scientific papers, review articles, patient reviews, medications and methods, preliminary scientific and expert papers, reviews, letters to the editor, book reviews, literature papers and other contributions are published in the journal *Liječnički Vjesnik*. Through publishing original scientific and professional papers by local authors, *Liječnički Vjesnik* has contributed to the overall health care improvement. All manuscripts are subjected to a review process.
All articles should be addressed to the Croatian Medical Association, Office of *Liječnički Vjesnik*, Zagreb, Šubićeva 9, tel. (01) 46-93-300, e-mail: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.
MEMBERSHIP AND SUBSCRIPTION: Membership, subscription or any other cash dispatches should be sent to the Croatian Medical Association, Zagreb, Šubićeva 9, Croatia. Bank account HR7 4236000011012148l8, VAT number HR60192951611. The membership fee for the Croatian Medical Association is 30 euros. The membership feefor the family member is 15 euros. Subscription fee for *Liječnički Vjesnik* is 42 euros (84 euros). Members and other legal entities are advised to inform Croatian Medical Association - Editorial Board of *Liječnički Vjesnik* about any change of address in order to receive the journal regularly. Each member of the Croatian Medical Association is allowed to publish the article in the journal *Liječnički vjesnik* for free. Non-members are also allowed to publish the article with administration fee in amount of 27 euros + VAl.
Printed in Croatia
Author's. Published by: Croatian Medical Association.
All articles are freely available underthe terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 International Licence. This license allows others to download works and share them with others as long as they credit you, but they can't change them in any way or use them commercially. https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode

Sto pedeset godina za stalež i struku

i specifične simbolističke tipologije naglašava dihotomiju života i smrti, zdravlja i bolesti.

Kontekst različitih umjetničkih poetika i stilskih formi od alegorije nastavlja se nagovještajem novih mijena u prvoj polovici dvadesetog stoljeća djelom *Boem* Miroslava Kraljevića (5/6) prema avangardi i prati historiografski realitet aktivnosti staleške udruge: noseći obilježja i mijene, pojedine epohe slijedom odabranih djela *Pelivanima* Đure Sedera (7/8) lirskom apstrakcijom Ede Murtića *Ofenziva (broj 9/10)* i Kniferovim geometrijskom apstrakcijom *Kompozicija III*, zrcaleći pozitivističko-modernistički pokret u dodiru znanosti i umjetnosti.

U preplitanju mijena umjetnosti ogleda se simbolički tkanje društva unutar kojega *Hrvatski liječnički zbor* tijekom 150 godina svog opstanka gradi medicinu kao trajno razvijajuću praksu i umjetnost liječenja.

POPIS REPRODUCIRANIH DJELA IZ FUNDUSA NACIONALNOG MUZEJA MODERNE UMJETNOSTI ZAGREB

1/2. Vlaho Bukovac: Gundulić zamišlja Osmana, 1894.
ulje, platno; 185 x 308 cm
inv. br. MG-295

3/4. Robert Auer: Kompozicija (Alegorija medicine), 1914.
pastel, papir; 482 x 275 mm
inv. br. MG-6853

5/6. Miroslav Kraljević: Bonvivant (Portret Ante Masovčića), 1912.
ulje, platno; 91,5 x 65,5 cm
inv. br. MG-771

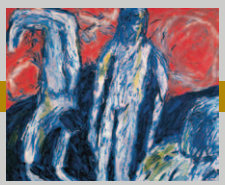
7/8. Đuro Seder: Pelivani, 1982.
ulje, platno; 160 x 130 cm
inv. br. MG-4277

9/10. Edo Murtić: Ofenziva, 1978.
ulje, platno; 195 x 390 cm
inv. br. MG-3999

11/12. Julije Knifer: Kompozicija III, 1960.
ulje, platno; 66,5 x 97 cm
inv. br. MG-2577

Foto: Goran Vranić
© Nacionalni muzej moderne umjetnosti Zagreb

7/8



9/10



11/12


150
1874.-2024.
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
150 GODINA

LIJEČNIČKI VJESNIK 5/6 2024
https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/
https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik
GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA / THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

SADRŽAJ / CONTENTS

SMJERNICE / GUIDELINES

SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE ODRASLIH BOLESNIKA S FABRYJEVOM BOLESTI
GUIDELINES ON DIAGNOSIS AND TREATMENT OF FABRY DISEASE IN ADULT PATIENTS
Ivan Pećin, Iveta Merćep, Vanja Bašić-Kes, Ervina Bilić, Fran Borovečki, Mirna Bradamante, Maja Čikeš, Ksenija Fumić, Ana Godan Hauptman, Bojan Jelaković, Dunja Leskovar, Kristina Paponja Mihanović, Dražen Perica, Luka Prgomet, Sanjin Rački, Kristina Selthofer-Relatić, Marija Štanfel, Nediljko Šućur, Božidar Vujičić, Tamara Vukić, Željko Reiner 157

IZVORNI RADOVI / ORIGINAL ARTICLES

KALCIJNEURINSKI INHIBITORI U LIJEČENJU MEMBRANSKE NEFROPATIJE – DUGOROČNI ISHODI PRAĆENJA BUBREŽNE FUNKCIJE
CALCINEURIN INHIBITORS IN TREATMENT OF MEMBRANOUS NEPHROPATHY – KIDNEY FUNCTION LONG TERM OUTCOMES
Bojana Šimunov, Iva Canjuga Sever, Bojana Maksimović, Željka Jureković, Lada Zibar, Branislav Čingel, Ivan Margeta, Snježana Šulc, Ksenija Vučur Šimić, Mladen Knotek, Mario Laganović 170

ISHOD BOLESNIKA S IgA-NEFROPATIJOM OVISNO O MODALITETU LIJEČENJA
OUTCOMES OF PATIENTS WITH IgA NEPHROPATHY ACCORDING TO TREATMENT MODALITY
Ines Bosnić Kovačić, Bojana Maksimović, Željka Jureković, Lada Zibar, Bojana Šimunov, Branislav Čingel, Snježana Šulc, Ivan Margeta, Ksenija Vučur Šimić, Danica Galešić Ljubanović, Petar Šenjug, Vanja Ivković, Mladen Knotek, Mario Laganović 175

LIJEKOVI I METODE / DRUGS AND PROCEDURES

PROMJENA PARADIGME U ONKOLOŠKOJ REHABILITACIJI – NOVA NAČELA KINEZIOTERAPIJE I PRIMJENA IZVANTJELESNOGA UDARNOG VALA
PARADIGM SHIFT IN CANCER REHABILITATION – NEW PRINCIPLES IN KINESIOTHERAPY AND EXTRACORPOREAL SHOCK-WAVE THERAPY
Jelena Marunica Karšaj, Vedran Brnić, Senija Brnić 184

PREGLED / REVIEW

ARTERIJSKA HIPERTENZIJA U KRONIČNOJ BUBREŽNOJ BOLESTI
ARTERIAL HYPERTENSION IN CHRONIC KIDNEY DISEASE
Draško Pavlović, Martin Kuhlmann 195

ZDRAVSTVENA ZAŠTITA / HEALTH CARE

SERVIS POVEZAN S PRIJELOMOM HRVATSKOG DRUŠTVA ZA FIZIKALNU I REHABILITACIJSKU MEDICINU HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA – DOKUMENT O STAJALIŠTU
FRACTURE LIAISON SERVIS OF THE CROATIAN SOCIETY FOR PHYSICAL AND REHABILITATION MEDICINE OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION – POSITION PAPER
Simeon Grazio, Tatjana Nikolić, Tea Schnurrer Luke Vrbanić, Ana Poljičanin, Frane Grubišić 201

RASPODJELA REUMATOLOGA U HRVATSKOJ – IZAZOVI CENTRALIZACIJE I HETEROGENOSTI REUMATOLOŠKE STRUKE
DISTRIBUTION OF RHEUMATOLOGISTS IN CROATIA – CHALLENGES OF CENTRALIZATION AND HETEROGENEITY OF THE RHEUMATOLOGY WORKFORCE
Zrinka Biloglav, Ivan Padjen, Petar Medaković, Domagoj Andrić, Dominic Vidović, Mario Trošelj, Branimir Anić 219

IZ HRVATSKE MEDICINSKE PROŠLOSTI / FROM CROATIAN MEDICAL HISTORY

DVA PORTRETA CELESTINA MEDOVIĆA KAO POLAZIŠTE U RAZMATRANJU MOGUĆNOSTI DIJAGNOSTICIRANJA OBOSTRANE BLEFAROPTOZE
TWO PORTRAITS OF CELESTIN MEDOVIĆ AS A STARTING POINT IN CONSIDERING THE POSSIBILITY OF DIAGNOSING BILATERAL BLEPHAROPTOSIS
Denis Čerimagić, Ervina Bilić 231

VIJEST / NEWS

. . . . . 174, 218

UPUTE AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

O ČASOPISU

Liječnički vjesnik (LV), službeni recenzirani časopis Hrvatskoga liječničkog zbora objavljuje uvodnike, stručne i znanstvene radove, preglede, prikaze bolesnika, lijekova i metoda, prethodna znanstvena i stručna priopćenja, osvrte, pisma uredništvu, prikaze knjiga i druge priloge uz uvjet da već nisu u istom obliku objavljeni u drugim časopisima ili knjigama. Časopis izlazi šest (6) puta godišnje.
Sadržaj iz časopisa *Liječnički vjesnik* smije se bez naknade koristiti u nastavne i istraživačke svrhe, uz potpuno navođenje izvora. Svaka druga uporaba zabranjena je bez izričitog pisanog dopuštenja izdavača.

PREDAJA RADA / OBJAVA RUKOPISA

Svi prilozi šalju se na adresu: Uredništvo *Liječničkog vjesnika*, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb. (Telefon +385 1 46 93 310)
LV se pridržava i upućuje autore na preporuke za pripremu rukopisa objavljene u tekstu Međunarodnog odbora urednika medicinskih časopisa (*International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE; http://icmje.org/icmje-recommendations.pdf) i Svjetske udruge medicinskih urednika (*World Association of Medical Editors* – WAME; http://www.wame.org), a etički standardi sukladni su onima Odbora publicističke etike (*Committee on Publication Ethics* – COPE; https://publicationethics.org/resources) i Vijeća znanstvenih urednika (*Council of Science Editors* – CSE; https://www.councilscienceeditors.org/wp-content/uploads/entire_whitepaper.pdf
Čitav rukopis, uključujući sve priloge, treba poslati u jednom tiskanom primjerku te na mail: (lijecnicki-vjesnik@hlz.hr). Mora se rabiti dvostruki prored, veličine slova 11 točaka, na jednoj strani lista. Svaki dio rukopisa treba započeti na novoj stranici. Uz rukopis je obavezno priložiti popratne dokumete koje možete naći na: https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr

1. podsjetnik autorima;
2. izjave o sukobu interesa;
3. izjave o autorstvu i prijenosu autorskih prava.

Rukopisi upućeni bez priloženih dokumenata neće biti razmatrani.
Radovi se ne objavljuju prema redoslijedu prispijeća rukopisa u uredništvo časopisa. Rukopisi i ostali dostavljeni materijali pošiljateljima se ne vraćaju.

AUTORSTVO

Osobe određene kao autori moraju se kvalificirati za autorstvo. Sukladno preporukama Međunarodnog odbora urednika medicinskih časopisa (*International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE) uz rukopis autori trebaju priložiti pisanu izjavu da su znatno sudjelovali u koncepciji ili nacrtu rada ili u prikupljanju, analizi i interpretaciji podataka i napisali prvu verziju rada ili su ga kritički revidirali u znatnom dijelu intelektualnog sadržaja i odobrili završnu verziju rada te su se složili da su odgovorni za sve značajke rada i jamče da će se pitanja koja se odnose na točnost i integritet bilo kojeg dijela rada prikladno istražiti i riješiti. (engl. *Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND Final approval of the version to be published; AND Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved*). Osobe koje nisu zadovoljile kriterije za autorstvo poput osoba koje su pružile intelektualnu pomoć (engl. *intellectual assistance*), tehničku pomoć (engl. *technical help*) ili osigurale specijalnu opremu i materijale (engl. *provided special equipment or materials*) treba navesti u dijelu Zahvale.
Uz rukopis treba priložiti pisanu izjavu da rad prethodno nije bio objavljen ili ponuđen/prihvaćen za objavu u nekom drugom časopisu, da su ga pročitali i odobrili svi autori te izjavu da ne postoji financijski ili bilo kakav drugi sukob interesa. Također, uz rukopis treba priložiti i izjavu o prijenosu autorskih prava na časopis.

PLAGIRANJE I POVLAČENJE RADA

Svi se radovi provjeravaju na originalnost i plagiranje, umnažanje, dupliciranje i prekomjernu prijavu/publikacije i teksta i slikovnih prikaza iz drugih izvora (s pomoću, na primjer, programa *Duplichecker, Plagiarism Checker, Plagium, PlagScan*). Plagirani ili na bilo koji drugi neetički način objavljeni radovi bit će povučeni u skladu s COPE-ovim Uputama o povlačenju radova (COPE – *Retraction Guidelines*; https://publicationethics.org/files/retraction%20guidelines.pdf).
Uredništvo preporučuje autorima da se registriraju kod ORCID-a (https://orcid.org) i prilikom prijave rada dostave ORCID-ov identifikacijski broj (ID), koji će radi bolje vidljivosti autorstva i publiciranja biti naveden u adresi za dopisivanje.
Svi koji su sudjelovali u radu, a nisu autori trebaju biti spomenuti u Zahvali.

KATEGORIZACIJA, FORMAT I OPSEG RADOVA

Liječnički vjesnik objavljuje ove vrste radova kod kojih je potrebna recenzija (engl. *peer-reviewed articles*): uvodnike, originalne znanstvene radove, stručne radove, kratka priopćenja, preliminarna izvješća, pregledne radove i dobro dokumentirane prikaze bolesnika.

Uvodnik ***(Editorial):*** maksimalno 1200 riječi; do 1 slike ili tablice; do 20 referencija; 3 – 6 ključnih riječi; nestrukturirani sažetak do 300 riječi (ako je primjenjivo).

Originalni rad ***(Original Research Article):*** maksimalno 6000 riječi; do 6 slika i 6 tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi (izuzetak su radovi iz povijesti medicine koji mogu imati nestrukturirani sažetak).

Stručni rad ***(Professional Article):*** maksimalno 5000 riječi; do 5 slika i 5 tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi (izuzetak su radovi iz povijesti medicine koji mogu imati nestrukturirani sažetak).

Pregledni rad ***(Review):*** maksimalno 10000 riječi; do 8 slika i 8 tablica, oblik znanstvenog rada, znanstveni je rad što sadrži izvoran, sažet i kritički prikaz jednog područja ili njegova dijela u kojemu autor aktivno djeluje. Mora biti istaknuta uloga autorova izvornog doprinosa u tom području s obzirom na već publicirane radove te pregled tih radova. Pregledni rad sadrži i najnovije informacije o trenutačnom stanju razvoja i usmjerenja (tzv. *state-of–the-art reviews*). Može ih pisati jedan ili skupina autora i obično se pišu na zamolbu urednika. Obavezna recenzija.informacije o trenutačnom stanju razvoja i usmjerenja (tzv. *state-of–the-art reviews*).

Kratko priopćenje ***(Short Communication, Brief Report):*** maksimalno 1200 riječi; do 3 slike ili tablice; do 15 referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi.

Prethodno priopćenje ***(Preliminary Communication):*** maksimalno 1200 riječi; do 3 slike ili tablice; do 15 referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi.

Prikaz bolesnika (s pregledom literature) ***(Case Report (with Review of the Literature))*** treba biti pisan prema smjernicama za prikaz bolesnika CARE case report guidelines: maksimalno 5000 riječi; do 5 slika ili tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; nestrukturirani sažetak do 300 riječi.

Pismo uredniku ***(Letter to the Editor):*** maksimalno 1000 riječi; do 7 referencija.

Ispravak ***(Erratum):*** omogućuje korekciju pogrješaka koje su se pojavile kod pisanja, printanja ili u procesu publikacije članaka. Šalje se na adresu: *Liječnički vjesnik*, Uredništvo, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb ili elektroničkom poštom na: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr

PRIPREMA RADA / RUKOPISA

Rukopis mora imati ovaj sadržaj:

1. ***Naslovnu stranicu*** s naslovom na hrvatskom i engleskom jeziku te imenima i prezimenima autora. Ispod toga treba navesti ustanove u kojima autori rade i nazive ustanova u kojima je rad napravljen te ponoviti ime i prezime svakog autora s akademskim stupnjem uz naziv ustanove u kojoj radi. Potrebno je posebno navesti

ABOUT THE JOURNAL

Liječnički vjesnik (LV), the official peer-reviewed journal of the Croatian Medical Association, publishes editorials, professional and research articles, review articles, case reports, drugs and methods reviews, preliminary scientific and professional communications, commentaries, letters to the editor, book reviews, and other contributions, provided they have not been published in the same format in another journal or book. The journal is published six times a year.
The contents of *Liječnički vjesnik* may be used free of charge for educational and research purposes, with full reference to the source. Any other use is prohibited without express permission by the publisher.

PAPER SUBMISSION / MANUSCRIPT PUBLICATION

All contributions should be mailed to: Uredništvo Liječničkog vjesnika, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb, Croatia. (telephone +385 1 46 93 310)
LV follows the instructions for the manuscript preparation published by the *International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE (http://icmje.org/icmje-recommendations.pdf) and the *World Association of Medical Editors* – WAME (http://www.wame.org), and recommends the same to authors. Ethical standards comply with those of the *Committee on Publication Ethics* – COPE (https://publicationethics.org/resources) and the *Council of Science Editors* – CSE (https://www.councilscienceeditors.org/wp-content/uploads/entire_whitepaper.pdf).
The complete manuscript, including all the supplements, should be sent in one printed copy, and submitted electronically to: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr. The text should be double-spaced, typed in 11-point font, printed on one side. Each section of the manuscript should begin on a new page. It is required to include with the manuscript the following documents (to be found at: https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr):

1. Checklist for Authors;
2. Conflict of Interest Statement;
3. Statement of Authorship and Copyright Transfer.

Manuscripts submitted without the above attachments will not be considered.
Manuscripts are not published in the order in which they are received by the editorial board. Manuscripts and other submitted material are not returned to senders.

AUTHORSHIP

Individuals designated as authors must meet the criteria for authorship. Following the recommendations of the *International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE, authors are required to include with the manuscript a written statement indicating that they have made substantial contributions to the conception or design of the work, or to the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; that they have drafted the work or revised it critically for important intellectual content; that they give final approval of the version to be published; and that they agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. Individuals who do not meet the criteria for authorship, e.g. persons who have provided intellectual assistance, technical help, or special equipment or materials, should be listed under Acknowledgements.
It is required to include with the manuscript a written statement indicating that the paper has not been previously published or submitted/accepted for publication in another journal, that all the authors have read it and approved, and the statement that there is no financial or any other conflict of interest. Also, it is required to include with the manuscript a statement that the authors of the paper agree to transfer their copyright to the journal.

PLAGIARISM AND RETRACTION OF PAPERS

All papers are screened for originality and plagiarism, copying, the duplicate and redundant submission/publication of texts and images from other sources (with checker tools such as Duplichecker, Plagiarism Checker, Plagium, PlagScan). Plagiarized papers or papers unethically published in any other way will be retracted following COPE's Retraction Guidelines (https://publicationethics.org/files/retraction%20guidelines.pdf).
The editorial board recommends authors to register with ORCID (https://orcid.org) and, when submitting a paper, to provide their ORCID ID number that will be shown in the mailing address to provide access to information on authorship and publications and to ensure better visibility.
All individuals who have participated in the paper and who are not authors should be mentioned under Acknowledgements.

CATEGORIZATION, FORMATTING AND WORD LIMIT FOR PAPERS

Liječnički vjesnik publishes the following peer-reviewed articles: editorials, original research articles, professional articles, short communications/brief reports, preliminary communications, review articles and well-documented case reports.

Editorial: 1200 words maximum; up to 1 figure or table; up to 20 references; 3 – 6 keywords; unstructured abstract up to 300 words (if applicable).

Original Research Article: 6,000 words maximum; up to 6 figures and 6 tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words (except for articles on the history of medicine that may have an unstructured abstract).

Professional Article: 5,000 words maximum; up to 5 figures and 5 tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words (except for articles on the history of medicine that may have an unstructured abstract).

Review paper (presentation): maximum 10,000 words; up to 8 figures and 8 tables, the form of a scientific paper, is a scientific paper that contains an original, concise and critical presentation of an area or part of it in which the author actively works. The role of the author's original contribution in the field must be emphasized, considering the already published works and the review of those works. The review contains the latest information on the current state of development and direction (so-called state-of-the-art reviews). They can be written by one or a group of authors and are usually written at the request of the editor. Mandatory review. information on the current state of development and direction (so-called state-of-the-art reviews).

Short Communication, Brief Report: 1,200 words maximum; up to 3 figures or tables; up to 15 references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words.

Preliminary Communication: 1,200 words maximum; up to 3 figures or tables; up to 15 references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words.

Case Report (with Review of the Literature): 5,000 words maximum; up to 5 figures or tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; unstructured abstract up to 300 words.
Sould be written according to the CARE case report guidelines

Letter to the Editor: 1,000 words maximum; up to 7 references.

Erratum: enables correction of errors made in writing, printing or in the process of publication of an article. To be sent to: *Liječnički vjesnik*, Uredništvo, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb, Croatia, or via email: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

ARTICLE / MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscript should include:

1. ***Title page*** with the title in Croatian and in English, and the names and surnames of the author(s). Below should follow the name of the author's/authors' affiliation(s), and the name of the institution(s) where the work was performed. The name and surname of each author should be repeated, with his/her academic degree, and the name of the institution where he/she works. It is required to include the address of the corresponding author whom the editorial board can contact. A short title of the article, that will be printed as current title, should be suggested at the bottom of the page.
2. ***Abstract and Keywords***

The second page should include a structured summary in Croatian and in English (up to 300 words), with the aim of the study/research, the material (participants) and methods, results and conclusions.

adresu autora s kojime se Uredнички odbor može dopisivati. Na dnu stranice potrebno je predložiti skraćeni naslov članka koji će se tiskati kao tekući naslov.

2. ***Sažetak i ključne riječi***

Druga stranica treba sadržavati strukturirani sažetak na hrvatskom i engleskom jeziku (do 300 riječi) u kojem su navedeni cilj studije/istraživanja, materijal (ispitanici) i metode, rezultati i zaključci.

Sažetak mora biti pisan u skaldu s preporukama ICMJE Recommendations.

U sažetku valja naglasiti nove i važne aspekte studije ili opservacije. Ispod sažetka autori trebaju navesti četiri do šest ključnih riječi ili kratkih pojmova na hrvatskom i engleskom jeziku koji će pomoći pri indeksiranju članka i mogu se objaviti uz sažetak. Za ključne riječi treba se koristiti pojmovima iz popisa *Medical Subject Headings* (MeSH) Indexa Medicusa. Općenite, pluralne i mnogostruke koncepte (primjerice uz uporabu „i", „ili") treba izbjegavati. Sažetak ne smije sadržavati navode referencija.

3. ***Uvod***

U uvodu se navodi svrha rada i razlog provođenja studije ili opservacije. Preporučuje se navesti samo relevantne referencije, bez podataka ili zaključaka iz rada.

4. ***Postupci (metode)***

Navodi se odabir i sve važne karakteristike ispitanika ili laboratorijskih životinja koje su studirane ili opservirane. Za lijekove i kemikalije moraju se rabiti generička imena. Sve veličine trebaju biti izražene u SI jedinicama. U tekstovima na hrvatskom jeziku koristi se decimalni zarez.

Postupci poznati iz literature opisuju se okvirno uz navođenje literaturnog podatka. Uređaje je potrebno imenovati, navodeći u zagradi naziv i adresu proizvođača. Statističke postupke potrebno je objasniti dovoljno detaljno da bi čitatelj iz izvornih rezultata mogao sam izračunati navedene vjerojatnosti. Ako je korištena računalna obrada podataka mora se navesti statistički program koji je korišten. Za istraživanje na ljudima potrebno je navesti sukladnost s etičkim načelima Deklaracije iz Helsinkija iz 2000. godine i njenim dopunama iz 2002. i 2004. godine. Isto tako treba navesti je li i koje etičko povjerenstvo dalo pristanak za provođenje istraživanja. Ne smiju se navoditi imena, inicijali ili matični brojevi bolesnika.

5. ***Rezultati***

Značajnost rezultata potrebno je statistički potkrijepiti. Treba se služiti SI jedinicama. Treba iscrpno opisati statističke metode da bi se educiranom čitatelju koji ima pristup izvornim podatcima dala mogućnost da potvrdi navedene rezultate. Gdje god je to moguće zaključke treba kvantificirati i prezentirati odgovarajućim indikatorima pogreške ili odstupanja od mjerenja.

Rezultati se izlažu logičnim slijedom u tekstu, tablicama i ilustracijama. U tekstu se ne ponavljaju svi podatci iz tablica ili ilustracija već se naglašavaju ili sažimaju samo bitna opažanja.

6. ***Rasprava***

Treba naglasiti nove i bitne aspekte studije te zaključke koji proistječu iz nje. Ne preporučuje se detaljno ponavljati podatke ni bilo koje druge materijale koji su navedeni u uvodnom dijelu ili u dijelu s rezultatima. U dijelu za raspravu treba objasniti važnost dobivenih rezultata i njihova ograničenja, uključujući i implikacije vezane uz buduća istraživanja, ali uz izbjegavanje izjava i zaključaka koji nisu potpuno potvrđeni dobivenim podatcima. Opažanja iz ove studije treba usporediti s ostalim relevantnim studijama. Kad je potrebno, mogu se navesti nove hipoteze uz jasno naglašavanje da su nove.

7. ***Zaključci***

Zaključci se izvode na osnovi vlastitih rezultata, odvojeno nakon rasprave.

8. ***Statistička obrada***

U poglavlju "Metode" treba iscrpno opisati statističke metode da bi se educiranom čitatelju koji ima pristup izvornim podatcima dala mogućnost da potvrdi navedene rezultate. Gdje god je to moguće zaključke treba kvantificirati i prezentirati odgovarajućim indikatorima pogreške ili odstupanja od mjerenja. Treba navesti korišteni računalni program.

9. ***Etika i etički standardi***

U radovima koji se bave istraživanjima na ljudima jasno treba navesti da su postupci provedeni sukladno etičkim standardima institucijskog ili regionalnog odbora odgovornog za izvođenje istraživanja na ljudima te u skladu s Helsinškom deklaracijom iz 2000. godine, revidiranom 2002. i 2004. godine. Ne smije se navoditi ispitanikovo ime i/ili prezime, osobito u ilustrativnim materijalima. U radovima koji se bave istraživanjima na životinjama treba navesti da je poštovan institucionalni ili nacionalni pravilnik o brizi o laboratorijskim životinjama i njihovu korištenju.

**Etički standardi Odbora publicističke etike (Committee on Publication Ethics – COPE;* https://publicationethics.org/resources)

U slučaju sumnje na plagijat Uredнички odbor će nakon vlastite procjene problema materijal uputiti nadležnom etičkom povjerenstvu ili povjerenstvu za akademski integritet.

10. ***Kratice***

Treba rabiti samo standardne kratice. Puni pojam za koji se rabi kratica mora biti naveden pri prvom korištenju kratice u tekstu, osim ako je riječ o standardnim kraticama mjernih jedinica. Kratice treba izbjegavati u naslovu rada.

11. ***Simboli***

U tekstu se simboli moraju objasniti. U dodatku se može navesti iscrpan popis simbola.

12. ***Tablice***

Naslovi tablica i tekstualni dijelovi tablica moraju biti dvojezični, na hrvatskom i engleskom jeziku.

Tablice se pišu na posebnoj stranici. Ne smiju se slati kao fotografije. Svaka tablica mora imati naslov i redni broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu. Tablica mora biti pregledna i jednostavna. Legende tablica trebaju biti napisane ispod tablice, uz oznaku u tablici u superskriptu. Tablice ne bi trebale ponavljati rezultate koji su prezentirani bilo gdje drugdje u radu (npr., u slici). Tablice preuzete iz drugih izvora treba popratiti dopuštenjem za objavu njihovih izdavača/autora.

- Poželjno je da se tablice ne dostavljaju kao slike, nego se integriraju u tekst. Preporuča se oblikovati tablice što je jednostavnije moguće

13. ***Slike***

Opisi slika i tekstualni dio slike moraju biti dvojezični, na hrvatskom i engleskom jeziku.

Sve slike trebaju biti profesionalno nacrtane ili snimljene. Slova, brojevi i simboli moraju biti čitki i u smanjenom obliku u kojem će se objaviti. Svaka slika mora imati broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu, ime autora i označenu gornju stranu. Svaki crtež mora imati broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu i označenu gornju stranu. Crteži trebaju biti dovoljno kvalitetno izrađeni za objavu u tisku. Fotokopije slika ili fotografija nisu pogodne za reprodukciju. Fotografije osoba mogu se objavljivati samo uz pismeno dopuštenje osobe na fotografiji (ili skrbnika) ili osoba mora biti neprepoznatljiva (prekrivanje očiju, lica i sl.). Slike preuzete iz drugih izvora treba popratiti dopuštenjem za objavu njihova izdavača/autora.

Ako se dostavljaju u elektroničkom obliku, slike/ilustracije moraju biti u formatu TIFF ili JPEG visoke kvalitete, najmanje širine 1500 piksela. Slike/ilustracije u ostalim formatima mogu biti prihvaćene samo uz prethodni dogovor s uredništvom. Uredništvo pridržava pravo ne objaviti slike/ilustracije koje ne zadovoljavaju ove uvjete.

- Slike (fotografije, grafove, figure...) autori moraju dostavljati zasebno u što boljoj kvaliteti i što višoj rezoluciji (.tif,.png). Svaka lika u tekstu mora imati svoj generički naziv (slika 1.) uz svoj vlastiti naziv. Generički naziv treba sadržavati redni broj zapisan arapskim znamenkama po redu pojavljivanja u tekstu. Naziv slike i opis se smatraju sastavnim dijelom teksta, a ne slike, stoga se navode u tekstu, a ne na slici.

14. ***Popis literature***

LV u potpunosti prihvaća upute za citiranje literature prema *Vancouverskom načinu (International committee of medical journal editors Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical jornals: Sample references* http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Literatura se navodi rednim brojem, prema redoslijedu citiranja u tekstu (prva referencija nosi broj 1). Ako rad ima šest ili manje autora, treba ih navesti sve, a ako ih je sedam ili više, treba navesti prvih šest i dodati: i sur. Časopise treba prikazivati kraticom koju rabi *Index Medicus* (http://www.pubmed.gov)

Primjeri citiranja literature:

New and important aspects of the study or observation should be emphasized in the abstract. Below should be given four to six keywords or short terms in Croatian and in English, to assist in indexing the article and to be published with the abstract. Terms from the *Medical Subject Headings* (MeSH) list of Index Medicus should be used for keywords. General, plural and multi-word concepts (e.g. use of "and", "or") should be avoided. The abstract should not include references.

The abstract must be written in accordance with the ICMJE Recommendations.

3. ***Introduction***

The introduction provides the purpose and rationale for conducting the study or the research. It is recommended to cite only relevant references, without any data or conclusions.

4. ***Procedures (methods)***

The selection and all the important characteristics of the participants or laboratory animals studied or observed should be listed. Generic names should be used for drugs and chemicals. All measurements should be given in SI units. In Croatian language texts, a decimal comma should be used.

Procedures familiar from the literature should be described in general outline, providing full reference details. Devices should be identified, including the manufacturer's name and address in parentheses. Statistical procedures should be described in detail to enable the reader to calculate the stated probabilities from the original results. In the case of computer data processing, the statistical software used should be specified. Papers dealing with research involving human subjects should state that the research was conducted following the ethical standards as given in the Declaration of Helsinki of 2000, as amended in 2002 and 2004. The name of any ethical committee that has approved the conduct of the research should also be stated. Participants' names, initials or ID numbers should not be included.

5. ***Results***

Relevance of data should be statistically corroborated. SI units should be used. Statistical methods should be described in detail, to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. Where possible, findings should be quantified and presented with appropriate indicators of measurement error or uncertainty.

Results should be presented in a logical sequence in the text, tables, and illustrations. All the data in the tables or illustrations should not be repeated in the text, but rather only the most important observations should be emphasized or summarized.

6. ***Discussion***

New and important aspects of the study, and its results, should be emphasized. It is not recommended to repeat in detail data or any other material given in the Introduction or in the Results section. It is important to explain the significance of the results obtained, their limitations, and implications for future research, avoiding, however, making statements and drawing conclusions not completely confirmed by the obtained data. Observations from the study should be compared with other relevant studies. When necessary, new hypotheses may be given, but clearly labelled as such.

7. ***Conclusions***

The main conclusions are drawn based on the author's or authors' own results, separately after the discussion.

8. ***Statistics***

Statistical methods should be described in detail in the Methods section, to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. Where possible, findings should be quantified and presented with appropriate indicators of measurement error or uncertainty. The statistical software used should be specified.

9. ***Ethics and ethical standards***

Papers dealing with experiments involving human subjects should clearly state that the procedures were conducted following the ethical standards of an institutional or national committee responsible for experiments involving human subjects, and in accordance with the Declaration of Helsinki of 1975, as revised in 1983. Participants' names and/or surnames should not be published, particularly in illustrative materials. Papers dealing with experiments on animals should state that an institutional or national standard for the care and use of laboratory animals was followed.

If in doubt about plagiarism, and having assessed the problem, the editorial board will refer the material to a responsible ethics committee or to an academic integrity committee.

10. ***Abbreviations***

Only standard abbreviations should be used. The spelled-out abbreviation followed by the abbreviation in parentheses should be used at the first mention unless the abbreviation is a standard unit of measurement. Abbreviations should be avoided in the manuscript title.

11. ***Symbols***

Symbols used in the text should be explained. A detailed list of symbols may be given in an appendix.

12. ***Tables***

Table titles and text in tables should be bilingual, in Croatian and in English.

Tables should be presented on a separate page. They should not be submitted as photographs. Each table should have a title and be numbered consecutively in the order it appears in the text. Tables should be self-explanatory and simple. Table legends should be given below the table, and may include a reference to data in the table indicated by a superscript figure or letter. Results presented elsewhere in the article (e.g. in an illustration), should not be repeated in the table. If a table originating from other sources is used, permission for such publication should be obtained from the respective publisher/author.

- It is desirable that tables are not submitted as images, but integrated in the text. It is recommended to design tables as simply as possible.

13. ***Figures***

Figure descriptions and text in figures should be bilingual, in Croatian and in English.

All figures should be professionally drawn or photographed. Letters, numbers, and symbols on figures should be clear enough to remain legible when the figure is reduced for publication. Each figure should be numbered consecutively according to the order in which it appears in the text, have the author's name and a clear mark showing which is the upper side of the figure. Each illustration should be numbered consecutively according to the order in which it appears in the text, and a clear mark showing which is the upper side of the illustration. Illustrations should be made in a quality appropriate for print publication. Photocopied images or photographs are not suitable for reproduction. Photographs of individuals will be published only with the written consent of the person photographed (or his/her guardian), or the individual should be rendered unrecognizable (concealing the eyes, face, etc.). If a figure is taken from other sources, permission for such reproduction obtained from the respective editor/author should be submitted.

If submitted in electronic format, figures/illustrations should be in a high resolution TIFF or JPEG file format, a minimum of 1,500 pixels wide. Figures/illustrations submitted in other formats may be accepted only with the prior consent of the editorial board. The editorial board reserves the right not to publish any figures/illustrations that fail to meet the above requirements.

- Figures (photographs, graphs, images...) should be submitted separately, in as high a quality and resolution as possible (.tif,.png). Each figure in the text, in addition to its own title, should have a generic title (Figure 1). The generic title should include an ordinal number expressed as an Arabic numeral, numbered consecutively according to the order in which it appears in the text. Figure titles and descriptions are considered to be a part of the text, and not part of the figure/illustration. Therefore they should be included in the text, and not in the figure.

14. ***References***

LV strictly follows the Vancouver citation style *(International Committee of Medical Journal Editors – Uniform Requirements for Manuscripts submitted to biomedical journals: Sample references at:* http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). References are cited in ordinal numbers, according to the order in which it appears in the text (the first reference cited is number 1). In manuscripts with six or less authors, all the authors should be listed; if there are seven authors, or more, the first three should be listed, followed by "i sur.". Journals should be cited with abbreviations as used by *Index Medicus* (http://www.pubmed.gov).

Citing references – examples:

Journal article

Golubić D, Rapić D, Breitenfeld V. Neka klinička, dijagnostička i terapijska zapažanja o humanoj trihinelozi [Some clinical, diagnostic and therapeutic observations on human trichinellosis]. Lijec Vjesn. 1985;107:11–4. Croatian.

Članak u časopisu
Golubić D, Rapić D, Breintenfeld V. Neka klinička, dijagnostička i terapijska zapažanja o humanoj trihinelozi. Liječ Vjesn. 1985;107:11–4.
Suplement časopisa:
Lundstrom I, Nylander C. An electrostatic approach to membrane bound receptors. Period Biol. 1983; 85(Suppl 2):53–60.
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. 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: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974, str. 457–72.
Članak na internetu
Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002;102(6):[oko 3 str.]. Dostupno na: http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm. [Pristupljeno 12. kolovoza 2002.]

15. ***Popratno pismo***, mora sadržavati ime, adresu i telefonski broj (fiksni/mobilni) autora koji će komunicirati s Uredničkim odborom LV-a te preuzeti na sebe da s ostalim autorima dogovori potrebne izmjene. U pismu je potrebno navesti mišljenje o kojoj se vrsti članka radi. Uz pismo potrebno je priložiti ispunjeni podsjetnik, izjavu o autorstvu te izjavu o sukobu interesa (https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr). Bez ovih priloga rukopisi se neće niti razmatrati.

16. ***Mogući sukob interesa***
Svi izvori financiranja (privatni, javni, komercijalni) radova upućenih za objavljivanje, doprinos autora (koncepcija ili nacrt rada; prikupljanje, analiza i inerpretacija podataka; pisanje teksta; kritički revidirali u znatnom dijelu intelektualnog sadržaja) kao i mogući sukobi interesa autora (neformalni dogovori s privrednim subjektima, ugovori o konzultatntskim angažmanima, izvođenje sponzoriranih predavanja u ime proizvođača ili prodavača predmetnih materijala), trebaju se jasno objaviti na kraju teksta pod naslovom „Mogući sukob interesa".

17. ***Zahvale***
Pod „Zahvalama" se popisuju ljudi koji su pomogli u ostvarenju studije ili pripremi teksta, a nisu suautori.
Za više informacija, posjetite: http://www.icmje.org/ ethical_4conflicts.html

PROCES OCJENE RADA

Svaki će se rukopis tretirati kao strogo povjerljiv materijal, a proces ocjene rada provodi se anonimno. Prispjele rukopise najprije procijenjuje uredнički odbor te ih potom šalje najmanje dvojici recenzenata anonimno. Svaki upućeni rad dobiva svoj broj i oznaku (ID), a autori će biti obaviješteni o primju rada i njegovu broju. Autori su se dužni tim ID brojem koristiti u svakoj budućoj korespondenciji. Autor kojega su ostali autori imenovali za korespondenciju djeluje u ime ostalih u procesu vezanom za publikaciju rada. Rukopisi i ostali dostavljeni materijali ne vraćaju se pošiljateljima.
Nakon što uredнički odbor razmotri pristigle recenzije upućuje ih autoru/ima na uvid i popravak rukopisa. Ovisno o naravi recenzentskih primjebi popravljeni rukopis se može ponovno uputiti na recenziju istim recenzentima. Prihvaćeni radovi ne moraju se objavljivati onim redom kojim pristižu. Izneseni stavovi predstavljaju mišljenje autora.
Rukopisi se ne vraćaju, a svi tiskani prilozi vlasništvo su Hrvatskog liječničkog zbora. Sadržaj Liječničkog vjesnika može se reproducirati uz navod „preuzeto iz Liječničkog vjesnika
Svaki objavljeni članak dobiva svoj DOI *(Digital Object Identifier)* koji je jedinstven za svaki članak objavljen u *Liječničkom vjesniku*. Uredništvo će osigurati svakom autoru (ili autoru koji je zadužen za korespondenciju ako je grupa autora prijavila rad) jednu kopiju *Liječničog vjesnika*.

- Preporuke za oblikovanje rada prilikom pisanja kako bi se kasnije iz postojećeg teksta što lakše kreirao XML

Journal supplement
Lundstrom I, Nylander C. An electrostatic approach to membrane bound receptors. Period Biol. 1983; 85(Suppl 2):53–60.
Books and monographs
Individual author(s)
Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row; 1974, str. 406.
Editor
Dausset J, Colombani J, editor. Histocompatibility testing. Copenhagen: Munksgaard; 1973, str. 12–8.
Chapter in a book
Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA jr, Sodeman WA, editor. Pathogenic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974, str. 457–72.
Article on the Internet
Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002;102(6):[about p. 3]. Dostupno na: http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm. [Pristupljeno 12. kolovoza 2002.]

15. ***Letter of submission***
The letter of submission should include the name, address and telephone number (landline and mobile) of the corresponding author who will communicate with the LV editorial board, and will be responsible for arranging the necessary amendments with other authors. The type of article should be stated in the letter. The filled-in Checklist for Authors, the Statement of Authorship, and the Conflict of Interest Statement must be enclosed with the letter (https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr). Manuscripts submitted without these enclosures will not be considered.

16. ***Possible conflict of interest***
All sources of funding (including private, public and commercial) of papers submitted for publication, as well as possible authors' conflict of interest (informal agreements with commercial companies, consultancy work. and sponsored lectures on behalf of manufacturers or dealers of pertaining materials) must be clearly disclosed at the end of manuscript under the heading „Possible conflict of interest". Financial and material support should also be listed.

17. ***Acknowledgements***
Individuals who helper in study or manuscript preparations and are not listed as coauthors should be listed under the heading "Acknowledgements".
For more information, please visit: http://www.icmje.org/ethical_4conflicts.html

REVIEW PROCESS

Each manuscript is treated as highly confidential material, and the review process is performed anonymously. The submitted manuscripts are firstly assessed by the editorial board, and then sent to a minimum of two reviewers for a double-blind peer review. Each submitted manuscript is assigned a number and an ID. The authors are informed that the manuscript has been received and a number assigned. The authors are obliged to use such an ID number in all correspondence. A corresponding author acts on behalf of the others in the process related to the manuscript's publication. Manuscripts and other submitted material are not returned to senders.
After all the submitted reviews have been considered by the editorial board, they are returned to the author(s) for checking and amendment. The amended manuscript may be resent for another revision to the same reviewers, depending on the nature of the reviewers' comments. Accepted manuscripts are not necessarily published in the order in which they are received. The views expressed are those of the author.
Manuscripts are not returned, and all printed contributions are owned by the Croatian Medical Association. The contents of *Liječnički vjesnik* may be reproduced providing the source is acknowledged in the form: "taken from Liječnički vjesnik".
Each published article is assigned a DOI (Digital Object Identifier), a unique identifier for every article published in *Liječnički vjesnik*. The editorial board provides one copy of *Liječnički vjesnik* for each author (or for a corresponding author, if the manuscript was submitted by a group of authors).

- Recommendations for formatting a manuscript to enable easier XML creation from the text.

UPUTE ZA PISANJE SAŽETAKA U SUPLEMENTIMA LIJEČNIČKOG VJESNIKA / INSTRUCTIONS FOR WRITING ABSTRACTS IN SUPPLEMENTS PUBLISHED IN THE "LIJEČNIČKI VJESNIK" JOURNAL

Liječnički vjesnik svake godine objavljuje ograničen broj suplemenata sa sažecima prezentacija održanih na stručnim ili znanstvenim skupovima. U pravilu riječ je o najviše 6 suplemenata godišnje (uz suplement studentske sekcije HLZ-a) bez obzira na to je li riječ o tiskanom i/ili e-obliku suplementa. U suplementima se objavljuju isključivo sažeci napisani prema pravilima Liječničkog vjesnika.
Svi koji su zainteresirani za izdavanje suplementa u Liječničkom vjesniku (stručna društva HLZ, organizatori stručnih/znanstvenih skupova) trebaju iskazati svoj interes za izdavanje suplementa najmanje 6 mjeseci prije željenog termina. Odluku o izdavanju suplementa donosi uredнički odbor Liječnikog vjesnika. Brigu o kvaliteti suplemenata vodi urednik za suplemente koji je ujedno član uredničkog odbora Liječničkog vjesnika. Troškove izdavanja suplementa podmiruje organizator skupa na kojem su prezentirani sažeci.
Sažetak mora biti pisan u skladu s preporukama ICMJE Recommendations.
U suplementu Liječničkog vjesnika moguće je objavljivanje sažetaka na hrvatskom ili engleskom jeziku. Sažetak namijenjen za suplement smije imati maksimalno 2700 znakova. Sažetak mora biti strukturiran što znači da mora imati barem sljedeće podnaslove: cilj, metode, rezultati, zaključci. Uz sažetak može biti priložena najviše jedna tablica. Sažetak ne smije sadržavati kratice niti reference.
Sažetak ovisno o jeziku na kojem je napisan mora imati naslov na istom jeziku, a ispod naslova treba navesti imena i prezimena autora. Ispod toga treba navesti ustanove u kojima autori rade označene odgovarajućom brojkom u superskriptu kako su označene uz prezimena te navesti adresu e-pošte autora za korespondenciju. Akademske titule autora se ne navode.
Ispod sažetka autori trebaju navesti četiri do šest ključnih riječi ili kratkih pojmova na hrvatskom i engleskom jeziku koji će pomoći pri pretraživanju i indeksiranju. Za ključne riječi treba se koristiti pojmovima iz popisa *Medical Subject Headings* (MeSH). Općenite, pluralne i mnogostruke koncepte (primjerice uz uporabu „i", „ili") treba izbjegavati.
Upute za pisanje sažetka jednako vrijede za pisanje sažetaka na hrvatskom i engleskom jeziku.
Nadalje, upute za pisanje sažetka jednako vrijede za pisanje sažetaka koji će biti objavljeni u tiskanom i/ili e-obliku. Za jezičnu ispravnost teksta odgovorni su autori sažetaka ako se drugačije ne dogovori s urednikom.

Every year, a limited number of supplements with abstracts of presentations held at professional or scientific meetings are published in the professional journal of the Croatian Medical Association, "Liječnički vjesnik". Generally, this includes a maximum of 6 supplements per year (in addition to the supplement of the Student Section of the Croatian Medical Association), regardless of whether the supplement is in printed or electronic form. Only abstracts written in accordance with the rules of the "Liječnički vjesnik" journal shall be published in the supplements.
All parties interested in publishing a supplement in the "Liječnički vjesnik" journal (professional societies of the Croatian Medical Association, organizers of professional/scientific meetings) should express their interest in publishing a supplement at least 6 months before the desired date. The final decision on whether a supplement will be published is made by the Editorial Board of the "Liječnički vjesnik" journal. The quality of supplements is assessed by the Editor for Supplements who is also a member of the Editorial Board of the "Liječnički vjesnik" journal. The costs of supplement publishing shall be covered by the organizer of the meeting at which the abstracts are presented.
The abstract must be written in accordance with the ICMJE Recommendations.
Abstracts written in Croatian or English can be published in the supplement of the "Liječnički vjesnik" journal. The abstract that is to be used in the supplement can contain a maximum of 2700 characters. The abstract must be structured, which means that it must include at least the following subheadings: objective, methods, results, conclusions. A maximum of one table can be attached to the abstract. The summary must not contain any abbreviations or references.
The title of the abstract must be in the same language as the language in which the abstract is written, and the names and surnames of the authors should be listed below the title. Below that part, the institutions where the authors work should be listed, marked with the appropriate number in superscript as indicated next to their surnames, as well as the e-mail addresses of the corresponding authors. The academic titles of the authors shall not be stated.
Below the abstract, authors should list four to six keywords or short terms in Croatian and English to assist in the searching and indexing. Terms from the Medical Subject Headings (MeSH) list should be used for keywords. General, plural and multi-word concepts (e.g. use of "and", "or") should be avoided.
The instructions for writing abstracts are equally valid for writing abstracts in Croatian and English.
Furthermore, the instructions for writing abstracts are equally valid for writing abstracts that will be published in printed and/or electronic form. The authors of the abstracts are responsible for the linguistic correctness of the manuscript, unless otherwise agreed with the Editor.

Saxenda® je prvi agonist GLP-1 receptora koji su odobrili EMA i FDA za kontrolu tjelesne težine[1,2]



Debljina je kronična bolest koja doprinosi mnogim drugim bolestima[3,4]

Pitajte svoje bolesnike o njihovoj težini i objasnite im kako dodavanje terapije lijekom Saxenda® pravilnoj prehrani i tjelovježbi može pomoći pri mršavljenju, zadržavanju postignute tjelesne težine i poboljšanju njihova općeg zdravstvenog stanja.

novo nordisk®

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE
Novo Nordisk Hrvatska d.o.o.
Ulica D.T. Gavrana 17 - 10020 Zagreb, Hrvatska
HR23SX00021
Datum sastavljanja: 10/2023.

Saxenda®
liraglutid

Skraćeni sažetak opisa svojstava lijeka

Naziv lijeka: Saxenda® 6 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici. **Međunarodni naziv djelatne tvari:** liraglutid. **Odobrene indikacije:** Saxenda® je indicirana kao dodatak dijeti sa smanjenim unosom kalorija i povećanoj fizičkoj aktivnosti za kontrolu tjelesne težine u odraslih bolesnika s početnim indeksom tjelesne mase od: ≥30 kg/m² (pretilost) ili ≥27 kg/m² do <30 kg/m² (prekomjerna tjelesna težina) uz prisutnost najmanje jednog komorbiditeta povezanog s tjelesnom težinom kao što je disglikemija (predijabetes ili šećerna bolest tipa 2), hipertenzija, dislipidemija ili opstruktivna apneja u snu. Liječenje lijekom Saxenda® potrebno je prekinuti nakon 12 tjedana na dozi od 3,0 mg/dan ako bolesnici ne izgube barem 5% svoje početne tjelesne težine. Saxenda® se može primjenjivati kao dodatak zdravoj prehrani i povećanoj fizičkoj aktivnosti za kontrolu tjelesne težine u adolescenata u dobi od 12 ili više godina s: pretilošću (ITM odgovara vrijednosti ≥30 kg/m2 u odraslih prema međunarodnim graničnim vrijednostima) itjelesnom težinom iznad 60 kg. Liječenje lijekom Saxenda® potrebno je prekinuti i ponovno procijeniti ako bolesnici ne izgube barem 4% ITMa ili zvrijednosti ITM-a nakon 12 tjedana liječenja dozom od 3,0 mg/dan ili maksimalnom podnošljivom dozom. **Kontraindikacije:** Preosjetljivost na liraglutid ili neku od pomoćnih tvari. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:** Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati. Nema kliničkog iskustva u bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem stupnja IV prema NYHA klasifikaciji pa se stoga primjena liraglutida ne preporučuje u tih bolesnika. Ne preporučuje se primjena u bolesnika: u dobi od 75 ili više godina, liječenih drugim lijekovima za kontrolu tjelesne težine, s pretilošću koja je sekundarna endokrinološkim poremećajima ili poremećajima prehrane ili liječenju lijekovima koji mogu uzrokovati porast tjelesne težine, s teškim oštećenjem bubrega ili jetre. Liraglutid je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre. Primjena liraglutida ne preporučuje se u bolesnika s upalnom bolešću crijeva i dijabetičkom gastroparezom. Ako se sumnja na pankreatitis, potrebno je prekinuti primjenu liraglutida; ako se potvrdi akutni pankreatitis, liječenje liraglutidom ne smije se ponovno započeti. U kliničkim ispitivanjima za kontrolu tjelesne težine zabilježena je viša stopa kolelitijaze i kolecistitisa kod bolesnika liječenih liraglutidom nego u bolesnika koji su dobivali placebo. Bolesnike je potrebno obavijestiti o karakterističnim simptomima kolelitijaze i kolecistitisa. Potreban je oprez kod primjene liraglutida u bolesnika s bolešću štitnjače. U kliničkim ispitivanjima zabilježen je porast srčane frekvencije prilikom primjene liraglutida. Srčanu frekvenciju potrebno je pratiti u redovitim razmacima u skladu s uobičajenom kliničkom praksom. Bolesnike je potrebno informirati o simptomima povećane srčane frekvencije (palpitacije ili osjećaj ubrzanih otkucaja srca tijekom mirovanja). Liječenje liraglutidom potrebno je prekinuti u bolesnika kod kojih je prisutan klinički značajan trajan porast srčane frekvencije tijekom mirovanja. Bolesnike liječene liraglutidom potrebno je upozoriti na mogući rizik od dehidracije zbog gastrointestinalnih nuspojava i na to da poduzmu mjere opreza kako bi izbjegli gubitak tekućine. U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 koji primaju liraglutid u kombinaciji s inzulinom i/ilisulfonilurejom moguć je povećani rizik od hipoglikemije, koji se može smanjiti snižavanjem doze inzulina i/ili sulfonilureje. Saxenda® se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću kao zamjena za inzulin. Dijabetička ketoacidoza prijavljena je u bolesnika ovisnih o inzulinu nakon brzog prekida ili smanjenja doze inzulina. Saxenda® sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. **Trudnoća i dojenje:** Liraglutid se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće. Ako bolesnica želi zatrudnjeti ili se trudnoća dogodi, liječenje liraglutidom potrebno je prekinuti. Saxenda® se ne smije primjenjivati tijekom dojenja. **Nuspojave u odraslih:** *Vrlo često:* glavobolja; mučnina, povraćanje, proljev, konstipacija; često: hipoglikemija; nesanica; omaglica, disgeuzija; suha usta, dispepsija, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolest, bolovi u gornjem dijelu abdomena, flatulencija, podrigivanje, distenzija abdomena; kolelitijaza; osip; reakcije na mjestu injiciranja, astenija, umor; povišena lipaza, povišena amilaza; *manje često*: dehidracija, tahikardija; pankreatitis, odgođeno pražnjenje želuca; kolecistitis; urtikarija; opće loše stanje; *rijetko:* anafilaktička reakcija; akutno zatajenje bubrega, oštećenje bubrega. Učestalost, tip i težina nuspojava u pretilih adolescenata usporedivi su s onima uočenim u odrasloj populaciji. Povraćanje se pojavilo s dvostruko višom učestalošću u adolescenata u usporedbi s odraslima. **Doziranje:** Početna doza je 0,6 mg jednom dnevno. Dozu je potrebno povećati do 3,0 mg jednom dnevno s povećanjima od 0,6 mg u najmanje jednotjednim intervalima kako bi se poboljšala gastrointestinalna podnošljivost lijeka. Ako bolesnik ne podnosi povećanje na sljedeću dozu tijekom dva uzastopna tjedna, potrebno je razmotriti prekid liječenja. Ne preporučuju se dnevne doze veće od 3,0 mg. U adolescenata u dobi od 12 do manje od 18 godina potrebno je primijeniti sličan raspored postupnog povećavanja doze kao i u odraslih. Dozu je potrebno povećati do 3,0 mg (doza održavanja) ili dok se ne dosegne maksimalna podnošljiva doza. Ne preporučuju se dnevne doze veće od 3,0 mg. Ako se doza propusti unutar 12 sati od kada se obično primjenjuje, bolesnik treba uzeti dozu što je prije moguće. Ako je do sljedeće doze ostalo manje od 12 sati, bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu i sa sljedećom planiranom dozom treba nastaviti uobičajeni režim primjene jedanput na dan. Ne smije se uzeti dodatna doza niti se doza smije povećati kako bi se nadoknadila propuštena doza. Saxenda® se ne smije upotrebljavati zajedno s drugim agonistom receptora GLP-1. Pri započinjanju liječenja lijekom Saxenda® potrebno je razmotriti smanjivanje doze istodobno primijenjenog inzulina ili inzulinskih sekretagoga (kao što je sulfonilureja) kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije. Nužna je samokontrola razine glukoze u krvi radi prilagođavanja doze inzulina ili inzulinskih sekretagoga. Nije potrebno prilagođavanje doze prema dobi. Terapijsko iskustvo u bolesnika u dobi ≥75 godina ograničeno je i ne preporučuje se primjena lijeka u tih bolesnika. Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≥30 ml/min). Primjena lijeka Saxenda® ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≤30 ml/min), uključujući bolesnike sa završnim stadijem bubrežne bolesti. Ne preporučuje se prilagođavanje doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre. Primjena lijeka Saxenda® ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem jetre te se treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre. Nije potrebno prilagođavanje doze u adolescenata u dobi od 12 i više godina. Sigurnost i djelotvornost lijeka Saxenda® u djece mlađe od 12 godina nisu ustanovljene. **Način primjene:** Saxenda® je namijenjena samo za supkutanu primjenu. Ne smije se primjenjivati intravenski ili intramuskularno. Saxenda® se primjenjuje jedanput na dan u bilo koje doba dana, neovisno o obrocima. Injicira se u abdomen, bedro ili nadlakticu. Mjesto i vrijeme injiciranja mogu se mijenjati bez prilagođavanja doze. Međutim, preporučljivo je da se Saxenda® injicira otprilike u isto doba dana u odabrano najprikladnije doba dana. **Nositelj odobrenja**: Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danska. **Broj odobrenja**: EU/1/15/992/002. **Način izdavanja**: na recept. **Datum revizije sažetka**: 07/2023.

Prije propisivanja lijeka Saxenda® obvezno proučite posljednji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka te posljednju odobrenu uputu o lijeku.

Saxenda® i Apis bik zaštićeni su žigovi *u vlasništvu društva Novo Nordisk A/S, Danska.*

novo nordisk®

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE
Novo Nordisk Hrvatska d.o.o.
Ulica D.T. Gavrana 17 - 10020 Zagreb, Hrvatska
HR23SX00021
Datum sastavljanja: 10/2023.

Saxenda®
liraglutid

Liječ Vjesn 2024;146:157–169
https://doi.org/10.26800/LV-146-5-6-1

Smjernice | Guidelines

Smjernice za dijagnostiku i liječenje odraslih bolesnika s Fabryjevom bolesti

Guidelines on diagnosis and treatment of Fabry disease in adult patients

Ivan Pećin[1,2], Iveta Merćep[1,3], Vanja Bašić-Kes[4,18], Ervina Bilić[1,5], Fran Borovečki[1,5], Mirna Bradamante[6], Maja Čikeš[1,15], Ksenija Fumić[7,17], Ana Godan Hauptman[2], Bojan Jelaković[1,8], Dunja Leskovar[2], Kristina Paponja Mihanović[2], Dražen Perica[2], Luka Prgomet[2], Sanjin Rački[12,13], Kristina Selthofer-Relatić[9,10], Marija Štanfel[11], Nediljko Šućur[2], Božidar Vujičić[12,13], Tamara Vukić[14,19], Željko Reiner[2,16]

[1] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[2] Zavod za bolesti metabolizma, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb
[3] Zavod za kliničku farmakologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb
[4] Klinika za neurologiju, KBC Sestre milosrdnice
[5] Klinika za neurologiju, KBC Zagreb
[6] Klinika za dermatovenerologiju, KBC Zagreb
[7] Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb
[8] Zavod za arterijsku hipertenziju, nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb
[9] Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku
[10] Zavod za bolesti srca i krvnih žila, Klinika za internu medicinu, KBC Osijek
[11] Klinika za oftalmologiju, KBC Zagreb
[12] Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
[13] Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, KBC Rijeka
[14] Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb
[15] Klinika za bolesti srca i krvnih žila, KBC Zagreb
[16] Institut i spomen-bolnica „Poljske majke“, Lodz, Poljska
[17] Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[18] Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[19] Međunarodno sveučilište Libertas

Deskriptori
FABRIJEVA BOLEST – dijagnoza, farmakoterapija, komplikacije; ALFA GALAKTOZIDAZA – genetika; GLIKOLIPIDI; LIZOSOMI; ENZIMSKA NADOMJESNA TERAPIJA; HIPERTROFIČNA KARDIOMIOPATIJA; KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST; ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR; SMJERNICE; HRVATSKA

SAŽETAK. Anderson-Fabryjeva bolest metabolička je bolest nakupljanja glikolipida u lizosomima. Multidisiciplinarni pristup neophodan je za rano prepoznavanje, liječenje i prevenciju komplikacija u oboljelih. Ove smjernice nadopuna su smjernica publiciranih u ime Referentnog centra za rijetke i metaboličke bolesti 2014. godine u *Liječničkom vjesniku* s obzirom na nove dijagnostičke postupke, biljege i terapijske opcije, suradnjom specijalista iz centara izvrsnosti te multidisciplinarnog tima Referentnog centra za rijetke i metaboličke bolesti odraslih Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske. Smjernice su prezentirane na godišnjem sastanku Hrvatskog društva za rijetke bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora te su jednoglasno prihvaćene.

Descriptors
FABRY DISEASE – complications, diagnosis, drug therapy; ALPHA-GALACTOSIDASE – genetics; GLYCOLIPIDS; LYSOSOMES; ENZYME REPLACEMENT THERAPY; CARDIOMYOPATHY, HYPERTROPHIC; RENAL INSUFFICIENCY, CHRONIC; ISCHEMIC STROKE; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

SUMMARY. Anderson-Fabry disease is a metabolic disease of accumulation of glycolipids in lysosomes. A multidisciplinary approach is necessary for early recognition, treatment and prevention of complications in patients. These guidelines are a supplement to the guidelines published by the Reference Center for Rare and Metabolic Diseases in 2014 in the Medical Journal with regard to new diagnostic procedures, markers and therapeutic options, with the cooperation of specialists from centers of excellence and the multidisciplinary team of the Reference Center for Rare and Metabolic Diseases of Adults of the Ministry of Health of the Republic of Croatia. The guidelines were presented at the annual meeting of the Croatian Society for Rare Diseases of the Croatian Medical Association and unanimously accepted.

Anderson-Fabryjeva bolest (FB) je lizosomska bolest nakupljanja (*OMIM 301500*). Nastaje kao posljedica nedostatka enzima alfa-galaktozidaze (α-GAL A) koji uzrokuje progresivno nakupljanje glikolipida (globotriaozilceramida; GL-3) u lizosomima. Učestalost FB iznosi 1:40.000 u muškaraca, a 1:20.000 u općoj populaciji. Bolest se javlja u svim etničkim skupinama. Gen za α-GAL A nalazi se na X q22, a do sada je identificirano više od 800 mutacija. Vrsta mutacije određuje težinu bolesti. Neke mutacije (varijacije gena) povezane su s ranom pojavnosti bolesti, zahvaćenosti samo jednog organa, dok su druge mutacije povezane s kasnom pojavom bolesti ili pak blažim kliničkim

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Ivan Pećin, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-4425-6473
Zavod za bolesti metabolizma, Klinika za unutrašnje bolesti,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: ivanpecin@yahoo.com

Primljeno 14. ožujka 2024., prihvaćeno 25. ožujka 2024.

Tablica 1. Ključni simptomi, znakovi i nalazi u Fabryjevoj bolesti
Table 1. Key symptoms, clinical signs and findings in Anderson-Fabry disease

Ekstremiteti / Extremities	Akroparestezije šaka i tabana / Acroparesthesias of hands and soles of the feet
Koža / Skin	Angiokerartomi – crvene papule na stražnjici, preponama, pupku i bedrima, hipohidroza i anhidroza uz posljedičnu intoleranciju napora / Angiokeratomas – red papules on the buttocks, groin and thighs, hyperhidrosis and anhidrosis with consequent intolerance to exertion
Oko / Eye	*Cornea verticillata*, prednja kapsularna ili subkapsularna katarakta i radijarna stražnja subkapsularna katarakta, tortuoznost krvnih žila / Cornea verticillata, anterior capsular or subcapsular cataract and radial posterior subcapsular cataract, tortuosity of blood vessels
Gastrointestinalni sustav / Gastrointestinal system	Abdominalna bol, proljevi / Abdominal pain, diarrhea
Afekcija srca / Affection of the heart	Hipertrofija klijetki, zatajivanje srca (većinom s očuvanom ejekcijskom frakcijom), zahvaćenost provodnog sustava (kratak PR interval, AV blokovi, blok grane, fibrilacija atrija), sinkopa, angina pektoris (mikrovaskularna), bolesti zalistaka / Ventricular hypertrophy, heart failure (mostly with preserved ejection fraction), conduction system involvement (short PR interval, AV blocks, bundle branch block, atrial fibrillation), syncope, angina pectoris (microvascular), valve diseases
Bubreg / Kidney	Nefropatija, progresivno bubrežno zatajenje / Nephropathy, progressive renal failure
Mozak / Brain	Tranzitorne ishemičke atake, rani moždani udar, depresija / Transient ischemic attacks, early stroke, depression

tijekom. Neke genske varijacije uzrokuju „pseudodeficijenciju" (lažan nedostatak) enzima i ne ugrožavaju bolesnika. Nakupljanje supstrata GL-3 počinje već u fetalnoj fazi razvoja, koji se tijekom života nakuplja u stanicama endotela – kapilara, nefrona, neurona i u stanicama srčanog mišića. FB bolest je vezana uz X kromosom tako da od nje obolijevaju muškarci, a žene su prenosioci unutar obitelji. Žene, osim što prenose bolest, mogu i oboljeti. S obzirom na to da žene imaju 2 X kromosoma, imaju slabije izražene nakupljanje GL-3 u stanicama i slabije izraženu kliničku sliku. Muškarci imaju samo jedan X kromosom, stoga je kod njih klinička slika izraženija i teža.

Postoje dva oblika bolesti. Tip 1 ili klasični oblik bolesti karakteriziran je pojavom kliničke slike već u ranoj dobi jer je enzim α-GAL A djelomično ili potpuno nefunkcionalan. Ovaj oblik javlja se kod muškaraca (aktivnost enzima niža je od 5% ili je uopće nema).

Tip 2 bolesti karakteriziran je kasnom pojavom znakova bolesti (engl. „*late onset*") zbog ostatne aktivnosti enzima te je blaže kliničke slike. Najčešće se klinička slika, tj. neka od komplikacija bolesti razvije u kasnim tridesetim – ranim četrdesetim godinama života [*de novo* aritmija, terminalni stadij kronične bolesti bubrega (KBB)]. Nažalost, period od prvog simptoma ili znaka bolesti do postavljanja dijagnoze traje i više od 15 godina (muškarci 10 – 15 godina, žene 6 – 10 godina), što ukazuje na nisku svjesnost o ovoj rijetkoj bolesti. Nakupljeni GL-3 u stanicama dovodi do fibroze stanice, što u konačnici dovodi do otkazivanja organa. Fibrozni stadij bolesti nije lječiv. Rano prepoznavanje je bitno jer danas imamo, uz simptomatsku terapiju, specifično liječenje intravenoznom enzimskom nadomjesnom terapijom ili peroralnom terapijom šaperonom.

Ove smjernice nadopuna su smjernica publiciranih u ime Referentnog centra za rijetke i metaboličke bolesti 2014. godine u *Liječničkom vjesniku*. Ova verzija nastala je, s obzirom na nove dijagnostičke postupke, biljege i terapijske opcije, suradnjom specijalista iz centara izvrsnosti te multidisciplinarnog tima Referentnog centra za rijetke i metaboličke bolesti odraslih Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske. Smjernice su prezentirane na godišnjem sastanku Hrvatskog društva za rijetke bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora te jednoglasno prihvaćene. Izrada Smjernica je neovisna i nije financijski potpomognuta od strane farmaceutskih kompanija. Preporuke iz ovih smjernica (kao što je slučaj i kod smjernica vezanih uz ostale rijetke bolesti) utemeljene su primarno na mišljenjima stručnjaka (engl. *expert opinion*) i konsenzusima (citirane u tekstu i navedene u referencijama) na temelju kojih su ove smjernice jednoglasno izglasane na Godišnjoj skupštini Hrvatskog društva za rijetke bolesti HLZ-a.

Ove smjernice napisane su s ciljem pomoći kolegama liječnicima vezano uz bolji dijagnostički i terapijski pristup bolesnicima s FB-om.

Prvi simptomi FB-a javljaju se već u djetinjstvu ili adolescenciji te zahvaćaju razne organe i organske sustave. Pregledno su prikazani u tablici 1.

Kardiovaskularne komplikacije Fabryjeve bolesti

Djelomičan ili potpun nedostatak enzima α-GAL A uzrok je progresivne intracelularne akumulacije GL-3 u kardiomiocitima, endotelnim i glatkim mišićnim stanicama mikrocirkulacijskog sustava, stanicama provodnog sustava i zaliscima. Aktivacija hipertrofijskog

signala i molekularnog imunološkog odgovora rezultira postupnim razvojem hipertrofijske kardiomiopatije, dominantno difuznoga neopstruktivnog tipa, s češćim zahvaćanjem stijenki lijeve klijetke, rjeđe i desne klijetke. Biventrikulska hipertrofijska kardiomiopatija javlja se u 25% slučajeva. Primarna asimetrična hipertrofična kardiomiopatija rijetka je pojava (< 2,5%), a u uznapredovalim oblicima bolesti sekundarno se manifestira posljedično uznapredovaloj intersticijskoj fibrozi miokarda. Zatajivanje srca prezentira se slikom zatajivanja s očuvanom ejekcijskom frakcijom koje korelira sa stupnjem hipertrofije stijenki, razinom natriuretskih peptida i dijastoličkom disfunkcijom. Napredovanjem fibroze miokarda dijastolička funkcija može rijetko progredirati u restriktivni mehanizam punjenja lijeve klijetke, praćeno uvećanjem obaju atrija (preklapanje hipertrofijske i restrikcijske kardiomiopatije). Bolest se vrlo rijetko manifestira zatajivanjem srca s reduciranom ejekcijskom frakcijom.[1–6]

Klinička slika. Anginozne smetnje, zaduha, poremećaji ritma i sinkopa najčešći su simptomi koji se javljaju posljedično promjenama mikrovaskulature, provodnog sustava, hipertrofijske kardiomiopatije i zatajivanja srca. Zahvaćenost provodnog sustava rezultira varijabilnom frekvencijom srca, brzim i sporim supraventrikulskim i ventrikulskim poremećajima ritma, od jednostavnijih tipa ekstrasistolije do složenih malignih aritmija. U uznapredovalijim oblicima bolesti pojavljuje se fibrilacija atrija i bolest sinusnog čvora. Promjene zalistaka rezultiraju različitim stupnjevima regurgitacije ili stenoze. Zahvaćanje kardiovaskularnog sustava glavni je uzrok smrti u FB-u.[6,7] U bolesnika s „*late onset*" fenotipom tipični srčani simptomi javljaju se kasnije, što odražava odgođeni početak i sporije napredovanje bolesti sa zahvaćenošću samo jednog ili nekoliko organa (kardijalna varijanta).[8]

Dijagnoza. Dijagnostički algoritam uključuje elektrokardiogram [znakovi hipertrofije lijeve (i desne) klijetke, promjene repolarizacije – inverzija T-valova u prekordijalnim odvodima, poremećaje ritma, skraćeni PR interval, AV blokove i blokove grana], 24-satni ili 48-satni EKG monitoring (ovisno o tipu aritmija), određivanje biomarkera u serumu: troponina, N-terminalnog prohormona moždanog natriuretskog peptida (NTproBNP), ehokardiografsku analizu, magnetsku rezonanciju srca, perfuzijsku procjenu i koronarnu angiografiju.[1,9,10] Dvodimenzijska transtorakalna ehokardiografija zlatni je standard u detekciji i praćenju bolesti. Tipični nalaz uključuje koncentrično remodeliranje ili hipertrofiju miokarda, najčešće bez opstrukcijskog gradijenta. Asimetrično zadebljanje, apeksna hipertrofija ili dinamička opstrukcija izgonskog trakta mogu predstavljati dio kliničke slike. Napredovanjem fibroze miokarda dolazi do stanjenja posteriorne i inferiorne stijenke zidova lijeve klijetke s poremećajem kinetike. Drugi znakovi uključuju zadebljanje papilarnih mišića, zadebljanje stijenke desne klijetke i „binarni znak". Ejekcijska frakcija lijeve klijetke obično je očuvana, no u slučajevima ekstenzivne fibroze, u kombinaciji s koronarnom bolesti ili disinkronijom klijetki može biti snižena. „*Strain miokarda*" i „*strain rate*" su obično patološki kod bolesnika s hipertrofijom lijeve klijetke, osobito u posterolateralnim bazalnim segmentima lijeve klijetke. Dijastolička disfunkcija u ranim fazama bolesti može biti uredna, no s napredovanjem bolesti dolazi do razvoja dijastoličke disfunkcije (rijetko do restriktivnih mehanizma). Aortni i mitralni zalisci obično su zadebljani s blagim do umjerenim stupnjem regurgitacije, rijetko progrediraju do težih stupnjeva. U uznapredovalim slučajevima bolesti često se može detektirati dilatacija ascendentne aorte. Magnetska rezonancija srca (nekontrastna i kontrastna) nadopunjuje ehokardiografske metode i daje točne podatke o veličini lijeve klijetke, masi, geometriji lijeve klijetke te lokalizaciji i udjelu fibroze miokarda.[11–13]

Liječenje. Liječenje bolesnika s hipertrofijskom kardiomiopatijom u sklopu FB-a zahtijeva: a) etiološko liječenje bolesti sukladno procjeni specijalističkoga interdisciplinarnog tima; b) opće mjere za kardiovaskularnu prevenciju (promjene stila života, prestanak pušenja, liječenje dislipidemija prema važećim smjernicama), adekvatnu hidraciju, izbjegavanje tjelesnog pregrijavanja; c) kardiološko farmakološko i nefarmakološko liječenje ovisno o stupnju razvijenosti bolesti i pratećim komplikacijama.

Trenutno važeće preporuke uključuju primjenu inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACEI) ili blokatore angiotenzinskih receptora (ARB) kod bolesnika s arterijskom hipertenzijom, značajnom mikroalbuminurijom/proteinurijom, sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke i srčanim zatajivanjem; antagonisti mineralokortikoidnih receptora indicirani su kod srčanog zatajivanja s reduciranom ejekcijskom frakcijom, a može se razmotriti primjena i kod bolesnika sa srčanim zatajivanjem s očuvanom ejekcijskom frakcijom. Trenutno nema dokaza o primjeni sakubitril/valsartana i SGLT2-inhibitora. Indicirano je održavati sinusni ritam kod ovih bolesnika. Amiodaron je potrebno izbjegavati u bolesnika koji primaju enzimsku nadomjesnu terapiju (potencijalna redukcija učinka). Beta-blokatori i ivabradin mogu se primjenjivati, ovisno o frekvenciji srca i prisutnim poremećajima ritma. U slučaju atrijske fibrilacije indicirana je antikoagulacijska terapija varfarinom ili DOAK-ima (iako manjka dokaza vjerojatno imaju prednost s obzirom na to da usporavaju progresiju renalne disfunkcije, varfarinom induciranu nefropatiju, smanjuju rizik in-

trakranijske hemoragije). Ako postoji kontraindikacija za antikoagulantnu terapiju, u obzir dolazi implantacija okludera aurikule lijevog atrija. U slučaju simptomatske bradikardije ili atrioventrikulskih blokova indicirana je implantacija trajnog elektrostimulatora; u slučaju malignih aritmija implantacija kardioverter-defibrilatora (HCM RISK-SCD nije primjenjiv), a ovisno o drugim indikacijama i elektrofiziološko liječenje te implantacija resinkronizacijskog uređaja.[8,11]

Bubrežne komplikacije Fabryjeve bolesti

Analiza prikupljenih podataka u dvije najveće baze uspostavljene za prikupljanje podataka o FB (engl. *Fabry Outcome Survey* (FOS) i *Fabry Registry* (FR), pokazala je nesrazmjer između dobi pojave početnih simptoma i dobi postavljanja dijagnoze. Na primjer, srednje dobi za pojavu početnih simptomi i dijagnoze bile su 9 i 23 godine u muškaraca, odnosno 13 i 32 godine u žena.[14] Pri upisu u registar bolesnika s FB-om (srednja dob, 12 godina; n = 352), 77% muškaraca i 51% žena imalo je simptome ili znakove FB-a, uključujući i bolesnike koji su imali već razvijenu kroničnu bubrežnu bolest (KBB) drugog ili trećeg stadija.[15] Kombinacija akroparastezije, proteinurije, depozita u glomerularnim endotelnim stanicama i arteriopatije može ukazivati na teži fenotip.[16] U muškaraca s klasičnim fenotipom FB-a proteinurija i progresivno oštećenje bubrežne funkcije razvijaju se od drugog do petog desetljeća života.[17] U bolesnica s FB-om također postoji rizik oštećenja ciljnih organa. Otprilike 30–35% žena s FB-om razvije proteinuriju, 13% ih je u trećem stadiju KBB, a 1–4% razviju terminalno bubrežno zatajenje.[18] Depoziti GL-3 opisani su u mnogim vrstama bubrežnih stanica već od 17. tjedna gestacije te u tkivu posteljice bolesnika s FB-om.[19,20] Ti se depoziti uvećavaju napredovanjem bolesti i mogu se naći u epitelu Bowmanove kapsule, u mezangijalnim i endotelnim stanicama, u glatkim mišićnim stanicama arterija i arteriola, intersticijskim stanicama, u distalnom tubulu i podocitima. Studije biopsije bubrega pokazuju progresivno nakupljanje GL-3 u podocitima ovisno o dobi te korelaciju između ranog oštećenja bubrega i proteinurije.[21] Proksimalni tubul manje je pogođen zbog stalnog obnavljanja njegovih stanica.[22] Pravovremeni početak liječenja može pomoći u prevenciji progresivnoga bubrežnog oštećenja u djece s proteinurijom kao i u one s normalnim vrijednostima proteina u urinu. Proces nakupljanja GL-3 u podocitima koje vodi do oštećenja i gubitka nožica podocita događa se prije nego dođe do klinički značajne proteinurije.[23] Podociturija je opisana već u ranoj fazi FB-a, prije razvoja proteinurije.[24]

Liječenje. Glavni pristup u liječenju proteinurije uporaba je blokade renin-angiotenzin-aldosteron sustava inhibitorima angiotenzinske konvertaze ili blokatorima angiotenzinskih receptora.[25] Bolesnici s FB-om uglavnom imaju niže vrijednosti arterijskog tlaka, a kao posljedica promijenjenog učinka autonomnog živčanog sustava na srčanu i bubrežnu funkciju.[26] Do razvoja hipertenzije dolazi napredovanjem KBB-a u sklopu Fabryjeve nefropatije (FN). Ciljne vrijednosti arterijskog tlaka u hipertenzivnih bolesnika s FB-om su 130/80 mmHg. Osim navedenog, u bolesnika s FB-om česte su parapijelične ciste čija patogeneza nije poznata.[27] Iako neuobičajena, može se pojaviti i hematurija. Premda je proteinurija najčešće korišten biljeg FN-a, ima nisku osjetljivost za prepoznavanje početne nefropatije.[28] Uz to, proteinurija ne mora biti očita u bolesnika s uznapredovalom KBB i ne mora biti u korelaciji sa smanjenjem glomerularne filtracije (GFR). Citološka mikroskopska analiza urina također je klinički korisna u dijagnosticiranju i procjeni progresije bolesti. Međutim, postoje određena ograničenja, jer elementi patološkoga citološkog nalaza nisu patognomonični te nisu adekvatni pri fenotipu s kasnim početkom.[29]

FN i dalje često ostaje neprimijećena i, shodno tomu, nedovoljno dijagnosticirana.[30]

Kliničke i laboratorijske manifestacije Fabryjeve nefropatije:

- nalaz ultrazvuka: bubrežne ciste, uglavnom parapijelične;
- mikroskopija urina: eritrociturija, „malteški križ“, „Mulburry“ stanice, podociturija – za analizu je potreban svjež sediment urina i imunokemijska ili imunohistokemijska analiza; to nije dio rutinske mikroskopije urina;[31]
- glomerularne manifestacije: hiperfiltracija u ranim fazama, albuminurija, proteinurija, progresivno smanjenje GFR-a;
- tubularne manifestacije: distalna tubularna acidoza, izostenurija, rijetko Fanconijev sindrom;
- oštećenje podocita: podociturija, proteinurija, glomeruloskleroza;
- biomarkeri: GL-3 i lizo-GL-3.

Biopsija bubrega važna je za dijagnozu FB-a i evaluaciju bubrežnog oštećenja, posebno u nazočnosti inačica nesigurnog značaja (engl. *variations of unknown significance*, VUS) te za definiranje početka liječenja i učinkovitosti terapije. Nalazi bubrežnog oštećenja, poput depozita GL-3, glomeruloskleroze, tubularne atrofije i intersticijske fibroze, primijećeni su čak i u ranim fazama bolesti. Histološki dokazi o zahvaćenosti bubrega prethode kliničkim i laboratorijskim znakovima rane nefropatije. Stoga, odsutnost tipičnih simptoma i znakova KBB-a ne isključuju zahvaćenost bubrega u FB-u, naglašavajući tako dijagnostičku važnost bubrežne biopsije.[26]

Indikacije za biopsiju bubrega:

- za procjenu stupnja glomeruloskleroze i oštećenja intersticija;
- u bolesnika s omjerom albumina i kreatinina 30 – 300 mg/g i normalnom bubrežnom funkcijom, biopsija može utvrditi postoje li GL-3 depoziti uz kvantifikaciju istih;
- u žena bez dokaza o FN-u nazočnost bubrežnih depozita može poslužiti kao pokazatelj za početak specifične terapije;
- u slučaju bolesnika s netipičnom kliničkom slikom;
- u slučaju potrebe za isključenjem drugog uzroka nefropatije ili bolesti koje se preklapaju;
- u slučaju da postoji sumnja ili dokaz o nazočnosti antitijela protiv nadomjesnog enzima te za procjenu odgovora na specifično liječenje.

Terapijski pristup treba kreirati individualno uzimajući u obzir dob, spol, genetsku varijantu te razinu bubrežnog oštećenja. U bolesnika s FB-om postoji izravna veza između gubitka bubrežne funkcije i spola te veličine proteinurije prije i nakon početka liječenja.[32] Što se dijalitičkog liječenja tiče, izbor metode ovisi o individualnoj želji i mogućnostima. Ishodi nadomještanja bubrežne funkcije transplantacijom bubrega istovjetni su ishodima u bolesnika s drukčijom osnovnom bubrežnom bolesti. Na dugoročno preživljavanje bubrežnog presatka negativno utječu kardiovaskularni čimbenici rizika.[33]

U asimptomatskih ili simptomatskih muškaraca klasičnog fenotipa početak liječenja treba razmotriti u bilo kojoj dobi pri razvoju kliničke slike. U simptomatskih žena, uz dokazanu patogenu varijaciju, bilo koji dokaz o bubrežnom oštećenju jamči početak specifičnog liječenja. Treba, dakle, razmotriti postoji li laboratorijski, histološki ili slikovni dokaz bubrežnog oštećenja, GFR <90 ml/min/1,73 m^2, trajni omjer albumin – kreatinin >30 mg/g, gubitak nožica podocita ili glomeruloskleroza potvrđena biopsijom te GL3 depoziti. U muškaraca i žena koji su s neklasičnim fenotipom početak specifičnog liječenja treba razmotriti kada postoje laboratorijski, histološki ili slikovni dokazi o oštećenju bubrega, čak i pri odsutnosti simptoma bolesti.

Bolesnici s neklasičnim fenotipom ili fenotipom s kasnim početkom te bolesnici detektirani obiteljskim probirom trebali bi biti pažljivo praćeni i liječeni samo u slučaju pojave simptoma i znakova FB-a.[34] U slučajevima transplantacije bubrega specifično liječenje se treba nastaviti zbog prevencije oštećenja drugih ciljnih organa.[35]

Nažalost, specifično liječenje FN-a obično se odgađa dok se ne registrira ireverzibilna proteinurija ili KBB, a što ne upućuje na dobru prognozu. Iz tog razloga potrebno je razvijati i primijeniti strategije za rano otkrivanje FN-a, s ciljem sprječavanja progresivnoga i dugoročnoga bubrežnog oštećenja.

Neurološke komplikacije Fabryjeve bolesti

Tranzitorne ishemijske atake (TIA) i ishemijski moždani udar najčešće su moždano-krvožilne komplikacije od kojih pati oko 25% bolesnika s FB-om, dok moždano krvarenje, demencija uslijed ishemije i disekcija karotidnih arterija spadaju u rjeđe komplikacije.[36] Klasični oblik FB-a povećava relativni rizik od moždanog udara u svim dobnim skupinama. U muškaraca u dobi između 35 i 45 godina rizik je 12 puta češći u odnosu na opću populaciju iste dobi. Nadalje, FB predstavlja važan uzrok kriptogenoga moždanog udara.[37] U nastanak moždanog udara u FB bolesnika uključeni su brojni mehanizmi. Začepljenje velikih moždanih arterija najčešće je posljedica okluzije ili embolije (najčešće krvnim ugruškom iz srca ili velikih krvnih žila), dok je bolest malih krvnih žila mozga izravna posljedica odlaganja GL-3 u endotelne stanice s posljedičnim subkortikalnim moždanim udarom i hiperintenzitetima bijele moždane tvari. Prošireni i rasuti hiperintenziteti bijele moždane tvari upućuju na progresivni moždano-krvožilni oblik FB-a.[38] Moždani udar se može dogoditi u prednjoj i stražnjoj moždanoj cirkulaciji, gdje su češća proširenja arterija. Povećani promjer bazilarne arterije posljedica je degeneracije krvne žile uzrokovane odlaganjem GL-3 u endotelu i nedovoljne autoregulacije protoka krvi koji dovodi do aberantnog preoblikovanja krvne žile, što je osjetljivi pokazatelj FB-a.[38]

Moždano-krvožilni simptomi FB-a obično se javljaju oko 34. godine života u homozigota i oko 40. godine života u heterozigota.[39] U homozigota bolest se najčešće očituje hemiparezom, vrtoglavicom, dizartrijom, diplopijom, nistagmusom, glavoboljom, mučninom, povraćanjem, hemiataksijom i ataksijom hoda. Heterozigoti su skloni gubitku pamćenja, vrtoglavici, ataksiji, hemiparezi, gubitku svijesti i hemisenzornim simptomima. Periferna neuropatija u bolesnika s FB-om uglavnom zahvaća mala tanka mijelinizirana A-δ živčana vlakna, koja reagiraju na mehaničke podražaje i ubode. Nemijelinizirana C živčana vlakna koja reagiraju na podražaj promjenom temperature, manje su oštećena u bolesnika s AFB-om u usporedbi s oštećenjem u bolesnika s amiloidozom ili šećernom bolesti. Nadalje, oštećenje tankih osjetnih kratkih živčanih vlakana rezultira neuropatskom boli te drugim pozitivnim i negativnim osjetnim simptomima (utrnulost, stezanje, trnci ili peckanje) i smanjenom tolerancijom na toplinu i hladnoću. Neuropatija se u bolesnika s FB-om često javlja u djetinjstvu i predstavlja jedan od prvih simptoma bolesti. Prisutna je u 60 – 80% bolesnika s FB-om, a simptomi su najiraženiji u području dlanova i tabana.[38,39]

Bolovi mogu biti trajni (kronična bol) ili povremeni (Fabryjeva kriza). Kronična bol može potaknuti psi-

hijatrijske simptome kao što su promjene raspoloženja i ponašanja i/ili depresija s izrazito štetnim utjecajem na kvalitetu života. Za razliku od kronične boli, Fabryjevu krizu karakterizira iznenadna, ozbiljna, onesposobljavajuća bol koja počinje u rukama i stopalima, širi se centripetalno, a prate ju poremećaji u autonomnom živčanom sustavu karakterizirani poteškoćama u gutanju, aspiracijom, povraćanjem, ubrzanim radom srca i drugim simptomima. Tegobe mogu trajati nekoliko sati do nekoliko dana. U nekih bolesnika intenzitet boli smanjuje se s dobi, a posljedica je obimnog i nepovratnog oštećenja malih, tankih osjetnih živčanih vlakana (gubitak neuroprovodljivosti).[39,40]

Patofiziologija boli u FB-u nije još uvijek potpuno jasna, ali se pretpostavlja da ključnu ulogu ima nakupljanje GL-3 u stražnjim korijenima ganglija neurona i endotelnim stanicama *vasa nervorum* s posljedičnom apoptozom, hipoksijom i ishemijom živaca. Nadalje, odlaganje GL-3 može interferirati s ekscitabilnošću neurona, što zajedno s prekomjernom ekspresijom i deregulacijom natrijevih kanala može dovesti do njegovog trajnog oštećenja.[38]

Kvantitativno i kvalitativno bol u odraslih bolesnika s FB-om može se utvrditi i pratiti uz pomoć upitnika za Fabryjevu bol (*Fabry Pain Questionnaire*, FPQ).[41] Upitnik se sastoji od 15 pitanja koja se odnose na prirodu i poticajni čimbenik boli, kroničnu bol ili bolnu krizu. Upitnikom je moguće procijeniti prirodu, trajanje i učestalost boli te procijeniti učinkovitost terapije.[41] Standardnim neurološkim pregledom obično je moguće utvrditi samo gubitak osjeta za toplinu dlanova i stopala i smanjenu toleranciju izlaganja niskoj temperaturi. Provodljivost velikih živčanih vlakana obično je normalna, dok je uz pomoć kvantitativnoga senzorskog testiranja moguće utvrditi prag osjeta topline i hladnoće na rukama i stopalima, što predstavlja mjeru oštećenja tankih osjetnih C i A-delta (A ∂) vlakana perifernih živaca. Pragovi osjeta stopala za toplo i hladno i osjeta ruku za hladno bitno su viši kod FB-a u usporedbi sa zdravom populacijom. Utvrđeno je da je osjećaj topline u rukama normalan.[42] Biopsijom suralnog živca moguće je otkriti bitni gubitak nemijeliniziranih (C) i malih mijeliniziranih vlakana (A ∂) te normalnu gustoću velikih mijeliniziranih vlakana. Intraepidermalna gustoća živčanih vlakana može biti smanjena, što je posebno izraženo u muškaraca.[43] U bolesnika s FB-om česta su oštećenja mijeliniziranih preganglijskih B živčanih vlakana i posebno malih nemijeliniziranih postganglijskih C živčanih vlakana, što dovodi do disfunkcije autonomnoga živčanog sustava koja se očituje hipohidrozom ili anhidrozom, smanjenim stvaranjem sline i suza te brojnim poremećajima u probavnom i srčano-krvožilnom sustavu. Česta je kombinacija anhidroze i neuropatske boli, što negativno utječe na podnošenje napora.[5,38] Kvantitativni test refleksa sudomotornog aksona (engl. *quantitative sudomotor axon reflex test*, QSART) može biti koristan za procjenu znojenja.[5]

Neuroradiološki nalazi

Moždano-krvožilne komplikacije najčešće uključuju ishemijski moždani udar i TIA. Češće su zahvaćene male krvne žile pa se moždani udar javlja subkortikalno ili asimptomatski u bijeloj tvari. Ipak, u literaturi su opisani bolesnici s intracerebralnim i subarahnoidnim krvarenjem, mikrokrvarenjima, trombozom venskih sinusa i cervikalnom disekcijom karotide. Dijagnozu FB-a teško je postaviti s obzirom na velike razlike u kliničkom očitovanju i raznolikosti fenotipova. Najčešće se koristi magnetska rezonancija (MR) mozga. Među neuroradiološke nalaze koji upućuju na FB spadaju znak pulvinara (opsežna hiperintenzivna bijela moždana tvar), moždani udar u području stražnje cirkulacije i povećana bazilarna arterija. Na MR-u mozga područja hiperintenzivne bijele moždane tvari pojavljuju se kao pojedinačne, multiple ili konfluirajuće lezije u T2 vremenu. Tehnika snimanja FLAIR (od engl. *fluid attenuated inversion recovery*) vrlo je korisna za otkrivanje promjena u tkivu mozga (ožiljci, demijelinizacija, otok tkiva i drugo). Najbolje vidljive lezije mogu biti lokalizirane subkortikalno, duboko u bijeloj tvari ili periventrikularno. Obično su simetrične, a primijećeno je da im se broj povećava s godinama. Lezije mogu podsjećati na one u multiploj sklerozi (MS) pa je važno diferencijalno-dijagnostički razmisliti o konačnoj dijagnozi. Visokosenzitivne tehnike snimanja MR-om kao što je DTI (od engl. *diffusion tensor imaging*) mogu biti korisne za praćenje znaka pulvinara. Bilateralni hiperintenzitet u T1 vremenu vidljiv je u posteriornom dijelu talamusa. Smatra se da do njegovog nastajanja dolazi zbog kalcifikacije uslijed hiperperfuzije praćene povećanom propustljivosti kapilara u području talamusa. Za prikazivanje krvnih žila rabe se MR angiografija i CT angiografija. Primijećena je povećana učestalost proširenja i elongacije arterija mozga (dolihoektazija), posebno u vertebrobazilarnom slivu.[38,44–46]

Dermatološke komplikacije Fabryjeve bolesti

Promjene na koži bolesnika poput angiokeratoma, limfedema, hipohidroze i hiperhidroze te dismorfije lica među prvim su simptomima FB-a. Angiokeratomi su crvene papule keratotične površine do 1 cm u promjeru koje histološki odgovaraju dobroćudnim krvožilnim tumorima smještenima u papilarnom dermisu. Za bolest nisu specifični, a javljaju se uglavnom kod djece između pete i petnaeste godine života. Broj angiokeratoma može se s godinama povećavati. Smješte-

ni su najčešće između pupka i koljena (glutealno, genitalno, u preponama, pupku i na bedrima), a mogu biti i diseminirani. Dlanovi, tabani i sluznice rjeđe su zahvaćeni. Tvorbe su asimptomatske, a liječenje se, ako se za njega odlučimo, provodi laserom, krioterapijom, elektrokoagulacijom ili kirurški. Specifična polineuropatija i taloženje GL-3 u epitelnim stanicama endokrinih žlijezda dovodi do poremećaja znojenja – hipohidroze, hiperhidroze te anhidroze. Hipohidroza, koja se češće javlja kod muškaraca, može biti uzrokom akroparestezije te slabijeg podnošenja topline. Za razliku od nje, hiperhidroza je češća kod žena, a liječiti se može primjenom lokalnog pripravka s aluminij kloridom, injekcijama botulinum toksina, iontoforezom ili kirurški. Akroparestezija nastaje kao posljedica ishemije perifernih živaca. Bolesnici se žale na jaku, iznenadnu bol koja može nastati spontano ili biti potaknuta toplinom, vježbanjem, stresom, bolešću ili pak smanjenim znojenjem. Limfedem nije karakterističan za FB jer se viđa i kod bolesnika s drugim lizosomskim bolestima nakupljanja, ali jest jedan od njezinih prvih znakova. Radi sprječavanja nastanka erizipela savjetuje se nošenje kompresivnih čarapa. Hipotrihoza i to posebice na donjim ekstremitetima te blaža dismorfija lica poput izraženih supraorbitalnih lukova, gustih obrva, periorbitalnog edema, blage ptoze te izraženih zigomatičnih lukova prisutna je kod bolesnika obaju spolova. Biopsije kože kod sumnje na FB u pravilu se ne izvode, ali ekscizija angiokeratoma morala bi, posebice ako su mnogobrojni, pobuditi sumnju na FB.[47,48]

Oftalmološke komplikacije Fabryjeve bolesti

Najspecifičniji oftalmološki znakovi FB-a jesu: abnormalnosti krvnih žila spojnice, kornealne opacifikacije, zamućenja leće i abnormalnosti krvnih žila retine. Važno je naglasiti da su te oftalmološke manifestacije uglavnom asimptomatske, pa ih se nalazi na rutinskim pregledima.

S obzirom na to da su vidljive obično već u ranim fazama bolesti, važno je na njih obratiti pažnju i postaviti sumnju na FB.

- **Abnormalnosti krvnih žila spojnice:** najkarakterističnija oftalmološka manifestacija jest pojačana tortuotičnost krvnih žila, aneurizmatska proširenja vena i nakupljanje krvi u malim krvnim žilama. Može ih se vidjeti u bilo kojem dijelu, ali najčešće su locirane u inferiornoj bulbarnoj spojnici.
- **Kornealne opacifikacije, *cornea verticillata:*** riječ je o bilateralnim crvolikim opacifikacijama u površnim slojevima rožnice, uobičajeno u donjim dijelovima. Tipično su krem boje, u rasponu od bijelih do zlatnosmeđih. U ranim fazama izgledaju kao nježne horizontalne linije tik ispod centra rožnice, no tijekom vremena se zakrivljuju i pomiču više prema periferiji. Kod nekih pacijenata je vidljivo difuzno smećkasto subepitelijalno zamućenje rožnice, koje zahvaća cijelu rožnicu ili njezin centralni ili limbalni dio. Smatra se ranim znakom FB-a. *Cornea verticillata* opisana je u gotovo svih pacijenata s FB-om, muških homozigota i ženskih heterozigota. Stoga se smatraju najpouzdanijim oftalmološkim znakom FB-a. Važno je napomenuti da usprkos visokoj specifičnosti *cornea verticillata* nije patognomonična za FB, osobito kod starijih pacijenata, jer slične lezije možemo vidjeti i kod pacijenata na terapiji određenim lijekovima (amiodaron, kinoloni i sl.).
- **Zamućenja leće:** kod pacijenata s FB-om opisana su dva specifična tipa zamućenja leće – prednja kapsularna ili subkapsularna katarakta i radijarna stražnja subkapsularna katarakta. Prednja zamućenja su generalno bilateralna i klinastog izgleda, s radijarnom distribucijom s bazom ekvatorijalno i vrhom prema centru prednje kapsule. Stražnje subkapsularne mrene su rijetke, ali izgleda vrlo specifičnog za bolest. Smatraju se znakom patognomoničnim za FB, pa se i nazivaju Fabryjeve katarakte. Sastoje se od bjeličastih linearnih zamućenja koja imaju izgled žbica na kotaču bicikla. Najbolje se uočavaju prilikom transiluminacije.
- **Abnormalnosti krvnih žila retine i žilnice:** uglavnom se radi o pojačanoj tortuotičnosti krvnih žila retine, povezanoj sa segmentalnim dilatacijama vena, suženjima arterija i lokaliziranim arteriovenskim konstrikcijama. Važno je napomenuti da izrazita tortuotičnost krvnih žila retine, iako vrlo česta kod pacijenata s FB-om, nije specifična za bolest.

Povremeni nalazi na oku (opisani kod pojedinih pacijenata ili manjih skupina pacijenata):

- **Na stražnjem segmentu oka najčešći su:** slučajevi arterijske ili venske okluzije kod pacijenata mlađih od trideset godina; prednja ishemička neuropatija u nositeljice gena; iznenadno smanjenje vidne oštrine kod mladog čovjeka, praćeno blijedim lobularnim zonama na očnoj pozadini, koje upućuje na ishemiju žilnice. Dakle, kod mladih pacijenata s okluzivnim vaskularnim poremećajima na stražnjem segmentu oka diferencijalnodijagnostički treba misliti na FB.
- **Vezano za spojnicu i adneksa:** opisani su edem vjeđa, angiokeratomi (ponekad vidljivi i na koži vjeđa) te sindrom suhog oka, ponekad povezan s poremećajem motiliteta šarenice (nedovoljno sužavanje na upotrebu pilokarpina), koji upućuju na poremećaj autonomne funkcije.
- **Ispadi vidnog polja, uočeni na perimetriji po Goldmannu:** kod trećine testiranih pacijenata zabilježeno je proširenje slijepe pjege, uglavnom

bilateralno i nevezano za poremećaje kolornog vida. Ovi defekti tumače se subkliničkim zahvaćanjem vidnog puta, vjerojatno lokaliziranim ishemičnim incidentima.
- Mogu se također vidjeti periorbitalna punoća, izraženi supraorbitalni lukovi, guste obrve i bilateralna ptoza.

Kod svakog pacijenta s kliničkom sumnjom na FB trebalo bi učiniti oftalmološki pregled. Neke od promjena prisutne su kod većine pacijenata s FB-om i kao takve mogu biti korisne za potvrđivanje dijagnoze. Već kod male djece može se utvrditi postojanje specifičnog zamućenja rožnice, *cornea verticillata*. U dobi od dvadeset godina nalaze se tortuotične krvne žile kod 30% muškaraca i 25% žena, dok je Fabryjeva katarakta vidljiva u 20% muškaraca i 10% žena. Do dobi od četrdeset godina učestalost opisivanih promjena raste pa je tortuotičnost krvnih žila vidljiva u 60% muškaraca i 25% žena, dok je Fabryjeva katarakta opisana u 30% muškaraca i 15% žena. Zanimljivo je da *cornea verticillata* može biti jedina oftalmološka manifestacija Fabryjeve bolesti, dok će tortuotičnost krvnih žila rijetko biti izolirani oftalmološki znak. Istovremeno, prisutnost *cornea verticillata* nije povezana s težinom bolesti, dok tortuotičnost krvnih žila jest i to tako da je progresija bolesti puno brža u pacijenata s tortuotičnim krvnim žilama, uz bržu deterioraciju bubrežne funkcije i povećanje veličine srca.[49,50]

Fizikalna terapija – pristup bolesniku s Fabryjevom bolesti

Fizikalna terapija pomaže u očuvanju i poboljšanju funkcionalnog statusa bolesnika te se koristi u svrhu umanjivanja pojedinih simptoma. Ovisno o zahvaćenosti organskog sustava koristimo razne modalitete fizikalne terapije. Ovi bolesnici navode kroničnu bol kao jedan od najučestalijih simptoma bolesti, koja nastaje kao posljedica disfunkcije malih živčanih vlakana (engl. *small fiber neuropathy*). Tada se uz medikamentoznu terapiju savjetuje provesti i individualizirani program fizikalne terapije. Od elektroterapijskih procedura može se korisiti transkutana električna živčana stimulacija (TENS) koja je pokazala učinkovitost u smanjenju boli i poboljšanju kvalitete života kod bolesnika s perifernom neuropatskom boli. U bolesnika s neurološkim manifestacijama bolesti (prolazni ishemijski ispadi ili moždani udar) mogu nastati različite neurološke komplikacije i neurološki deficiti te je tada potrebno provesti specifični program neurološke medicinske rehabilitacije. Sveobuhvatan program neurološke rehabilitacije obuhvaća procjenu bolesnikova kliničkog stanja, fizikalnu i radnu terapiju, respiratornu i logopedsku terapiju, primjenu odgovarajućih ortopedskih pomagala, psihosocijalnu potporu i edukaciju bolesnika.[37,51–54] S druge strane, u slučaju kardioloških manifestacija bolesti preporučljivo je provođenje specifičnih programa kardiološke rehabilitacije. Sveobuhvatan program kardiološke rehabilitacije obuhvaća procjenu bolesnikova kliničkog stanja, program kineziterapije, respiratornu terapiju, savjetovanje o tjelesnoj aktivnosti, upravljanje čimbenicima kardiovaskularnog rizika, psihosocijalnu potporu i edukaciju bolesnika.[54] Kineziterapija koja se koristi obuhvaća vježbe snage i izdržljivosti, vježbe za održavanje pokretljivosti zglobova s vježbama istezanja, a vježbe mogu biti aktivne (s otporom ili bez otpora), aktivno potpomognute i pasivne vježbe.[55]

Biokemijska laboratorijska dijagnostika bolesnika s Fabryjevom bolesti

Selektivan pristup laboratorijskoj dijagnostici FB-a podrazumijeva laboratorijsku obradu uzoraka nakon postavljene kliničke sumnje u sklopu opsežne specijalističke obrade bolesnika. Aktivnosti α-GAL A moguće je mjeriti u plazmi, suhoj kapi krvi na filtarskom papiru, izoliranim leukocitima ili kultiviranim fibroblastima. Međutim, prva faza selektivne laboratorijske dijagnostike najčešće započinje mjerenjem aktivnosti enzima u uzorku suhe kapi krvi na filtarskom papiru. Može se uzorkovati kapilarna krv iz jagodice prsta ili koristiti krv uzetu u epruvetu s antikoagulansom (EDTA ili heparin). Na izmjerene vrijednosti α-GAL A u suhoj kapi krvi utječu razlike u hematokritu, broju leukocita (uzorkovanje dok bolesnik ima upalni proces te posljedično povećan broj leukocita može dati lažno negativne nalaze), načinu uzimanja i pohrane uzorka do analize (izloženost vlazi i povišenoj temperaturi znatno utječe na aktivnosti enzima). Međutim, ako je uzorak odgovarajuće pripremljen i poslan, aktivnost enzima je stabilna više od mjesec dana.[56] Zbog svega navedenog, izmjerene aktivnosti α-GAL A u uzorku suhe kapi krvi uvijek se smatraju samo probirom koji treba što prije provjeriti mjerenjem aktivnosti enzima u izdvojenim leukocitima i/ili odgovarajućom genskom analizom. Mjerenje aktivnosti α-GAL A u plazmi nedovoljno je pouzdano u svrhu selektivnog probira. Laboratorijski dijagnostički postupnik, zbog načina nasljeđivanja, razlikuje se u muškaraca i žena. Izmjerena snižena aktivnost α-GAL A (manja od 25 – 30% srednje vrijednosti referentnog raspona korištene metode) u homogenatu leukocita uzorka muške osobe značajno povećava vjerojatnost dijagnoze.[57] Povišena koncentracija biomarkera lizo-Gb3 u takvog bolesnika dodatno upućuje na vjerojatnu FB, no za potvrdu dijagnoze neophodna je analiza gena GLA. Za kliničku procjenu FB-a značajna je preostala aktivnost α-GAL A u leukocitima. Aktivnost manja od 3% najčešće je povezana s klasičnim oblikom bolesti koji podjednako zahvaća gotovo sve organe. Međutim, u nekih muškaraca može se izmjeriti preostala aktivnost enzima i do

30%. Takvi bolesnici najčešće imaju neki od atipičnih oblika bolesti kod kojih su simptomi koncentrirani uglavnom na srce, odnosno bubreg. Obično se ovi oblici bolesti javljaju u kasnijoj životnoj dobi.[58]

U heterozigotnih žena aktivnost α-GAL A u uzorku suhe kapi krvi ili leukocita jest nepouzdana, jer ni vrijednosti unutar referentnog raspona ne isključuju FB.[59] Zbog toga selektivni probir u žena uvijek treba uključivati i analizu gena GLA.[60] Unatoč svim dostupnim laboratorijskim metodama, još uvijek nema idealnog biomarkera za ranu dijagnostiku FB-a. Gb3 je supstrat za α-GAL A i čini glavninu nakupljanja unutar stanica različitih tkiva bolesnika s FB-om. Njegovom razgradnjom nastaje deacilirani produkt lizo-Gb3. Mjerenja oba biljega imaju prvenstveno kliničku značajnost za praćenje tijeka bolesti i učinka liječenja. U procesu selektivnog probira specifičniji i osjetljiviji biljeg je lizo-Gb3. Njegova povišena koncentracija, uz sniženu aktivnost α-GAL, upućuje na veliku vjerojatnost FB-a.[61] Snižena aktivnost α-GAL, uz normalnu koncentraciju lizo-Gb3 upućuje na manju vjerojatnost klasičnog oblika FB-a. Unatoč tomu, normalna koncentracija ovog biljega ne isključuje FB. Povišena koncentracija lizo-Gb3 može imati i dodatnu kliničku značajnost u procesu utvrđivanja moguće patogenosti nalaza nekih varijanti nepoznatog značaja u genu GLA.[62,63] Kao dodatni biljezi u laboratorijskoj procjeni zahvaćenosti bubrežnog oblika bolesti od kliničke značajnosti mogu biti rutinski laboratorijski nalazi: albuminurije, proteinurije, kreatinina i/ili cisteina u serumu, procjene glomerularne filtracije, podociturije. Kod srčanog oblika bolesti korisno je pratiti koncentracije kreatinina u serumu, proteinuriju, troponin, NT-proBNP-a.[64,65] U rijetkim slučajevima, kada i nakon opsežne dijagnostičke obrade bolesnika sa sumnjom na FB nalazi ne omogućuju postavljanje dijagnoze, opravdana je biopsija zahvaćenog tkiva. Ovisno o uznapredovalosti bolesti u zahvaćenim tkivima histološki se može uočiti tipično nakupljanje Gb3.[66]

Farmakološko liječenje bolesnika s Fabryjevom bolesti

Enzimsko nadomjesno liječenje

Enzimsko nadomjesno liječenje (ENL) za FB dostupno je u Europi od 2001. godine u obliku dvaju komercijalnih pripravaka, agalsidaze alfa (*Replagal*®, *Shire/Takeda*) i agalsidaze beta (*Fabrazyme*®, *Genzyme*) koja su dostupna u Republici Hrvatskoj. Obje formulacije lijeka imaju isti slijed aminokiselinskoga nativnog enzima, ali se razlikuju u načinu glikozilacije proteina zbog stanica iz kojih potječu. Različiti učinci ENL-a na smanjenje nakupljanja GL-3 u tkivima posljedica su primijenjene doze lijeka. Odgovor na ENL je heterogen i teško ga je predvidjeti. Za sada nije dokazano da postoji bitna razlika u učinkovitosti dviju enzimatskih formulacija.[67,68]

S liječenjem treba započeti prije nastanka nepovratnih promjena na ciljnim organima, primarno na srcu i bubrezima, jer u stadiju uznapredovalih kroničnih promjena na tim organima bolest više ne odgovara na specifično liječenje.[69] ENL omogućuje usporavanje napredovanja bolesti i sprječavanje ozbiljnih komplikacija, a posebno pridonosi smanjenu srčane mase[68], sniženju proteinurije i povećanju glomerularne filtracije u djece[70,71]. Nije zabilježen učinak ENL-a na središnji živčani sustav, ali je u bolesnika s AFB-om došlo do poboljšanja funkcije perifernoga i autonomnoga živčanog sustava, a učestalost kriza neuropatske boli se smanjila.[72] Nakon 18 mjeseci praćenja nije utvrđena regeneracija intraepidermalnih živaca.[73] Jednom započeto ciljano enzimsko nadomjesno liječenje traje doživotno, osim ako ne nastanu razlozi za prekid.

Indikacije za liječenje ENL-om

U muškaraca s dokazanom mutacijom i izostankom ili znatnim smanjenjem aktivnosti alfa-GAL A, ENL se započinje odmah nakon postavljanja dijagnoze. U žena i muškaraca sa simptomima bolesti koji se pojavljuju kasnije (engl. *late onset*) trebaju biti zadovoljeni ovi kriteriji za započinjanje liječenja (genska mutacija + barem tri od navedenih):

- opći simptomi FB-a (bolne krize, slabija kvaliteta života);
- znakovi bubrežne bolesti (sniženje glomerularne filtracije, proteinurija, arterijska hipertenzija);
- znakovi bolesti srca (hipertrofija lijeve klijetke dokazana EKG-om, ultrazvukom srca i/ili MR-om srca, smetnje provođenja, aritmije, greške srčanih zalistaka, popuštanje srca);
- neurološki poremećaji (TIA, moždani udar, promjene na MR-u mozga koje upućuju na AFB);
- probavne tegobe;
- brza progresija znakova bolesti.[69]

Doza ENL-a: oba pripravka rekombinantnog GLA, agalzidaza alfa (*Replagal*®) i agalzidaza beta (*Fabrazyme*®), daju se intravenoznom infuzijom svakih 14 dana, a liječenje je doživotno. Agalsidaza alfa daje se intravenozno infuzijom u dozi od 0,2 mg/kg tijekom 40 minuta (neovisno o tjelesnoj težini). Algasidaza beta daje se u obliku intravenske infuzije u dozi od 1,0 mg/kg brzinom od 15 mg/sat.

Nuspojave ENL-a: najčešće nuspojave ENT-a su reakcije preosjetljivosti (crvenilo kože, flebitis), a najteži tip nuspojave je anafilaktička reakcija.

Liječenje šaperonom: Migalastat je prva šaperon terapija odobrena za liječenje FB-a. Riječ je o maloj molekuli koja se selektivno i reverzibilno veže na aktivno mjesto mutiranog oblika α-GAL A, čime stabilizira enzim i omogućava njegov ulazak u lizosom. U

lizosomu, pod utjecajem nižeg pH, šaperon se odvaja od enzima i tako omogućuje njegovo djelovanje na GB-3.[74] Primjenjuje se oralnim putem u obliku kapsule, u dozi od 123 mg svaki drugi dan. Terapija nije imunogena i ne potiče razvoj protutijela kao ERT. S obzirom da je riječ o maloj molekuli, vrlo vjerojatno prolazi krvno-moždanu barijeru pa je moguće da djeluje i u mozgu.[75] Lijek je 2016. godine EMA (Europska agencija za lijekove) odobrila za liječenje bolesnika s FB-om koji su stariji od 12 godina, s eGFR-om 30 mL/min/1,73 m^2 i koji imaju točno određenu mutaciju za koju je poznato da će lijek djelovati.[76] U studiji FAMOUS s 59 bolesnika liječenih migalastatom kroz 12 mjeseci pratilo se smanjenje mase lijevog ventrikula i pogoršanje bubrežne funkcije (eGFR), a koncentracija lizo-GL3 bila je nepromijenjena.[77] Svakako su potrebna dodatna istraživanja kako bi se objasnili neujednačeni učinici migalastata na bubrežnu funkciju. Migalastat je lijek koji bolesnici uglavnom dobro podnose, a najčešće nuspojave su glavobolja i nazofaringitis.[78] Migalastat je terapijska opcija jedino u onih s odgovarajućom GLA mutacijom. Zbog nedovoljnih dokaza o djelovanju, nije indiciran kod starijih od 75 godina i mlađih od 12 godina, trudnica, dojilja, niti kod onih s teškom bubrežnom insuficijencijom (eGFR 30 mL/min/173 m^2).[79]

Liječenje drugih istodobno prisutnih bolesti i prevencija

Osobitu pozornost treba obratiti moždano-krvožilnim i srčano-krvožilnim čimbenicima rizika (šećerna bolest, arterijska hipertenzija, dislipidemija, prekomjerna težina, pušenje cigareta)[80–82], kao i simptomima FB-a koji mogu bitno narušiti kvalitetu života bolesnika (npr. neuropatska bol). Bolesnicima prema indikaciji treba savjetovati promjene u načinu života, što se posebno odnosi na izbjegavanje podražaja koji izazivaju i/ili pojačavaju bol.[69,72,83,84]

Praćenje tijeka bolesti

Klinički tijek bolesti odredit će učestalost pretraga i kliničke procjene. Obvezno je u pacijenata s FB-om kontinuirano raditi periodičnu procjenu stanja i prema potrebi modificirati ciljanu i simptomatsku terapiju te provoditi preventivne mjere. Kod bolesnika na ENL-u kod kojih ne dolazi do očekivanoga kliničkog poboljšanja kao i pada koncentracije lizo-GL3 potrebno je testirati plazmu na prisutnost neutralizirajućih protutijela.[85] Procjenu treba provoditi multidisciplinarni tim Referentnog centra za rijetke i metaboličke bolesti. Liječnik obiteljske medicine mora biti upoznat s prirodom ove bolesti, liječiti sve komplikacije bolesti i surađivati s liječnicima iz Referentnog centra. Osim samog bolesnika, potrebno je da i njegova bliža obitelj bude upoznata s prirodom bolesti, mogućim komplikacijama, liječenjem i eventualnim nuspojavama lijekova.

Zaključak

Anderson-Fabryjeva bolest je rijetka metabolička bolest, nastala kao posljedica smanjene aktivnosti enzima α-GAL A. Iako je njezina pojavnost u općoj populaciji 1:117.000 moramo voditi brigu o ranom otkrivanju jer je to ključni čimbenik u liječenju i sprječavanju komplikacija i preuranjene smrti oboljelih. Svakom liječniku treba skrenuti pozornost na FB kada ima mladog bolesnika s proteinurijom ili renalnom insuficijencijom te kardiomiopatijom nerazjašnjene etiologije i žarećim bolovima u šakama i stopalima te angiokeratomima. Postavljanje dijagnoze kasni prosječno 15 godina, a dijagnoza se postavi kada već postoje funkcionalna oštećenja organa nastala akumuliranim GL-3 i razvijenom fibrozom tkiva koja je ireverzibilna. Pravovremenim postavljanjem dijagnoze i započinjanjem terapije nadomješta se narušena enzimatska funkcija i time produžava život i povećava kvaliteta života. Treba istaknuti da je terapija kod oboljelih doživotna i zahtijeva redovito praćenje i sprječavanje progresije. Cjelovita skrb za bolesnike oboljele od FB-a moguća je u referentnim centrima. Referentni centar za rijetke i metaboličke bolesti odraslih Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske djeluje pri Kliničkome bolničkom centru Zagreb, Klinici za unutrašnje bolesti, Zavodu za bolesti metabolizma. Pri KBC-u Zagreb, u Klinici za laboratorijsku dijagnostiku djeluje i metabolički laboratorij gdje se može učiniti potpuna dijagnostika FB-a.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: IP, IM, VBK, EB, FB, MB, MČ, KF, AGH, BJ, DL, KPM, DP, SR, KSR, MŠ, NŠ, BV, TV, ŽR, LP

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: IP, IM, VBK, EB, FB, MB, MČ, KF, AGH, BJ, DL, KPM, DP, SR, KSR, MŠ, NŠ, BV, TV, ŽR, LP

Pisanje prve verzije rada: IP, IM, VBK, EB, FB, MB, MČ, KF, AGH, BJ, DL, KPM, DP, SR, KSR, MŠ, NŠ, BV, TV, ŽR, LP

Kritička revizija: IP, IM, VBK, EB, FB, MB, MČ, KF, AGH, BJ, DL, KPM, DP, SR, KSR, MŠ, NŠ, BV, TV, ŽR, LP

LITERATURA

1. *Yousef Z, Elliott PM, Cecchi F, Escoubet B, Linhart A, Monserrat L i sur.* Left ventricular hypertrophy in Fabry disease: A practical approach to diagnosis. Eur Heart J. 2013;34(11): 802–8. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs166.

2. *Seferović PM, Polovina M, Bauersachs J, Arad M, Ben Gal T, Lund LH i sur.* Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2019;21(5):553–76. https://doi.org/10.1002/ejhf.1461.
3. *Namdar M.* Electrocardiographic Changes and Arrhythmia in Fabry Disease. Front Cardiovasc Med. 2016;3:7. https://doi.org/10.3389/fcvm.2016.00007.
4. *Kampmann C, Linhart A, Baehner F, Palecek T, Wiethoff CM, Miebach E i sur.* Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. Int J Cardiol 2008;130 (3):367–73. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.03.007.
5. *Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S i sur.* Fabry disease: Progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. Nephrol Dial Transplant. 2009;24(7):2102–11. https://doi.org/10.1093/ndt/gfp031.
6. *Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A i sur.* Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: Results from the international Fabry outcome survey. Eur Heart J. 2007;28(10):1228–35. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm153.
7. *Mehta A, Clarke JTR, Giugliani R, Elliott P, Linhart A, Beck M i sur.* Natural course of Fabry disease: Changing pattern of causes of death in FOS – Fabry Outcome Survey. J Med Genet. 2009;46(8):548–52. https://doi.org/10.1136/jmg.2008.065904.
8. *Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A i sur.* Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. Mol Genet Metab. 2018;123(4):416–27. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.02.014.
9. *Linhart A, Elliott PM.* The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. Heart. 2007;93(4):528–35. https://doi.org/10.1136/hrt.2005.063818.
10. *Linhart A, Arad M, Elliott PM, Caforio ALP, Pantazis A, Adler Y.* Diagnosis and Management of Cardiac Manifestations in Anderson Fabry Disease and Glycogen Storage Diseases. Esc Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases n.d. Dostupno na: https://www.escardio.org/static-file/Escardio/Subspecialty/Working%20Groups/Myocardial%20and%20Pericardial%20Diseases/y.%20Documents/Booklet-WG-Diseases-Fabry&Glycogen.pdf. [Pristupljeno 8. ožujka 2024.].
11. *Linhart A, Germain DP, Olivotto I, Akhtar MM, Anastasakis A, Hughes D i sur.* An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. Eur J Heart Fail. 2020;22(7):1076–96. https://doi.org/10.1002/ejhf.1960.
12. *Serra W, Marziliano N.* Role of cardiac imaging in Anderson-Fabry cardiomyopathy. Cardiovasc Ultrasound. 2019;17(1):1. https://doi.org/10.1186/s12947-019-0151-5.
13. *Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, Barriales-Villa R, Camporeale A, Vujkovac AC i sur.* Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2021;77(7):922–36. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.024.
14. *Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Waldek S, Scott CR, Sillence DO i sur.* Fabry disease: Baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. J Inherit Metab Dis. 2007;30(2):184–92. https://doi.org/10.1007/s10545-007-0521-2.
15. *Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, Clarke L, Eng CM, Germain DP i sur.* Characterization of Fabry Disease in 352 Pediatric Patients in the Fabry Registry. Pediatr Res. 2008;64 (5):550–5. https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318183f132.
16. *Tøndel C, Bostad L, Hirth A, Svarstad E.* Renal Biopsy Findings in Children and Adolescents With Fabry Disease and Minimal Albuminuria. Am J Kidney Dis. 2008;51(5):767–76. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.12.032.
17. *Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U i sur.* Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: Lessons from the Fabry Registry. Mol Genet Metab. 2008;93(2):112–28. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.09.013.
18. *Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, Warnock DG, Cianciaruso B, Wanner C.* Nephropathy in males and females with Fabry disease: Cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. Nephrol Dial Transplant. 2008;23(5):1600–7. https://doi.org/10.1093/ndt/gfm848.
19. *Vedder AC, Strijland A, vd Bergh Weerman MA, Florquin S, Aerts JMFG, Hollak CEM.* Manifestations of Fabry disease in placental tissue. J Inherit Metab Dis. 2006;29(1):106–11. https://doi.org/10.1007/s10545-006-0196-0.
20. *Brady RO, Uhlendorf BW, Jacobson CB.* Fabry's disease: Antenatal detection. Science. 1971;172(3979):174–5. https://doi.org/10.1126/science.172.3979.174.
21. *Najafian B, Svarstad E, Bostad L, Gubler MC, Tøndel C, Whitley C i sur.* Progressive podocyte injury and globotriaosylceramide (GL-3) accumulation in young patients with Fabry disease. Kidney Int. 2011;79(6):663–70. https://doi.org/10.1038/ki.2010.484.
22. *Rozenfeld PA, de los Angeles Bolla M, Quieto P, Pisani A, Feriozzi S, Neuman P i sur.* Pathogenesis of Fabry nephropathy: The pathways leading to fibrosis. Mol Genet Metab. 2020;129(2):132–41.https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.10.010.
23. *Tøndel C, Kanai T, Larsen KK, Ito S, Politei JM, Warnock DG i sur.* Foot process effacement is an early marker of nephropathy in young classic fabry patients without albuminuria. Nephron. 2015;129(1):16–21. https://doi.org/10.1159/000369309.
24. *Trimarchi H, Canzonieri R, Schiel A, Politei J, Stern A, Andrews J i sur.* Podocyturia is significantly elevated in untreated vs treated Fabry adult patients. J Nephrol. 2016;29(6):791–7. https://doi.org/10.1007/s40620-016-0271-z.
25. *KDOQI.* KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis. 2007;49(2 Suppl 2):S12–154. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.12.005.
26. *Waldek S, Feriozzi S.* Fabry nephropathy: A review – How can we optimize the management of Fabry nephropathy? BMC Nephrol. 2014;15:72. https://doi.org/10.1186/1471-2369-15-72.
27. *Warnock DG, Thomas CP, Vujkovac B, Campbell RC, Charrow J, Laney DA i sur.* Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: Factors associated with preserved kidney function during agalsidase-beta therapy. J Med Genet. 2015;52 (12):860–6. https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103471.
28. *Weidemann F, Sanchez-Niño MD, Politei J, Oliveira JP, Wanner C, Warnock DG i sur.* Fibrosis: A key feature of Fabry disease with potential therapeutic implications. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:116. https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-116.
29. *Riccio E, Sabbatini M, Capuano I, Pisani A.* Early Biomarkers of Fabry Nephropathy: A Review of the Literature. Nephron. 2019;143(4):274–81. https://doi.org/10.1159/000502907.
30. *Silva CAB, Moura-Neto JA, dos Reis MA, Vieira Neto OM, Barreto FC.* Renal Manifestations of Fabry Disease: A Narrative Review. Can J Kidney Health Dis. 2021;8:205435812 0985627. https://doi.org/10.1177/2054358120985627.

31. *Shimohata H, Ogawa Y, Maruyama H, Hirayama K, Kobayashi M.* A Renal Variant of Fabry Disease Diagnosed by the Presence of Urinary Mulberry Cells. Intern Med. 2016;55(23): 3475–8. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.7367.
32. *Parini R, Pintos-Morell G, Hennermann JB, Hsu TR, Karabul N, Kalampoki V i sur.* Analysis of renal and cardiac outcomes in male participants in the fabry outcome survey starting agalsidase alfa enzyme replacement therapy before and after 18 years of age. Drug Des Devel Ther. 2020;14:2149–58. https://doi.org/10.2147/DDDT.S249433.
33. *Ersözlü S, Desnick RJ, Huynh-Do U, Canaan-Kühl S, Barbey F, Genitsch V i sur.* Long-term Outcomes of Kidney Transplantation in Fabry Disease. Transplantation. 2018;102(11):1924–33. https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002252.
34. *Germain DP, Fouilhoux A, Decramer S, Tardieu M, Pillet P, Fila M i sur.* Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients. Clin Genet. 2019;96(2):107–17. https://doi.org/10.1111/cge.13546.
35. *Terryn W, Cochat P, Froissart R, Ortiz A, Pirson Y, Poppe B i sur.* Fabry nephropathy: Indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. Nephrol Dial Transplant. 2013;28(3):505–17. https://doi.org/10.1093/ndt/gfs526.
36. *Buechner S, Moretti M, Burlina AP, Cei G, Manara R, Ricci R i sur.* Central nervous system involvement in Anderson-Fabry disease: A clinical and MRI retrospective study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79(11):1249–54. https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.143693.
37. *Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P.* Stroke in fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: Natural history data from the fabry registry. Stroke. 2009;40(3):788–94. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.526293.
38. *Ranieri M, Bedini G, Parati EA, Bersano A.* Fabry Disease: Recognition, Diagnosis, and Treatment of Neurological Features. Curr Treat Options Neurol. 2016;18(7):33. https://doi.org/10.1007/s11940-016-0414-5.
39. *Bersano A, Lanfranconi S, Valcarenghi C, Bresolin N, Micieli G, Baron P.* Neurological features of Fabry disease: Clinical, pathophysiological aspects and therapy. Acta Neurol Scand. 2012;126(2):77–97. https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2012.01661.x.
40. *Kolodny EH, Pastores GM.* Anderson-Fabry disease: Extrarenal, neurologic manifestations. J Am Soc Nephrol. 2002;13 (Suppl 2):S150–3. https://doi.org/10.1097/01.asn.0000015239.57436.18.
41. *Üçeyler N, Magg B, Thomas P, Wiedmann S, Heuschmann P, Sommer C.* A comprehensive Fabry-related pain questionnaire for adult patients. Pain. 2014;155(11):2301–5. https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.08.024.
42. *Üçeyler N, Ganendiran S, Kramer D, Sommer C.* Characterization of pain in fabry disease. Clin J Pain. 2014;30(10):915–20. https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000041.
43. *Kennedy WR.* Chapter 2 Unmyelinated nerves, challenges, and opportunities: skin biopsy and beyond. Suppl Clin Neurophysiol. 2004;57:8–14. https://doi.org/10.1016/S1567-424X(09)70338-1.
44. *Kolodny E, Fellgiebel A, Hilz MJ, Sims K, Caruso P, Phan TG i sur.* Cerebrovascular involvement in fabry disease: Current status of knowledge. Stroke. 2015;46(1):302–13. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006283.
45. *Grbić N, Jurašić M, Zavoreo I, Zadro Matovina L, Bašić Kes V.* Neurološke komplikacije Anderson-Fabryjeve bolesti. Acta Med Croat. 2018;72(3):369–71.
46. *Fazekas F, Enzinger C, Schmidt R, Grittner U, Giese AK, Hennerici MG i sur.* Brain Magnetic Resonance Imaging Findings Fail to Suspect Fabry Disease in Young Patients with an Acute Cerebrovascular Event. Stroke. 2015;46(6):1548–53. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.008548.
47. *Luna PC, Boggio P, Larralde M.* Dermatologic aspects of fabry disease. J Inborn Errors Metabol Screen. 2016;4:2326409816661353. https://doi.org/10.1177/2326409816661353.
48. *Zampetti A, Orteu CH, Antuzzi D, Bongiorno MR, Manco S, Gnarra M i sur.* Angiokeratoma: Decision-making aid for the diagnosis of Fabry disease. Br J Dermatol. 2012;166(4):712–20. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10742.x.
49. *Konrad G, Kohlschutter A, Aust W.* [Significance of early ophthalmologic detection of Fabry disease]. Klin Monbl Augenheilkd. 1984;185(6):535–8.
50. *Willoughby C.* Early Detection of Fabry Disease – The Important Role of Ophthalmology. Eur Ophthal Rev. 2014;8 (2):127–31. https://doi.org/10.17925/EOR.2014.08.02.127.
51. *Merkler M, Pećin I, Šimić I, Muačević-Katanec D, Šućur N, Reiner Ž.* Fabryjeva bolest – Smjernice za dijagnozu i liječenje odraslih bolesnika. Liječ Vjesn. 2014;136(5–6):133–5.
52. *Bašić Kes V, Grbić N, Jurašić MJ, Zavoreo I, Zadro Matovina L.* Dijagnostika Anderson-Fabryjeve bolesti. Acta Med Croat. 2018;72(3):109–13.
53. *Belagaje SR.* Stroke Rehabilitation. Continuum (Minneap Minn). 2017;23(1, Cerebrovascular Disease):238–53. doi: 10.1212/CON.0000000000000423.
54. *Schnurrer-Luke-Vrbanić T, Avancini-Dobrović V, Bakran Ž, Kadojić M.* Smjernice za rehabilitaciju osoba nakon moždanog udara. Fiz Rehab Med. 2015;27(3–4):237–69.
55. *Garvey C, Bayles MP, Hamm LF, Hill K, Holland A, Limberg TM i sur.* Pulmonary Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2016;36(2):75–83. https://doi.org/10.1097/hcr.0000000000000171.
56. *Delarosa-Rodríguez R, Santotoribio JD, Paula H, González-Meneses A, García-Morillo S, Jiménez-Arriscado P i sur.* Accuracy diagnosis improvement of Fabry disease from dried blood spots: Enzyme activity, <scp>lyso-Gb3</scp> accumulation and <scp> *GLA* </scp> gene sequencing. Clin Genet 2021;99:761–71. https://doi.org/10.1111/cge.13936.
57. *Schiffmann R, Fuller M, Clarke LA, Aerts JMFG.* Is it Fabry disease? Genet Med. 2016;18(12):1181–5. https://doi.org/10.1038/gim.2016.55.
58. *Michaud M, Mauhin W, Belmatoug N, Garnotel R, Bedreddine N, Catros F i sur.* When and How to Diagnose Fabry Disease in Clinical Pratice. Am J Med Sci. 2020;360:641–9. https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.07.011.
59. *Linthorst GE, Vedder AC, Aerts JMFG, Hollak CEM.* Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. Clin Chim Acta. 2005;353 (1–2):201–3. https://doi.org/10.1016/j.cccn.2004.10.019.
60. *Balendran S, Oliva P, Sansen S, Mechtler TP, Streubel B, Cobos PN i sur.* Diagnostic strategy for females suspected of Fabry disease. Clin Genet. 2020;97:655–60. https://doi.org/10.1111/cge.13694.

61. *Johnson B, Mascher H, Mascher D, Legnini E, Hung CY, Dajnoki A i sur.* Analysis of Lyso-Globotriaosylsphingosine in Dried Blood Spots. Ann Lab Med. 2013;33:274–8. https://doi.org/10.3343/alm.2013.33.4.274.
62. *Carnicer-Cáceres C, Arranz-Amo JA, Cea-Arestin C, Camprodon-Gomez M, Moreno-Martinez D, Lucas-Del-Pozo S i sur.* Biomarkers in Fabry Disease. Implications for Clinical Diagnosis and Follow-up. J Clin Med. 2021;10:1664. https://doi.org/10.3390/jcm10081664.
63. *Vardarli I, Rischpler C, Herrmann K, Weidemann F.* Diagnosis and Screening of Patients with Fabry Disease . Ther Clin Risk Manag. 2020;16:551–8. https://doi.org/10.2147/TCRM.S247814.
64. *Burlina A, Brand E, Hughes D, Kantola I, Krämer J, Nowak A i sur.* An expert consensus on the recommendations for the use of biomarkers in Fabry disease. Mol Genet Metab. 2023; 139:107585. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107585.
65. *Germain DP, Altarescu G, Barriales-Villa R, Mignani R, Pawlaczyk K, Pieruzzi F i sur.* An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease. Mol Genet Metab. 2022;137:49–61. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.07.010.
66. *van der Tol L, Svarstad E, Ortiz A, Tøndel C, Oliveira JP, Vogt L i sur.* Chronic kidney disease and an uncertain diagnosis of Fabry disease: Approach to a correct diagnosis. Mol Genet Metab. 2015;114:242–7. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.08.007.
67. *Schaefer RM, Tylki-Szymańska A, Hilz MJ.* Enzyme Replacement Therapy for Fabry Disease. Drugs. 2009;69:2179–205. https://doi.org/10.2165/11318300-000000000-00000.
68. *Kampmann C, Linhart A, Devereux RB, Schiffmann R.* Effect of agalsidase alfa replacement therapy on fabry disease—related hypertrophic cardiomyopathy: A 12- to 36-month, retrospective, blinded echocardiographic pooled analysis. Clin Ther. 2009;31:1966–76. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.09.008.
69. *Merkler M, Pećin I, Šimić I, Muačević-Katanec D, Šućur N, Reiner Ž.* Fabryjeva bolest – smjernice za dijagnozu i liječenje odraslih bolesnika. Liječ Vjesn. 2014;136:133–5.
70. *West M, Nicholls K, Mehta A, Clarke JTR, Steiner R, Beck M i sur.* Agalsidase Alfa and Kidney Dysfunction in Fabry Disease. J Am Soc Nephrol. 2009;20:1132–9. https://doi.org/10.1681/ASN.2008080870.
71. *Linthorst GE, Germain DP, Hollak CEM, Hughes D, Rolfs A, Wanner C i sur.* Expert opinion on temporary treatment recommendations for Fabry disease during the shortage of enzyme replacement therapy (ERT). Mol Genet Metab. 2011; 102:99–102. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.11.155.
72. *Ranieri M, Bedini G, Parati EA, Bersano A.* Fabry Disease: Recognition, Diagnosis, and Treatment of Neurological Features. Curr Treat Options Neurol. 2016;18:33. https://doi.org/10.1007/s11940-016-0414-5.
73. *Schiffmann R, Hauer P, Freeman B, Ries M, Scott LJC, Polydefkis M i sur.* Enzyme replacement therapy and intraepidermal innervation density in Fabry disease. Muscle Nerve. 2006; 34:53–6. https://doi.org/10.1002/mus.20550.
74. *Yam GH-F, Bosshard N, Zuber C, Steinmann B, Roth J.* Pharmacological chaperone corrects lysosomal storage in Fabry disease caused by trafficking-incompetent variants. Am J Physiol Cell Physiol. 2006;290(4):C1076–82. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00426.2005.
75. *Khanna R, Soska R, Lun Y, Feng J, Frascella M, Young B i sur.* The Pharmacological Chaperone 1-Deoxygalactonojirimycin Reduces Tissue Globotriaosylceramide Levels in a Mouse Model of Fabry Disease. Mol Ther. 2010;18(1):23–33. https://doi.org/10.1038/mt.2009.220.
76. *CHMP.* ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. n.d. Dostupno na: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180917142382/anx_142382_en.pdf
77. *Lenders M, Nordbeck P, Kurschat C, Karabul N, Kaufeld J, Hennermann JB i sur.* Treatment of Fabry's Disease With Migalastat: Outcome From a Prospective Observational Multicenter Study (FAMOUS). Clin Pharmacol Ther. 2020;108:326–37. https://doi.org/10.1002/cpt.1832.
78. *Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K i sur.* Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. J Med Genet. 2017;54:288–96. https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-104178.
79. *Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR i sur.* Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. N Engl J Med. 2016;375 (6):545–55. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510198.
80. *Skorić B.* What is New in the Most Recent Guidelines for the Management of Dyslipidemias of the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society? Cardiologia Croatica. 2021;16:87–95. https://doi.org/10.15836/ccar2021.87.
81. *Nagler E V.*, Webster AC, Bolignano D, Haller MC, Nistor I, van der Veer SN i sur. European Renal Best Practice (ERBP) Guideline development methodology: towards the best possible guidelines. Nephrol Dial Transplant. 2014;29(4):731–8. https://doi.org/10.1093/ndt/gft407.
82. *Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Bergman Marković B i sur.* Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. Liječ Vjesn. 2016;138(1–2).
83. *Kes P, Furic-Curko V, Basic-Jukic N.* Anderson-Fabry Disease in Females. BANTAO J. 2015;12:20–6. https://doi.org/10.2478/bj-2014-0005.
84. *Grbić N, Jurašić M, Zavoreo I, Zadro Matovina L, Bašić Kes V.* Neurološke komplikacije Anderson-Fabryjeve bolesti. Acta Med Croat. 2018;72(3):369–71.
85. *Lenders M, Stypmann J, Duning T, Schmitz B, Brand SM, Brand E.* Serum-Mediated Inhibition of Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease. J Am Soc Nephrol. 2016;27 (1):256–64. https://doi.org/10.1681/ASN.2014121226.

Liječ Vjesn 2024;146:170–174
https://doi.org/10.26800/LV-146-5-6-2

Izvorni rad | Original article

Kalcijneurinski inhibitori u liječenju membranske nefropatije – dugoročni ishodi praćenja bubrežne funkcije

Calcineurin inhibitors in treatment of membranous nephropathy – kidney function long term outcomes

Bojana Šimunov[1], Iva Canjuga Sever[1], Bojana Maksimović[1,2], Željka Jureković[1], Lada Zibar[1,3], Branislav Čingel[1], Ivan Margeta[1], Snježana Šulc[1], Ksenija Vučur Šimić[1], Mladen Knotek[4], Mario Laganović[1]

[1] Klinička bolnica Merkur, Zagreb
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
[3] Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek
[4] Tree Top Hospital, Dhumburi Magu Hulhumale', Republic of Maldives

Deskriptori
MEMBRANSKA NEFROPATIJA – farmakoterapija, komplikacije;
NEFROTSKI SINDROM – etiologija, farmakoterapija;
INHIBITORI KALCINEURINA – terapijska uporaba;
RITUKSIMAB – terapijska uporaba;
CIKLOFOSFAMID – terapijska uporaba;
RECEPTORI FOSFOLIPAZE A2 – imunologija;
AUTOPROTUTIJELA; GLOMERULSKA FILTRACIJA;
PROTEINURIJA; ISHOD LIJEČENJA

SAŽETAK. *Cilj:* Kalcijneurinski inhibitori (CNI) temelj su liječenja membranske nefropatije (MN). Nefrotoksičnost CNI-ja neželjeni je učinak koji ograničava njihovu primjenu. Željeli smo istražiti dugoročne ishode i bubrežnu funkciju u bolesnika liječenih CNI-jem samostalno ili u kombinaciji s rituksimabom, u usporedbi s drugim protokolima liječenja. *Ispitanici i metode:* U retrospektivno kohortno istraživanje uključeni su svi bolesnici s MN-om liječeni u KB Merkur koji su imali barem jednu godinu praćenja. Usporedili smo one liječene s CNI-jem najmanje dva mjeseca s bolesnicima liječenima samo ciklofosfamidom ili rituksimabom bez CNI-ja. *Rezultati:* Ukupno je bilo 27 bolesnika, 78,8% muškaraca, medijana dobi 54 godine (IQR 43,5 – 59,5). Njih 75,8% imali su nefrotski sindrom. Medijan vremena praćenja bio je 75 mjeseci (IQR 20,5 – 121,5). U CNI skupini bilo je 19 bolesnika, medijana dobi 48 godina (IQR 39 – 55,5), 71,4% muškaraca. U skupini koja nije liječena CNI-jem bilo je 8 bolesnika, medijana dobi 60 godina (IQR 57 – 66), 75% muškaraca. Nije bilo značajne razlike u postotku pozitivnih na protutijela na receptor za fosfolipazu A2 između skupina, 76,5% naspram 50%, *P*=0,359. Nije nađena značajna razlika u promjeni procijenjene stope glomerulske filtracije (eGFR) nakon jedne godine, *P*=0,186. Nije bilo značajne razlike u proteinuriji nakon jedne godine. U skupini CNI 89,5% je bilo u kompletnoj remisiji na kraju prve godine prema 87,5% u skupini bez CNI, *P*=0,663. Prosječni eGFR na posljednjoj kontroli bio je 74,1±22,8 ml/min/1,73 m^2 u skupini CNI, a 72,3±18,1 ml/min/1,73 m^2 u skupini bez CNI (*P*=0,84) i do tada niti jedan bolesnik u obje skupine nije razvio završni stupanj bubrežne bolesti. *Zaključak:* CNI predstavljaju sigurnu i učinkovitu terapiju MN-a, sami ili u kombinaciji s drugim lijekovima. Potrebna su istraživanja s većim brojem ispitanika kako bi se potvrdili naši rezultati.

Descriptors
GLOMERULONEPHRITIS, MEMBRANOUS – complications, drug therapy;
NEPHROTIC SYNDROME – drug therapy, etiology;
CALCINEURIN INHIBITORS – therapeutic use;
RITUXIMAB – therapeutic use;
CYCLOPHOSPHAMIDE – therapeutic use;
RECEPTORS, PHOSPHOLIPASE A2 – immunology;
AUTOANTIBODIES;
GLOMERULAR FILTRATION RATE, PROTEINURIA;
TREATMENT OUTCOME

SUMMARY. *Aim:* Calcineurin inhibitors (CNI) are the mainstay treatment of membranous nephropathy (MN). Nephrotoxicity of CNI remains a concern and limits their use. We aimed to evaluate long-term outcomes of patients with MN treated with CNI alone or in combination with rituximab (RTX) compared to other regimens. *Methods:* We retrospectively reviewed patients with MN treated with CNI for at least two months and who had at least one year of follow-up. We compared them to patients treated with cyclophosphamide (CYC) or RTX alone without CNI. *Results:* There were in total 27 patients, 78,8% male, median age 54 years (IQR 43,5 – 59.5). At presentation 75.8% had nephrotic syndrome. Median follow-up time was 75 months (IQR 20.5 – 121.5). There were 19 patients in the CNI group, median age 48 years (IQR 39 – 55.5), 71.4% male, and eight patients who didn't receive CNIs, median age 60 years (IQR 57 – 66), 75% male. There was no significant difference in aPLA2R positivity, 76.5% vs 50% respectively, p=0.359. No significant difference in change of eGFR at one year was detected, p=0.186. There was no significant difference in proteinuria at one year, p=0.275. At one year 89.5% patients were in full remission in the CNI group, vs 87.5% in the other group (p=0.663). Mean eGFR at last follow-up was 74.1±22.8mL/min/1.73m^2 in the CNI group, and 72.3±18.1mL/min/1.73m^2 in the group who hadn't received CNIs (p=0.840). None of the patients in both groups had ESKD at last follow-up. *Conclusion:* CNIs present a safe and effective treatment of MN, both alone and as a part of combination regimens. Larger studies on long-term outcomes are needed to further evaluate our findings.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Bojana Šimunov, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-1768-2277, Klinička bolnica Merkur, Zajčeva 19, 10000 Zagreb, e-pošta: bojana.simunov@gmail.com
Primljeno 13. ožujka 2024., prihvaćeno 28. svibnja 2024.

Membranska nefropatija (MN) jedan je od najčešćih uzroka nefrotskog sindroma u odraslih. Uslijed niza otkrića u posljednja dva desetljeća danas znamo da nije riječ o jednoj bolesti, već o patohistološkom obrascu (engl. *pattern of injury*) u kojem dolazi do nakupljanja kompleksa autoprotutijela i antigena u glomerulskoj bazalnoj membrani.[1] Većina bolesnika se prezentira očuvanom bubrežnom funkcijom, ali su rana istraživanja prirodnog tijeka bolesti pokazala značajan rizik napredovanja do završnog stadija bubrežne bolesti, posebno u bolesnika s nefrotskom proteinurijom.[2] Inicijalno, liječenje MN-a uključivalo je glukokortikoide i alkilirajuće agense poput ciklofosfamida (CYC)[3], ali danas su rituksimab (RTX) i kalcijneurinski inhibitori (CNI) temelj liječenja[4]. CNI su prema recentnim smjernicama KDIGO (engl. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*), lijek izbora za bolesnike s niskim rizikom i umjerenim rizikom, sami ili u kombinaciji s rituksimabom.[4] Međutim, nefrotoksičnost CNI-ja i strah od dugoročnih učinaka na bubrežnu funkciju ograničavaju njihovu primjenu. Iako su prva klinička istraživanja liječenja MN-a CNI-jem stara skoro 30 godina[5], dugoročni ishodi u literaturi nisu brojni. Jedan je od ograničavajućih čimbenika primjene CNI-ja i to što se radi o lijekovima uske terapijske širine koji zahtijevaju praćenje koncentracije i česte kontrole.[6] Cilj ovoga retrospektivnog istraživanja bio je pokazati dugoročne ishode i bubrežnu funkciju u bolesnika s MN-om liječenih CNI-jem, samostalno ili u kombinaciji s RTX-om, u usporedbi s drugim terapijskim protokolima.

Ispitanici i metode

U retrospektivno kohortno istraživanje bili su uključeni svi pacijenti s MN-om liječeni u Kliničkoj bolnici Merkur od 2010. do 2022. godine. Dijagnoza MN-a postavljena je na temelju patohistološkog nalaza biopsije bubrega i patohistološke dijagnoze. Bolesnici s membranskim oblikom lupusa nefritisa nisu bili uključeni u ovo istraživanje. Bolesnike koji su liječeni CNI-jem (takrolimusom ili ciklosporinom) najmanje dva mjeseca usporedili smo s liječenima samo ciklofosfamidom (CYC-om) ili samo RTX-om bez CNI-ja. Svi bolesnici uključeni u ispitivanje bili su praćeni barem godinu dana. Prikupljeni su podatci o dobi, spolu, bubrežnoj funkciji i proteinuriji u trenutku dijagnoze i nakon godinu dana te na kraju praćenja. Protutijela na receptor za fosfolipazu A2 (aPLA2R) određena su tijekom rutinske dijagnostičke obrade. Pozitivnima za aPLA2R smatrani su i bolesnici dijagnosticirani pri prezentaciji (kada u nekih još nije bila dostupna takva dijagnostika), i pri relapsu (nakon dostupnosti metode). Za procjenu bubrežne funkcije (eGFR prema engl. *estimated glomerular filtration rate*) korištena je formula CKD EPI (engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*).[7] Potpuna i parcijalna remisija definirane su sukladno smjernicama KDIGO iz 2022. godine kao smanjenje proteinurije u dnevnom urinu na manje od 0,3 g (za potpunu remisiju) ili na više od 0,3 g, a manje od 3,5 ili smanjenje veće od 50% (za parcijalnu).[4] U istraživanje su uključeni podatci o primjeni CYC-a, RTX-a i glukokortikoida. Završni stupanj bubrežne bolesti definiran je kao eGFR manji od 15 ml/min/1,73 m^2 ili nadomještanje bubrežne funkcije hemodijalizom, peritonejskom dijalizom ili transplantacijom na posljednjoj kontroli. Svi su bolesnici dali informirani pristanak za biopsiju bubrega i za korištenje podataka u istraživačke svrhe. U istraživanju su analizirani retrospektivno podatci iz rutinske prakse (engl. *standard of care*) te nije bilo potrebno odobrenje Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Merkur. Brojčani podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom za numeričke varijable normalne raspodjele, a medijanima i interkvartilnim rasponima (IQR) u slučaju asimetrične raspodjele. Normalnost raspodjele promatranih numeričkih varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Kategorijske varijable opisane su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Za utvrđivanje razlika u kategorijskim varijablama upotrijebljen je χ^2 – test ili Fisherov egzaktni test. Za testiranje razlika u numeričkim varijablama normalne raspodjele između dvije nezavisne skupine upotrijebljen je Studentov t-test, a u slučaju asimetrične raspodjele Mann-Whitneyev U-test. Za testiranje razlike između dviju zavisnih skupina u varijabli normalne raspodjele korišten je t-test za parne uzorke, a u slučaju asimetrične raspodjele Wilcoxonov test. Za ocjenu značajnosti dobivenih rezultata odabrana je razina značajnosti uz $P < 0,05$. Statistička obrada podataka napravljena je koristeći program JASP (Version 0.18. 2, JASP Team, Nizozemska).

Rezultati

U istraživanje je bilo uključeno 27 bolesnika, većinom muškog spola (78,8%). Medijan dobi bio je 54 godine (IQR 43,5 – 59,5). Većina bolesnika (75,8%) imala je nefrotski sindrom pri prezentaciji i bila pozitivna na aPLA2R (84%). Svi su bolesnici bili na blokadi reninsko-angiotenzinskog sustava. Svi su dobivali antimikrobnu profilaksu sulfametoksazolom/trimetoprimom i aciklovirom. Obilježja ispitanika su prikazana u tablici 1. Medijan vremena praćenja bio je 75 mjeseci (IQR 20,5 – 121,5). U skupini CNI bilo je 19 bolesnika, medijana dobi 48 godina (IQR 39 – 55,5), 71,4% muškaraca. Svi su liječeni CNI-jem barem šest mjeseci. Tri bolesnika liječena su takrolimusom, ostali ciklosporinom A. Takrolimus je doziran 0,05 mg/kg dva puta dnevno incijalno, a zatim uz prilagodbu po ciljnoj koncentraciji, kao i ciklosporin A, 3,5 mg/kg podijeljeno u dvije dnevne doze uz prilagodbe po ciljnoj koncentraciji. Koncentracije CNI-ja kontrolirale su se ini-

Tablica 1. Demografska i klinička obilježja bolesnika s membranskom nefropatijom (N = 27)
Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with membranous nephropathy (N = 27)

	CNI n = 19	RTX / CYC n = 8	*P*
Dob (godine) / Age (years)	48 (IQR 39 – 55,5)	60 (IQR 57 – 66)	0,014
Muški spol (broj, %) / Male gender (number, %)	15 (71,4%)	6 (75%)	0,822
Nefrotski sindrom (broj, %) / Nephrotic syndrome (number, %)	17 (89,5%)	5 (62,5%)	0,136
aPLA2R pozitivni (broj, %) / aPLA2R positive (number, %)	13 (76,5%)	4 (50%)	0,359
RTX (broj,%) / RTX (number, %)	13(68,4%)	2(25%)	0,124
Praćenje (mjeseci) / Follow-up (months)	84,7 ± 62,6	74,1 ± 53,1	0,559
eGFR pri dijagnozi /at diagnosis (ml/min/1,73 $m^{2)}$	94,9 ± 14,9	84,4 ± 25,1	0,246
eGFR nakon 1 godine / at 1 year (ml/min/1,73 $m^{2)}$	76,1 ± 19,8	83,2 ± 21,1	0,501
Δ eGFR nakon 1 godine / at 1 year (ml/min/1,73 $m^{2)}$	-11 (IQR -22,75 – 3,35), n=14	-2 (IQR -9 – 14,5), n=5	0,86
Ishod nakon 1 godine (broj, %) / Outcome at 1 year (number, %) remisija / remission parcijalna remisija / partial remission	 17 (89,5%) 1 (5,3%)	 7 (87,5%) 1 (12,5%)	0,663
Omjer protein/kreatinin nakon 1 godine / Protein to creatinine ratio at 1 year (g/g)	0,689	1,046	0,275
eGFR na zadnjoj kontroli / at last-follow-up (mL/min/1.73 $m^{2)}$	74,1 ± 22,8	72,3 ± 18,1	0,84
Ishod na posljednjoj kontroli (broj,%) / Outcome at last-follow-up (number, %) remisija / remission djelomična remisija / partial remission	 11 (57,9%) 5 (26,2%)	 7 (87,5%) 1 (12,5%)	0,288
ESKD na posljednjoj kontroli (broj, %) / ESKD at last follow-up (number, %)	0	0	

CNI – kalcijneurinski inhibitor / calcineurin inhibitor; RTX – rituksimab / rituximab; CYC – ciklofosfamid / cyclophosphamide; IQR – interkvartilni raspon / interquartile range; aPLA2R – protutijelo na receptor za fosfolipazu A2 / antiphospholipase A2 receptor; eGFR – procijenjena glomerulska filtracija / estimated glomerular filtration rate; ESKD – završni stupanj kronične bubrežne bolesti / end stage kidney disease

cijalno dva puta tjedno, a zatim ovisno o dinamici kontrola, ne rjeđe od jednom mjesečno. Svi su dobivali glukokortikoide u maloj dozi, većina 5 mg prednizona nakon drugog mjeseca. U skupini koja nije liječena CNI-jem bilo je osam bolesnika, medijana dobi 60 godina (IQR 57 – 66), 75% muškaraca. Pet ih je liječeno CYC-om uz glukokortikoide, a tri samo RTX-om bez inicijalne terapije CNI-jem uz malu dozu glukokortikoida. Rituksimab je primijenjen uz glukokortikoide, u maloj dozi, većina 5 mg prednizona nakon drugog mjeseca. Nije bilo značajne razlike u učestalosti bolesnika pozitivnih na aPLA2R između skupina, 76,5% u CNI *vs* 50% u ne-CNI, $P = 0,359$. Nije nađena značajna razlika u promjeni eGFR-a nakon jedne godine, u skupini CNI -11 ml/min/1,73 m^2 (IQR -22,75 – 3,35), a u skupini bez CNI-a -2 ml/min/1,73 m^2 (IQR -9 – 14,5), $P = 0,186$. Nije bilo značajne razlike u proteinuriji nakon jedne godine, $P = 0,275$. Srednji omjer proteina/kreatinina u skupini CNI-ja bio je 0,6 g/g, a u skupini bez CNI-ja 1,1 g/g. U skupini CNI-ja 89,5% bolesnika bilo je u kompletnoj remisiji na kraju prve godine, dok je u skupini bez CNI-ja 87,5% postiglo remisiju, $P = 0,663$. Prosječni eGFR na posljednjoj kontroli bio je 74,1 ± 22,8 ml/min/1,73 m^2 u skupini CNI, a 72,3 ± 18,1 ml/min/1,73 m^2 u skupini koja nije liječena CNI-jem ($P = 0,84$). Niti jedan od bolesnika u obje skupine nije razvio završni stupanj bubrežne bolesti prema posljednjem praćenju. Niti jedan bolesnik nije imao smrtni ishod od infektivnih komplikacija tijekom praćenja.

Rasprava

Ovo istraživanje donosi uvid u dugoročnu učinkovitost i sigurnost upotrebe CNI-ja u liječenju MN-a. Otprije je poznato da se radi o učinkovitim antiproteinuričkim lijekovima[8], ali je njihovu upotrebu ograničavao strah od dugoročne nefrotoksičnosti. U našem istraživanju nije potvrđena značajno lošija bubrežna funkcija u odnosu na skupinu koja nije liječena CNI-jem. Iako se ne radi o velikom broju bolesnika, prednost istraživanja je relativno dugo vrijeme praćenja, medijan praćenja 75 mjeseci bez gubitaka bolesnika iz praćenja, što je značajno duže od većine randomiziranih istraživanja.[9–11] Također, u naših bolesnika liječenih CNI-jem nije bilo prekida terapije zbog nefrotoksičnosti.

U usporedbi naših rezultata s podatcima iz literature ističe se veći postotak bolesnika u remisiji nakon godi-

nu dana, 89,5%, nego u prospektivnom istraživanju MENTOR[9], gdje je samo 52% bolesnika randomiziranih u skupinu liječenu CNI-jem bilo u remisiji nakon godinu dana. Uzrok tomu možemo tražiti u činjenici da su svi bolesnici u našem istraživanju dobivali prednizon u maloj dozi uz CNI, a većina je sekvencionalno dobila i RTX (68,4%) te bi bolja bila usporedba s randomiziranim kliničkim istraživanjem STARMEN[10], u kojemu je 58,1% bolesnika u skupni liječenih sekvencionalno CNI-jem i RTX-om bilo u remisiji nakon 24 mjeseca. Naši rezultati ukazuju na veći postotak bolesnika s remisijom bolesti u obje skupine bolesnika, kako nakon godine dana, tako i na kraju praćenja. Moguće je da se radi o aditivnom učinku niske doze glukokortikoida i dugotrajnom uzimanju CNI-ja uz imunosnu kontrolu bolesti RTX-om.

Kako su randomizirana istraživanja pokazala, CNI slabije postižu imunološku remisiju i imaju višu stopu relapsa nakon prekida terapije[12,13], te se iz tih razloga preporučuju u bolesnika umjerenog i niskog rizika[4]. Iako im nedostaje imunološka potentnost alkilirajućih agenasa, CNI uslijed mehanicističkog učinka na proteinuriju brže postižu parcijalnu remisiju i prije mogućnosti postizanja imunološke remisije potentnijim agensima. Nedavna metaanaliza na 1.724 bolesnika Chena i suradnika potvrđuje da je nakon šest mjeseci terapije kombinacija CNI-ja i glukokortikoida najpotentnija kombinacija, s 92% bolesnika u remisiji.[1] Ono što se do sada činilo kao glavni ograničavajući čimbenik u liječenju MN-a CNI-jem, da pri prekidu terapije dolazi do relapsa, u svjetlu novih spoznaja o patogenezi MN-a[1] moglo bi postati i njihova prednost u liječenju točno određenih patogenetski različitih oblika u kojima možda neće ni biti nužna dugotrajna imunosupresija, već kratkotrajna mehanicistička kontrola proteinurije bez dugotrajnije imunosupresije, a koja karakterizira i RTX i CYC.

Vrijedna je i informacija da niti jedan bolesnik (u obje skupine) nije razvio završni stupanj kronične bubrežne bolesti. Mogući razlog dobro očuvane bubrežne funkcije unatoč dugotrajnoj primjeni CNI-ja leži u čestim kontrolama terapijske koncentracije CNI-ja, posebno u početku liječenja. Poznato je da se radi o lijekovima s uskom terapijskom širinom. Uslijed čestih kontrola, ne dolazi do dugotrajno previsokih koncentracija CNI-ja koje nose najveći rizik nefrotoksičnosti. Noviji pripadnik skupine voklosporin odlikuje se boljim farmakokinetskim svojstvima.[15] Iako za sada ima indikaciju samo za lupus nefritis[16], može se očekivati da će naći mjesto u i u liječenju MN-a, posebno u centrima koji nemaju mogućnost određivanja koncentracije CNI-ja spektrometrijskim metodama te se još uvijek oslanjanju na manje precizne imunokemijske metode.

U promatranim razdobljima, osim što nije bilo razvoja završnog stupnja kronične bubrežne bolesti niti u jednog bolesnika, nije bilo ni zabilježenih smrti od infektivnih komplikacija niti u jednoj skupini. Antimikrobna profilaksa u liječenju glomerulskih bolesti nije standardizirana te je u najnovijim smjernicama KDIGO navedena samo kao preporuka profilakse *Pneumocystis jir.* pneumonije u bolesnika s većim dozama glukokortikoida (ekvivalent prednizona ≥0,5 mg/kg/dan), RTX-om ili CYC-om[4]. Ipak, bolesnici s nefrotskim sindromom predstavljaju skupinu pod rizikom te u recentnim istraživanjima čine značajan udio bolesnika s *Pneumocystis jir.* pneumonijom koji nemaju HIV.[17] U našem istraživanju, prema protokolu centra svi su bolesnici imali profilaksu *Pneumocystis jir.* pneumonije sulfometoksazolom/trimetoprimom kao i profilaksu aciklovirom. Mogući manjak infektivnih komplikacija u odnosu na objavljene serije[6] možemo pokušati objasniti i tom univerzalnom profilaksom.

Glavna su ograničenja ovog istraživanja retrospektivni ustroj i relativno mali broj ispitanika. Stoga rezultati zahtijevaju oprez u interpretaciji i za konačne zaključke potrebno je provesti dodatna prospektivna istraživanja s većim brojem ispitanika kako bi se utvrdila dugoročna sigurnost i učinkovitost CNI-ja u liječenju MN-a. Dodatno ograničenje za procjenu učinkovitosti CNI-ja jest i kombinirana primjena s RTX-om u velikog broja bolesnika, većina (68,4%) ih je liječena kombinacijom RTX-a i CNI-ja. Ono što je značajan doprinos istraživanja jest izostanak nefrotoksičnosti i pogoršanja kronične bubrežne bolesti unatoč dugom vremenu liječenja CNI-jem i trajanju praćenja.

Zaključak

Na temelju naših podataka CNI predstavljaju sigurnu i učinkovitu terapiju MN-a, sami ili u kombinaciji s drugim lijekovima, bez značajnoga negativnog utjecaja na dugoročnu bubrežnu funkciju. Ovo istraživanje pruža vrijedan doprinos razumijevanju potencijala CNI-ja u liječenju MN-a. Potrebna su prospektivna istraživanja s većim brojem ispitanika kako bi se potvrdili naši rezultati.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: BŠ, ICS

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: BŠ, ICS, BM, ŽJ, LZ, BČ, IM, SŠ, KVŠ, MK, ML

Pisanje prve verzije rada: BŠ

Kritička revizija: BŠ, LZ

LITERATURA

1. *Sethi S, Beck LH, Glassock RJ, Haas M, De Vriese AS, Caza TN i sur.* Mayo Clinic Consensus Report on Membranous Nephropathy: Proposal for a Novel Classification. Kidney Int. 2023;104(6):1092–102.
2. *Hogan SL, Muller KE, Jennette JC, Falk RJ.* Review of Therapeutic Studies on Idiopathic Membranous Glomerulopathy. Am J Kidney Dis. 1995;25(6):862–75.
3. *Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B.* Methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone alone for treatment of idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med. 1992;327(9):599–603.
4. *Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM i sur.* KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021;100 (4 Suppl):S1–S276.
5. *Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S, Bernstein K, Churchill DN, Clark WF i sur.* Controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. Kidney Int. 1995;47(4):1130–5.
6. *Scolari F, Alberici F, Mescia F, Delbarba E, Trujillo H, Praga M i sur.* Therapeutic approaches to membranous nephropathy: Old and new paradigms. Front Immunol. 2022;13:789.
7. *Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF III, Feldman HI i sur.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009;150(9):604–12.
8. *Bensman A, Niaudet P.* Non-immunological mechanisms of calcineurin inhibitors explain their antiproteinuric effects in genetic glomerulopathies. Pediatr Nephrol. 2010;25(7):1197–9.
9. *Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, Rovin BH, Lafayette RA, Aslam N i sur.* Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy. N Engl J Med. 2019;381(1):36–46.
10. *Fernández-Juárez G, Rojas-Rivera J, Logt AV, Justino J, Sevillano A, Caravaca-Fontán F i sur.* The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus and rituximab for primary membranous nephropathy. Kidney Int. 2021;99(4):986–98.
11. *Rojas-Rivera JE, Ortiz A, Fervenza FC.* Novel treatment paradigms for membranous nephropathy. Kidney Int Rep. 2023; 8(3):419–31.
12. *Praga M, Barrio V, Juárez GF, Luño J.* Tacrolimus monotherapy in the treatment of membranous nephropathy: A randomized controlled trial. Kidney Int. 2007;71(9):924–30.
13. *Ramachandran R, Hn HK, Kumar V, Nada R, Yadav AK, Goyal A i sur.* Tacrolimus combined with corticosteroids versus the modified Ponticelli regimen in the treatment of idiopathic membranous nephropathy: A randomized controlled trial. Nephrology (Carlton). 2016;21(2):139–46.
14. *Chen M, Zhang X, Xiong Y, Xu G.* Efficacy of low and heavy rituximab-based protocols compared to seven regimens for idiopathic membranous nephropathy: A systematic review and network meta-analysis. Int Urol Nephrol. 2022;55(3):641–51.
15. *Abdel-Kahaar E, Keller F.* Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of voclosporin. Clin Pharmacokinet. 2023;62(5):693–703.
16. *Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, Arriens C, Caster DJ, Romero-Diaz J i sur.* Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2021;397(10289):2070–80.
17. *Liu Y, Zheng K, Liu Y, Zhu H.* Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with nephrotic syndrome: Application of lymphocyte subset analysis to predict clinical outcomes. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2020;2020:1–8.

Vijest | News

Pratite nas i na portalu *Liječnički vjesnik*

Hrvatski liječnički zbor pokrenuo je 2017. godine portal *Liječnički vjesnik* koji se čita na poveznici: https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr

Liječnički vjesnik (LV), službeni recenzirani časopis Hrvatskoga liječničkog zbora objavljuje uvodnike, stručne i znanstvene radove, preglede, prikaze bolesnika, lijekova i metoda, prethodna znanstvena i stručna priopćenja, osvrte, pisma uredništvu, prikaze knjiga i druge priloge.

Na portalu u bazi nalaze se svi radovi od 2003. godine nadalje koji se mogu pretraživati po naslovu, autoru, godini ili rubrici.

Čitajte nas na web stranici:

https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr



Liječ Vjesn 2024;146:175–183
https://doi.org/10.26800/LV-146-5-6-3

Izvorni rad | Original article

Ishod bolesnika s IgA-nefropatijom ovisno o modalitetu liječenja

Outcomes of patients with IgA nephropathy according to treatment modality

Ines Bosnić Kovačić[1]✉, Bojana Maksimović[2,8], Željka Jureković[2], Lada Zibar[2,6], Bojana Šimunov[2], Branislav Čingel[2], Snježana Šulc[2], Ivan Margeta[2], Ksenija Vučur Šimić[2], Danica Galešić Ljubanović[3,7], Petar Šenjug[3], Vanja Ivković[4,7], Mladen Knotek[5], Mario Laganović[2,8]

[1] Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb
[2] Klinička bolnica Merkur, Zagreb
[3] Klinička bolnica Dubrava, Zagreb
[4] Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb
[5] Tree Top Hospital, Dhumburi Magu Hulhumale', Republika Maldivi
[6] Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek
[7] Medicinski fakultet u Rijeci, Rijeka
[8] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Deskriptori
IGA NEFROPATIJA – farmakoterapija, patologija;
BUBREG – patologija;
KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST – etiologija, patologija;
PROTEINURIJA; KREATININ – u urinu;
GLOMERULSKA FILTRACIJA;
IMUNOSUPRESIVNA TERAPIJA;
KORTIKOSTEROIDI – terapijska uporaba; BIOPSIJA;
PROGRESIJA BOLESTI

SAŽETAK. *Uvod:* IgA-nefropatija (IgAN) ima varijabilnu prezentaciju i prognozu. Međunarodni alat za predviđanje rizika u IgAN-u (IgAN-PT, od engl. *International IgA Nephropathy Prediction Tool*) predviđa napredovanje bubrežne bolesti do završnog stupnja ili smanjenje procijenjene glomerulske filtracije (eGFR) za 50%. Preporučuje se optimalna suportivna terapija najmanje tri mjeseca, praćena šestomjesečnom primjenom glukokortikoida samo u bolesnika s velikim rizikom napredovanja. *Cilj:* Istražiti koji su bolesnici imali veću vjerojatnost primiti imunosupresivnu terapiju (IS) te ishode liječenih IS-om. *Ispitanici i metode:* Retrospektivno kohortno istraživanje 48 bolesnika (33 muškarca), medijana dobi 50 godina (interkvartilni raspon, IQR, od engl. *interquartile range* 35 – 59), medijana praćenja 43 mjeseca (IQR 18 – 54), liječenih u Kliničkoj bolnici Merkur s novodijagnosticiranim idiopatskim IgAN-om u razdoblju od 2012. do 2021. godine. *Rezultati:* Imunosupresiju je primilo 17 bolesnika i oni su češće imali mezangijsku (M) (82% prema 54%, p=0,05), endokapilarnu hipercelularnost (E) (65% prema 21%, p=0,004) i polumjesece (C) (41% prema 14%, p=0,04). U odnosu na one bez IS-a nije bilo značajne razlike u eGFR-u kod biopsije (52 (IQR 38 – 81) prema 46 (IQR 30 – 72) ml/min/1,73 m^2, p<0,05), ali su liječeni IS-om imali veću eGFR nakon dvije godine praćenja (66 [IQR 37 – 97] prema 34 [IQR 20 – 56] ml/min/1,73 m^2, p=0,02). Omjer proteina prema kreatininu u urinu (uPCR) smanjio se nakon liječenja (kod biopsije, 106 [IQR 50 – 317] prema završnom 47 [IQR 20 – 129] mg/mmol), a nije bilo razlike u početnom i završnom uPCR između onih koji jesu i nisu primali IS. Zbroj IlgAN se smanjio nakon liječenja (10,56% ± 12,66% prema 8,45% ± 9,22%, p=0,01), bez razlike u smanjenju između liječenih i neliječenih IS-om. *Zaključci:* Bolesnici s većim M, E i C su bili češće liječeni IS-om i oni su imali bolju eGFR nakon dvije godine; uPCR i zbroj IlgAN na kraju praćenja bili su manji neovisno o IS-u.

Descriptors
GLOMERULONEPHRITIS, IGA – drug therapy, pathology;
KIDNEY – pathology;
RENAL INSUFFICIENCY, CHRONIC – etiology, pathology;
PROTEINURIA; CREATININE – urine;
GLOMERULAR FILTRATION RATE;
IMMUNOSUPPRESSION THERAPY;
ADRENAL CORTEX HORMONES – therapeutic use;
BIOPSY; DISEASE PROGRESSION

SUMMARY. *Introduction:* IgA nephropathy (IgAN) exhibits variable clinical course and prognosis. To assess prognosis International IgAN Prediction (IgAN-PT) score was developed, and predicts the risk of a 50 % decline in estimated glomerular filtration rate (eGFR) or end-stage renal disease after biopsy. Only patients with a high risk of progression despite three months of optimized supportive care are considered for a six-month course of glucocorticoid therapy. *Aim:* of this study was to investigate which patients were more likely to receive immunosuppressive therapy (IS) and renal outcomes in patients treated with IS. *Patients and methods:* The retrospective cohort study included 48 patients (33 male), median age 50 years (interquartile range IQR 35–59), median follow-up 43 months (IQR 18–54), treated at Clinical Hospital Merkur for a newly diagnosed idiopathic IgAN from 2012 to 2021 *Results:* Seventeen patients were treated with IS. They had more frequently mesangial lesions (M) (82 % vs. 54 %, p=0.05), endocapillary hypercellularity (E) (65 % vs. 21 %, p=0.004) and crescents (C) (41 % vs. 14 %, p=0.04). There was no difference in eGFR at biopsy (52 (IQR 38–81) vs. 46 (IQR 30–72) mL/min/1.73 m^2, p<0.05), but patients treated with IS had better eGFR after 2-year follow-up (66 (IQR 37–97) vs. 34 (IQR 20–56) mL/min/1.73 m^2, p=0.02). Urinary protein to creatinine ratio (uPCR) decreased after the treatment (at biopsy vs. end of follow-up, 106 (IQR 50–317) vs. 47(IQR 20–129) mg/mmol)). Still, there was no difference in baseline or end of follow-up uPCR between patients receiving IS and not. IlgAN score decreased after the treatment (at biopsy vs. at 2-year

Ustanova u kojoj je rad napravljen:
Klinička bolnica Merkur

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Ines Bosnić Kovačić, dr. med., https://orcid.org/0009-0003-5483-9100, Anina ulica 83, 10000 Zagreb,
e-pošta: inesbosnic@gmail.com

Primljeno 14. ožujka 2024., prihvaćeno 9. svibnja 2024.

follow-up (10.56 %±12.66 % vs. 8.45 %±9.22 %, p=0.01) without difference between those treated with IS and not. *Conclusion:* Patients with higher M, E and C score were more likely to be treated with IS, and had better eGFR after 2-year follow-up. uPCR and IIgAN score improved irrespective of the treatment modality.

IgA-nefropatija (IgAN) najčešći je primarni glomerulonefritis u svijetu.[1–3] Epidemiologija, klinička prezentacija, progresija i dugoročni ishodi vrlo su varijabilni među različitim etničkim populacijama.[3] Kod nekih bolesnika bubrežna je funkcija kroz godine stabilna, dok se kod oko 30% u razdoblju od 20 godina nakon dijagnoze prati postupna progresija bubrežne bolesti do završnog stupnja (ESRD, od engl. *end stage renal disease*).[1–5] Značajke patohistološkog nalaza koje koreliraju s kliničkim ishodom objedinjene su u zbroj MEST C, koji izvještava postoji li mezangijska (M) i endokapilarna (E) hipercelularnost, segmentalna glomeruloskleroza (S), tubularna atrofija i intersticijska fibroza (T) te prisutnost polumjeseca (C).[6] Godine 2019. razvijen je Međunarodni alat za predviđanje rizika u IgAN-u (IgAN-PT, od engl. *International IgA Nephropathy Prediction Tool*) koji na osnovi procijenjene glomerulske filtracije (GF), sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka i proteinurije pri biopsiji, dobi, rase, uporabe inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE-i) ili blokatora receptora za angiotenzin II (ARB), imunosupresije u trenutku biopsije i zbroja MEST predviđa u maksimalnom razdoblju od 80 mjeseci (6,7 godina) progresiju bubrežne bolesti do završnog stupnja ili smanjenje GF-a za 50%.[7] Novije inačice ovog alata omogućuju predviđanje rizika godinu i dvije nakon biopsije, koristeći kliničke podatke dobivene godinu ili dvije nakon biopsije i patohistološke podatke iz inicijalne biopsije.[8] Smjernice KDIGO (engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) za dijagnozu i liječenje glomerularnih bolesti[3], objavljene 2021. godine, preporučuju prvenstveno suportivnu terapiju idiopatske IgAN temeljenu na rigoroznoj kontroli krvnog tlaka uz optimalnu blokadu renin-angiotenzin-aldosteronskog (RAAS) sustava, te na modifikaciji životnog stila. Primjena glukokortikoida preporučuje se samo u bolesnika s visokim rizikom progresije bolesti, tj. onih koji imaju proteinuriju veću od 1 g/dU (u dnevnom urinu) unatoč optimalnoj suportivnoj terapiji tijekom minimalno tri mjeseca. Preporučeno trajanje steroidne terapije jest šest mjeseci. Ostala imunosupresivna terapija (IS) uključujući ciklofosfamid (CF), inhibitore kalcineurina, azatioprin (AZA), rituksimab i mikofenolat mofetil (MMF) (u bijelaca) nije preporučljiva.[3] Zbroj IIgAN ne može se koristiti u predviđanju odgovora na određenu terapiju.[3]

Cilj rada je istražiti koji je optimalni modalitet liječenja IgAN ovisno o osobinama bolesnika, tj. koji bolesnici ostvaruju dobrobit od dodatka glukokortikoida i/ili drugih vrsta imunosupresiva povrh optimalne suportivne terapije.

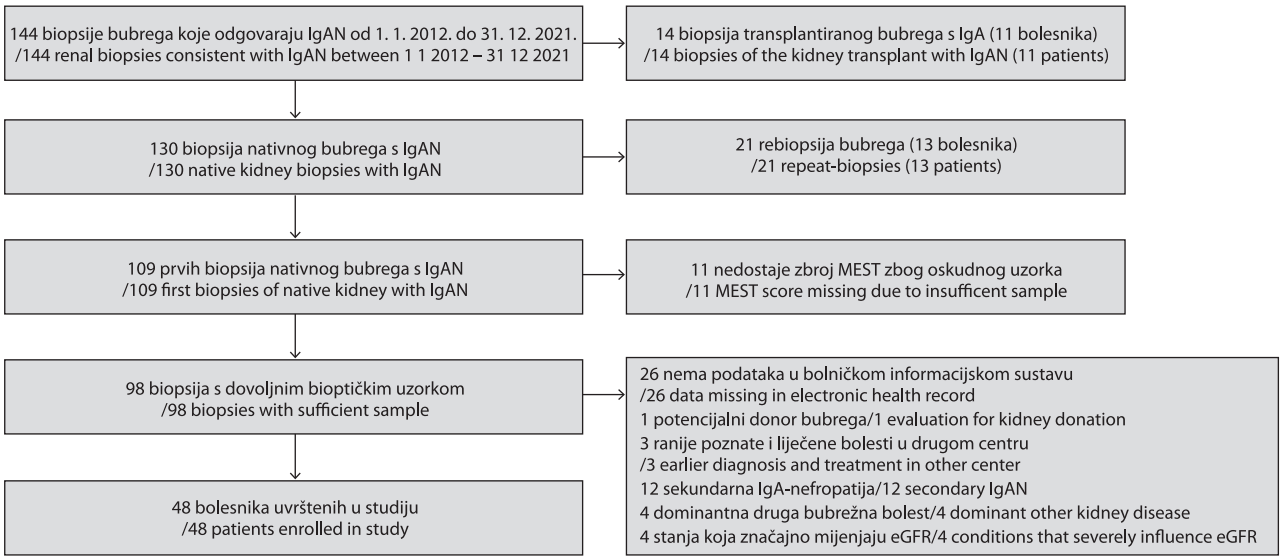
Postupci (metode)

Provedeno je retrospektivno opservacijsko istraživanje u koje su uključeni svi bolesnici s idiopatskom IgAN dijagnosticiranom biopsijom bubrega prema registru biopsija bubrega Zavoda za nefrologiju Kliničke bolnice (KB) Merkur u razdoblju od 1. siječnja 2012. do 31. prosinca 2021. godine. Dijagram tijeka s uključnim i isključnim kriterijima prikazan je na slici 1. Istraživanje je provedeno uz pristanak etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Merkur. Za kraj razdoblja praćenja određen je zadnji pregled zabilježen u bolničkom informacijskom sustavu ili zadnji pregled u razdoblju do 6,7 godina nakon biopsije ako je bolesnik imao dulje ukupno razdoblje praćenja, smrt bolesnika ili početak nadomještanja bubrežne funkcije. Zabilježeni su podatci o dobi, spolu, arterijskom tlaku, vrijednostima GF-a, proteinuriji, zbroju MEST-C bolesnika te terapiji imunosupresivima, RAAS blokatorima i njihovom trajanju. Bubrežna funkcija izražena je kao eGFR prema CKD EPI (engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) jednadžbi, a proteinurija kao omjer proteina i kreatinina (uPCR, od engl. *urine protein-creatinine ratio*) u jedinicama mg/mmol. Podatci su statistički analizirani u programu SPSS. Kontinuirane neparametrijske varijable prikazane su kao medijan (interkvartilni raspon, IQR od engl. *interquartile range*). Mann-Whitneyev U-test korišten je kako bi se provjerila statistička značajnost. Kategoričke varijable su prikazane kao postotci i Chi-kvadrat test je korišten kako bi se provjerila statistička značajnost. P vrijednost <0,05 smatrana je statistički značajnom.

Rezultati

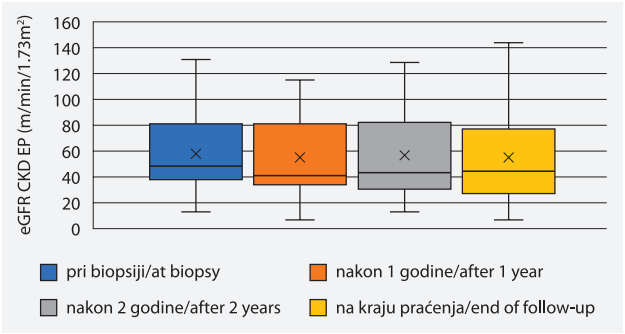
Analizirano je 48 bolesnika s primarnom IgAN (slika 1). Medijan dobi je 50 godina (IQR 35 – 59), 33 muškarca (69%). Medijan praćenja 43 mjeseca (IQR 18 – 54). eGFR prema CKD-EPI formuli pri inicijalnoj biopsiji iznosio je 48 (IQR 37–80) ml/min/1,73 m^2 (slika 2), s uPCR 106 (IQR 50 – 316) mg/mmol (slika 3). Ukupno 36 (75%) bolesnika je koristilo ACE-i u trenutku biopsije, a sedam (15%) je imalo dobro regulirani krvni tlak (definiran kao <120/80 mmHg), odnosno 13 (27%) (definiran kao <130/80 mmHg). Sistolički arterijski tlak pri biopsiji iznosio je 130 (IQR 120 – 144) mmHg, dijastolički 85 (IQR 80 – 95) mmHg, srednji arterijski tlak (MAP, od engl. *mean arterial pressure*) 103 (IQR 97 – 113) mmHg (tablica 1).

Prema nalazu zbroja MEST-C u našoj populaciji 37 bolesnika je imalo M1 (65%), 18 E1 (38%), 38 S1 (79%), 17 T1 (35%), 7 T2 (15%), 11 C1 (23%).



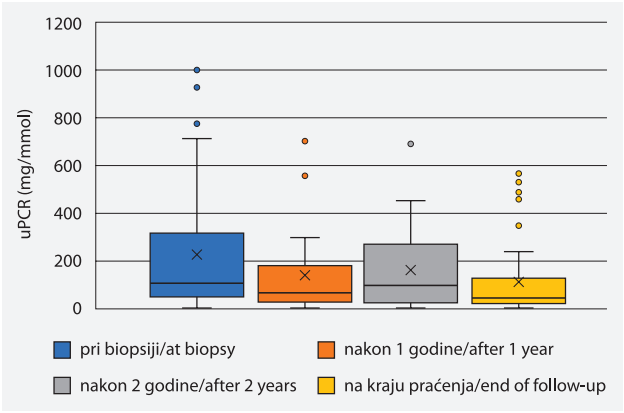
IgAN – IgA nefropatija / IgA nephropathy; eGFR – procijenjena glomerulska filtracija / estimated glomerular filtration rate

Slika 1. Dijagram tijeka uvrštavanja bolesnika u studiju
Figure 1. Patient enrollment in the study



eGFR – procijenjena glomerulska filtracija / estimated glomerular filtration rate
CKD EPI – Suradnja u epidemiologiji kronične bubrežne bolesti / Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

Slika 2. Kretanje bubrežne funkcije (izraženo eGFR) prikazano kao medijan + interkvartilni raspon – cjelokupna kohorta (N=48)
Figure 2. Change in renal function (expressed as eGFR) over time shown as median + interquartile range – whole cohort (N=48)



uPCR – omjer proteina i kretinina u urinu / urinary protein to creatinine ratio

Slika 3. Kretanje omjera proteina i kretinina u urinu (uPCR) prikazano kao medijan + interkvartilni raspon – cjelokupna kohorta (N=48)
Figure 3. Change in urinary protein to creatinine ratio (uPCR) over time shown as median + interquartile range – whole cohort (N=48)

Godinu dana nakon biopsije eGFR je iznosila 41 (IQR 34 – 81) ml/min/1,73 m^2 (slika 2), s uPCR 62 (IQR 29 – 180) mg/mmol (slika 3). Dvije godine nakon biopsije eGFR je iznosila 43 (IQR 30 – 82) ml/min/1,73 m^2 (slika 2), s uPCR 96 (IQR 25 – 271) mg/mmol (slika 3).

U vremenu praćenja nije bilo dinamike u eGFR, te je na kraju praćenja iznosila 44 (IQR 27 – 77) ml/min/1,73 m^2 (p=0,17) (slika 2). uPCR na kraju razdoblja praćenja značajno je smanjen i iznosio je 47 (IQR 20 – 129) mg/mmol (p=0,02) (slika 3). Ukupno 39 (87%) bolesnika u terapiji je na kraju razdoblja praćenja imalo ACE-i ili ARB, a 12 (29%) je postiglo ciljne vrijednosti arterijskog tlaka (<120/80 mmHg), odnosno 19 (45%) (<130/80 mmHg) (tablica 1). Arterijski tlak na kraju praćenja iznosio je sistolički 130 (IQR 120 – 144) mmHg, dijastolički 80 (IQR 73 – 90) mmHg, MAP 97 (IQR 90 – 107) mmHg (tablica 1).

Nakon razdoblja praćenja zbirni ishod sniženja eGFR-a za 50% i pojave ESRD-a doseglo je osam (17%) bolesnika.

IS-om je liječeno 17 (38%) bolesnika. Nije bilo razlike u dobi i spolu između bolesnika liječenih IS-om i bolesnika liječenih suportivno (tablica 2). Od bole-

Tablica 1. Učestalost korištenja ACE-i/ARB te postignute vrijednosti arterijskog tlaka na početku i kraju praćenja (N=48)

Table 1. Use of ACE-i/ARB and arterial pressure at the beginning and at the end of follow up (N=48)

	U trenutku biopsije / At biopsy (n=48)	Kraj praćenja / End of follow up (n=45)
Broj bolesnika na terapiji ACE-i[1] or ARB[2] / Number of patients receiving ACE-i or ARB (N)	36	39
Postignuta vrijednost arterijskog tlaka / Achieved blood pressure (N) <120/80 mmHg <130/80 mmHg	 7 13	 12 19
Sistolički tlak / Systolic pressure (mmHg)	140 (IQR 115 – 170)	130 (IQR 120 – 144)
Dijastolički tlak / Diastolic pressure (mmHg)	85 (IQR 80 – 95)	80 (IQR 73 – 90)
MAP[3] (mmHg)	103 (97 – 113)	97 (IQR 90 – 107)

[1]ACE-i – inhibitor angiotenzin-konvertirajućeg enzima / angiotensin-converting enzyme inhibitor
[2]ARB – blokatori receptora za angiotenzin II / angiotensin II receptor blockers
[3]MAP – srednji arterijski tlak / mean arterial pressure

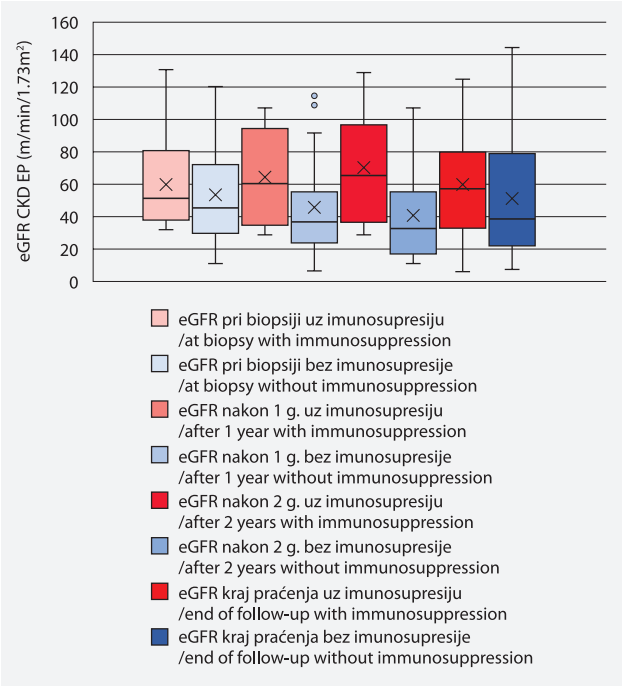
Tablica 2. Raspodjela bolesnika po spolu, dobi i vremenu praćenja u skupini bolesnika liječenih imunosupresivima i bez imunosupresiva (N=45)

Table 2. Difference in sex, age and follow up in patients treated with and without immunosuppression (N=45)

	Uz imunosupresiju / With immuno-suppression (n=17)	Bez imunosupresije / Without immuno-suppression (n=28)
Spol / gender (muški / male)	12	21
Dob / Age (godine / years)	49 (IQR 39 – 58)	54 (IQR 35 – 65)
Praćenje / Follow up (mjeseci / months)	48 (IQR 28 – 60)	36 (IQR 16 – 53)

snika liječenih IS-om svi su primali glukokortikoide. Prevladavala je primjena glukokortikoida po Pozzijevom protokolu. Jedan je bolesnik nakon primijenjene sustavne glukokortikoidne terapije primao lokalnu terapiju glukokortikoidima (budesonidom). Od ostalih imunosupresivnih lijekova četiri (9%) bolesnika liječeno je CF-om, tri (7%) AZA-om i jedan (2%) MMF-om.

Jedanaest (69%) bolesnika započelo je IS unutar mjesec dana od biopsije, tri (19%) jedan mjesec nakon



eGFR – procijenjena glomerulska filtracija / estimated glomerular filtration rate
CKD EPI – Suradnja u epidemiologiji kronične bubrežne bolesti / Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

Slika 4. Kretanje bubrežne funkcije (izražene kao eGFR) prikazano kao medijan + interkvartilni raspon kod bolesnika liječenih imunosupresivima i bez imunosupresiva (N=46)

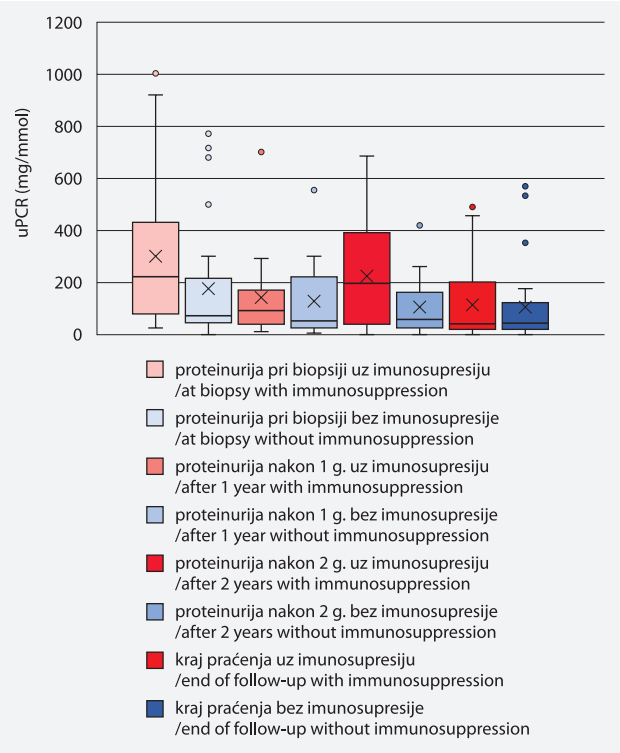
Figure 4. Change in renal function (expressed as eGFR) over time shown as median + interquartile range in patients treated with and without immunosuppression (N=46)

biopsije, a po jedan bolesnik (6%) dva mjeseca i 24 mjeseca nakon biopsije. Medijan trajanja glukokortikoidne terapije bio je 12 mjeseci (IQR 8 – 19).

Bolesnici koji su liječeni IS-om češće su imali mezangijske lezije (M) (82% naprema 54%, p=0,05), endokapilarni hipercelularitet (E) (65% naprema 21%, p=0,004) i polumjesece (C) (41% naprema 14%, p=0,04).

Nije bilo razlike u eGFR-u pri biopsiji (52 [IQR 38 – 81] naprema 46 [IQR 30 – 72] ml/min/1,73 m^2, p<0,05) između bolesnika liječenih IS-om i suportivno (slika 4). Bolesnici liječeni IS-om imali su više vrijednosti eGFR-a nakon dvije godine praćenja u usporedbi s onima koji su liječeni suportivno (66 [IQR 37 – 97] naprema 34 [IQR 20 – 56] ml/min/1,73 m^2, p=0,02). Na kraju razdoblja praćenja nije bilo razlike u eGFR-u između liječenih IS-om i suportivno (53 [IQR 33 – 80] naprema 39 [IQR 22 – 79] ml/min/1,73 m^2).

Nije bilo razlike pri biopsiji u uPCR između bolesnika koji su primali IS i liječenih suportivno: 218 (IQR 76 – 434) naprema 71 (IQR 40 – 212) mg/mmol, jednu godinu nakon biopsije 89 (IQR 35 – 170) naprema 52



Slika 5. Kretanje omjera proteina i kreatinina (uPCR) izraženo kao medijan + inerkvartilni raspon kod bolesnika liječenih imunosupresivima i bez imunosupresiva (N=46)

Figure 5. Change in urinary protein to creatinine ratio (uPCR) over time shown as median + interquartile range in patients treated with and without immunosuppression (N=46)

(IQR 22 – 223) mg/mmol i dvije godine nakon biopsije 192 (IQR 84 – 893) naprema 54 (IQR 23 – 162) mg/mmol te na kraju razdoblja praćenja 34 (IQR 14 – 202) naprema 46 (IQR 19 – 123) mg/mmol) (slika 5).

Zbirni bubrežni ishod dostiglo je ukupno osam (17%) bolesnika, jedan (6%) bolesnik liječen IS-om i sedam (25%) bolesnika liječenih suportivno. Srednji arterijski tlak nije bio značajno različit kod bolesnika liječenih IS-om i onih liječenih suportivno na početku praćenja (103 [IQR 94 – 113] mmHg naprema 103 [IQR 97 – 117] mmHg) i na kraju praćenja (95 [IQR 85 – 116] mmHg naprema 97 [IQR 93 – 103] mmHg). Bolesnici liječeni suportivno u 25% slučajeva su postigli ciljne vrijednosti tlaka, a u skupini liječenoj IS-om u 35% (definirano kao <120/80 mmHg).

Zbroj IIgAN se statistički značajno snizio nakon liječenja, pri biopsiji je iznosio 10,56% ± 12,66%, a dvije godine nakon inicijalne biopsije 8,45% ± 9,22%, p=0,01. Nije bilo razlike u zbroju IIgAN između bolesnika koji su bili liječeni IS-om i onih koji su bili liječeni suportivno: pri biopsiji (7% [IQR 3 – 22] naprema 2% [1 – 14], nakon godinu dana 6% [IQR 2 – 18] naprema 8% [IQR 1 – 27]) i dvije godine nakon biopsije (2% [IQR 1 – 12] naprema 8% [IQR 1 – 22]) (tablica 3).

Tablica 3. Vrijednost *International IgA nephropathy prediction* (IIgAN) zbroja pri biopsiji, godinu i dvije godine nakon biopsije kod bolesnika liječenih imunosupresivima i bez imunosupresiva (N=35)

Table 3. International IgA nephropathy prediction score at biopsy, and one and two years after biopsy in patients treated with and without immunosuppression (N=35)

	Uz imunosupresiju / With immunosuppression (n=13)	Bez imunosupresije / Without immunosuppression (n=22)
IIgAN[1] pri biopsiji / at biopsy (%)	7 (IQR 3 – 22)	2 (IQR 1 – 14)
IIgAN[1] nakon 1 godine / after 1 year (%)	6 (IQR 2 – 18)	8 (IQR 1 – 27)
IIgAN[1] nakon 2 godine / after 2 years (%)	2 (IQR 1 – 12)	8 (IQR 1 – 22)

IIgAN – zbroj dobiven Međunarodnim alatom za predviđanje rizika u IgA nefropatiji / International IgA Nephropathy Prediction Tool

Rasprava

Provedena je retrospektivna opservacijska studija unutar jednoga tercijarnog centra koja je obuhvatila sve bolesnike kojima je u desetogodišnjem razdoblju dijagnosticirana idiopatska IgAN prema dijagramu uključenja na slici 1. Studija pruža uvid u kliničke podatke i patohistološke karakteristike bioptata bubrega, primijenjenu terapiju te u ishode njihova liječenja.

Medijan dobi naših ispitanika bio je 50 godina (IQR 35 – 59), nešto viši nego u podatcima iz literature. Prema Storrarovoj studiji u Ujedinjenom Kraljevstvu medijan dobi bio je 45 godina[9], dok je u Pozzijevoj[10] i Mannovoj[11] studiji bio između 30 i 40 godina. S obzirom na višu dob ispitanika, možemo očekivati i nešto lošiju bubrežnu funkciju te nešto lošije bubrežne ishode nego u drugim studijama.[12] U našoj populaciji 69% bolesnika bilo je muškoga spola, sukladno literaturnim podatcima prema kojima je udio muškarci : žene u Europi 3:1, dok je u istočnoj Aziji 1:1.[13]

Od ukupno 98 bolesnika njih 12 (12%) je imalo sekundarnu IgAN. Sekundarna IgAN javlja se najčešće kao posljedica infekcija, autoimunih bolesti, bolesti jetre i neoplazmi.[14] Točnu učestalost sekundarne IgAN teško je odrediti jer ovisi o promatranoj populaciji i podležećem stanju. U našoj je populaciji nešto viša no uobičajeno, budući da je u Kliničkoj bolnici Merkur vrlo aktivan transplantacijski program, te je određen broj sekundarnih IgAN-a otkriven u sklopu procjene bolesnika za eventualnu simultanu transplantaciju jetre i bubrega.

Promatramo li učestalost pojedinih kategorija zbroja MEST C, većina naših bolesnika ima pozitivne zbrojeve M i S. Čak 50% bolesnika ima T1 ili T2 lezije, koje

ukazuju na dulje trajanje bolesti. To su ujedno i bolesnici koji zbog kroničnih promjena imaju brži pad eGFR-a i ne reagiraju na terapiju glukokortikoidima. Među našim bolesnicima svi sa zbrojem T2 razvili su u vremenu praćenja ESRD. Polumjeseci su bili prisutni u 20% biopsija. To se slaže s podatcima da je u bjelačkoj populaciji oko 26% biopsija s polumjesecima, dok je u kineskoj i japanskoj taj postotak viši: 66% i 46%.[15]

Smjernice KDIGO za liječenje glomerularnih bolesti iz 2021.[3] navode da nema dovoljno dokaza da bi Oxfordski zbroj MEST-C trebalo koristiti pri odluci o početku terapije glukokortikoidima. Također nema dovoljno dokaza o tome treba li na temelju prisutnosti polumjeseca u bioptičkom materijalu započeti IS. Navode da prisutnost i relativni broj polumjeseca ne određuju prognozu bolesti niti mogu služiti za odabir terapije, pa čak ni ako su prisutni u >50% glomerula u kontekstu očuvane bubrežne funkcije. Nasuprot smjernicama KDIGO velik je broj studija koje apostrofiraju ulogu pojedinih kategorija zbroja MEST C u prognozi bolesti i predviđanju odgovora na terapiju. Patohistološke karakteristike kliničarima su bitne u odluci o uvođenju imunosupresivne terapije.[9] Kliničari se češće odlučuju za imunosupresivnu terapiju uz viši zbroj E i C te ukupni zbroj MEST C (dobiven kao zbroj pojedinih bodova). Itami i suradnici[16] su bolesnike s M1, E1, S1, C1 ili C2 ovisno o zbroju pojedinih karakteristika svrstali u skupinu niskog (0), srednjeg (1 i 2) i visokog zbroja (3 i 4). Skupine visokog zbroja uz T0 predviđale su dobar odgovor na terapiju glukokortikoidima. Nadalje, u kohorti bolesnika iz studije VALIGA bolesnici sa srednjim zbrojem i T0 imali su manji godišnji pad eGFR-a i nižu proteinuriju kada su glukokortikoidi dodani suportivnoj terapiji.[17] Strukturnim modeliranjem Joh i suradnici[19] pokazali su da zbroj T ima direktan utjecaj na brži pad bubrežne funkcije. Kod pozitivnog zbroja E i C pad eGFR-a je sporiji ako je primijenjena glukokortikoidna terapija. Zbroj M indirektno utječe na pad eGFR-a preko više proteinurije. Pozitivni zbroj T i S doprinose bržem zatajenju bubrega indirektnim učinkom na eGFR i MAP pri biopsiji, no na te čimbenike nije moguće utjecati specifičnom imunosupresivnom terapijom.

Polumjeseci su aktivne lezije čija prisutnost izrazito varira ovisno o trenutku kada je učinjena biopsija i je li u tijeku imunosupresivna terapija. Adhezije kapilarne petlje značajnije su od polumjeseca jer sugeriraju prisutnost ranije nekroze.[4] Nekroze i upalna infiltracija glomerula karakteristike su koje nisu uključene u zbroj MEST, a često su prisutne istovremeno s polumjesecima te otežavaju određivanje njihovog značaja.[15] Prediktivno značenje polumjeseca teško je odrediti budući da je u brojnim studijama koje uspoređuju glukokortikoidnu i suportivnu terapiju većina bolesnika s polumjesecima ipak liječena glukokortikoidima.[7] Kod IgA nefropatije, za razliku od drugih glomerularnih bolesti, monociti i makrofagi nemaju ulogu u nastanku polumjeseca.[20] S obzirom na razliku u patogenezi moguće je da je kliničko značenje polumjeseca drugačije nego u ostalim glomerularnim bolestima. Prediktivna vrijednost polumjeseca najveća je kod bolesnika koji nisu liječeni IS-om. Primjena glukokortikoida i prisutnost S1 lezija smanjuje dugoročnu prediktivnu vrijednost polumjeseca.[21] Lošiju prognozu imaju bolesnici koji i na ponovljenoj biopsiji imaju polumjesece.[15] U studiji VALIGA nađena je povezanost polumjeseca s godišnjim padom eGFR-a, ali ne zbirnim ishodima 50% pada eGFR-a i ESRD-a.[18] Liječenje glukokortikoidima kod bolesnika s lezijama C1 i proteinurijom <1g/dU može usporiti pad bubrežne funkcije.[22] Lezije M1, T 1/2 i C 1/2 kod bolesnika na suportivnoj terapiji povezane su s većom učestalosti ESRD-a unutar tri godine praćenja.[23]

Udio bolesnika u retrospektivnim studijama liječenih imunosupresivima varira. U našoj studiji 38% bolesnika primilo je imunosupresivnu terapiju, u Storrarovoj studiji 20%,[9] a u studiji VALIGA 43%.[18] Prema našim rezultatima imunosupresija je bila povezana s višim vrijednostima eGFR-a dvije godine nakon biopsije, a proteinurija je na kraju razdoblja praćenja bila niža bez obzira na modalitet liječenja. Proteinurija je najvažniji prediktor brzine pada eGFR-a. Bolesnici s inicijalno visokom proteinurijom (3 g/dU) koji postignu parcijalnu remisiju (<1 g/dU) imaju jednak klinički tijek kao bolesnici koji cijelo vrijeme imaju proteinuriju ≤1 g/dU.[24] Jedina velika randomizirana klinička studija koja je pokazala korist od glukokortikoidne terapije navedeni je učinak pokazala pri proteinuriji višoj od 2,4 g/dU.[3] U našem je istraživanju medijan proteinurije pri biopsiji bio oko 1,1 g/dU, uz pokazanu korist steroidne terapije. Brojne studije pokazale su izraženiji utjecaj imunosupresije na poboljšanje proteinurije, ali ne i na redukciju potrebe za bubrežnom nadomjesnom terapijom ili mortaliteta.[9] Metaanaliza studija u kojima su uspoređivani zaštitni učinci glukokortikoida na bubrežnu funkciju u odnosu na placebo pokazala je da glukokortikoidi dovode do 53% smanjenja rizika za velike bubrežne ishode neovisno o dozi.[25]

Dugoročno praćenje bolesnika iz Pozzijeva istraživanja u kojem su bolesnici primali glukokortikoide intravenski, a potom peroralno kroz šest mjeseci, pokazalo je utjecaj glukokortikoida na smanjenje proteinurije i posredno na dugoročne bubrežne ishode.[10] Desetogodišnje bubrežno preživljenje bilo je dvostruko češće u bolesnika liječenih imunosupresivima. Glukokortikoidi su bili učinkoviti kod svih histoloških razreda.[10] Ograničenja ove studije su doze glukokortikoida koje mnogi kliničari smatraju toksičnim i malen broj bolesnika s blokadom RAAS, a ciljne vrijednosti tlaka bile su više od danas preporučenih.[7]

U Mannovoj studiji uspoređivana je šestomjesečna primjena peroralnih glukokortikoida kod bolesnika s proteinurijom >1 g/dU i eGFR >50 ml/min/1,73 m^2 sa suportivnom terapijom. Nakon osam godina praćenja bolesnici liječeni glukokortikoidima rjeđe su imali udvostručenje kreatinina ili ESRD-a. Godišnji pad eGFR-a bio je niži u grupi liječenoj IS-om u usporedbi s neimunosupresivnom terapijom i proteinurija je bila niža tijekom prve dvije godine.[11]

Trogodišnja primjena peroralnih glukokortikoida kod bolesnika s perzistentnom proteinurijom >0,75 mg/dU unatoč suportivnoj terapiji povezana je prema STOP-IgAN studiji s višom stopom kliničke remisije (uPCR <0,2 g/g).[25] Smanjenje proteinurije nije imalo utjecaja na pad bubrežne funkcije, te nakon deset godina nije bilo razlike u učestalosti ESRD-a ili 40% pada eGFR-a među bolesnicima koji su liječeni glukokortikoidima i onih koji nisu. Polovina bolesnika koji su liječeni samo optimalnom suportivnom terapijom razvilo je zbirni bubrežni ishod nakon osam godina praćenja[26], što znači da optimalna suportivna terapija nije dovoljna i da je potrebna nova terapijska opcija u cilju poboljšanja ishoda IgAN-a.

U studiji TESTING bolesnici s proteinurijom >1 g/dU uz eGFR 20 – 120 ml/min/1,73 m^2 nakon optimalne suportivne terapije primali su metilprednizolon (MP) u dozi 0,8 mg/kg/dan dva mjeseca, uz smanjenje doze kroz šest do osam mjeseci. S obzirom na povećanu incidenciju nuspojava, u studiji TESTING 2 primijenjena je doza MP 0,4 – 0,6 mg/kg/dan kroz dva mjeseca, uz smanjenje doze kroz šest do devet mjeseci. Maksimalan efekt sniženja proteinurije zabilježen je nakon šest mjeseci glukokortikoidne terapije, zadržao se nakon prve godine i nestao tri godine nakon početka terapije. Primjena glukokortikoida smanjila je pad eGFR-a, a uz glukokortikoidnu tearpiju zabilježano je gotovo 50% smanjenja pojave ESRD-a, 40% sniženja eGFR-a ili bubrežne bolesti kao uzroka smrti u odnosu na placebo. Porast eGFR-a u grupi liječenoj IS-om uslijedio je nakon šest mjeseci, bez daljnjeg porasta, i gubitak učinka nakon pet godina praćenja. Obje doze imale su usporediv utjecaj na pad proteinurije i smanjenje pada eGFR-a. Znatno je povećana incidencija nuspojava kod bolesnika liječenih glukokortikoidima, osobito u skupini liječenih višom dozom.[27]

U studiji VALIGA IS terapija je primijenjena u bolesnika s višom proteinurijom i patohistološkim nalazom povezanim s većim rizikom progresije. Nakon uparivanja bolesnika prema sličnim karakteristikama (engl. „*propensity score*“) dodatak IS-a u odnosu na blokadu RAAS doveo je do pada proteinurije, smanjenja brzine pada eGFR-a i boljeg je bubrežnog preživljenja. Korist je zabilježena i u bolesnika s eGFR-om <50 ml/min/1,73 m^2 te višom proteinurijom.[18]

Nova obećavajuća terapijska opcija s utjecajem na tijek bolesti jest *Nefecon*®, oralni pripravak budesonida s ciljnim otpuštanjem i djelovanjem na mukozu crijeva. U studiji NefIgArd bolesnici s održanim eGFR-om (35 – 90 ml/min/1,73 m^2) i perzistentnom proteinurijom >1g/dU nakon optimizacije suportivne terapije primali su *Nefecon* devet mjeseci. Nakon 15 mjeseci imali su višu eGFR u odnosu na skupinu liječenu placebom, uz smanjenu brzinu pada eGFR-a.[29]

U terapiji IgAN u studijama su najčešće korišteni glukokortikoidi, glukokortikoidi s CF-om ili s MMF-om.[9] Ranije je prema protokolu Ballardie za visokorizične bolesnike primjenjivan CF, nakon kojega je slijedio AZA s visokom dozom glukokortikoida.[4,28] Isti su imunosupresivi korišteni i u našem centru. Glukokortikoidi su najčešće primjenjivani prema Pozzijevom protokolu, u skladu s činjenicom da je velik broj bolesnika liječenje započeo prije desetak godina. Kako je relativno mali broj bolesnika liječen ostalim imunosupresivima, teško je donositi daljnje zaključke vezane uz ishode pojedine terapije. Unatoč trenutnim preporukama o primjeni optimalne suportivne terapije u trajanju od minimalno tri mjeseca prije odluke o uvođenju IS-a, većina pacijenata započela je terapiju IS-om odmah po biopsiji ili mjesec dana nakon biopsije. Također je znatno duže trajanje IS-a u odnosu na preporučenih šest mjeseci prema smjernicama KDIGO.[3] Razlog produljenog trajanja IS terapije jest u načinu izračuna. Prilikom izračuna nije uključeno samo trajanje glukokortikoidne terapije, nego i terapije održavanja MMF-om ili AZA-om te lokalne terapije budesonidom, koje su trajale nekoliko godina.

Unazad dvije godine pomoću IgAN-PT može se unošenjem kliničkih podataka godinu ili dvije nakon biopsije i zbroja MEST iz inicijalne biopsije izračunati rizik progresije bolesti. S obzirom na to da su proteinurija i arterijska hipertenzija važni čimbenici u prognozi bolesti smatrali smo da će alat biti precizniji u predviđanju ishoda godinu i dvije nakon biopsije, ovisno o tome je li bolesnik odgovorio na terapiju padom proteinurije i regulacijom vrijednosti arterijskog tlaka. Rezultat zbroja IIgAN smanjio se kada je izračunat nakon jedne i dvije godine od inicijalne biopsije i to neovisno o modalitetu terapije. Ovo smanjenje vrijednosti zbroja IIgAN može odražavati pad proteinurije i visine arterijskog tlaka koji se javio neovisno o modalitetu terapije. Međutim, alat predviđa hoće li u točno određenom vremenski zadanom trenu bolesnik razviti ESRD ili smanjenje eGFR-a za 50% [9], što znači da je zbroj IIgAN proporcionalan duljini vremenskog perioda u kojem predviđamo ishod. Priroda ove bolesti je takva da s vremenom raste šansa za bubrežno zatajenje, oko 1,5% godišnje.[5] Zbroj IIgAN računali smo predviđajući ishod na kraju praćenja. Kako je dulje vrijeme od biopsije do kraja praćenja u odnosu na dvije godine nakon biopsije do kraja praćenja, tako je zbroj IIgAN viši pri biopsiji od onoga nakon jedne i dvije godine nakon biopsije.

Uspješna kontrola arterijskog tlaka jedan je od temelja liječenja IgA nefropatije. Prilikom interpretacije vrijednosti tlaka valja upozoriti da su ciljne vrijednosti tlaka različite ovisno o smjernicama. Nove smjernice KDIGO[30] iz 2021. o zbrinjavanju krvnog tlaka kod kronične bubrežne bolesti u cilju kardioprotekcije, ukupnog preživljenja i kognitivnih benefita preporučuju sistolički krvni tlak <120 mmHg, no bez renoprotektivne uloge. Renoprotektivna uloga očituje se kroz smanjenje proteinurije u dugoročnom praćenju. Smjernice KDIGO za liječenje glomerularnih bolesti preporučuju primjenu ACE-i/ARB kod svih bolesnika s proteinurijom iznad 0,5 g/dan, neovisno o arterijskoj hipertenziji.[3] U studiji SPRINT provođeno je standardizirano mjerenje krvnog tlaka. Međutim, u retrospektivnim podatcima često nije dostupan podatak radi li se o uvidu u dnevnik tlaka ili ambulantno mjerenom arterijskom tlaku, te radi li se doista o standardiziranom mjerenju. Uzmemo li za odsječnu vrijednost između dobro reguliranog i nereguliranog arterijskog tlaka 120/80 mmHg, tada je 15% bolesnika imalo reguliran krvni tlak pri biopsiji, a 28% na kraju razdoblja praćenja. Uzmemo li za odsječnu vrijednost 130/80 mmHg, tada je 28% bolesnika pri biopsiji imalo regulirane vrijednosti arterijskog tlaka, a na kraju razdoblja praćenja 45%. Navedeno upućuje da bismo više pažnje trebali posvetiti i suportivnim mjerama liječenja uz inzistiranje na strožoj regulaciji arterijskog tlaka i ažurnijem praćenju kretanja vrijednosti arterijskog tlaka, koje će pridonijeti i adherenciji bolesnika. Na kraju razdoblja praćenja 75% bolesnika u terapiji ima blokadu RAAS, kod ostalih je bolesnika hiperkalijemija uslijed ESRD-a uvjetovala prekid terapije.

Zaključak

Tijekom razdoblja praćenja osam (17%) bolesnika razvilo je smanjenje eGFR-a za 50% ili pojavu ESRD-a.

Bolesnici liječeni IS-om nisu se razlikovali po eGFR-u ili uPCR-u od bolesnika liječenih suportivno, ali su češće imali viši zbroj M, E i C, što ukazuje na važnost patohistološkog nalaza u odluci kliničara o započinjanju imunosupresivne terapije.

IS je primilo 17 (38%) bolesnika. Najčešće su liječeni glukokortikoidima sistemski, po Pozzijevom protokolu, uz medijan trajanja imunosupresivne terapije 12 mjeseci (IQR 8 – 19). Od ostalih agensa najčešće je korišten ciklofosfamid.

Sve skupine nakon liječenja imale su niži uPCR nego pri biopsiji. Bolesnici liječeni IS-om nakon dvije godine praćenja imali su višu vrijednost eGFR-a nego pri biopsiji, ali ta se razlika izgubila na kraju razdoblja praćenja. Nije bilo razlike u proteinuriji među skupinama liječenim IS-om i suportivno.

Suportivno liječenje u 75% slučajeva uključuje blokadu RAAS sustava, uz postizanje ciljnih vrijednosti tlaka (<130/80 mmHg) u 45% slučaja, što ukazuje na nužnost strože regulacije arterijskog tlaka.

Vrijednost procijenjenog rizika pomoću IgAN-PT-a dvije godine nakon biopsije niža je u odnosu na vrijednost pri biopsiji, neovisno o modalitetu liječenja, što se može objasniti boljom regulacijom arterijskog tlaka i smanjenjem proteinurije, ali i činjenicom da je u kraćem razdoblju manja vjerojatnost pada bubrežne funkcije za određeni apsolutni iznos uz istu brzinu pada eGFR-a.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad. Ovo je istraživanje bilo predmet stručnoga specijalističkog rada I. Bosnić Kovačić na poslijediplomskom studiju Nefrologija na Medinskom fakultetu u Zagrebu, pod mentorstvom prof. dr. sc. M. Laganovića.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: IBK, ML

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: IBK, BM, ŽJ, LZ, BŠ, BČ, SŠ, IM, KVŠ, DGLJ, PŠ, VI, MK, ML

Pisanje prve verzije rada: IBK

Kritička revizija: LZ, KVŠ, MK, ML

LITERATURA

1. *Kuzmanić D, Horvatić I, Galešić K.* IgA nefropatija. U: Galešić K i sur., ur. Bolesti glomerula primarne i sekundarne. Zagreb: Medicinska naklada; 2014, str. 138–48.
2. *Selvaskandan H, Cheung CK, Barratt J.* IgA Nephropathy and IgA vasculitis U: Hall M, ur. Primer on Nephrology. 1. sv., 2. izd. London: Springer; 2022, str. 451–64.
3. *KDIGO Glomerular Diseases Work Group.* KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021;100(4):S1–276.
4. *Coppo R, D'Amico G.* Factors predicting progression of IgA nephropathies. J Nephrol. 2005;18(5):503 –12.
5. *Barratt J, Feehally J.* IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2005;16(7):2088–97.
6. *Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R, Haas M i sur.* Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. Kidney Int. 2017;91(5):1014–21.
7. *Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, Liu ZH, Suzuki Y, Matsuzaki K i sur.* International IgA Nephropathy Network. Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. JAMA Intern Med. 2019;179(7):942–52.
8. *Barbour S, Coppo R, Zhang H, Liu ZH, Suzuki Y, Keiichi M i sur.* Application of the International IgA Nephropathy Prediction Tool one or two years post-biopsy. Kidney Int. 2022; 102(1):160–72.

9. *Storrar J, Chinnadurai R, Sinha S, Kalra PA.* The epidemiology and evolution of IgA nephropathy over two decades: A single centre experience. PLoS One. 2022;17(9):e0268421.
10. *Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, Melis P, Fogazzi GB, Altieri P i sur.* Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. J Am Soc Nephrol. 2004;15(1):157–63.
11. *Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP.* Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE--inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2009;24(12):3694–701.
12. *Weinstein JR, Anderson S.* The aging kidney: physiological changes. Adv Chronic Kidney Dis. 2010;17(4):302–7.
13. *Magistroni R, D'Agati VD, Appel GB, Kiryluk K.* New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. Kidney Int. 2015;88(5):974–89.
14. *Saha MK, Julian BA, Novak J, Rizk DV.* Secondary IgA nephropathy. Kidney Int. 2018;94(4):674–81.
15. *Trimarchi H, Haas M, Coppo R.* Crescents and IgA Nephropathy: A Delicate Marriage. J Clin Med. 2022;11(13):3569.
16. *Itami S, Moriyama T, Miyabe Y, Karasawa K, Nitta K.* A Novel Scoring System Based on Oxford Classification Indicating Steroid Therapy Use for IgA Nephropathy. Kidney Int Rep. 2021;7(1):99–107.
17. *Cambier A, Troyanov S, Tesar V, Coppo R.* Validation Study of Oxford Classification (VALIGA) Group. Indication for corticosteroids in IgA nephropathy: validation in the European VALIGA cohort of a treatment score based on the Oxford classification. Nephrol Dial Transplant. 2022;37(6):1195–7.
18. *Tesar V, Troyanov S, Bellur S, Verhave JC, Cook HT, Freehally J i sur.* Corticosteroids in IgA Nephropathy: A Retrospective Analysis from the VALIGA Study. J Am Soc Nephrol. 2015; 26(9):2248–58.
19. *Joh K, Nakazato T, Hashiguchi A, Shimizu A, Katafuchi R, Okonogi H i sur.* Structural modeling for Oxford histological classifications of immunoglobulin A nephropathy. PLoS One. 2022;17(9):e0268731.
20. *Chen D, Liu J, Duan S, Chen P, Tang L, Zhang L i sur.* Clinicopathological Features to Predict Progression of IgA Nephropathy with Mild Proteinuria. Kidney Blood Press Res. 2018;43 (2):318–28.
21. *Trimarchi H, Haas M, Coppo R.* Crescents and IgA Nephropathy: A Delicate Marriage. J Clin Med. 2022;11(13):3569.
22. *Jia Q, Ma F, Yang X, Li L, Liu C, Sun R i sur.* Long-term outcomes of IgA nephropathy patients with less than 25% crescents and mild proteinuria. Clin Exp Nephrol. 2021;26: 257–65.
23. *Rauen T, Wied S, Fitzner C, Eitner F, Sommerer C, Zeier M i sur.* After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy. Kidney Int. 2020;98(4):1044–52.
24. *Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC.* Toronto Glomerulonephritis Registry. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2007;18 (12):3177–83.
25. *Yue-Miao Z, Ji-Cheng L, Wong MG, Zhang H, Perkovic V.* Glucocorticoids for IgA nephropathy – pro. Kidney int. 2023; 103(4):666–9.
26. *Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B i sur.* Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. N Engl J Med. 2015;373:2225–36.
27. *Lv J, Wong MG, Hladunewich MA, Jha V, Hooi LS, Monaghan H i sur.* Effect of Oral Methylprednisolone on Decline in Kidney Function or Kidney Failure in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022;327(19):1888–98.
28. *Ballardie FW, Roberts IS.* Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2002;13:142–8.
29. *Lafayette R, Kristensen J, Stone A, Floege J, Tesar V, Trimarchi H i sur.* Efficacy and safety of a targeted-release formulation of budesonide in patients with primary IgA nephropathy (NefIgArd): 2-year results from a randomised phase 3 trial. Lancet. 2023;402(10405):859–70.
30. *KDIGO Blood pressure work group.* KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2021;99(35):S1–276.

Liječ Vjesn 2024;146:184–194
https://doi.org/10.26800/LV-146-5-6-4

CC BY NC ND

Lijekovi i metode | Drugs and procedures

Promjena paradigme u onkološkoj rehabilitaciji – nova načela kinezioterapije i primjena izvantjelesnoga udarnog vala

Paradigm shift in cancer rehabilitation – new principles in kinesiotherapy and extracorporeal shock-wave therapy

Jelena Marunica Karšaj[1]✉, Vedran Brnić[1], Senija Brnić[1]

[1] Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

Deskriptori
PREŽIVJELI OD RAKA; TUMORI – rehabilitacija;
KINEZIOTERAPIJA – metode;
IZVANTJELESNA TERAPIJA UDARNIM VALOM;
TJELESNA AKTIVNOST; TRENING VISOKOG INTENZITETA;
REHABILITACIJA – metode, tendencija;
KVALITETA ŽIVOTA

SAŽETAK. Onkološka rehabilitacija primarno je fokusirana na individualne funkcionalne deficite i njihov učinak na onesposobljenost i kvalitetu života povezanu sa zdravljem. Potrebno je što ranije integrirati onkološku rehabilitaciju u kontinuum skrbi o onkološkim bolesnicima. Najvrjedniji dio onkološke rehabilitacije predstavlja individualna kinezioterapija, s ciljem poboljšanja funkcionalnog zdravlja bolesnika. Iz razumljivih razloga mnogi onkološki bolesnici su smanjenih tjelesnih mogućnosti, snage i izdržljivosti. Prednosti kinezioterapije su prepoznate u smislu poboljšanja tjelesnih kapaciteta, mentalnog zdravlja i kvalitete u različitim aspektima života. U nekim tipovima malignih bolesti kontinuirana bi kinezioterapija mogla utjecati na preživljavanje. Sve se češće daje prednost treningu visokog intenziteta nasuprot etabliranim kontinuiranim vježbama umjerenog intenziteta. Pokazalo se da je vrijeme provedeno u zoni maksimalnoga aerobnog napora, povećavajući maksimalni aerobni kapacitet, superiorno u odnosu na standardne umjerene vježbe ili bez vježbi. Osnovana je Međunarodna radna skupina za provođenje vježbi (skr. *IBMEWG*) u bolesnika s koštanim metastazama, budući da bi isti mogli imati koristi od vježbanja**.** U cilju prevladavanja potencijalnih funkcionalnih deficita u nadolazećem razdoblju onkološkog liječenja važno mjesto zauzima prehabilitacija. U Hrvatskoj jedinica za onkološku rehabilitaciju djeluje od 1979. godine. Unutar brojnih zdravstvenih institucija diljem svijeta implementiran je koncept pod nazivom Sveobuhvatni centar za rak (engl. *Comprehension Cancer Center, CCC*) koji u sebi integrira različite jedinice, platforme i skupine. U Austriji je primjerice Tim za rehabilitaciju onkoloških bolesnika (engl. *Tumor Board for Cancer Rehabilitation*) integriran unutar CCC Platforme za upravljanje nuspojavama, potpornu skrb i rehabilitaciju (engl. *CCC Platform for Side Effects-Management, Supportive Care & Rehabilitation*), kao klinički relevantan pristup u svrhu podrške u kreiranju rehabilitacijskih strategija kod onkoloških bolesnika. Kao odgovor na potrebu za učinkovitim, brzim i neinvazivnim liječenjem muskuloskeletnih bolesti unazad nekoliko godina razvio se interes za terapijom izvantjelesnim udarnim valom u kontekstu onkološke rehabilitacije. Nedavno se promijenila tradicionalna paradigma u vezi kliničkih indikacija i kontraindikacija za propisivanje liječenja udarnim valom u onkoloških bolesnika.

Descriptors
CANCER SURVIVORS; NEOPLASMS – rehabilitation;
EXERCISE THERAPY – methods;
EXTRACORPOREAL SHOCKWAVE THERAPY;
EXERCISE; HIGH-INTENSITY INTERVAL TRAINING;
REHABILITATION – methods, trends;
QUALITY OF LIFE

SUMMARY. Cancer rehabilitation is primarily focused on individual functional deficits and their impact on disability and health-related quality of life. It is necessary to integrate cancer rehabilitation into the care continuum for these patients as soon as possible. The crown of cancer rehabilitation is individual kinesiotherapy to improve the patient's functional health. For understandable reasons, many cancer patients have reduced physical capabilities, strength, and endurance. The advantages of kinesiotherapy are widely known for improving physical capacities, mental health, and quality in various aspects of life. In some types of malignant diseases, continuous kinesiotherapy might have a favorable effect on survival. Moreover, some cancer patients prefer high-intensity training over established continuous moderate-intensity exercises. Time spent in the zone of maximum aerobic exertion, increasing maximum aerobic capacity, was shown to be superior to standard moderate exercise or without exercise. An International Bone Metastasis Exercise Working Group (*IBMEWG*) has been established to conduct exercises in patients with bone metastases since they could benefit from exercise. In order to overcome potential functional deficits in the upcoming period of oncologic treatment prehabilitation takes an important place. In Croatia, the cancer rehabilitation unit has been operating since 1979. Within numerous health institutions worldwide, a concept Comprehension Cancer Center (CCC) has been implemented which integrates different platforms, units, and groups. For example in Austria, the Tumor Board for Cancer Rehabilitation has been integrated within the CCC Platform for Side Effects-Management, Supportive Care & Rehabilitation as a clinically relevant approach to support the creation of cancer rehabilitation strategies. In response to the need for effective, rapid, and non-invasive treatment of musculoskeletal diseases an interest in extracorporeal shock wave therapy (ESWL) has developed in the context of cancer rehabilitation over the past few years. Recently, the traditional paradigm regarding clinical indications and contraindications for prescribing ESWL in cancer patients has changed.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Jelena Marunica Karšaj, dr. med.,
https://orcid.org/0009-0007-7964-7673,
Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju,
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice,
Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb,
e-pošta: jelenamarunica@yahoo.com

Primljeno 4. svibnja 2023.,
prihvaćeno 29. veljače 2024.

Porast broja onkoloških bolesnika, unaprjeđenje prognoza ishoda malignih bolesti, kao i utjecaj kompleksnoga onkološkog liječenja i same bolesti na fizičko i psihičko zdravlje pojedinca otvara potrebu za onkološkom rehabilitacijom. S više se aspekata može razmatrati problematika onkološke rehabilitacije, no prije svega je ključan stručni pogled na problematiku jer bi to moglo poticajno utjecati na promjene u zdravstvenom sustavu kako bi onkološka rehabilitacija bila dostupnija svima potrebitima. Cilj ovog rada je načeti temu kompleksne onkološke rehabilitacije s obzirom na to da nije uvelike zastupljena u domaćim indeksiranim časopisima. Očekujemo da bi publiciranje stručnih radova iz ove problematike moglo senzibilizirati cijenjene kolege različitih temelja specijalnosti na promišljanje o istoj i samim time produbiti različite aspekte rehabilitacije koordinirane od kompetentnih stručnjaka, poput propisivanja šireg spektra fizikalno terapijskih procedura, ovisno o općem stanju bolesnika i stadiju bolesti. Neizostavna je i adekvatna nutritivna potpora, psihoterapija i unaprjeđivanje integracije bolesnika u zajednicu, što nadilazi okvire ovoga stručnog rada. Dostupnost i sveobuhvatnost onkološke rehabilitacije trebale bi biti preduvjetima povoljnog utjecaja na kvalitetu života povezanu sa zdravljem kod naših bolesnika.

Teret maligne bolesti

Unaprjeđenje prognoze ishoda malignih bolesti rezultiralo je sve većom potrebom za rješavanjem jedinstvenih zdravstvenih problema s kojima se suočavaju onkološki bolesnici, a koji su posljedica kako same bolesti, tako i njezinog liječenja, kao i komorbiditeta. Primjerice simptom umora može perzistirati kod 25% onkoloških bolesnika mnogo godina nakon završetka liječenja i pridonosi poteškoćama u svakodnevnim aktivnostima, slabijoj kvaliteti života povezanoj sa zdravljem i povratku na posao.[1] Nadalje, rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti može biti povećan uslijed određenih modaliteta onkološkog liječenja, a smrtnost od kardiovaskularnih bolesti pojavljuje se kao predominantni uzrok smrti zajedno s recidivom same maligne bolesti.[2,3] Incidencija malignih bolesti povezana je sa starenjem, napose u populaciji starijih od 70 godina.[4] Negativni sinergijski učinci onkološkog liječenja, dobi i povezanih posljedica povećavaju sveukupni teret maligne bolesti. Retrospektivno gledano, klinčari su obično onkološkim bolesnicima savjetovali izbjegavanje tjelesnih aktivnosti, te da više vremena posvete odmoru. Međutim, istraživanja utjecaja tjelesne aktivnosti iz 1990-ih i 2000-ih godina osporila su dotadašnje uvriježeno stajalište.[5] Naime, rezultati istraživanja potvrdili su hipoteze kako su evaluacija bazičnih tjelesnih mogućnosti i provođenje vježbi općenito sigurni za onkološke bolesnike. Dakle, više ne vrijedi paradigma da bi onkološki bolesnici trebali „izbjegavati tjelesnu aktivnost".[6] Na raspolaganju je dovoljno utemeljenih dokaza koji upućuju da specifični aerobni trening, trening uz otpor te kombinirani trening uz otpor i aerobni trening pridonose poboljšanju prosječnih zdravstvenih ishoda povezanih s malignom bolešću, uključujući kvalitetu života povezanu sa zdravljem, simptome depresije, anksioznost, tjelesno funkcioniranje i umor.[5]

Značenje kinezioterapije unutar onkološke rehabilitacije

Zahvaljujući uspješnijem onkološkom liječenju stope preživljenja onkoloških bolesnika se povećavaju. Kako dio onkoloških bolesnika živi dulje, često se javljaju funkcionalni deficiti lokomotornog sustava koji narušavaju kvalitetu života povezanu sa zdravljem. Zbog toga je neophodno što ranije integrirati onkološku rehabilitaciju u kontinuum skrbi onkoloških bolesnika.[7] Poboljšanje stope preživljenja je nedostatno ako se ne optimizira poboljšanje kvalitete života onkoloških bolesnika, što je cilj stručnog tima u okviru ove specifične kazuistike. Stručni tim čine zdravstveni djelatnici multidisciplinarnih i interdisciplinarnih kompetencija, koji unutar onkološke rehabilitacije definiraju i planiraju individualni rehabilitacijski koncept. Za postizanje sveobuhvatne rehabilitacije onkoloških bolesnika neophodna je tijesna suradnja stručnjaka različitih temelja specijalnosti i pristupa. Individualna kinezioterapija zauzima središnje mjesto unutar onkološke rehabilitacije. Specijalist fizikalne medicine i rehabilitacije, osim različitih fizikalnoterapijskih procedura propisuje i ortopedska pomagala kao što su hodalice, ortoze, invalidska kolica; za kupiranje boli propisuje farmakološku terapiju – sve u svrhu poboljšanja funkcionalnog zdravlja bolesnika. Onkološki bolesnici većinom su za vrijeme i nakon provedenog onkološkog liječenja dekondicionirani i pate od pojačanog umora, što smanjuje njihove tjelesne mogućnosti i shodno tomu narušava njihove svakodnevne aktivnosti. Povećanje aerobnog kapaciteta kod onkoloških bolesnika, zahvaljujući provođenju kinezioterapije za vrijeme ili nakon onkološkog liječenja, nije samo povezano sa smanjenjem sindroma kroničnog umora, već i sa značajnim poboljšanjem različitih aspekata kvalitete života i, štoviše, dokumentirano je kako bi u nekim vrstama malignih bolesti kontinuirana kinezioterapija mogla povoljno utjecati na preživljenje.[5,8,9]

Organizacija onkološke rehabilitacije u Hrvatskoj i u svijetu

Služba onkološke rehabilitacije osnovana je 1979. godine u tadašnjem Institutu za tumore u Zagrebu. Današnja ustrojbena jedinica za rehabilitaciju onkoloških bolesnika nalazi se na istoj lokaciji unutar Klinike za tumore kao integralni dio kompleksnog liječenja onkoloških bolesnika. Rehabilitacija se proteže kroz sve modalitete liječenja i oporavka te sve stadije bole-

sti. U kliničkoj praksi za sada još nije etablirana preoperativna fizijatrijska funkcionalna procjena onkološkog bolesnika. Rehabilitacija započinje unutar bolničkog liječenja i prema potrebi uključuje i psihoterapijsku procjenu. Osim bolničke postoperativne rehabilitacije, prema indikaciji onkološkog fizijatra uz provođenje kinezioterapije pod stručnim nadzorom fizioterapeuta provodi se ambulantna fizikalna terapija za vrijeme ili nakon kemoterapije i radioterapije sukladno medicinskoj indikaciji. Nastavak liječenja se odvija ambulantno vezano za kazuistiku bolesti sustava za kretanje kao i posljedice onkološkog liječenja, primjerice liječenje limfedema, kemoterapijom inducirane polineuropatije, osteoporoze i drugo. Onkološki fizijatar uz edukaciju bolesnika propisuje dominantno kinezioterapiju, a ostale fizikalnoterapijske procedure propisuju se ovisno o stadiju i proširenosti onkološke bolesti te lokalizaciji tretiranog područja. S obzirom na to da predstavlja čistu elektroanalgezijsku proceduru lišenu dubinskog termoterapijskog učinka i hiperemije, najčešće se propisuje TENS (engl. *transcutaneous electric nerve stimulation*) iz domene elektroterapijskih procedura. Za liječenje bolne i upalne komponente unutar patologije lokomotornog sustava onkološki fizijatar propisuje farmakoterapiju respektirajući komorbiditete. Sukladno funkcionalnim deficitima onkoloških bolesnika u svakodnevnom kliničkom radu propisuje ortopedska pomagala te propisuje provođenje fizikalne terapije u kući uz stručni nadzor fizioterapeuta za teško pokretne i nepokretne bolesnike. Unutar brojnih zdravstvenih institucija diljem svijeta implementiran je koncept pod nazivom Sveobuhvatni centar za rak (engl. *Comprehension Cancer Center*, *CCC*) koji u sebi integrira različite jedinice, platforme i skupine.[10] Primjerice u Austriji jedinice CCC-a su podijeljene prema primarnom sijelu maligne bolesti, npr. jedinica za rak debelog crijeva, tumori organa za kretanje tipa sarkomi, rak dojke, tumori središnjeg živčanog sustava, neuroendokrini tumori, tumori probavnog sustava, tumori mokraćnog sustava i rak pankreasa. Platforme CCC obuhvaćaju platformu za probir, ciljano onkološko liječenje, molekularnu dijagnostiku tumora i intimno zdravlje onkoloških bolesnika, ekstravazaciju citostatika te skrb vezanu za toksičnost i nuspojave onkoloških lijekova. Skupine su organizirane u domenu tumorske genetike i epigenetike, prevencije malignih bolesti, toksikologije i nuspojave onkoloških lijekova, tumorske imunologije, rezistencije na citotoksične lijekove, eksperimentalnog liječenja, mikrookruženja maligne bolesti, tumorske vaskularizacije i proširenosti metastaza te razvoja dijagnostičko-terapijskih procedura. Ovakav pristup je osim porasta kvalitete života bolesnika pokazao i poboljšanu adherenciju na onkološko liječenje.[11,12] Potaknuto publikacijom japanskih autora o kliničkim pitanjima unutar onkološke rehabilitacije bolesnika prvenstveno sa skeletnim metastazama osnovan je prvi multidisciplinarni tzv. odbor za tumore.[13] Unutar medicinskog fakulteta u Beču 2010. godine uspostavljen je tzv. Tim za rehabilitaciju onkoloških bolesnika (engl. *Tumor Board for Cancer Rehabilitation*) te je integriran 2015. godine u CCC Platformu za upravljanje nuspojavama, potpornu skrb i rehabilitaciju (engl. *CCC Platform for Side effects-Management, Supportive Care & Rehabilitation*), kao klinički relevantan pristup u svrhu podrške u kreiranju rehabilitacijskih strategija kod onkoloških bolesnika.[12] Kompleksni su onkološki slučajevi predmet rasprave između specijalista različitih medicinskih specijalnosti uključenih u odbor. Uz onkologe i radioterapeute, unutar odbora objedinjene su kompetencije različitih profila stručnjaka kao što su kirurzi, traumatolozi, ortopedi, radiolozi. Rad odbora koordiniran je od strane liječnika specijalista fizikalne i rehabilitacijske medicine s užom ekspertizom u području onkološke rehabilitacije. Također suradnici kao što su fizioterapeuti, klinički psiholozi i nutricionisti upotpunjuju multidisciplinarni i interdisciplinarni tim. Indikacijsko područje odbora usmjereno je prema onim onkološkim bolesnicima koji su smanjenog kapaciteta posebice snage i izdržljivosti, bolesnici s prisutnošću tumorskog procesa na mozgu, s metastatskim lezijama skeletnog sustava, sa značajnim kardiovaskularnim i pulmonalnim komorbiditetom, s poremećajem metaboličkog sustava, s kemoterapijski induciranom polineuropatijom te kod različitih nuspojava onkološkog liječenja. Za kompleksne onkološke bolesnike s pratećim individualnim funkcionalnim deficitima i komorbiditetima, nakon sastanka stručnog odbora, donosi se odluka o smjeru i sadržaju individualnoga rehabilitacijskog koncepta. Odluka može ići u smjeru kontraindikacije za započinjanje procesa rehabilitacije uslijed različitih ugrožavajućih bolesti i stanja, no u većini slučajeva propisuje se individualni rehabilitacijski plan uz prethodnu potrebnu dijagnostičku obradu. Najčešće je to propisivanje kinezioterapije pod stručnim nadzorom fizioterapeuta te prema medicinskoj indikaciji i liječenje izvantjelesnim udarnim valom ili druge fizikalnoterapijske procedure, adekvatna nutritivna potpora, prema potrebi farmakološko liječenje boli i periodično za neke bolesnike neizostavna psihoonkološka savjetovališta.[15] Kao što je već navedeno, kod mnogih onkoloških bolesnika prisutan je osjećaj opće slabosti, dekondicioniranosti i umora, što značajno umanjuje kvalitetu života u svim aspektima. Redovita i dosljedna tjelesna aktivnost potencijalno umanjuje nuspojave onkološkog liječenja poboljšavajući izdržljivost i mišićnu snagu. Uz ostale medicinske intervencije kinezioterapija, odnosno provođenje stručno vođenih i pravilno usmjerenih medicinskih vježbi, u širem smislu je pokazatelj uspješnog povratka na posao. Onkološki bolesnici žele biti integrirani u normalan život i ovakvi odbori imaju za cilj to omogućiti kroz uspostavljanje jedne čvrste baze za daljnje aktivne potporne i rehabilitacijske strategije.

Najčešći nepovoljni učinci maligne bolesti i liječenja

Osim umora česti nepovoljni učinci maligne bolesti ili posljedice onkološkog liječenja jesu osteosarkopenija, kemoterapijom inducirana polineuropatija, karcinomska i/ili muskuloskeletna bol, nutritivni deficit, nekroza ili ulceracije zbog ekstravazacije antineoplastičnih lijekova, smanjenje mišićne snage, smanjenje izdržljivosti, palmoplantarna eritrodizestezija, sekundarni limfedem, inkontinencija, mukozitis, anksioznost, depresija, kognitivni deficit, dispneja, kaheksija, dobitak na tjelesnoj masi, različiti motorički poremećaji, senzomotorni deficit, rizik od padova i posljedičnih fraktura.[16]

Prehabilitacija

Prehabilitacija u onkološkoj rehabilitaciji zauzima važno mjesto predstavljajući sustavni proces u razdoblju od postavljanja dijagnoze do postterapijskog oporavka. Cilj prehabilitacije je između ostaloga osposobiti bolesnika da se bolje nosi s tjelesnim i psihološkim izazovima koje donosi nadolazeće onkološko liječenje, bilo kirurško ili nekirurško. Prehabilitacija treba biti individualizirana, temeljena na nekoliko čimbenika: s obzirom na osnovnu funkcionalnu onesposobljenost bolesnika, vrstu liječenja kojemu će se bolesnik podvrgnuti i ponajviše s obzirom na tip tjelesnih funkcionalnih deficita koji se kod onkološkog bolesnika očekuju. Ako se očekuje da će imati poteškoće mišićno-koštanog sustava u smislu ograničenja snage i izdržljivosti, poteškoće s ravnotežom i koordinacijom ili neadekvatnu kinematiku hoda, tada prehabilitacija treba biti stručno vođena i pravilno usmjerena prema prevladavanju tih potencijalnih deficita u nadolazećem razdoblju. Načelno, što su bolje bolesnici funkcionalno osposobljeni uoči kirurškog i/ili onkološkog liječenja, sugerira se da će takvima i ostati u tijeku i nakon završetka liječenja. Onkološka prehabilitacija učinkovita je u smanjenju postoperativnog stresa poboljšavajući kliničke ishode, smanjujući stopu komplikacija, optimizirajući srčani minutni volumen uoči kirurškog liječenja te skraćujući broj dana provedenih u bolničkoj ustanovi.[17–19]

Prednosti kinezioterapije u onkološkoj rehabilitaciji

Za neke vrste malignih bolesti tjelovježba djeluje preventivno te povisuje opću stopu preživljenja. Nedavne smjernice Američkog društva za sportsku medicinu (engl. *American Society of Sports Medicine,* ASSM) govore u prilog da je tjelovježba prikladna za onkološke bolesnike bez obzira na stadij bolesti.[5] Stadij maligne bolesti ne mora biti podudaran s općim stanjem bolesnika. Zahvaljujući otpuštanju endorfina za vrijeme tjelovježbe, čak i umjerena tjelesna aktivnost kao šetnja pomaže u borbi s depresijom i anksioznošću. Metaanaliza na 3.257 onkoloških bolesnika pokazala je kako umjerena aerobna tjelesna aktivnost sa 70 – 80% maksimalnog pulsa ne samo da je izvediva i sigurna, već je prikazala povoljne učinke na kvalitetu života i opće tjelesno funkcioniranje te se održala tijekom konkomitantne kemoterapije.[20] Neobično je važna modifikacija navika u smislu zdrave prehrane, prestanka pušenja i konzumacije alkohola te neizostavna psihološka potpora uz provođenje tjelesne aktivnosti (aerobne vježbe, vježbe snaženja i vježbe protiv otpora samostalno ili kombinirano). Sve je više znanstvenih publikacija koje daju prednost treningu visokog intenziteta nasuprot ustaljenim kontinuiranim vježbama umjerenog intenziteta. Nekoliko autora pokazalo je da je vrijeme provedeno u zoni maksimalnoga aerobnog napora, povećavajući maksimalni aerobni kapacitet, superiorno u odnosu na umjerene vježbe ili bez vježbi.[5,21–23] Do prije dvadesetak godina zagovaralo se kako se bolesnice oboljele od raka dojke svakako moraju suzdržati od intenzivnog i učestalog vježbanja, kao i izbjegavati vježbe koje uključuju višestruka ponavljanja.[24] Sekundarni limfedem je jedna od kroničnih doživotnih komplikacija nakon kirurškog i radioterapijskog liječenja karcinoma dojke. U radovima koji su provodili istraživanje na bolesnicama koje su provodile vježbe uz otpor umjerenog ili visokog intenziteta nije bilo neželjenih reakcija u pogledu razvoja sekundarnog limfedema. Za podrobnije poznavanje njihovog učinka potrebna su dodatna istraživanja. Vježbe snaženja također nemaju negativan utjecaj na status limfedema i ne povećavaju rizik razvoja limfedema kod bolesnica nakon operacije karcinoma dojke.[5,24] U metaanalizi iz 2017. godine iznesen je značajan preokret u smislu kako vježbe protiv otpora nemaju štetan učinak na razvoj sekundarnog limfedema povezanog s karcinomom dojke, već naprotiv imaju povoljan učinak na smanjenje volumena gornjeg ekstremiteta.[25]

Specifičnosti kinezioterapije s obzirom na sijelo maligne bolesti

Postoje posebne preporuke glede općenite tjelesne aktivnosti za bolesnike s obzirom na specifično sijelo maligne bolesti. Zasebno treba stratificirati i evaluirati onkološke bolesnike na one s komorbiditetima i bez komorbiditeta. Primjerice, kod skeletnih metastaza potrebno je izbjegavati veća opterećenja trupa kao što su hiperfleksija ili hiperekstenzija trupa, izbjegavati fleksiju ili ekstenziju trupa s dodatnim otporom, izbjegavati torzijske pokrete kralježnice. Neobično je važno modificirati program vježbi na mjestu koštane lezije (primarne ili sekundarne), poduzeti mjere za prevenciju padova s obzirom na rizik od posljedične frakture te obratiti pozornost na bol u kostima kao znak metastatskog procesa i te bolesnike svakako usmjeriti na kliničku evaluaciju prije nastavka vježbi.[26–28] Među-

narodna radna skupina za provođenje vježbe kod bolesnika s metastazama u kostima (engl. *The International Bone Metastases Exercise Working Group,* IBMEWG) osnovana je na temelju spoznaje da bi bolesnici s metastazama u kostima potencijalno mogli imati koristi od vježbi, a često su ih lišeni, budući da su zdravstveni djelatnici nerijetko suzdržani u pogledu njihovog indiciranja uslijed nedostatka smjernica u literaturi ili nedovoljnog iskustva u kliničkoj praksi. Stoga je potrebna identifikacija bolesnika koji su potencijalno izloženi većem riziku od skeletnih komplikacija povezanih s vježbanjem. Radi se o složenoj interakciji više čimbenika koji su povezani s lezijom, primarnom malignom bolešću i njezinim liječenjem, kao i samim bolesnikom.[29] Kod starijih bolesnika s neuropatijom, kognitivnim deficitom, osteosarkopenijom i mišićnom slabošću onkološko liječenje može pogoršati sve postojeće tegobe. Nema dovoljno dokaza da nošenje kompresivnog rukava za vrijeme tjelovježbe smanjuje simptome limfedema povezanog s karcinomom dojke.[30] Bolesnici opskrbljeni stomom trebaju isprazniti stomu prije provođenja vježbi. Dizanje utega i vježbe uz otpor trebaju započeti s niskim i doziranim opterećenjima. Kod njih je prisutan rizik od razvoja parastomalne hernije. Potrebno je regulirati intraabdominalni tlak modificirajući vježbe koje uzrokuju povećanje intraabdominalnog tlaka, korigirati tehnike podizanja predmeta uzimajući u obzir izloženost suprafiziološkim opterećenjima. Kod bolesnika s ileostomom postoji i rizik od dehidracije tijekom vježbi.[31] Kod bolesnika koji uz onkološku bolest imaju i perifernu neuropatiju propisuju se vježbe ravnoteže, hidroterapija, alternativne aerobne vježbe poput stacionarnog bicikla i vježbe na pokretnoj traci s ručkama. Potrebno je opaziti bilo kakvu nelagodu u rukama kada se primjenjuju slobodni ručni utezi, voditi računa o primjeni rukavica odgovarajućeg materijala i teksture tijekom vježbanja; dati prednosti vježbama na spravama umjesto slobodnih utega zbog promjene senzibiliteta.[32] Temeljno ograničenje za standardiziranu implementaciju vježbi u kontinuum onkološke skrbi jest nedostatak literature temeljene na dokazima o pristupu u okviru onkološke rehabilitacije, od samog probira bolesnika, evaluacije bazičnog funkcionalnog kapaciteta, propisivanja stručno koordiniranih i pravilno usmjerenih vježbi do pouzdanog praćenja komplikacija tijekom ili između provođenja vježbi, primjerice onesposobljenosti u vidu intolerancije napora ili prisutnosti bolne komponente. Također, nedostatni su literaturni navodi o bolesnicima koji su skloni povećanom riziku od prijeloma tijekom vježbanja, primjerice stariji bolesnici s multiplim mijelomom.[29]

Princip FITT u kinezioterapiji onkoloških bolesnika

Rehabilitacijska intervencija u okviru kinezioterapije prema principu FITT (engl. *frequency, intensity, time and type*), s definiranom frekvencijom, intenzitetom, vremenom i tipom vježbi, predstavlja okvir unutar kojega se individualno propisuju medicinske vježbe. Pod nadzorom zdravstvenih stručnjaka koji se specifično bave tjelesnom aktivnošću osoba s malignom bolešću propisuju se vježbe prema smjernicama FITT. Prema Campbell i suradnicima definirani su zdravstveni ishodi (anksioznost, depresija, umor, kvaliteta života povezana sa zdravljem, tjelesno funkcioniranje, limfedem) povezani s malignom bolešću kod kojih postoji dovoljna razina dokaza za propisivanje prema principu FITT (tablica 1 i 2).[5] Pod pojmom *aerobna aktivnost* smatra se hodanje, vožnja stacionarnog bicikla i drugi oblici aerobne aktivnosti, a vježbe uz otpor uključuju sprave ili slobodne utege. Duljina trajanja programa za gotovo sve ishode je do dvanaest tjedana, a učestalost provođenja dva do tri puta tjedno, s varijabilnim vremenskim trajanjem ili brojem ponavljanja određenih vježbi. Kod anksioznosti i depresivnih simptoma zabilježena je učinkovitost aerobne aktivnosti, same ili u kombinaciji s vježbama uz otpor, dok za same vježbe uz otpor učinkovitost nije dokazana. Aerobna aktivnost je bila učinkovitija kada se provodila uz nadzor, a umjerena do intenzivnija bila je učinkovitija nego lagana do umjerena. Za umor kod onkoloških bolesnika opisana je učinkovitost aerobne aktivnosti, vježbi uz otpor i kombinacije (tablica 1). Kod limfedema povezanog s karcinomom dojke aerobne vježbe su se pokazale kao generalno sigurne (u randomiziranim kontroliranim studijama nisu zabilježene nepoželjne reakcije). Kod provođenja vježbi s otporom program mora započeti edukacijom i vježbama s malim otporom koji se postupno povećava (tablica 2).[33] Međutim, razvoj i domet ovih smjernica ima svoja bitna ograničenja koja treba imati na umu pri radu sa svakim pojedincem. Većina dostupne literature još uvijek izvještava o najreprezentativnijim tipovima malignih bolesti, primjerice ranom stadiju raka prostate i raka dojke, što ograničava mogućnosti primjene na druge vrste malignih bolesti ili čak uznapredovale maligne bolesti. I dalje je moguće da određeni udio onkoloških bolesnika možda neće moći tolerirati rehabilitaciju prema principu FITT, koji je utemeljen na dokazima, budući da je ograničeno eksplicitno dokumentiranje o prilagodbi vježbanja u smislu regulacije doze prema toleranciji bolesnika. Stoga bi fizioterapeut ili drugi zdravstveni djelatnik koji nadzire provođenje kinezioterapije trebao pratiti rane znakove intolerancije napora (zaduha, omaglica, bolovi, vrtoglavica) i prilagoditi opseg i sadržaj vježbanja u skladu s tim, čak i ako to znači pad ispod preporučenog opsega vježbanja. Nadalje, razumijevanje specifične učinkovitosti vježbanja za određeni ishod liječenja otežano je činjenicom da većina dosadašnjih istraživanja ne uzima u obzir prisutnost i kumuliranje umora uslijed provođenja vježbi te samih početnih vrijednosti glede funkcionalnih tjelesnih sposobnosti onkološkog bolesnika kao potencijalnih moderirajućih čimbenika za njihovo provođenje.[34,35] Poznato je da po-

Tablica 1. Zdravstveni ishod povezan s malignom bolešću s dovoljnom razinom dokaza za propisivanje prema principu FITT, prema Campbell i sur., 2019.[5]

Table 1. Cancer-related health outcome with sufficient evidence for development of FITT prescription according to Campbell et al., 2019[5]

Ishod /outcome	Tip/Type	Intenzitet /Intensity	Trajanje/ (min) ili setovi (ponavljanja) /Duration (min) or sets (reps)	Tjedna učestalost /Frequency (sessions per week)	Duljina (tjedni) / Length (weeks)	Pod nadzorom samostalno kombinacija /Setting (supervised, home based or combination)	Doza odgovor /Dose response	Dokazano primarno za ove vrste malignih bolesti /Evidence primarily from these cancer types
Umor /Fatigue	Aerobno /Aerobic	65% maksimalnog pulsa/HRmax[1] 45% maksimalne potrošnje kisika/ VO_2max[2] stopa percepcije napora/1RPE[3] 12	30	3	12	Uz nadzor ili bez nadzora podjednako učinkovito /Supervised and unsupervised appear similarly effective	Mogući benefit s povećanjem trajanja i duljine programa /Possible benefits with longer duration & length of program	Većina karcinoma dojke, karcinom prostate, razno /Breast (majority), prostate, mixed
	Otpor /Resistance	60% jednog maksimuma ponavljanja/1 RM[4] stopa percepcije napora/RPE[3] 12	2 seta/sets 12–15 ponavljanja /reps	2	12	Uz nadzor ili bez nadzora podjednako učinkovito /Supervised and unsupervised appear similarly effective	Nije opaženo /None observed	
	Aerobno + otpor /Aerobic + resistance	65% maksimalnog pulsa/HRmax[1] 45% maksimalne potrošnje kisika/ VO_2max[2] stopa percepcije napora/ RPE[3] 12	30	3	12	Uz nadzor ili bez nadzora podjednako učinkovito /Supervised and unsupervised appear similarly effective	Nije opaženo /None observed	
		60% jednog maksimuma ponavljanja/1 RM[4] stopa percepcije napora/ RPE[3] 12	2 seta/sets 12–15 ponavljanja /reps	2	12			

Popis kratica: [1] HRmax – maksimalni puls / maximum heart rate; [2] VO_2max – maksimalna potrošnja kisika / maximum oxigen uptake; [3] RPE – stopa percepcije napora / rate of perceived exertion; [4] RM – maksimum ponavljanja / repetition maximum

stoje razlike među onkološkim bolesnicima s obzirom na demografske karakteristike, sijelo, patohistološki nalaz, prognozu, onkološko liječenje i nuspojave. Nadalje, postoji vrlo malo znanstveno utemeljenih činjenica o prednostima, sigurnosti ili izvedivosti vježbanja kod bolesnika koji žive s uznapredovalom malignom bolesti. Potrebna su daljnja istraživanja kojima bi se unaprijedila razina specifičnosti vježbi za onkološke bolesnike kako bi služila širem rasponu tipova i stadija malignih bolesti.[34]

U idealnom slučaju onkološki bolesnici trebali bi dobiti sveobuhvatnu procjenu svih komponenti koje utječu na tjelesno funkcioniranje povezano sa zdravljem (sastav tijela, fleksibilnost, gustoća kostiju, kardiorespiratorni kapacitet, mišićna snaga i izdržljivost), s nekim specifičnim razmatranjima vezano za malignu bolest, kako bi se mogle propisati individualizirane vježbe. Međutim, zahtijevanje sveobuhvatne procjene tjelesnog funkcioniranja, drugim riječima utvrđivanje spremnosti za početak vježbanja može stvoriti nepotrebnu prepreku za početak same onkološke rehabilitacije. Iz tog razloga nisu potrebne nikakve procjene za početak aerobnog treninga niskog intenziteta (hodanje ili vožnja bicikla), treninga s otporom s postupnim povećanjem ili vježbi istezanja kod većine onkoloških bolesnika. Liječnički pregled i dalje može biti indici-

Tablica 2. Zdravstveni ishod povezan s malignom bolešću s dovoljnom razinom dokaza za propisivanje prema principu FITT, prema Campbell i sur. 2019.[5]

Table 2. Cancer-related health outcome with sufficient evidence for development of FITT prescription according to Campbell et al., 2019[5]

Ishod /Outcome	Tip/Type	Intenzitet /Intensity	Trajanje/ (min) ili setovi (ponavljanja) /Duration (min) or sets (reps)	Tjedna učestalost /Frequency (sessions per week)	Duljina (tjedni) /Length (weeks)	Pod nadzorom samostalno kombinacija /Setting (supervised, home based or combination)	Doza odgovor /Dose response	Dokazano primarno za ove vrste malignih bolesti /Evidence primarily from these cancer types
Limfedem /Lympho-edema	Aerobno /Aerobic	Nije primjenjivo /Not applicable	Nije primjenjivo /Not applicable	Nije primjenjivo /Not applicable	Nije primjenjivo /Not applicable	Nije primjenjivo /Not applicable	Generalno sigurne, u RCT nisu zabilježene nepoželjne reakcije /Generally safe, as no significant increase in number of lymphoedema-related adverse events reported in RCT of aerobic exercise	Samo limfedem povezan s karcinomom dojke /Breast cancer-related lymphoedema only
	Otpor /Resistance	60–70% jednog maksimuma ponavljanja/ 1 RM[1] stopa percepcije napora/ RPE[2] 15	1–3 seta/ sets 8–15 ponavljanja/ reps	2–3	52	Svi programi započinju edukacijom/ All of interventions reviewed started with supervision to teach the exercises	Početi s malim otporom i postupno povećavati /Start resistance a low weight and progress slowly	
	Aerobno + otpor /Aerobic + resistance	Nije primjenjivo /Not applicable	Nije primjenjivo /Not applicable	Nije primjenjivo /Not applicable	Nije primjenjivo /Not applicable	Nije primjenjivo /Not applicable	Nije primjenjivo /Not applicable	

Popis kratica: [1] RM – maksimum ponavljanja / repetition maximum; [2] RPE – stopa percepcije napora / rate of perceived exertion

ran kao što je prethodno opisano, ovisno o vrsti tjelovježbe koja bi se propisivala i samoj anamnezi, napose respektirajući kardiovaskularne, nefrološke ili metaboličke komorbiditete.[35] Tjelovježba ima dobro utvrđene zdravstvene dobrobiti kod osoba bez prisutnosti maligne bolesti, stoga u kliničkim studijama koje ispituju učinak tjelovježbe ostaje ključno razmatranje mogu li onkološki bolesnici tolerirati intenzitet tjelovježbi za koje se zna ili se pretpostavlja da učinkovito poboljšavaju tjelesno zdravlje ili ne. Osim poboljšanja općeg zdravlja, tjelovježba ujedno umanjuje posljedice same maligne bolesti ili njezinog liječenja.[5,33] Dosadašnja istraživanja naglašavaju pozitivan potencijal preživjelih da odgovore na tjelovježbu poboljšanjem pojedinih komponenti tjelesnog zdravlja, uključujući sastav tijela[36], izdržljivost i snagu[37] te kardiorespiratorni kapacitet (mjerenjem vršnog aerobnog kapaciteta; VO_2peak).[38] Međutim, odgovor pojedinca na podražaj tjelovježbom može varirati zbog izravnih učinaka modaliteta onkološkog liječenja na fiziološke sustave: primjerice umor i anemija kao nuspojave onkološkog liječenja ili radioterapije mogu smanjiti toleranciju na tjelovježbu ili zbog samih demografskih čimbenika kao što je visoka životna dob.[39] Osim toga, tijekom aktivnog onkološkog liječenja sposobnost pojedinca da podnese napor tijekom tjelovježbe može varirati na dnevnoj ili tjednoj razini. Razumijevanje ovih interakcija tema je istraživanja u onkološkoj rehabilitaciji, osobito s pojavom novih lijekova. Specifično za kardiorespiratorni kapacitet bolesnika, tijekom provođenja liječenja kemoterapijom prisutno je dobro dokumentirano opadanje kardiorespiratorne funkcije, mjereno 6-minutnim testom hoda ili vršnim aerobnim kapacitetom.[3] Randomizirana ispitivanja pokazuju da aerobne vježbe tijekom adjuvantne kemoterapije doprinose očuvanju ili čak poboljšanju kardiorespirator-

nog kapaciteta, posebno u onih s niskim inicijalnim vrijednostima[38], dok drugi opisuju značajnije poboljšanje kod bolesnika s višim inicijalnim vrijednostima.[40] Čini se da aerobna tjelovježba sama po sebi, tijekom adjuvantne kemoterapije, ne stimulira veću proizvodnju crvenih krvnih stanica[41], već poboljšanje kardiorespiratornog kapaciteta ovisi o centralnim prilagodbama, odnosno volumenu plazme i srčanoj funkciji kao i o perifernim prilagodbama, odnosno poboljšanoj vaskularizaciji i funkcioniranju mitohondrijskih enzima.[42] Specifično za mišićno-koštanu fleksibilnost, kirurški zahvat može rezultirati privremenim ili trajnijim smanjenjem pokretljivosti zglobova i fleksibilnosti tetiva, mišića, fascija i kože. Uvijek treba uzeti u obzir na kojem dijelu tijela je izvršen kirurški zahvat i ako se identificiraju neadekvatni obrasci kretanja potrebno je prilagoditi vježbe kako bi se izbjeglo potencijalno neprikladno opterećenje drugih tjelesnih struktura i razmotriti upućivanje na fizikalnu terapiju u nastojanju da se optimizira izvođenje pokreta. Potrebno je prepoznati visokorizične bolesnike *per se* i one uslijed nuspojava onkološkog liječenja; primjerice, povišen rizik za prijelom i kardiovaskularni rizik prilikom primjene hormonske terapije, neuropatija tijekom primjene određenih citotoksičnih lijekova, bolest sustava za kretanje kao posljedica onkološkog liječenja, kardiotoksičnost kao posljedica onkološkog liječenja[43]. Slijedom navedenog 2010. godine objavljene su američke smjernice temeljem konsenzusa panela stručnjaka vezano za propisivanje kinezioterapije kod onkoloških bolesnika s osvrtom na prethodnu procjenu općeg stanja bolesnika i testiranje za provođenje kinezioterapije kod najčešćih vrsta raka. Kao zlatni standard za procjenu maksimalnog primitka kisika VO_{2max} koristi se ergospirometrija (engl. *Cardiopulmonary Exercise Testing*) s kontinuiranim mjerenjem plinova u krvi tijekom rastućeg opterećenja. Za procjenu mobilnosti koristi se 6-minutni i 12-minutni test hoda (engl. *6-min;12-min Walking Test*), testovi za procjenu mišićne snage mjereni s jednim maksimumom ponavljanja (engl. 1 *Repetition Maximum*), test stiska šake mjereno dinamometrom, test brzine hoda (engl. *Gait Speed Test*), test ustajanja sa stolice (engl. *Chair Stand Test*). Test koji objedinjuje procjenu ustajanja, brzinu hodanja, ravnotežu i rizik za pad jest *Timed Up and Go Test*. Za procjenu fizičkih ograničenja koristi se SF-36 (engl. *Short Form-36*), a za procjenu kvalitete života u svakodnevnim aktivnostima HRQOL (engl. *Health Related Quality of Life*) kako za onkološke tako i za neonkološke bolesnike.[6] Testovi za procjenu statusa gornjih ekstremiteta i ramenog obruča kod bolesnica s rakom dojke koji imaju dobro istražena psihometrijska svojstva jesu: *Kwan's Arm Problem Scale* (KAPS), *Disability of Arm, Shoulder and Hand* (DASH), *The Upper Extremity Functional Index (*UEFI), *Functional Assessment of Cancer Therapy* (FACT+4).[41,53] Bolesnici visokog rizika ne samo da vježbaju pod nadzorom fizioterapeuta ili kineziologa sa specifičnom edukacijom, već se u pripravnosti nalaze i zdravstveni djelatnici koji u slučaju potrebe mogu odmah pružiti hitnu pomoć.[40] Neuromuskularna električna stimulacija (engl. *Neuromuscular Electrical Stimulation,* NMES) propisuje se kao opcija kod bolesnika koji nisu u mogućnosti provoditi aktivne vježbe s uznapredovalom malignom bolesti, najčešće kod tumora središnjeg živčanog sustava, multiplim mijelomom i skeletnim metastazama te kod onih kod kojih postoji rizik epileptičnih napadaja i patoloških fraktura. Ovakvim pasivnim fizikalnoterapijskim modalitetom prevenira se gubitak mišićne mase. Postoji i niskofrekventni (< 6Hz) u svrhu aerobnog kondicioniranja i visokofrekventni NMES (>20Hz) u svrhu snaženja muskulature.[44] *Biofeedback* asistirane vježbe kod bolesnika s multiplim mijelomom i komplikacijama u vidu patoloških fraktura ima zabilježeni učinak u pogledu snaženja muskulature.[45]

Uloga terapije udarnim valom u rehabilitaciji onkoloških bolesnika

Kao odgovor na potrebu za učinkovitim, brzim i neinvazivnim zbrinjavanjem bolesti mišićno-koštanog sustava zadnjih desetljeća u području fizikalne medicine i rehabilitacije razvile su se nove tehnologije kao što su: terapija izvantjelesnim udarnim valom, laser visokog intenziteta, visokoinduktivna magnetoterapija i ciljana radiofrekevencija, koje su se nametnule kao važni modaliteti u samostalnoj ili kombiniranoj primjeni. U nastavku ćemo se usmjeriti na terapiju izvantjelesnim udarnim valom, za koji su kliničke i znanstvene studije pokazale sigurnost, terapijsku učinkovitost i financijsku isplativost. Međutim, njezina mogućnost u kliničkoj praksi još uvijek ostaje nedostatno iskorištena, uglavnom zbog nesklonosti zdravstvenih djelatnika za propisivanjem. Ova neinvazivna metoda ima dokazane učinkovite biološke učinke na smanjenje boli, cijeljenje tkiva i poboljšanje funkcije stimulirajući prirodnu sposobnost tkiva za samocijeljenje inducirajući upalni proces. Terapija udarnim valom (TUV) kao fizikalnoterapijski modalitet postoji posljednjih 25 godina. Neki muskuloskeletni entiteti kao što su plantarni fascitis, petni trn, kalcificirajuća tendinopatija ramena, teniski lakat ili tendinopatija Ahilove tetive onemogućuju adekvatnu mobilnost bolesnika uslijed bolova i stoga sprječavaju aktivno sudjelovanje u tjelesnoj aktivnosti. Navedeni su klinički entiteti u standardnom indikacijskom području za liječenje izvantjelesnim udarnim valom kod neonkoloških bolesnika. Prije započinjanja provođenja terapijskih vježbi potrebno je smanjiti ili u potpunosti ukloniti bol kako bi se omogućilo bolesniku da aktivno sudjeluje. Terapija izvantjelesnim udarnim valom predmetom je interesa u kontekstu onkološke rehabilitacije posljednjih nekoliko godina. Od 2016. godine promijenila se tradicionalna paradigma vezano za kli-

ničke indikacije i kontraindikacije za propisivanje liječenja udarnim valom kod onkoloških bolesnika u okviru kliničkih preporuka međunarodnog društva za liječenje udarnim valom (engl. *International Society for Medical Shockwave Treatment,* ISMST). Maligna bolest kao osnovna bolest (engl. *underlying disease*) više ne predstavlja kontraindikaciju za liječenje fokusiranim udarnim valom. Ako je bolno stanje prisutno u sijelu malignog tumora i/ili metastaze, nadalje u području multiplog mijeloma, limfoma, tada je apsolutno kontraindicirano provoditi liječenje udarnim valom na tom mjestu. Aktivna leukemija i leukemična faza limfoma također su apsolutne kontraindikacije.[46] Potrebno je učiniti minimalnu razinu standardiziranih dijagnostičkih pretraga. U austrijskim klinikama isključivo je liječnik specijalist fizikalne medicine i rehabilitacije s edukacijom u tom području kompetentan provoditi terapiju fokusiranim udarnom valom, a fizioterapeut terapiju radijalnim udarnim valom. Publiciran je slučaj bolesnice, između ostalih, s metastatskim karcinomom dojke kod koje je uspješno provedeno liječenje fokusiranim udarnim valom uslijed iscrpljujućih bolova u peti zbog plantarnog fasciitisa.[47] Sumarno, izvantjelesni udarni val kontraindiciran je samo na mjestu malignog tumora. Mnogi liječnici još uvijek su u uvjerenju da je terapija izvantjelesnim udarnim valom kontraindicirana za liječenje boli muskuloskeletnog podrijetla kod onkoloških bolesnika. Posljedično velik broj bolesnika ostaje subtretiran i nedovoljno mobiliziran uslijed perzistirajućih i frustrirajućih muskuloskeletnih bolova. Plantarni fasciitis povećava prevalenciju padova. Dio onkoloških bolesnika ima povišen rizik za niskoenergetske padove.[48–50] Padovi iz razumljivih razloga pogoršavaju ishod onkološkog liječenja. Budući da zdravstvene djelatnike od davnina u liječenju vodi postulat „*primum non nocere*“, unatoč novim dokazima, zbog straha od uzrokovanja potencijalne štete bolesniku češće su skloni odluci ne djelovati. Novo, neistraženo i nepoznato poziva na oprez. Prevelik oprez zbog straha i nedovoljnog poznavanja te neutemeljenih vjerovanja mogao bi dovoditi do propusta u liječenju. Osteoporoza, bolest smanjene koštane mase i poremećene mikroarhitekture kosti, za koju bolesnice s rakom dojke imaju povećan rizik, ne smatra se kontraindikacijom za liječenje fokusiranim udarnim valom. Na tragu novijih istraživanja proizlazi da izvantjelesni udarni val ima pozitivan učinak glede formacije kosti.[51,52] Terapija izvantjelesnim udarnim valom pokazala se učinkovitom u liječenju drugog stadija limfedema i fibroze kože koje su se pojavile s progresijom ovog stanja.[53] Učinci te terapije na sekundarni limfedem potvrđeni su smanjenim sadržajem vode i debljine kože gornjeg ekstremiteta te time smanjenim volumenom ekstremiteta. Uz mehanizam mehanotransdukcije izvantjelesnim udarnim valom aktivira se faktor rasta vaskularnog endotela (VEGF) i fibroblaste, čime se potiče limfna neovaskularizacija.[54] Rezultati studija su pokazali da je izvantjelesni udarni val učinkovit za fibrotične lezije koje se ne mogu učinkovito liječiti samo manualnom ili aparaturnom dekongestivnom fizikalnom terapijom. Samim time je terapija fokusiranim udarnim valom korisna dodatna opcija za rehabilitaciju kojom se nadopunjuje konvencionalna dekongestivna fizikalna terapija.

Zaključak

Zaključno, promijenila se paradigma prema kojoj bi onkološki bolesnici trebali „izbjegavati tjelesnu aktivnost“; naprotiv, trebali bi pribjegavati strukturiranoj tjelesnoj aktivnosti, što ponekada uključuje i vježbe umjerenog do visokog intenziteta. Postoji dovoljno utemeljenih dokaza da bi specifični aerobni trening, trening uz otpor te kombinirani trening uz otpor i aerobni trening mogli pridonijeti poboljšanju prosječnih zdravstvenih ishoda povezanih s malignom bolešću, uključujući kvalitetu života povezanu sa zdravljem, simptome depresije, anksioznost, tjelesno funkcioniranje i umor. Razumljivo je da sama maligna bolest i njezino liječenje utječu na toleranciju vježbanja kod bolesnika i mogu dodatno ovisiti o sveukupnom zdravlju prije postavljanja dijagnoze i funkcionalnoj sposobnosti. Osim toga, literatura je i dalje nedostatna za detaljnije usmjerene preporuke prema tipu maligne bolesti, vremenu liječenja i/ili vrstama liječenja, dok su se preporuke za medicinske vježbe rijetko temeljile na studijama koje su izravno uspoređivale različite komponente principa FITT, kao što je međusobna usporedba treninga niskog i visokog intenziteta. Pretraživanjem literature maligna bolest kao osnovna bolest (engl. *underlying disease*) više ne predstavlja kontraindikaciju za liječenje izvantjelesnim udarnim valom za kliničke entitete koji su unutar standardnoga indikacijskog područja za takvo liječenje. Zdravstveni djelatnici uključeni u onkološku rehabilitaciju trebali bi biti svjesni i poštovati činjenicu da pojedinci s dijagnosticiranom malignom bolešću obično imaju mnogo briga, neizvjesnosti i pitanja, poput očekivanoga životnog vijeka, pitanja obiteljskog i radnog okruženja, koja mogu ograničiti davanje prioriteta tjelesnoj aktivnosti u njihovim životima. Stoga, kako medicina temeljena na dokazima bilježi kontinuirani napredak u raznim domenama onkologije i ide u korak s evolucijom liječenja malignih bolesti, kao i klinička ispitivanja koja se proširuju kako bi uključila različite modalitete liječenja, sljedeća specifičnija generacija preporuka za vježbanje kao jedan od modaliteta liječenja mogla bi usmjeriti onkološku rehabilitaciju prema istom cilju kao i precizna onkologija gdje se liječenje usklađuje sa specifičnim obilježjima maligne bolesti kod pojedinca.

ZAHVALA

Zahvaljujemo prof. dr. sc. Simeonu Graziu na intelektualnom doprinosu i potpori za ovaj stručni članak.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: JMK, VB, SB
Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: JMK
Pisanje prve verzije rada: JMK, VB, SB
Kritička revizija: JMK, VB, SB

LITERATURA

1. *Bower JE.* Management of cancer-related fatigue. Clin Adv Hematol Oncol. 2006;4(11):828–9.
2. *Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D i sur.* Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. CA Cancer J Clin. 2016;66(4):309–25. doi:10.3322/caac.21341.
3. *Scott JM, Nilsen TS, Gupta D, Jones LW.* Exercise Therapy and Cardiovascular Toxicity in Cancer. Circulation. 2018;137(11): 1176–91. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.024671.
4. *Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH i sur.* Cancer treatment and survivorship statistics, CA Cancer J Clin. 2016;66(4):271–89. doi:10.3322/caac.21349.
5. *Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, May AM, Schwartz AL, Courneya KS i sur.* Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. Med Sci Sports Exerc. 2019;51 (11):2375–90. doi:10.1249/MSS.0000000000002116.
6. *Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvão DA, Pinto BM i sur.* American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. Med Sci Sports Exerc. 2010;42(7):1409–26. doi:10.1249/MSS.0b013e3181e0c112.
7. *Silver JK, Baima J, Mayer RS.* Impairment-driven cancer rehabilitation: an essential component of quality care and survivorship. CA Cancer J Clin. 2013;63(5):295–317. doi: 10.3322/caac.21186.
8. *Buffart LM, Kalter J, Sweegers MG, Courneya KS, Newton RU, Aaronson NK i sur.* Effects and moderators of exercise on quality of life and physical function in patients with cancer: An individual patient data meta-analysis of 34 RCTs. Cancer Treat Rev. 2017;52:91–104. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.11.010.
9. *Mustian K, Alfano C, Heckler C, Kleckner AS, Kleckner IR, Leach CR i sur.* Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue: A Meta-analysis. JAMA Oncol. 2017;1;3(7):961–8. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6914.
10. *Silver JK, Raj VS, Fu JB, Wisotzky EM, Smith SR, Kirch RA.* Cancer rehabilitation and palliative care: critical components in the delivery of high-quality oncology services. Support Care Cancer. 2015;23(12):3633–43. doi: 10.1007/s00520-015-2916-1.
11. *Crevenna R, Kainberger F, Wiltschke C, Marosi C, Wolzt M, Cenik F i sur.* Cancer rehabilitation: current trends and practices within an Austrian University Hospital Center. Disabil Rehabil.2020;42(1):2–7.doi:10.1080/09638288.2018.1514665.
12. *Crevenna R.* Cancer rehabilitation and palliative care-two important parts of comprehensive cancer care. Support Care Cancer. 2015;23(2):3407–8. doi: 10.1007/s00520-015-2977-1.
13. *Yamanaka N, Tsukamoto S, Ishida Y, Shigematsu H, Hasegawa M, Sajiki M i sur.* Clinical questions on rehabilitation in cancer patients with skeletal metastasis: a content analysis of the multidisciplinary tumor board records. Support Care Cancer. 2021;29(4):2015–20. doi: 10.1007/s00520-020-05696-3.
14. *Crevenna R, Keilani M.* Relevance of tumor boards for cancer rehabilitation. Support Care Cancer. 2020;28(12):5609–10. doi: 10.1007/s00520-020-05769-3.
15. *Crevenna R.* From neuromuscular electrical stimulation and biofeedback-assisted exercise up to triathlon competitions-regular physical activity for cancer patients in Austria. Eur Rev Aging Phys Act. 2013;10(1):53–5.
16. *Weaver KE, Forsythe LP, Reeve BB, Alfano CM, Rodriguez JL, Sabatino SA i sur.* Mental and physical health-related quality of life among U.S. cancer survivors: population estimates from the 2010 National Health Interview Survey. Cancer Epidemiol Biomark Prev. 2012;21(11):2108–17. doi: 10.1158/1055-9965.
17. *Silver JK, Baima J.* Cancer prehabilitation: an opportunity to decrease treatment-related morbidity, increase cancer treatment options, and improve physical and psychological health outcomes. Am J Phys Med Rehabil. 2013;92(8):715–27. doi: 10.1097/PHM.0b013e31829b4afe.
18. *Mijwel S, Jervaeus A, Bolam KA, Norrborn J, Bergh J,Rundqvist H i sur.* High-intensity exercise during chemotherapy induces beneficial effects 12 months into breast cancer survivorship. J Cancer Surviv Res Pract. 2019;13(2):244–56. doi: 10.1007/s11764-019-00747-z.
19. *Egegaard T, Rohold J, Lillelund C, Persson G, Quist M.* Pre-radiotherapy daily exercise training in non-small cell lung cancer: A feasibility study. Rep Pract Oncol Radiother. 2019;24 (4):375–82. doi: 10.1016/j.rpor.2019.06.003.
20. *Cave J, Paschalis A, Huang CY, West M, Copson E, Jack S i sur.* A systematic review of the safety and efficacy of aerobic exercise during cytotoxic chemotherapy treatment. Support Care Cancer. 2018;26(10):3337–51. doi: 10.1007/s00520-018-4295-x.
21. *Karlsen T, Aamot IL, Haykowsky M, Rognmo Ø.* High Intensity Interval Training for Maximizing Health Outcomes. Prog Cardiovasc Dis. 2017;60(1):67–77. doi: 10.1016/j.pcad.2017.03.006.
22. *Mugele H, Freitag N, Wilhelmi J, Yang Y, Cheng S, Bloch W i sur.* High-intensity interval training in the therapy and aftercare of cancer patients: a systematic review with meta-analysis. J Cancer Surviv Res Pract. 2019;13(2):205–23. doi: 10.1007/s11764-019-00743-3.
23. *Palma S, Hasenoehrl T, Jordakieva G, Ramazanova D, Crevenna R.* High-intensity interval training in the prehabilitation of cancer patients-a systematic review and meta-analysis. Support Care Cancer. 2021;29(4):1781–94. doi: 10.1007/s00520-020-05834-x.
24. *Harris SR, Niesen-Vertommen SL.* Challenging the myth of exercise-induced lymphedema following breast cancer: a series of case reports. J Surg Oncol. 2000;74(2):95–8. doi: 10.1002/1096-9098(200006)74:2.
25. *Keilani M, Hasenoehrl T, Neubauer M, Crevenna R.* Resistance exercise and secondary lymphedema in breast cancer survivors-a systematic review. Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. 2016;24(4):1907–16. doi: 10.1007/s00520-015-3068-z.
26. *Galvão DA, Taaffe DR, Spry N, Cormie P, Joseph D, Chambers SK i sur.* Exercise Preserves Physical Function in Prostate

Cancer Patients with Bone Metastases. Med Sci Sports Exerc. 2018 ;50(3):393–9. doi: 10.1249/MSS.0000000000001454.

27. *Rief H, Petersen LC, Omlor G, Akbar M, Bruckner T, Rieken S i sur.* The effect of resistance training during radiotherapy on spinal bone metastases in cancer patients – a randomized trial. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. 2014; 112(1):133–9. doi: 10.1016/j.radonc.2014.06.008.
28. *Frost HM.* Should future risk-of-fracture analyses include another major risk factor? The case for falls. J Clin Densitom. 2001;4(4):381–3. doi: 10.1385/jcd:4:4:381.
29. *Campbell KL, Cormie P, Weller S, Alibhai SM, Bolam KA, Campbell A i sur.* Exercise Recommendation for People With Bone Metastases: Expert Consensus for Health Care Providers and Exercise Professionals. JCO Oncol Pract. 2022;18(5): 697–709. doi: 10.1200/OP.21.00454.
30. *Paskett ED, Dean JA, Oliveri JM, Harrop JP.* Cancer-related lymphedema risk factors, diagnosis, treatment, and impact: a review. J Clin Oncol. 2012;30(30):3726–33. doi: 10.1200/JCO.2012.41.8574.
31. *Esper P.* Symptom clusters in individuals living with advanced cancer. Semin Oncol Nurs. 2010;26(3):168–74. doi: 10.1016/j.soncn.2010.05.002.
32. *Streckmann F, Zopf EM, Lehmann HC, May K, Rizza J, Zimmer P i sur.* Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: a systematic review. Sports Med Auckl NZ. 2014;44(9):1289–304. doi: 10.1007/s40279-014-0207-5.
33. *Winters-Stone KM, Neil SE, Campbell KL.* Attention to principles of exercise training: a review of exercise studies for survivors of cancers other than breast. Br J Sports Med. 2014; 48(12):987–95. doi: 10.1136/bjsports-2012-091732.
34. *Courneya KS.* Physical activity and cancer survivorship: a simple framework for a complex field. Exerc Sport Sci Rev. 2014;42(3):102–9. doi: 10.1249/JES.0000000000000011.
35. *Riebe D, Ehrman JK, Liguor G, Magal M.* ACSM's: Guidelines fo Exercise Testing and Prescription. 10. izd. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018.
36. *Padilha CS, Marinello PC, Galvão DA, Newton RU, Borges FH, Frajacomo F i sur.* Evaluation of resistance training to improve muscular strength and body composition in cancer patients undergoing neoadjuvant and adjuvant therapy: a meta-analysis. J Cancer Surviv Res Pract. 2017;11:339–49. doi: 10.1007/s11764-016-0592-x.
37. *Fuller JT, Hartland MC, Maloney LT, Davison K.* Therapeutic effects of aerobic and resistance exercises for cancer survivors: a systematic review of meta-analyses of clinical trials. Br J Sports Med. 2018;52(20):1311. doi: 10.1136/bjsports-2017-098285.
38. *Scott JM, Zabor EC, Schwitzer E, Koelwyn GJ, Adams SC, Nilsen TS i sur.* Efficacy of Exercise Therapy on Cardiorespiratory Fitness in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2018;36(22):2297–305. doi: 10.1200/JCO.2017.77.5809.
39. *Sweegers MG, Altenburg TM, Brug J, May AM, van Vulpen JK, Aaronson NK i sur.* Effects and moderators of exercise on muscle strength, muscle function and aerobic fitness in patients with cancer: a meta-analysis of individual patient data. Br J Sports Med. 2019;53(13):812. doi: 10.1136/bjsports-2018-099191.
40. *Buffart LM, Steindorf K, Bohus M, Schmidt M, Potthoff K, Wiskemann J.* Targeting Exercise Interventions to Patients With Cancer in Need: An Individual Patient Data Meta-Analysis. J Natl Cancer Inst. 2018;110(11):1190–200. doi: 10.1093/jnci/djy161.
41. *Dolan LB, Gelmon K, Courneya KS, Mackey JR, Segal RJ, Lane K i sur.* Hemoglobin and aerobic fitness changes with supervised exercise training in breast cancer patients receiving chemotherapy. Cancer Epidemiol Biomark. 2010;19(11):2826–32. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-052.
42. *Lakoski SG, Eves ND, Douglas PS, Jones LW.* Exercise rehabilitation in patients with cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2012;9(5): 288–96. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.27.
43. *Scott JM, Lakoski S, Mackey JR, Douglas PS, Haykowsky MJ, Jones LW.* The potential role of aerobic exercise to modulate cardiotoxicity of molecularly targeted cancer therapeutics. Oncologist. 2013;18(2):221–31. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0226.
44. *O'Connor D, Caulfield B.* The application of neuromuscular electrical stimulation (NMES) in cancer rehabilitation: current prescription, pitfalls, and future directions. Support Care Cancer. 2018;26(11):3661–3. doi: 10.1007/s00520-018-4269-z.
45. *Keilani M, Kainberger F, Pataraia A, Hasenöhrl T, Wagner B, Palma S i sur.*Typical aspects in the rehabilitation of cancer patients suffering from metastatic bone disease or multiple myeloma. Wien Klin Wochenschr. 2019;131(21–22):567–75. doi: 10.1007/s00508-019-1524-3.
46. *Crevenna R, Mickel M, Keilani M.* Extracorporeal shock wave therapy in the supportive care and rehabilitation of cancer patients. Support Care Cancer. 2019;27(11):4039–41. doi: 10.1007/s00520-019-05046-y.
47. *Zdravkovic A, Mickel M, Crevenna R.* Successful application of focused extracorporeal shockwave therapy for plantar fasciitis in patients suffering from metastatic breast cancer. Support Care Cancer. 2021;29(8):4187–90. doi: 10.1007/s00520-021-06117-9.
48. *Menz HB, Auhl M, Spink MJ.* Foot problems as a risk factor for falls in community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. Maturitas. 2018;118:7–14. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.10.001.
49. *Wildes TM, Dua P, Fowler SA, Miller JP, Carpenter CR, Avidan MS i sur.* Systematic review of falls in older adults with cancer. J Geriatr Oncol. 2015;6(1):70–83. doi: 10.1016/j.jgo.2014.10.003.
50. *Maltser S, Cristian A, Silver JK, Morris GS, Stout NL.* A Focused Review of Safety Considerations in Cancer Rehabilitation. Phys Med Rehabil. 2017;9(2):415–28. doi: 10.1016/j.pmrj.2017.08.403.
51. *Shapiro CL, Van Poznak C, Lacchetti C, Kirshner J, Eastell R, Gagel R, i sur.* Management of Osteoporosis in Survivors of Adult Cancers With Nonmetastatic Disease: ASCO Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2019;1;37(31):2916–46. doi: 10.1200/JCO.19.01696.
52. *Auersperg V, Trieb K.* Extracorporeal shock wave therapy: an update. EFORT Open Rev. 2020;5(10):584–92. doi: 10.1302/2058-5241.5.190067.
53. *Lee KW, Kim SB, Lee JH, Kim YS.* Effects of Extracorporeal Shockwave Therapy on Improvements in Lymphedema, Quality of Life, and Fibrous Tissue in Breast Cancer-Related Lymphedema. Ann Rehabil Med. 2020;44(5):386–92. doi: 10.5535/arm.19213.
54. *Alitalo K, Tammela T, Petrova TV.* Lymphangiogenesis in development and human disease. Nature. 2005;15;438(7070): 946–53. doi: 10.1038/nature04480.

Liječ Vjesn 2024;146:195–200
https://doi.org/10.26800/LV-146-5-6-5

Pregled | Review

Arterijska hipertenzija u kroničnoj bubrežnoj bolesti

Arterial hypertension in chronic kidney disease

Draško Pavlović[1]✉, Martin Kuhlmann[2]

[1] Poliklinika za internu medicinu B. Braun Avitum, Zagreb
[2] Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin

Deskriptori
HIPERTENZIJA – dijagnoza,farmakoterapija, komplikacije; KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST – dijagnoza, komplikacije, liječenje; ANTIHIPERTENZIVI – terapijska uporaba; MJERENJE KRVNOG TLAKA; HEMODIJALIZA

SAŽETAK. Prevalencija arterijske hipertenzije vrlo je velika u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti (KBB), ovisno o stadiju KBB-a, između 60% i 90%. Postoji međusobna povezanost KBB-a i arterijske hipertenzije. KBB je često uzrok povišenoga arterijskog tlaka, a s druge strane, arterijska hipertenzija je među najčešćim uzrocima bubrežnog oštećenja, tj. KBB-a. Neregulirana arterijska hipertenzija značajno pridonosi ubrzanom pogoršanju bubrežne funkcije te kardiovaskularnom morbiditetu i mortalitetu. U većine bolesnika, uz nefarmakološke mjere, neophodno je liječenje kombinacijom antihipertenziva. Ne postoji konsenzus o optimalnim vrijednostima arterijskog tlaka u KBB-u. U radu se kratko opisuje važnost pravilne dijagnoze arterijske hipertenzije, mogućnosti liječenja te se raspravlja o novim ciljnim vrijednostima arterijskog tlaka u KBB-u.

Descriptors
HYPERTENSION – complications, diagnosis, drug therapy; RENAL INSUFFICIENCY, CHRONIC – complications, diagnosis, therapy; ANTIHYPERTENSIVE AGENTS – therapeutic use; BLOOD PRESSURE MONITORING; RENAL DIALYSIS

SUMMARY. The prevalence of arterial hypertension in patients with chronic kidney disease (CKD) is very high. Depending on the stage of CKD, it is between 60% and 90%. There is a mutual connection between CKD and arterial hypertension. CKD is often the cause of elevated blood pressure, and on the other hand, high blood pressure is among the most common causes of kidney damage, i.e. CKD. Unregulated blood pressure significantly contributes to accelerated deterioration of renal function and cardiovascular morbidity and mortality. In most patients, in addition to non-pharmacological measures, treatment with a combination of antihypertensive drugs is necessary. There is still no consensus on the optimal values of blood pressure in CKD. This review briefly describes the importance of the correct diagnosis of arterial hypertension, treatment options, and discusses the new target values of blood pressure in CKD.

Kronična bubrežna bolest (KBB), definirana kao poremećaj u strukturi i funkciji bubrega prisutan dulje od tri mjeseca, jedan je od najvećih javnozdravstvenih problema. Procjenjuje se da oko 10% odraslog stanovništva ima KBB, odnosno oko 700 milijuna ljudi diljem svijeta. U slabije razvijenim zemljama, kao i u zemljama u razvoju, gdje je probir neadekvatan, prevalencija je najvjerojatnije izrazito veća.[1,2] Dijagnoza se postavlja na temelju procjene glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) te biljega bubrežnog oštećenja, najčešće albuminurije ili proteinurije. Na osnovi eGFR te albuminurije, KBB se dijeli u pet odnosno tri stadija (tablica 1).[1,3] KBB je značajan uzrok povećanog morbiditeta i mortaliteta, posebno kardiovaskularnog. Najčešći uzroci KBB-a su šećerna bolest i arterijska hipertenzija. KBB i arterijska hipertenzija međusobno su povezane jer je povišeni arterijski tlak uzrok, ali i posljedica KBB-a.[4] Arterijska hipertenzija je, kao i KBB, značajan uzrok kardiovaskularnog i cerebrovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.[5] Prevalencija arterijske hipertenzije u općoj je populaciji vrlo velika. Bilježi se kod više od 1,2 milijarde bolesnika diljem svijeta. Prema zadnjem izvješću NCD grupe (engl. *NCD Risk Factor Collaboration*), u 1990. godini je 648 milijuna osoba u dobi između 30 i 79 godina imalo vrijednost arterijskog tlaka > 140/90 mmHg ili su bili na antihipertenzivnoj terapiji. Devetnaest godina poslije bila je milijarda i 278 milijuna takvih bolesnika.[6]

U bolesnika s KBB-om zbog uske povezanosti arterijske hipertenzije i KBB-a velika je prevalencija hipertenzije.[7,8,9] U početnim stadijima KBB-a, eGFR 60–89 ml/min/1,73 m^2 prevalencija arterijske hipertenzije je oko 30%, u 4. stadiju eGFR 15–29 ml/min/1,73 m^2 više od 80% i gotovo 100% u bolesnika s eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2.[4]

Albuminurija je značajan biljeg oštećenja bubrega. Postoje dokazi kako je albuminurija odnosno proteinurija snažno povezana s arterijskom hipertenzijom u KBB-u. Veća albuminurija povezana je s višom arterijskom hipertenzijom. Učestalost arterijske hipertenzije ovisi i o osnovnoj bubrežnoj bolesti. Hipertenzija je češća u glomerularnim nego u tubulointersticijskim

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Izv. prof. dr. sc. Draško Pavlović, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-2380-869X
Poliklinika za internu medicinu B. Braun Avitum, Hondlova 2/11, 10000 Zagreb,
e-pošta: draskop1311@gmail.com

Primljeno 14. ožujka 2024., prihvaćeno 12. travnja 2024.

Tablica 1. Stadiji kronične bubrežne bolesti (KBB) prema procijenjenoj glomerularnoj filtraciji (eGFR) i albuminuriji (AKR, omjer albumin/kreatinin)
Table 1. Chronic kidney disease (CKD) stages according to estimated glomerular filtration rate (eGFR) and albuminuria (ACR, ratio albumin/creatinin mg/mmol)

Stadij KBB CKD stage	Opis Description	eGFR mL/min/1.73 m^2
G1	Normalna ili povišena / Normal or increased	≥90
G2	Blago smanjena / Slightly decreased	60 – 89
G3a	Umjereno smanjena / Mildly decreased	45 – 59
G3b	Umjereno do izrazito smanjena / Mildly to moderately decreased	30 – 44
G4	Izrazito smanjena / Severely decreased	15 – 29
G5	Završni stadij KBB-a / End stage CKD	<15
Albuminurija / Albuminuria	Opis / Description	AKR ACR mg/mmol
A1	Normalna do blaga / Normal to mildly increased	<3
A2	Umjerena / Moderately increased	3 – 30
A3	Jaka / Severely increased	>30

bolestima, vrlo česta u dijabetičkoj bubrežnoj bolesti, a još češća u renovaskularnoj bolesti.[4]

Patogeneza arterijske hipertenzije u KBB-u

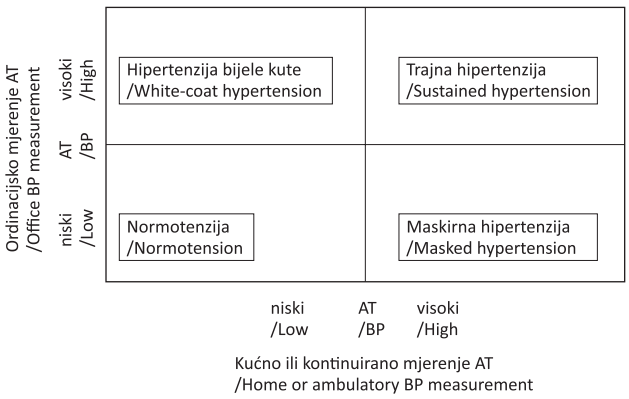
Nekoliko međusobno povezanih mehanizama pridonosi nastanku arterijske hipertenzije u KBB-u (tablica 2). Renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS) neosporno je važan u regulaciji arterijskog tlaka. U KBB-u povećana je RAAS aktivnost. Angiotenzin II, među ostalim, ima snažan vazokonstriktorski učinak, povećava apsorpciju natrija u tubulima bubrega, a u nadbubrežnoj žlijezdi potiče lučenje aldosterona koji doprinosi retenciji natrija i vode. Sve su to važni čimbenici u patogenezi arterijske hipertenzije. U KBB-u značajno je povećana aktivnost simpatikusa. Hiperaktivnost simpatikusa dovodi također do povećane aktivnosti RAAS sustava. Izravno povećava vazokonstrikciju kao i reapsorpciju natrija. Na taj način pridonosi povećanju arterijskog tlaka (AT) u KBB-u. Endotelna disfunkcija i oksidacijski stres uzroci su smanjene sinteze NO (dušikov (II) oksid) te doprinose nastanku hipertenzije u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom.[5,10]

Tablica 2. Patofiziološki mehanizmi arterijske hipertenzije u kroničnoj bubrežnoj bolesti
Table 2. Pathophysiological mechanisms of hypertension in chronic kidney disease

- Povećana aktivnost renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava / Increased activity of the renin-angiotenzin-aldosteron system
- Pojačana aktivnost simpatikusa / Increased activity of sympaticus
- Volumno opterećenje / Volume expansion
- Endotelna disfunkcija / Endothelia dysfunction
- Retencija natrija i povećana osjetljivost na sol / Natrium retention and increased sodium sensitivity

Dijagnoza arterijske hipertenzije u kroničnoj bubrežnoj bolesti

Rutinsko mjerenje arterijskog tlaka u ordinaciji osnovni je postupak u postavljanju dijagnoze arterijske hipertenzije i u općoj populaciji i kod oboljelih od KBB-a. Nažalost, ordinacijsko mjerenje tlaka vrlo je često postalo previše „rutinsko". Zato izmjerene vrijednosti u ordinaciji ne odgovaraju uvijek stvarnim vrijednostima tlaka, što ponekad dovodi do pogrešne dijagnoze, kao i nepravilne odluke o liječenju. Osim toga, dokazane su razlike u mjerenju tlaka u ordinaciji i izvan ordinacije zbog dnevne varijacije arterijskog tlaka te učinka bijele kute. Zbog toga se već nekoliko godina uz ordinacijsko mjerenje tlaka preporučuje i izvanordinacijsko mjerenje, tj. kućno mjerenje tlaka i kontinuirano mjerenje tlaka (KMAT).[11,12] Na temelju ordinacijskog i izvanordinacijskog mjerenja razlikujemo četiri „fenotipa" arterijskog tlaka: normotenzija, hipertenzija bijele kute, maskirna hipertenzija i trajna hipertenzija (slika 1). Prema tim metodama mjerenja, bolesnike koji su već na antihipertenzivnoj terapiji također možemo svrstati u četiri skupine: bolesnike s kontroliranom hipertenzijom, hipertenzijom bijele kute, maskirnom nekontroliranom hipertenzijom (engl. *masked uncontrolled hypertension*, MCUH) i



AT/BP = arterijski tlak / blood pressure

Slika 1. Klasifikacija bolesnika prema ordinacijskom i kućnom izvanordinacijskom mjerenju arterijskog tlaka
Figure 1. Classification of patients based on office or ambulatory and home BP

trajno nekontroliranom hipertenzijom. Hipertenzija bijele kute je vrlo česta u bolesnika s KBB-om, oko 20% bolesnika, a maskirna hipertenzija i češća, oko 30%. U liječenih hipertenzivnih KBB bolesnika nekontrolirana maskirna hipertenzija vrlo je česta. Ako je kriterij MCUH, dnevni AT ≥ 135/85 mmHg prevalencija je 27%, odnosno 33% ako je dnevni AT ≥130/80 mmHg, te čak 56% ako je kriterij dnevni AT ≥135/85 mmHg, a noćni ≥120/70 mmHg. U bolesnika s MCUH značajno je veći rizik kardiovaskularnih događaja i bržeg pogoršanja bubrežne funkcije.[4,9]

KMAT omogućava mjerenje AT-a tijekom 24 sata, najčešće svakih 15 do 20 minuta tijekom dana i svakih 30 minuta tijekom noći. KMAT omogućava ne samo dijagnozu hipertenzije bijele kute i maskirne hipertenzije, nego i praćenje dnevne i noćne varijacije tlaka, posebno promjene tijekom noći, odnosno procjenu „*dipping*" statusa. Dok se normalno AT smanjuje tijekom noći („*dipping*"), u nekih bolesnika nema smanjenja AT-a (*non-dipping*). Učestalost *non-dipping* statusa, kao i porasta AT-a tijekom noći (engl. *reverse-dipping*) veća je u bolesnika s KBB-om nego u ostalih bolesnika s arterijskom hipertenzijom. U studiji CRIC (*Chronic Renal Insufficiency Cochort*) među 1.492 bolesnika s KBB-om stadija 1. – 4., 58% bolesnika bili su „*non-dipperi*".[13] U španjolskoj studiji Mojon A. i suradnika, u 10.271 hipertoničara, među njima 3.227 s KBB-om, prevalencija *non-dipping* statusa bila je 60,6% među onima s KBB-om, a 43,2% u ostalih bolesnika.[14] *Non-dipping* status povezan je, posebno u bolesnika s KBB-om, s većom incidencijom fatalnih i nefatalnih kardiovaskularnih događaja, pogoršanjem bubrežne funkcije i većom proteinurijom.[15]

Naposljetku, rezistentna hipertenzija, definirana kao neregulirana arterijska hipertenzija uz ≥ 3 antihipertenziva, od koji je jedan diuretik, također je češća u bolesnika s KBB-om i povezana je isto tako s lošijim kardiovaskularnim i bubrežnim ishodima. Neki autori razlikuju i refraktornu hipertenziju definiranu kao nereguliranu arterijsku hipertenziju uz ≥5 antihipertenziva od koji je jedan tiazidski tip diuretika ili spironolakton, također čestu u bolesnika s KBB-om.[16,17]

Izvanordinacijsko mjerenje tlaka nedvojbeno je značajno unaprijedilo dijagnostiku arterijske hipertenzije. No, i te metode imaju nedostatke. Primjerice, KMAT nije svugdje dostupan i za kućno mjerenje neophodna je dobra suradnja bolesnika. Zbog toga je više stručnih društava ne samo iskazalo potrebu, nego i donijelo kriterije o standardiziranom mjerenju AT-a. Osobito je ta inicijativa došla do izražaja nakon što su objavljeni rezultati studije SPRINT (engl. *Systolic Blood Pressure Intervention Trial*).[18] Prema protokolu studije, mjerenje tlaka bilo je standardizirano, ali bez prisutnosti liječnika ili nekog drugog zdravstvenog djelatnika. Postoji značajna razlika AT-a izmjerenog pod standardnim uvjetima od „rutinskog" ordinacijskog mjerenja. U prosjeku su vrijednosti sistoličkog tlaka (SAT) 12,7 mmHg više pri rutinskim ordinacijskim mjerenjima nego kod standardiziranog mjerenja AT-a. Treba istaknuti kako je raspon pogreške između ova dva načina mjerenja velik, od -46,1 do 20,7 mmHg. Zbog toga se ističe potreba standardiziranog mjerenja tlaka, a kad je indicirano, što je posebno značajno u KBB-u, i izvanordinacijskog mjerenja.[9]

Ciljne vrijednosti arterijskog tlaka u KBB-u

Neosporno je arterijska hipertenzija najznačajniji neovisni čimbenik rizika za kardiovaskularni morbiditet i mortalitet te uzrok KBB-a i čimbenik progresije KBB-a. Zbog toga se nastoji godinama, na osnovi raznih studija, preporučiti optimalne ciljne vrijednosti AT-a kako bi se smanjio rizik i progresija i kardiovaskularnih bolesti i bubrežne bolesti. Prve smjernice JNC-a (*Joint National Committee*) iz 1977. godine preporučile su vrijednost dijastoličkog tlaka <105 mmHg, četvrte smjernice JNC-a 1988. godine AT <160/90 mmHg, te osme smjernice JNC-a iz 2014. godine AT < 140/90 mmHg za bolesnike s KBB-om s albuminurijom ili bez nje. Prema smjernicama KDIGO iz 2012. godine, poželjne vrijednosti AT-a za KBB bez albuminurije su <140/90, a za bolesnike s albuminurijom <130/80 mmHg. U 2015. godini objavljeni su rezultati studije SPRINT.[18,19] U 9.361 bolesnika starijih od 50 godina sa značajnim kardiovaskularnim rizikom dokazano je manje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta te bolje ukupno preživljavanje u bolesnika u kojih su postignute ciljne vrijednosti SAT <120 mmHg, nego u bolesnika sa SAT <140 mmHg. U studiju nisu bili uključeni bolesnici sa srčanim zatajenjem te prebolje-lim cerebrovaskularnim inzultom, bolesnici sa šećernom bolesti, bolesnici s policističnom bolesti bubrega, glomerulonefritisom, proteinurijom >1 g/ 24 h i/ili eGFR <20 ml/min. Naknadnom analizom grupe bolesnika s blagom ili umjerenom KBB (n = 2.646), odnosno prosječnom eGFR oko 47 ml/min, dokazano je manje kardiovaskularnih događaja kao i bolje preživljavanje. Iako je tijekom prvih šest mjeseci primijećeno brže smanjenje glomerularne filtracije u bolesnika s manjim ciljnim vrijednostima SAT-a, nakon tri godine nije bilo bitne razlike. Na temelju tih rezultata, u novim smjernicama KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) 2021. godine kao ciljne vrijednosti SAT-a preporučene su < 120 mmHg (tablica 3).[20]

Predložena ciljna vrijednost, prema mišljenju više autora, nije adekvatna za većinu bolesnika iz više razloga.[21,22] Ukratko i najvažnije, u studiji SPRINT nisu bili uključeni bolesnici sa šećernom bolesti koja je najčešći uzrok KBB-a, bolesnici s većom proteinurijom, što je najčešći biljeg bubrežnog oštećenja, kao i oni s eGFR <30 ml/min. Uz to je rabljena standardizirana metoda mjerenja tlaka bez prisutnosti zdravstvenog djelatnika. Tako izmjerene vrijednosti tlaka, kao što je

Tablica 3. Preporučene ciljne vrijednosti AT-a u KBB-u prema smjernicama KDIGO* i ESH**
Table 3. Recommended BP targets in CKD patients across KDIGO and ESK guidelines

Smjernice Guidelines	Ciljna vrijednost AT-a BP targets	Mjerenje AT-a BP measurement	Bolesnici Patients
KDIGO 2021	SAT < 120 mmHg SBP < 120 mmHg	Standardizirano ordinacijsko mjerenje / Standardised office measurement	U svih starijih koji podnose ciljne vrijednosti / All adults if they tolerate targets
ESH 2023	< 140/90 mmHg < 130/80 mmHg	Standardizirano ordinacijsko mjerenje / Standardised office measurement	Svi bolesnici s KBB-om / All CKD patients Mlađe osobe, visoki KV rizik, albuminurija / Young, high CV risk, albuminuria

KDIGO (engl. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*), ESH (engl. *European Society of Hypertension*)

već rečeno, niže su od „rutinskog" ordinacijskog mjerenja. U nekih bolesnika, ako se želi postići navedena vrijednost, a koristi se nestandardizirano mjerenje, posljedica može biti pretjerano smanjenje AT-a. Neke druge smjernice, npr. smjernice NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) iz 2021. godine, te smjernice ESH (*European Society of Hypertension*) iz 2023. godine, preporučuju druge ciljne vrijednosti. Smjernice NICE preporučuju AT <140/90 mmHg za bolesnike s albuminurijom (uACR <70 mg/mmol) odnosno za bolesnike s albuminurijom (uACR ≥70 mg/mmol) <130/80 mmHg, a smjernice ESH preporučuju AT <140/90 mmHg za sve bolesnike, AT <130/80 mmHg za mlađe osobe, za one s visokim kardiovaskularnim rizikom, albuminurijom i one koji mogu tolerirati vrijednosti <130/80 mmHg.[22]

Na kraju, koje su optimalne vrijednosti AT-a u KBB-u? Postoji dovoljno dokaza kako niže vrijednosti AT-a, tj. < 130/80 mmHg imaju povoljan učinak na smanjenje proteinurije i usporavanje smanjenja bubrežne funkcije.[23,24] Preporučene vrijednosti AT-a prema zadnjim smjernicama ESH i NICE sigurno su adekvatne za najveći dio bolesnika. Ciljne vrijednosti SAT < 120 mmHg nose rizik nepotrebnog uzimanja većeg broja lijekova, slabije suradljivosti, više nuspojava, te na kraju i više troškova liječenja, a bez dokazanoga boljeg učinka na očuvanje bubrežne funkcije. Odnosno, kako neki autori navode, potreban je individualni pristup bolesniku uz neophodnu suradnju bolesnika, a poželjno je voditi računa i o pridruženim bolestima.[21,22]

Liječenje arterijske hipertenzije u KBB-u

Nefarmakološko liječenje, tj. dijeta i tjelesna aktivnost prvi su i značajan korak u liječenju hipertenzije. Smjernice KDIGO iz 2021. godine preporučuju unos soli <5 g dnevno, što može u hipertenzivnih bolesnika smanjiti SAT za 5 do 10 mmHg. Povoljan učinak može imati i adekvatan unos kalija uz oprez zbog rizika od hiperkalijemije, posebno u 4. i 5. stadiju KBB-a. Smanjen unos soli pojačava povoljan učinak inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE-inhibitora) i blokatora angiotenzinskih receptora (ARB) na smanjenje hipertenzije i albuminurije. Redukcijom tjelesne mase za 5 kilograma može se smanjiti tlak za oko 5 mmHg. Tjelesna aktivnost, posebno aerobna u trajanju od 150 minuta tjedno, također pridonosi boljoj regulaciji hipertenzije. Nažalost, mnogi bolesnici zbog dobi i pridruženih bolesti nisu u stanju provoditi redovitu tjelesnu aktivnost, ali je i njih poželjno educirati i prilagoditi aktivnost njihovim mogućnostima.[5, 20,25,26]

U većine, ako ne u svih bolesnika s KBB-om neophodno je i farmakološko liječenje. Lijekovi s djelovanjem na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, ACEi i ARB prvi su izbor zbog dokazanoga povoljnog kardioprotektivnog i nefroprotektivnog učinka, posebno u bolesnika s albuminurijom. Brojne studije dokazale su učinkovitost ovih lijekova. Nažalost, u gotovo svih bolesnika potrebno je primijeniti kombinaciju više antihipertenziva. To su prvenstveno blokatori kalcijskih kanala ili diuretici. Dihidropiridinski i nedihidropiridinski blokatori kalcijskih kanala podjednako su učinkoviti, iako neki autori daju prednost nedihidropiridinskim blokatorima u bolesnika s albuminurijom. Diuretici su važni u liječenju ovih bolesnika zbog vrlo često prisutne hipervolemije. Diuretici Henleove petlje, furosemid i torasemid, dugo su bili lijekovi izbora posebno za bolesnike sa značajnije smanjenom glomerularnom filtracijom. Zbog bioraspoloživosti i duljeg poluvremena eliminacije neki autori daju prednost torasemidu, koji se može dozirati jednom dnevno.[27,28] Dugo se smatralo kako tiazidi i tiazidima slični diuretici nisu učinkoviti u bolesnika u 4. i 5. stadiju KBB-a. Međutim u studiji CLICK (*The Chlorthalidone in Chronic Kidney Disease*) dokazana je učinkovitost klortalidona u početnoj dozi od 12,5 mg u smanjenju AT-a kao i albuminurije u bolesnika s eGFR 23,2 ml/min/1,73m^2.[29]

Beta-blokatori nisu prema smjernicama prvi lijek izbora u liječenju hipertenzije u KBB-u. Mogu biti korisni u bolesnika s KBB-om i koronarnom bolesti, atrijskom fibrilacijom, smanjenom srčanom ejekcijskom frakcijom.[5]

Novi lijekovi kao što je selektivni nesteroidni antagonist mineralokortikoidnih receptora finerenon mogu biti korisni, posebno u dijabetičkoj bubrežnoj bolesti.[30]

Inhibitori SGLT-2, antidijabetici sa snažnim kardioprotektivnim i nefroprotektivnim učinkom među ostalim učincima smanjuju AT. Sigurno nisu primar-

no antihipertenzivi, ali mogu doprinijeti boljoj regulaciji AT-a.[4,31]

Rezistentna hipertenzija znatno je češća u bolesnika s KBB-om nego u općoj populaciji. U tih bolesnika korisni mogu biti antagonisti mineralokortikoidnih receptora, spironolakton i eplerenon. Istovremena primjena ACEi ili ARB lijekova može biti uzrok hiperkalijemije, ali dodatak vezača kalija patiromera smanjuje rizik od hiperkalijemije.[16,28]

Renalna denervacija, već dobro poznata metoda liječenja rezistentne hipertenzije, može biti korisna i u bolesnika s hipertenzijom i KBB-om. U bolesnika s KBB-om pojačana je aktivnost simpatikusa zbog čega, čisto patofiziološki gledano, renalna denervacija može biti korisna u ovih bolesnika. Nekoliko manjih studija dokazalo je ne samo povoljan učinak renalne denervacije na hipertenziju, nego i na smanjenje albuminurije i očuvanje bubrežne funkcije.[28]

Arterijska hipertenzija u bolesnika na dijalizi

Arterijska hipertenzija je česta u bolesnika na hemodijalizi i peritonejskoj dijalizi. Osim navedenih čimbenika koji su uzrok arterijske hipertenzije u KBB-u, dodatni čimbenici koji mogu utjecati na veliku prevalenciju hipertenzije u ovih bolesnika su lijekovi koji stimuliraju eritropoezu kao i poremećaj mineralnog metabolizma.[32]

Postavljanje dijagnoze arterijske hipertenzije u dijalitičkih bolesnika mjerenjem tlaka prije, tijekom i poslije hemodijalize nije adekvatno i korisno je samo za praćenje hemodinamskih promjena tijekom hemodijalize. Smatra se kako su izvanordinacijska mjerenja tlaka, tj. kućno mjerenje tlaka te KMAT „zlatni standard" u postavljanju dijagnoze arterijske hipertenzije u bolesnika na dijalizi.[32] Radne grupe ERA-EDTA (*European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association*) i ESH-a (*European Society of Hypertension*) preporučile su kriterije za postavljanje dijagnoze arterijske hipertenzije u bolesnika na dijalizi. Za bolesnike na hemodijalizi: kućno mjerenje AT-a prosječne vrijednosti AT ≥135/85 mmHg na temelju izmjerenih vrijednosti ujutro i navečer tijekom šest nedijaliznih dana (tijekom dva tjedna). KMAT: prosječne vrijednosti AT-a ≥ 130/80 mmHg tijekom 24 sata tijekom dana u sredini tjedna, kada bolesnik nije na dijalizi. Ovisno o mogućnostima i potrebama može se mjerenje produljiti na 44 sata. Bolesnici na peritonejskoj dijalizi, kućno mjerenje AT-a: prosječna vrijednost ≥135/85 mmHg, na temelju izmjerenih vrijednosti tijekom tjedan dana, KMAT: prosječne vrijednosti >130/80 mmHg tijekom 24-satnog mjerenja. Nažalost, navedene metode nisu uvijek dostupne te se preporučuje standardizirano mjerenje AT-a u ordinaciji. Sredinom tjedna u dane bez dijalize vrijednost AT-a ovim načinom mjerenja za postavljanje dijagnoze jest ≥140/90 mmHg.[33]

Postavljanje dijagnoze arterijske hipertenzije u dijaliznih bolesnika sigurno je stručni izazov, ali liječenje je još veći izazov. Najvažnije nefarmakološke mjere su postizanje „suhe tjelesne mase", ograničen unos soli na 4 g dnevno te individualizacija koncentracije natrija u otopini za dijalizu. Sve skupine antihipertenziva mogu se koristiti u bolesnika na dijalizi. U bolesnika s održanom diurezom diuretici su korisni u prevenciji i smanjenju hipervolemije, ali ne i u liječenju hipertenzije. Relativno je malo kliničkih studija o primjeni antihipertenzivnih lijekova u ovoj skupini bolesnika. Nekoliko manjih studija dokazalo je učinkovitost beta-blokatora: kalvelola i atenolola, kao i blokatora kalcijskih kanala, amlodipina. Metaanaliza nekoliko manjih studija pokazala je i korist od ACEi i ARB-a, poglavito u povoljnom učinku na smanjenje indeksa mase lijevog ventrikula. Postoje dokazi kako i spironolakton može biti koristan uz mali rizik hiperkalijemije.[10,32,33] Neophodno je paziti na dijalizabilnost lijekova, tj. odstranjivanje lijeka tijekom dijalize. Na primjer lisinopril, ramipril, atenolol su antihipertenzivi velike dijalizabilnosti, dok su manje dijalizabilnosti ARB-ovi, amlodipin, carvedilol. O dijalizabilnosti ovisi je li potrebna dodatna doza lijeka na hemodijalizi.

Arterijska hipertenzija u bolesnika nakon transplantacije bubrega

Arterijska hipertenzija je prisutna u oko 60 – 80% bolesnika nakon uspješne transplantacije bubrega i uzrok je povećanog kardiovaskularnog rizika, ali i otkazivanja funkcije presatka. Smjernice KDIGO iz 2021. godine preporučuju ciljnu vrijednost AT-a u ovoj grupi bolesnika <130/80 mmHg.[20] Osim standardiziranoga ordinacijskog mjerenja i u ovih bolesnika vrlo korisno može biti izvanordinacijsko mjerenje zbog pravilne dijagnostike i praćenja terapije. U liječenju hipertenzije prednost treba dati ARB lijekovima i dihidropiridinskim blokatorima kalcijskih kanala. Nedihidropiridinski kalcijski blokatori mogu interferirati s imunosupresivnim lijekovima, npr. ciklosporinom, takrolimusom i everlimusom, te je neophodno pozorno pratiti njihovu koncentraciju.[10]

Zaključak

Hipertenzija je česta u bolesnika s KBB-om. Prvi korak u dijagnostici je standardizirani postupak mjerenja AT-a, a izvanordinacijsko mjerenje je korisno i često neophodno. Nefarmakološke mjere su korisne, ali nisu dovoljne. U većine bolesnika potrebna je kombinacija više antihipertenziva. ACEi i ARB, diuretici i blokatori kalcijskih kanala prva su linija antihipertezivne terapije. Klortaridon i spironolakton su dokazano učinkoviti, uz ograničenje zbog mogućih nuspojava. Novi lijekovi, kao što su antagonisti endotelina, inhibitori sintaze aldosterona, još trebaju u kliničkim prospektivnim studijama dokazati svoju učinkovitost i korist.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: DP, MK
Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: –
Pisanje prve verzije rada: DP, MK
Kritička revizija: DP, MK

LITERATURA

1. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013;3:1–150.
2. *Pavlović D, Josipović J.* Kronična bubrežna bolest. Medix. 2012;98/99:134–7.
3. *Radišić Biljak V, Honović L, Matica J, Krdšić B, Šimić Vojak S.* The role of laboratory testing in detection and classification of chronic kidney disease: national recommendations. Biochem Med. 2017;27:153–76.
4. *Burnier M, Damianki A.* Hypertension as cardiovascular risk factor in chronic kidney disease. Circulation Res. 2023;132: 1050–63.
5. *Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR.* Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. Amer J Kidney Dis. 2019;74:12–131.
6. *NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC).* Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 140 million participants. Lancet. 2021;398:957–80.
7. *Horowitz B, Miskulin D, Zager Ph.* Epidemiology of hypertension in CKD. Adv Chron Kidney Dis. 2015;22:88–95.
8. *Fischer MJ, O'Hare.* Epidemiology of hypertension in the elderly with chronic kidney disease. Adv Chron Kidney Dis. 2010;17:329–40.
9. *Sinha AD, Agarwal R.* The complex relationship between chronic kidney disease and ambulatory blood pressure patterns. Adv Chron Kidney Dis. 2015;22:102–7.
10. *Pugh D, Gallacher PJ, Dhuan N.* Management of hypertension in chronic kidney disease. Drugs. 2019;79:365–79.
11. *Jelaković B, Baretić M, Čikeš M, Dika Ž, Fištrek Prlić M, Jelaković A i sur.* Praktične smjernice za postavljanje dijagnoze arterijske hipertenzije. Medix. 2017;127/128:7–65.
12. *Željković Vrkić T, Dika Ž, Gellineo L, Jelaković A, Karanović S, Kos J i sur.* Konsenzus Hrvatskog društva za hipertenziju o ordinacijskom i kućnom mjerenju arterijskog tlaka. Medix. 2021;150/151:63–77.
13. *Muntner P, Anderson A, Charleston J, Chen Z, Ford V, Makos G i sur.* Hypertension awareness, treatment and control in adult with CKD: results from, the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. Am J Kidney Dis. 2010;55:441–51.
14. *Mojon A, Ayala DE, Pineiro L, Otero A, Crespo JJ, Moya A i sur.* Comparison of ambulatory blood pressure parameters of hypertensive patients with and without chronic kidney disease. Cronobiol Int. 2013;1–2:145–58.
15. *Borrelli S, Garofalo C, Gabbai FB, Chiodini P, Signoriello S, Paolleti E i sur.* Dipping status, ambulatory blood pressure control, cardiovascular disease, and kidney disease progression: a multicentral cohort study in CKD. Amer J Kidney Dis. 2023;81:15–24.
16. *Fay KS, Cohen DL.* Resistant hypertension in people with CKD: a review. Am J Kidney Dis. 2021;77:110–20.
17. *Georgianos PI, Agarwal R.* Resistent hypertension in chronic kidney disease (CKD): prevalence, treatment particularities, and research agenda. Current Hypertens Rep. 2020;22:84–93.
18. *The SPRINT Research Group.* A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med. 2015; 373:2103–16.
19. *Agarwal R.* Implications of blood pressure measurement technique for implementation of systolic blood pressure intervention trial (SPRINT). J Am Heart Assoc. 2017;6:1–6.
20. KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. Kidney Int. 2021;99:S1–S87.
21. *Dasgupta I, Zoccali C.* Is the KDIGO systolic blood pressure target < 120 mmHg for chronic kidney disease appropriate in routine clinical practice? Hypertension. 2022;79:4–11.
22. *Lucas B, Taal MW.* Blood pressure targets in chronic kidney disease: still no consensus. Curr Opin Nephrol Hypertns. 2023;32:497–501.
23. *Jamale T, Kulkarni M, Keskar V.* What is wrong with the blood pressure target recommendation of KDIGO 2021 for hypertension in chronic kidney disease. Nephron. 2023;147:616–20.
24. *Chang AR, Loser M, Malhotra R, Appel LJ.* Blood pressure goals in patients with CKD. A review of evidence and guidelines. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14:161–9.
25. *Tomson CRV, Cheung AK, Mann JFE, Chang TI, Cushman WC, Furth SL i sur.* Management og blood pressure in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis: synopsis of the 2021 KDIGO clinical practice guideline. Ann Intern Med. 2021;174:1270–81.
26. *Hebert SA, Ibrahim HN.* Hypertension management in patients with chronic kidney disease. Methodist DeBakey Cardiovac J. 2022;18:41–9.
27. *Georgianos PI, Agarwal R.* Hypertension in chronic kidney disease (CKD): diagnosis, classification, and therapeutic targets. Am J Hypertens. 2021;34:318–26.
28. *Georgianos PI, Agarwal R.* Hypertension in chronic kidney disease-treatment standard 2023. Nephrol Dial Transplant. 2023;38:2694–703.
29. *Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, Balmes-Fenwick M, Dickinson JH, Ouyang F i sur.* Chlorthalidone for hypertension in advanced chronic kidney disease. N Engl J Med. 2021;385: 2507–19.
30. *Georgianos PI, Agarwal R.* The nonsteroidal mineralocorticoid-receptor-antagonist finerenone in cardiorenal medicine. A state-of-the-art review of the literature. Am J Hypert. 2023; 36:135–43.
31. *Pavlović D, Orlić L, Gulin T.* SGLT2-inhibitori, antidijabetici sa snažnom kardioprotekcijom i nefroprotekcijom. Medix. 2021;150/151:115–18.
32. *Bansal N, McCulloch CE, Rahman M, Kusek JW, Anderson AH, Xie D i sur.* Blood pressure and risk of all-cause mortality in advanced chronic kidney disease and hemodialysis. The Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. Hypertension. 2015;65;93–100.
33. *Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, Burnier M, de Leeuw P, Ferro C i sur.* Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplantation Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). Nephrol Dial Transplant. 2017;32:620–40.

Liječ Vjesn 2024;146:201–218
https://doi.org/10.26800/LV-146-5-6-6

Zdravstvena zaštita | Health care

Servis povezan s prijelomom Hrvatskog društva za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu Hrvatskoga liječničkog zbora – dokument o stajalištu

Fracture Liaison Servis of the Croatian Society for Physical and Rehabilitation Medicine of the Croatian Medical Association – position paper

Simeon Grazio[1]✉, Tatjana Nikolić[1], Tea Schnurrer Luke Vrbanić[2], Ana Poljičanin[3,4], Frane Grubišić[1]

[1] Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
[2] Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju s reumatologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka, Rijeka
[3] Zavod za fizikalnu medicinu i rehabiliaciju s reumatologijom, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Split
[4] Sveučilišni odjel zdravstvenih studija Sveučilišta u Splitu, Split

Deskriptori
OSTEOPOROZA – epidemiologija, farmakoterapija, komplikacije; OSTEOPOROTSKI PRIJELOMI – epidemiologija, prevencija; PRIJELOMI KUKA – epidemiologija, etiologija, prevencija; SEKUNDARNA PREVENCIJA – metode; POSTUPNICI; FIZIKALNA MEDICINA I REHABILITACIJA; HRVATSKA

SAŽETAK. Osteoporotski prijelomi predstavljaju velik teret kako za bolesnika tako i za zdravstveni sustav, uključujući visoke direktne i indirektne troškove. Starenjem stanovništva njihova se pojavnost povisuje. Prepoznavanje potrebe za liječenjem osteoporoze i posljedičnih prijeloma je nedostatno, a učinkovitost slaba uslijed relativno visokog stupnja nesuradljivosti (perzistencije i adherencije) na terapiju. Prethodni prijelom jedan je od najznačajnijih čimbenika rizika za sljedeći prijelom. Stoga se pojavila potreba za sustavnim strategijama sekundarne prevencije, koje su razvijene i provode se u brojnim zemljama kroz programe naziva *Servis povezan s prijelomom* (engl. *Fracture Liaison Service*, skr. FLS). FLS uključuje zdravstvene stručnjake različitih profila, a ključnu ulogu ima koordinator. Identifikacija bolesnika s niskoenergetskim prijelomom polazišna je točka procesa FLS-a, a sam proces funkcionira na temelju utvrđenog postupnika. Tijekom hospitalizacije provodi se ciljana dijagnostička obrada, procjena rizika za sljedeće prijelome, edukacija bolesnika i njegovih bližnjih/skrbnika, a daju se preporuke za temeljnu i specifičnu farmakološku antiosteoporotsku terapiju te za druge mjere i postupke (npr. fizikalna terapija, vježbe), uključujući modifikaciju čimbenika rizika i prevenciju padova. Svi nalazi te napose preporuke moraju biti jasno navedene u otpusnom pismu i komunicirane svim članovima tima, kao i liječniku obiteljske medicine. Važno je redovito praćenje tih bolesnika, uz naglasak na suradljivosti kao preduvjetu za uspjeh liječenja i sprječavanje novih prijeloma. Na temelju programa FLS koji je ustanovljen u Kliničkom bolničkom centru Sestre milosrdnice u Zagrebu, grupa eksperata je konsenzusom predložila ključne elemente, ulogu pojedinih članova multidisciplinarnog tima i postupnik FLS-a HDFRM, s izborom prijeloma u području kuka kao indeksnog prijeloma. Prijedlog je dobio potvrdu na sastanku stručnog društva. Pritom se pridržavalo osnovnih načela FLS-a, identifikacije pacijenata s prijelomom, odgovarajuće evaluacije i individualizirane procjene rizika za sljedeći prijelom, promptnosti početka liječenja i praćenja bolesnika s osiguranjem kontinuiteta terapije. Ovaj dokument o stajalištu (engl. *position paper*) temeljni je dokument za FLS u hrvatskoj fizijatrijskoj zajednici te vjerujemo da će pridonijeti smanjenju morbiditeta, mortaliteta i sveukupnih zdravstvenih izdataka povezanih s osteoporotskim prijelomima.

Descriptors
OSTEOPOROSIS – complications, drug therapy, epidemiology; OSTEOPOROTIC FRACTURES – epidemiology, prevention and control; HIP FRACTURES – epidemiology, etiology, prevention and control; SECONDARY PREVENTION – methods; ALGORITHMS; PHYSICAL AND REHABILITATION MEDICINE; CROATIA

SUMMARY. Osteoporotic fractures represent a great burden for both the patient and the healthcare system, including high direct and indirect costs. As the population ages, their incidence increases. Recognition of the need for treatment of osteoporosis and consequent fractures is insufficient, and effectiveness is weak due to a relatively high degree of non-compliance (persistence and adherence) to therapy. A previous fracture is one of the most significant risk factors for a subsequent fracture. Therefore, there is a need for systematic secondary prevention strategies, which have been developed and implemented in numerous countries through programs called Fracture Liaison Services (FLS). FLS includes health professionals of various profiles, and the key role is played by the coordinator. The identification of a patient with a fragility fracture is the starting point of the FLS process, and the process itself functions on the basis of an established algorithm. During hospitalization, targeted diagnostic treatment, risk assessment for subsequent fractures, education of the patient and his relatives/carers are carried out, and recommendations are given for basic and specific pharmacological anti-osteoporotic therapy, as well as for

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Simeon Grazio, prim. dr. med., https://orcid.org/0000-0003-3407-0317
Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb,
e-pošta: simeon.grazio@kbcsm.hr

Primljeno 29. prosinca 2023., prihvaćeno 29. veljače 2024.

other measures and procedures (e.g. physical therapy, exercises), including modification of risk factors and prevention of falls. All results, and especially recommendations, must be clearly stated in the discharge letter and communicated to all team members, as well as to the family medicine doctor. Regular follow-up of these patients is important, with an emphasis on compliance as a prerequisite for successful treatment and prevention of new fractures. On the basis of the FLS program that was established at the University Hospital Centre Sestre milosrdnice in Zagreb, a group of experts proposed by consensus the key elements, the role of the members of the multidisciplinary team and the algorithm for the FLS of the Croatian Society for Physical and Rehabilitation Medicine of the Croatian Medical Association, with the choice of hip fracture as the index fracture. The proposal was approved at the meeting of the professional society. In doing so, the basic principles of FLS were followed, identification of patients with a fracture, appropriate evaluation and individualized assessment of the risk for the next fracture, promptness of the start of treatment and monitoring of patients with the assurance of continuity of therapy. This position paper is a fundamental document for FLS in the Croatian physiatry community, and we believe that it will contribute to the reduction of morbidity, mortality and overall health expenditures related to osteoporotic fractures.

Na temelju aktivnosti koje je Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Kliničkoga bolničkog centra Sestre milosrdnice u Zagrebu provela i ustanovila model postfrakturne skrbi, Servis povezan s prijelomom (engl. *Fracture Liaison Service*, skr. FLS), te uvidjevši potrebu za proširenjem te inicijative koja uključuje strukturirano identificiranje osoba s niskoenergetskim/osteoporotskim prijelomima, procjenu rizika za buduće prijelome, započinjanje liječenja te praćenje tih bolesnika u smislu osiguranja suradljivosti, Hrvatsko društvo za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu (HDFRM) Hrvatskoga liječničkog zbora (HLZ) poduzelo je incijativu i kroz strukturirani proces osmislilo postupnik FLS-a na razini navedenoga stručnog društva kao okvir za njegovo osmišljavanje i provođenje u drugim ustanovama ili organizacijskim jedinicama fizijatrijske provenijencije. Ovaj dokument o stajalištu, koji iznosimo u nastavku, može biti koristan temelj za ostale koji su zainteresirani za učinkovitu sekundarnu prevenciju osteoporoze.

Osteoporoza i osteoporotski prijelomi – epidemiologija i teret bolesti

Osteoporoza je metabolička bolest skeleta koja je vrlo česta, a s druge strane neprepoznata i neodgovarajuće liječena. Najsveobuhvatniji recentni uvid u razumijevanje tereta osteoporoze i s njom povezanih prijeloma, njezinih posljedica, pružanja usluga, nedostataka u skrbi i nacionalnih politika diljem Europe prikazan je u nedavnom radu pod vodstvom Međunarodne zaklade za osteoporozu (IOF), *The Scorecard for Osteoporosis in Europe* (SCOPE), u kojem su objedinjeni podatci iz 27 država Europske unije, Ujedinjenog Kraljevstva i Švicarske.[1] Koristeći kriterije Svjetske zdravstvene organizacije za denzitometrijsku definiciju osteoporoze procijenjeno je da je u 2019. godini bilo oko 32 milijuna osoba s osteoporozom, od čega su 6,5 milijuna bili muškarci, a 25,5 milijuna žene. Sukladno tomu, procijenjena prevalencija osteoporoze u osoba dobi 50 godina i više za muškarce je 6,6%, a za žene 22,1%. Također, procijenjeno je da je u 2019. godini bilo 4,3 milijuna novih niskoenergetskih (osteoporotskih) prijeloma, što je ekvivalentno 11.705 prijeloma dnevno (ili 487 po satu), oko dvostruko više u žena u usporedbi s muškarcima. Prijelomi kuka, kralježaka, podlaktice i drugi prijelomi činili su 19%, 16%, 15% odnosno 50% svih prijeloma. Najveći porast incidencije prijeloma u odnosu na podatke iz 2010. nađen je za kuk i to za oba spola, s procijenjenim porastom od 33%. Za Hrvatsku je procijenjena doživotna vjerojatnost nastanka prijeloma u području kuka u dobi od 50 godina za muškarce 5,1%, a za žene 11,4%, a u dobi od 70 godina za muškarce 5,1%, a za žene 11,3%.[1] Prema podatcima iz SCOPE 2021 ukupni direktni troškovi osteoporotskih prijeloma uključujući farmakološke intervencije u 2019. godini procijenjeni su na 56,9 milijardi eura, što odgovara prosječnom izravnom trošku osteoporotičnih prijeloma od 109,12 eura po stanovniku. To je povećanje od 64% u odnosu na podatke iz 2010. godine kada su ukupni troškovi bili 37,4 milijarde eura, odnosno 82,77 eura po stanovniku (nakon prilagodbe za inflaciju). Troškovi u prvoj godini nakon prijeloma čine 64%, u sljedećoj godini 33%, dok troškovi farmakološke terapije čine oko 3% troškova. Sveukupni troškovi osteoporotičkih prijeloma čine približno 3,5% potrošnje zdravstvene skrbi, što ukazuje na njihov vrlo značajan utjecaj na proračune zdravstvenog sustava.[1] Iako direktne usporedbe imaju inherentne metodološke poteškoće, prema nekim podatcima niskoenergetski prijelomi su četvrti vodeći uzrok kroničnog morbiditeta, nakon ishemičke bolesti srca, demencije i karcinoma pluća, a prije opstruktivne plućne bolesti ili ishemičnog moždanog udara.[2]

Većina osteoporotskih prijeloma događa se u starijih osoba, s povećanjem dobno specifične incidencije koja postaje očigledna oko dobi od 50 do 54 godine kod žena i 65 do 69 godina kod muškaraca, a znatna su povećanja dobno specifične incidencije u dobi od 80 godina nadalje za oba spola.[3] Uzevši u obzir činjenicu da sveukupna populacija stari, rizik za nove prijelome bit će sve viši.

Prema lokalizaciji i dobi najčešći prvi niskoenergetski prijelom jest prijelom distalnog dijela radijusa, incidencija se povećava nakon menopauze; slijede ga vertebralni prijelomi, dok su u starijoj dobi najvažniji prijelomi u području kuka.[4]

Dakle, dob, spol i uzorak, odnosno lokalizacija prijeloma važne su činjenice za planiranje strategija prevencije niskoenergetskih/osteoporotskih prijeloma.[5]

Sa starenjem stanovništva procjenjuje se značajan porast incidencije i prevalencije niskoenergetskih/osteoporotskih prijeloma. Tako je prema SCOPE 2021 (27 zemalja EU, Ujedinjeno Kraljevstvo i Švicarska) procijenjeno da će godišnja stopa osteoporotskih prijeloma porasti od 4,2 milijuna u 2019. godini na 5,05 milijuna u 2034. godini.[1]

Prijelomi u području kuka, odnosno proksimalnog dijela femura (vrat, trohanterna regija) najozbiljniji su prijelomi, koji uz izraženu bolnost uvijek zahtijevaju hospitalizaciju i u velike većine kirurško liječenje. Manje od polovice osoba koje prežive prijelom kuka ponovno će hodati bez pomoći, a u mnogim slučajevima nikad neće povratiti prijašnji stupanj pokretljivosti.[6,7] Godinu nakon prijeloma u području kuka 60% preživjelih treba pomoć u aktivnostima poput hranjenja, odijevanja ili toalete, a 80% treba pomoć u aktivnostima poput kupovine ili vožnje.[8] Do jedne petine osoba koje pretrpe prijelom kuka bit će primljene u dom za starije i nemoćne u godini nakon prijeloma.[9–11] Također, prijelomi u području kuka predstavljaju i najveći ekonomski teret s izrazitom disproporcijom između incidencije (oko 17%) i diretknih troškova (54%).[2,12,13]

Osteoporotski prijelomi su povezani s višom stopom mortaliteta, napose oni veliki (kuk, kralježak – klinički, distalna podlaktica i proksimalna nadlaktica), te je prema SCOPE 2021 procijenjena njihova povezanost s 248.487 smrti u 2019. godini, što je jednako ili čak više od drugih čestih uzroka smrti kao što su karcinom pluća, šećena bolest ili kronična bolest donjih dišnih puteva.[1] Prema istom izvoru u žena oko 43% smrti povezanih s prijelomima uzrokovano je prijelomom kuka, 53% s kliničkim prijelomom kralježaka i 3% s ostalim prijelomima, dok su u muškaraca te brojke 34%, 65% i 1%.[1] Procjene iz ranijih razdoblja bile su da je sam prijelom u području kuka uzrok smrti u do oko 30% tih bolesnika.[14,15] Iako je ukupna prevalencija osteporotskih prijeloma viša u žena nego u muškaraca, podatci pokazuju da je mortalitet viši u muškaraca, što se napose odnosi na prijelome u području kuka, a nakon uzimanja u obzir komorbiditeta, lijekova i drugih uzroka mortaliteta.[16,17]

Prethodni osteoporotski prijelomi kao čimbenik rizika za budući prijelom

Više istraživanja i metaanaliza je pokazalo da su prethodni prijelomi značajan čimbenik rizika za budući prijelom. Prethodni prijelom bilo koje lokalizacije povisuje za oko dva puta rizik za sljedeći prijelom.[18,19] Oko 45% žena s prijelomom kuka ima povijest prijeloma koji se dogodio u mjesecima ili godinama prije nego što su zadobili aktualni prijelom.[20,21] Za mlađe osobe s prijelomom distalnog dijela radijusa sljedeći prijelom može biti nakon više godina, međutim drugačija je situacija s osobama s 80 i više godina kada kratkoročni rizik za novi prijelom raste i do deset puta.[22,23] Na temelju tih rezultata relativno nedavno uveden je termin iminentnog ili neposrednog rizika za prijelome, koji se odnosi na razdoblje od dvije godine kada je rizik za sljedeći prijelom značajno viši.[24,25] U kohorti od 5.039 bolesnika koji su doživjeli jedan ili više velikih prijeloma, od kojih je 1.919 doživjelo drugi veliki prijelom, rizik za drugi veliki prijelom bio je najviši neposredno nakon prvog prijeloma, nakon čega se postupno snižavao, ali je uvijek bio viši od rizične populacije tijekom praćenja. Npr. jednu godinu nakon prvog prijeloma rizik za sljedeći bio je 2,7 (2,4 – 3,0) puta viši nego u rizičnoj populaciji. Nakon deset godina odnos šansi je bio 1,4 (1,2 – 1,6). Također, rizik za sljedeći prijelom bio je viši s višom dobi, za 4% za svaku godinu života (95% CI: 1,02 – 1,06), a bio je 41% viši za žene u odnosu na muškarce (95% CI: 1,25 – 1,59).[24] Također, podatci ukazuju da vjerojatnost sljedećeg prijeloma ovisi o lokalizaciji prethodnog prijeloma i viša je nakon prijeloma kralješka ili kuka u odnosu na distalni dio radijusa.[26] Dakle, povišeni rizik za sljedeći prijelom nije konstantan, već ovisi o vremenu proteklom od prijeloma, kao i o lokalizaciji prijeloma, životnoj dobi, spolu, ali i o drugim rizičnim čimbenicima. Ovo je važno imati na umu kod planiranja strategija prevencije budućih prijeloma.

Prevencija i liječenje osteoporoze

Osteoporoza je „tiha“ bolest, bez simptoma dok se ne pojavi prijelom, što ima važne implikacije za njezino liječenje. Naime, postoji značajan raskorak između ozbiljnosti bolesti i njezine percepije kako od strane bolesnika tako i zdravstvenih profesionalaca, prvenstveno doktora medicine koji se uže ne bave tom problematikom. Temelj prevencije osteoporotskih prijeloma jest farmakološko liječenje s primarnim ciljem očuvanja i povećanja mineralne gustoće kosti (engl. skr. BMD) i posljedičnog sniženja rizika za prijelome. Povezanost između prijeloma i BMD-a dobro je dokumentirana, dok kohorte s nacrtom praćenja odnosa krhkosti i drugih stanja povezanih s visokom dobi najčešće imaju nedostatak o ishodu osteoporoze.[5,27] Neliječena ili neadekvatno liječena osteoporoza može dovesti do „kaskade“ ili „spirale“ prijeloma (sekvencijalni prijelomi).[28]

Sve je više dokaza da stratifikacija liječenja prema riziku za prijelome može omogućiti primjenu ciljane

najučinkovitije i ekonomski održive terapije.[29,30] Slijedom toga, Međunarodna zaklada za osteoporozu (engl. skr. IOF) i Europsko društvo za kliničke i ekonomske aspekte osteoporoze, osteoartritisa i mišićnokoštanih bolesti (engl. skr. ESCEO) objavili su smjernice za dijagnozu i liječenje osteoporoze, s naknadnim preporukama o stratifikaciji liječenja.[31] Ovo je formalizirano kao strategija upravljanja u dokumentu o stajalištu, ponovno proizašlom iz radne skupine ESCEO-a, u kojemu je opisan klinički pristup, dok je sličan pristup primijenjen i na nacionalnoj razini u preporukama *UK National Osteoporosis Guideline Group*, s pragom prilagođenim za uključivanje iznad 70 godina starosti.[32,33] Dakle, odgovarajuće liječenje posebno je važno za osobe s visokim i vrlo visokim rizikom za prijelome, što i jesu osobe s prethodnim prijelomom.

S obzirom na ranije spomenuti neposredni rizik za prijelome, ali i inače, važno je koji su antiosteoporotski lijekovi u randomiziranim klinički studijama pokazali najbrži učinak u smislu sniženja rizika za prijelome. Isto je sumirano u recentnom preglednom radu Iconaru i suradnika.[34] Za vertebralne prijelome značajno sniženje rizika za bisfosfonate nađeno je nakon više od jedne godine, za rizedronat ($p < 0,001$) i alendronat. Za zoledronat i denosumab značajno sniženje rizika je opaženo već nakon šest mjeseci ($p < 0,001$), a za teriparatid to postaje evidentno nakon devet do dvanaest mjeseci. Za nevertebralne prijelome učinak bisfosfonata je postao značajan nakon jedne godine, a za zoledronat i denosumab nakon šest mjeseci ($p < 0,001$). Za prijelome u području kuka vrijeme do značajnog učinka za bisfosfonate i za denosumab isto je kao i za nevertebralne prijelome, dok kod primjene teriparatida značajno sniženje rizika nastupa nakon šest mjeseci ($p < 0,05$).

Perzistencija i adherencija za antiosteoporotsku terapiju izazovna je i načelno nedostatna, napose s oralnim bisfosfonatima.[35] U sistematskom pregledu i metaanalizi Kothawala i suradnika perzistencija na antiosteoporotsku terapiju u razdoblju od jednog do šest mjeseci bila je 52% (95% CI, 44% – 59%), za razdoblje od 7 – 12 mjeseci 50% (95% CI, 37% – 63%), za razdoblje od 13 – 24 mjeseca od početka liječenja bila je 42% (95% CI, 20% – 68%).[36] Perzistencija je bolja kod rjeđe primjene bisfosfonata.[37] Bolja je za lijekove koji se daju u duljim intervalima, npr. svakih šest mjeseci ili jedanput godišnje. Tako je u jednom istraživanju kliničke prakse u Ujedinjenom Kraljevstvu, u kojem je evaluirana perzistencija i suradljivost tijekom dvije godine te nakon tri i pet godina prema podatcima na uzorku od više od 72.000 žena, perzistencija na bilo koju terapiju bila 56,1%, 43,6%, 36,4% i 31,0% u vizitama kod 6, 12, 18 i 24 mjeseca, a 23,2% nakon tri godine i 13,1% nakon pet godina. Perzistencija i suradljivost bile su bolje u terapijski-naivnih bolesnika, odnosno kod prve specifične antiosteoporotske terapije. Također, perzistencija je bila bolja kad je primijenjen denosumab u odnosu na bisfosfonate, pa je tako nakon 24 mjeseca za denosumab bila 64%, a za oralne bisfosfonate 28%.[38] Neki podatci pokazuju da je perzistencija bolja u žena nego u muškaraca.[39]

Slaba adherencija na antiosteoporotsku terapiju povezana je s povišenim rizikom za prijelome. Metaanaliza pet radova s 234.737 bolesnika liječenih oralnim terapijama pokazala je združeni vremenski odsječak posjedovanja lijeka (engl. *medication possesion ratio*) od 66,93% nakon jedne godine. Metaanaliza šest radova s ukupno 171.063 bolesnika praćenih kroz varijabilni period od jedne do dvije i pol godine pokazala je združeni povišeni rizik za prijelome od 46% u bolesnika koji nisu bili suradljivi u odnosu na suradljive bolesnike glede antiosteporotske terapije. Rizik je bio viši za vertebralne prijelome (43%) u odnosu na prijelome kuka (28%) i nevertebralne prijelome (16%).[40] Mora se imati na umu da prekid terapije denosumabom dovodi do brzog povišenja rizika za sljedeće prijelome, prvenstveno one vertebralne.[41–43]

Sveukupno, rezultati pokazuju da je perzistencija antiosteoporotskim lijekovima i dalje suboptimalna, uključivo i s ciljem sekundarne prevencije, te da ju je potrebno poboljšati, napose u bolesnika s visokim rizikom za sljedeći prijelom. Dakle, unatoč učinkovitim lijekovima velik je nesrazmjer između broja bolesnika s prethodnim prijelomom koji se liječe u usporedbi s udjelom populacije koja ima indikaciju za liječenje na temelju rizika od prijeloma.[44]

Općenito, manje od 50% bolesnika nakon osteoporotskog prijeloma dobije terapiju s ciljem sekundarne prevencije.[45,46] Jedna je studija pokazala da su bolesnici koji su primali antiosteoporotsku terapiju nakon prijeloma u području kuka češće bile žene, prethodno su liječeni zbog osteoporoze, imali su dijagnozu osteoporoze ili reumatoidnog artritisa ili su uzimali sistemske glukokortikoide.[47]

Skupina znanstvenika IOF-a objavila je 2017. godine članak koji je pokazao globalnu perspektivu o strategijama prevencije prijeloma. To je uključivalo sažetak dokaza koji se odnose na specifično liječenje za osteoporozu i sekundarnu prevenciju prijeloma iz velikih randomiziranih kontroliranih ispitivanja i baze Cochrane. Liječenje različitim načinom doziranja, tako da se lijekovi mogu uzimati dnevno, tjedno, mjesečno, šestomjesečno ili godišnje, pokazalo je da smanjuje učestalost sekundarnih prijeloma između 20% i 65%, ovisno o korištenom lijeku. Narativni pregled također je uključio brojne studije na nacionalnoj, regionalnoj i lokalnoj razini koje su izvijestile da velika većina ispitanih bolesnika s prijelomima nije primila specifične lijekove za osteoporozu, radi sprječavanja sekundarnih prijeloma.[48]

S obzirom na ogroman teret koji imaju sekundarni prijelomi i dostupnost širokog spektra sigurnih i učinkovitih lijekova i drugih oblika liječenja za prevenciju prijeloma s jedne i kliničke prakse s druge strane, odavno se nametnula potreba za uklanjanjem jaza između mogućnosti i potreba za sekundarnom prevencijom prijeloma.[49]

U tom su se smislu tijekom 1990-ih i 2000-ih u Australiji, Kanadi, Ujedinjenom Kraljevstvu i Švicarskoj počeli razvijati različiti modeli skrbi s ciljem sekundarne prevencije prijeloma, kasnije poznati kao Servisi povezani s prijelomom (engl. *Fracture Liaison Service*, skr. FLS).[50–56]

Recentni rad McCloskeya i suradnika pokazao je da prema podatcima iz osam europskih država taj tzv. jaz prijeloma (engl. *fracture gap*) iznosi čak 74,6%, a veći je što je niža stopa postavljene dijagnoze osteoporoze.[57] Osim toga, u većine bolesnika s osteoporotskim prijelomom ne provodi se ni odgovarajuća dijagnostička obrada, koja je preduvjet za ocjenu zdravstvenog stanja i rizika za sljedeće prijelome te za započinjanje liječenja.[58] Općenito, niska stopa propisivanja antiosteoporotske terapije pripisuje se neodgovarajućem kliničkom rukovođenju, što uključuje nedostatnu komunikaciju između različitih profila liječnika, nepovezanu skrb između zdravstvenih ustanova i nedovoljnu obaviještenost kako samih bolesnika tako i zdravstvenih profesionalaca.[59,60] Navedeni čimbenici predstavljaju propuštene prilike za aktivno upravljanje liječenjem osteoporoze, a napose primjenu odgovarajućih lijekova s ciljem prevencije sljedećih prijeloma.[61] Stoga zdravstveni sustavi počinju sve više davati važnost korisnosti i ostalim dobrobitima sekundarne prevencije osteoporotskih prijeloma i stavljaju sekundarnu ispred primarne prevencije te naglašavaju važnost prevencije padova, u kojima je odnos uloženo – dobiveno u kontekstu zdravstvene skrbi prema svemu povoljniji.[55]

Sve te inicijative strukturirane sekundarne prevencije niskoenrgetskih/osteoporotskih prijeloma dobile su najveći opći zamah programom IOF-a *Uhvati prijelom* (engl. *Capture the fracture*), koji promiče servise povezane s prijelomom (engl. *Fracture Liaison Services*, skr. FLS), što su podržale i brojne druge značajne međunarodne ili nacionalne organizacije.

Servisi povezani s prijelomom (*Fracture Liaison Services* – FLS)

Servisi povezani s prijelomom (FLS) model je postfrakturne skrbi uz koordinatora sa svrhom da se svim pacijentima u dobi od 50 ili više godina, koji se javljaju u hitnu službu s prijelomom zbog krhkosti, procijeni rizik od prijeloma i započne liječenje u skladu s važećim nacionalnim kliničkim smjernicama za osteoporozu te da se dalje prate u liječenju, odnosno da se provode sve mjere prevencije sljedećih prijeloma. Ostali izrazi koji se koriste za opisivanje modela skrbi namijenjenih pružanju sekundarne prevencije prijeloma na pouzdan način jesu *Programi sekundarne prevencije prijeloma* i *Programi skrbi nakon prijeloma*.[49] Radi se o multidisciplinarnom programu čiji tim djeluje pod nadzorom specijalista s posebnim interesom za osteoporozu (u literaturi se upotrebljava naziv „*physician champion*“). Za rad multidisciplinarnog tima FLS-a ključna je uloga koordinatora, što je u praktičnom smislu najčešće medicinska sestra ili neki drugi srodni zdravstveni djelatnik.[62] Model FLS-a temeljen je na četiri ključna elementa (u engleskom jeziku četiri „I“):

- identifikacija (engl. *Identification*) bolesnika – sustavno i proaktivno identificirati bolesnike u dobi od 50 i više godina s niskoenergetskim prijelomom (tj. „*case finding*“), prema određenom protokolu, direktno od strane nadležnog liječnika ili koordinatora ili, što je i učinkovitije, automatskim pristupom s elektroničkom identifikacijom takvog bolesnika prema glavnoj dijagnozi;
- istražiti, tj. obraditi (engl. *Investigation*) – pravovremena obrada osteoporoze (s denzitometrijom ili bez nje), kao i rizika od pada, s procjenom rizika za nove prijelome;
- intervencija (engl. *Intervention*) – preporuka ili započinjanje antiosteoporotske terapije, modifikacija čimbenika rizika, uključujući prevenciju padova;
- prijenos informacija i praćenje (engl. *Information transfer and follow-up*) – prijenos informacija bolesnicima, njihovim obiteljima ili skrbnicima o naravi bolesti i mjerama koje treba poduzeti s ciljem prevencije novih prijeloma, kao i prijenos svih relevantnih informacija liječnicima obiteljske medicine i drugima uključenima u dugotrajnu skrb tih bolesnika, uz redovito praćenje, s posebnim naglaskom na adherenciju.[62]

Ukratko, proces FLS treba započeti u Objedinjenom hitnom bolničkom prijemu (OHBP) identifikacijom bolesnika s niskoenergetskim prijelomom, automatizmom putem sustava, što će se prenijeti kao informacija koordinatoru te kirurgu/ortopedu. Koordinator započinje neposredno organizirati proces FLS-a, a na temelju utvrđenih algoritama te okuplja članove mutlidisciplinarnoga tima od kojih svatko ima svoju zadaću. Tijekom hospitalizacije provodi se evaluacija stanja bolesnika (po mogućnosti uključiti DXA i traženje neprepoznatih, npr. vertebralnih prijeloma) i procjena rizika za sljedeće prijelome, edukacija bolesnika i njegovih bližnjih te upute glede temeljne i specifične farmakološke antiosteoporotske terapije i drugih mjera i postupaka (npr. fizikalna terapija, vježbe), kojima se smanjuje rizik za sljedeće prijelome, uključujući modifikaciju čimbenika rizika i prevenciju padova. Svi nalazi te napose upute moraju jasno biti navedene u otpusnom pismu i komunicirane svim članovima tima, kao

i liječniku obiteljske medicine, uz kasnije redovito praćenje tih bolesnika. U svim ovim fazama važno je bolesniku i njegovoj obitelji/skrbnicima ukazivati na važnost i dobrobiti FLS-a, a napose na suradljivost i perzistenciju na liječenje kao preduvjete za uspjeh liječenja i sprječavanje novih prijeloma.[63]

Umjesto zaključka ovog dijela, a na temelju svega prethodno navedenog, vrijedno je istaknuti neke elemente važne pri implementaciji FLS-a, a to su: što sveobuhvatnija evaluacija pacijenta i individualizirana procjena rizika za sljedeći prijelom, što ranije započinjanje liječenja (zbog visokoga neposrednog rizika za sljedeće prijelome) i kontinuitet terapije.[24,64]

Modeli i ocjena kvalitete FLS-a

Unatoč temeljnom okviru, u svijetu postoje značajne razlike u organizaciji pojedinih FLS-a. U sistematskom pregledu Gande i suradnika ti su modeli postfrakturne skrbi klasificirani i evaluiran je njihov učinak na sprječavanje novoga osteoporotskog prijeloma te na učestalost propisivanja denzitometrije.[65] Modeli FLS-a razlikovali su se prema razini na kojoj su pokriveni pojedini njihovi elementi, a rezultati su pokazali da su potpuno koordinirani, intenzivni modeli skrbi za sekundarnu prevenciju prijeloma učinkovitiji u smislu poboljšanja ishoda od pristupa koji uključuju samo upozorenja i/ili edukaciju.[65] Iako je FLS-ova skrb temeljena na sekundarnoj skrbi, opisani su modeli i u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.[44]

Dokumentiranje je bitan dio podrške programu FLS-a i osigurava njegov budući rast. Informatički sustavi, kako oni bolnički, tako i oni na široj razini predstavljaju izvrsnu osnovu kako za svakodnevni rad tako i za analizu (npr. tromjesečnu) o tome koliko je bilo bolesnika koji su zadovoljavali kriterije za FLS, koliko je njih bilo zaista obrađeno u okviru programa, kakva je suradljivost i perzistencija te koliki je postotak ponovnih prijeloma, kojih lokalizacija, kolika je smrtnost i zbog kojih razloga itd. Bolnice koje imaju implementiran FLS mogu usporediti njegove ishode sa standardnom skrbi.[66]

Kvaliteta FLS-a jedan je od važnih zahtjeva za ocjenu njegovih ishoda. Na razini pojedinog programa FLS-a, kao i na globalnoj razini inicijative *Uhvati prijelom* potrebno je provoditi evaluaciju čiji su elementi usko vezani s pojedinim sastavnicama FLS-a. Nacionalni klinički standardi i/ili ključni indikatori provedbe (engl. *key performance indicators*, KPIs) razvijeni su u nekoliko zemalja: Kanadi, Egiptu, Japanu, Novom Zelandu i Ujedinjenom Kraljevstvu.[49] Tako npr. inspirirani onima iz Ujedinjenog Kraljevstva standardi iz Novog Zelanda uključuju evaluaciju prema tzv. "5IQ": "*Identification*", "*Investigation*", "*Information*", "*Intervention*", "*Integration*" i "*Quality*".[67] Svaka zemlja ili skupina zemalja može utvrditi svoje standarde evaluacije kvalitete.

U cijelom svijetu inicijativa *Uhvati prijelom* trenutno okuplja 861 FLS u 55 zemalja.[62]

Rezultati programa FLS

Prednosti sustava temeljenih na koordinatoru za osiguranje odgovarajućeg liječenja pacijenata nakon prijeloma kakav je FLS dobro su potvrđene.[44,68] Upotreba sustavnog koordinatorskog pristupa povezana je sa smanjenjem prijeloma kuka za oko 40%. Studije iz Ujedinjenog Kraljevstva izvijestile su da je inicijacija FLS-a smanjila tridesetodnevnu i jednogodišnju stopu smrtnosti nakon prijeloma kuka te je dovela do značajnog sniženja stope sljedećeg prijeloma i povećanja korištenja antiosteoporotskih lijekova za oko 15%.[44] Sistematskim pregledom (159 publikacija) i metaanalizom (16 RCTs, 58 opservacijskih studija) Wu i suradnici dokazali su dobrobiti FLS-a. Pokazalo se da se stopa ponovnih prijeloma prepolovila u odnosu na standardnu skrb (6,4% prema 13,4%), rizik za ponovni prijelom snižen je za 5% (95% CI – 0,08 do – 0,03), a značajno su se snizile i stope smrtnosti (10,4% prema 15,8%) (vrijeme praćenja: 6 – 72 mjeseca). Također, adherencija na farmakološko liječenje povećala se za 22% i iako sveukupno nije bila zadovoljavajuća (57%) (praćenje 3 – 48 mjeseci), ipak je bila viša od „*real-world*" podataka, bez FLS-a.[69] Recentniji sistematski pregled s metaanalizom Li i suradnika evaluirao je učinak FLS-a na sljedeće prijelome i na mortalitet. Uključene su samo studije u kojima je uspoređen FLS i bez FLS-a. Od 18 usporedbi, njih 16 se odnosilo na izvještaje o kasnijim prijelomima, a 12 na mortalitet, uz varijabilno vrijeme praćenja od šest mjeseci do četiri godine.[70] Sveukupno je FLS bio povezan sa značajno nižom vjerojatnošću kasnijih prijeloma (OR: 0,70, 95% CI: 0,52–0,93, P=0,01), ali to je bilo nađeno u studijama praćenja > 2 godine (OR: 0,57, 95% CI: 0,34–0,94, P=0,03), ali ne i u onima kraćeg trajanja. Iako nije nađena značajna razlika u sveukupnom mortalitetu (OR: 0,73, 95% CI: 0,49–1,09, P=0,12) ona je nađena u šest studija u kojima je uspoređivana pre-FLS i post-FLS skrb (0,65, 95% CI: 0,44–0,95, P=0,03), ali ne i u studijama koje su uspoređivale bolnice s FLS-om ili bez FLS-a. Također, analiza kvalitete je pokazala značajne heterogenosti, što ukazuje na potrebu za metodološkom harmonizacijom.[70] Studija četiriju bolnica iz Švedske koje su uspoređivale incidenciju prijeloma u području kuka, kliničke vertebralne prijelome, prijelome humerusa, radijusa i zdjelice prije i poslije uvođenja FLS-a pokazala je sniženje stope velikih prijeloma za 18% kod primjene FLS-a u odnosu na onu bez FLS-a, s tim da je najveća dobrobit bila u onih dobi 82 godine i starijih.[71] Jedna od najnovijih studija iz Nizozemske na uzorku od 8.682 konsekutivnih bolesnika u

dobi od 50 – 90 godina s recentnim prijelomom pokazala je razlike u ishodima primjenom FLS-a prema lokalizaciji. U bolesnika s velikim prijelomima, kao i u grupi samo s prijelomima u području kuka, rizik za mortalitet snizio se nakon tri godine uvođenjem FLS-a (HR: 0,84, 95% CI: 0,73–0,96), dok je rizik za kasnije velike prijelome i prijelome kuka bio niži u prvih 360 dana nakon prethodnog prijeloma nakon uvođenja FLS-a, a u odnosu na prethodno razbolje prije njegovog uvođenja (SHR: 0,67, 95% CI: 0,52–0,87), ali ne i kod ostalih prijeloma.[72] Međutim, i uz FLS perzistencija s oralnim bisfosfonatima nakon prijeloma u području kuka može biti relativno niska, te je u studiji Gamboa i suradnika bila svega 35% nakon jedne godine u bolesnika s lošim funkcijskim statusom.[73] To ukazuje na potrebu dodatne personalizirane strategije za tu grupu bolesnika. Primjena polugodišnjih i godišnjih injekcija ili infuzija, npr. denosunaba ili zoledronske kiseline može poboljšati kako započinjanje tako i perzistenciju. Uz sniženje stope prijeloma i mortaliteta neki od ciljeva FLS-a jesu i poboljšanje kvalitete života, smanjenje straha od pada i straha od ponovnih prijeloma i slično, iako na te ishode dosad nisu bila usmjerena istraživanja.

Bez obzira na intenzitet pojedinog modela FLS-a ili zemlje u kojoj je FLS implementiran, FLS se smatra isplativom intervencijom, a sistematski pregled više studija iz Australije, Japana, Švedske, Tajvana, Ujedinjenog Kraljevstva i Sjedinjenih Američkih Država dokumentirao je uštede troškova.[74]

Postoji konsenzus među globalnim, regionalnim i nacionalnim zdravstvenim profesionalnim organizacijama i skupinama za zastupanje pacijenata da treba uložiti odlučan napor da prvi prijelom zbog krhkosti postane posljednji te da široka primjena FLS-a osigurava mehanizam za postizanje tog cilja. Osim IOF-a takav pristup važnosti odgovarajuće organizirane akutne skrbi za bolesnike iznad 50 ili više godina s recentnim niskoenergetskim prijelomom i shodno tomu mjerama prevencije za posljedične prijelome u visokorizičnih bolesnika prisutan je i u recentnim smjernicama drugih stručnih društava i organizacija koje su usmjerene na osteoporozu, ali i ostalih međunarodnih stručnih društava i organizacija koje obuhvaćaju širu problematiku koštano-zglobnog sustava.[75,76,77]

Svaki prijelom u odrasloj dobi treba promatrati kao crvenu zastavu koja signalizira hitnu potrebu za fokusiranom i strukturiranom akcijom.[75] Osobe koje zadobiju niskoenergetski prijelom najčešće se lako mogu identificirati, a ta je skupina bolesnika u visokom neposrednom riziku od zadobivanja drugog i sljedećih prijeloma.[78] Stoga, cilj je minimizirati broj koraka koje bolesnici s visokim rizikom za sljedeće prijelome trebaju provesti prije započinjanja antiosteoporotske terapije, što se najučinkovitije može provesti u sklopu FLS-a.[79]

U planiranju treba imati na umu da je za uspješnost FLS-a važna operacionalizacija i rutina, s nužnim definiranjem koji su bolesnici uključeni u FLS, te postojanje sljedećih elemenata: identifikacije, evaluacije, liječenja i praćenja. Pritom treba imati na umu mogućnosti, odnosno kapacitet skrbi (npr. broj potencijalnih bolesnika, broj kreveta, mogućnosti zbrinjavanja – obrade i liječenja, uz broj liječnika specijalista i ostalih zdravstvenih djelatnika ili djelatnika u zdravstvu), kao i izvor sredstava. Dobra postavka organizacije i rezultati započetog FLS-a, pa i s malim kapacitetom, bit će ohrabrujuća činjenica i poticaj za proširenje i poboljšanje FLS-a, kako od strane sudionika tako i od strane platitelja. Primjeri elemenata koji mogu pozitvno utjecati na poboljšanje i proširenje FLS-a jesu: povećanje opsega FLS-a na temelju uključenih bolesnika, odnosno tipova prijeloma: počevši od prijeloma kuka, zatim postupno uključiti i druge bolesnike (bolesnike bez prijeloma kuka, izvanbolničke bolesnike i bolesnike s vertebralnim prijelomima), proširenje implementacije FLS-a na druge lokacije, postupno povećavanje intenziteta modela FLS-a u smislu obrade, liječenja i praćenja, poboljšanje broja bolesnika pogodnih za FLS na temelju podataka o bolesnicima regionalnih/pokrajinskih zdravstvenih administrativnih baza podataka ili drugih elektroničkih sustava medicinskih zapisa.[80]

Izazovi u primjeni Servisa povezanog s prijelomom

Iako se možda čini jednostavnim, postoje brojni izazovi u organizaciji, započinjanju i napose održanoj i učinkovitoj provedbi FLS-a. To se prvenstveno odnosi na interakciju između koordinatora (najčešće medicinske sestre) i ostalih sudionika u samom procesu, interakcije između različitih liječnika specijalista u sklopu bolničke skrbi, kao i između bolničkih specijalista i liječnika primarne zdravstvene zaštite, te interakcije sa širim spektrom zdravstvenih djelatnika (npr. fizioterapeuti, medicinske sestre, farmaceuti), ali i nezdravstvenih službi (npr. socijalna služba). Naravno, u sveukupnim naporima s ciljem sniženja rizika za sljedeće prijelome ključna je uloga samog bolesnika i njegove obitelji ili skrbnika.[5] U praksi se često susrećemo s težim bolesnicima, s brojnim komorbiditetima, u kojih je odgovoarajuća obrada kao i procjena rizika te napose započinjanje terapije kod prve hospitalizacije vrlo otežano. Primijećeno je da se ponekad odustaje od sekundarne prevencije prijeloma u tih bolesnika pa je preporuka da se u tom smislu bude fleksibilan, te da, ovisno o stanju bolesnika, prvi ambulantni posjet nakon hospitalizacije bude prilika za kvalitetniju procjenu i započinjanje antiosteoporotske terapije.[63]

U radu čiji su rezultati temeljeni na upitniku s ciljem prikupljanja podataka o provedbi standarda među populacijama i FLS-centrima nađeno je da postoje zna-

čajne razlike po domenama standarda. Također, pokazano je da je sekundarna prevencija prijeloma u sklopu FLS-a učinkovitija kod prijeloma kuka nego kod vertebralnih prijeloma.[68] Istraživanja upućuju da identifikacija prevalentnih vertebralnih prijeloma u bolesnika s niskoenergetskim prijelomima može pomoći ili barem smanjiti jaz u modelu prevencije budućih prijeloma.[81,82] Stoga, dijagnosticiranjem supkliničkih vertebralnih prijeloma može se utjecati na promjenu klasifikacije rizika za buduće prijelome, a time utjecati na početak, vrstu i trajanje terapije ovisno o dobi te o specifičnim kriterijima.

Suboptimalna sekundarna prevencija u skupini vertebralnih prijeloma zahtijeva daljnja nastojanja da se zatvori jaz osteoporotske skrbi unutar već etabliranih modela. Jedna od predloženih strategija poboljšanja učinkovitosti FLS-a u slučaju vertebralnih prijeloma mogla bi uključivati edukacijske programe za specijalizante ili mlađe radiologe pod ingerencijom Međunarodnog društva za kliničku denzitometriju (engl. *International Society for Clinical Densitometry*, ISCD) i IOF-a. [83]

Važan preduvjet da bi FLS bio uspješan jest poticanje osviještenosti na razini zajednice: kampanjama, medijskim istupima, tribinama, različitim drugim načinima podizanja svijesti o problemu. Također, za uspješnu implementaciju ključni su i regulatori i platitelji u zdravstvenom sustavu, koji bi trebali prepoznati korisnost u svakom, pa i u ekonomskom smislu takvog oblika sekundarne prevencije.[84]

Uvođenje Servisa povezanog s prijelomom u Kliničkom bolničkom centru Sestre milosrdnice u Zagrebu

Nakon pokretanja kampanje IOF-a *Uhvati prijelom*, već sljedeće godine (2013.) u KBC-u Sestre milosrdnice, a na inicijativu Klinike za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, osmišljen je multidisciplinarni program FLS-a s koordinatorom za sekundarnu prevenciju nakon prijeloma u području kuka, koji je obuhvatio specijaliste fizikalne medicine i rehabilitacije (uključivo subspecijaliste reumatologije), kirurge-traumatologe, ortopede, endokrinologe i specijaliste nuklearne medicine.[85] Iako je program provođen tijekom 2014. i dijelom 2015. godine nije uspio zaživjeti, prvenstveno zbog manjka motivacije nekih sudionika, kao i problema u komunikaciji/interakciji. Svjesni važnosti i dobrobiti takvog programa, u drugoj polovici 2021. godine na Klinici za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju započele su pripreme za razvoj nove inačice programa FLS-a, s naglaskom prvenstveno na suradnju kirurga-traumatologa i specijalista fizikalne medicine i rehabilitacije. Program je osmišljen pod pokroviteljstvom Hrvatskog društva za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu HLZ-a u partnerstvu i uz potporu tvrtke Amgen. Temeljeno na prethodnoj inačici u osmišljavanju novog FLS-a značajno su sudjelovali: prof. dr. sc. Simeon Grazio, prim. dr. Tatjana Nikolić, prim. dr. sc. Diana Balen i prof. dr. sc. Aljoša Matejčić, kao i prvostupnica sestrinstva Mirela Malinovec. FLS se u KBC-u Sestre milosrdnice u suradnji Klinike za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinike za traumatologiju i Odjela za traumatologiju Klinike za kirurgiju započeo primjenjivati 2022. godine. Na traumatološkim odjelima identificiraju se bolesnici s niskoenergetskim prijelomom u području kuka (vrat femura, peritrohanterička regija). Inače, kod tih se bolesnika primjenjuje laboratorijska i radiografska obrada prema rutinskom protokolu (eventualno dodatno radiografija torakalne i lumbalne kralježnice za neprepoznate prijelome kralježaka), dok se liječenje prijeloma provodi prema indikaciji od strane kirurga-traumatologa. Nakon 4 – 5 dana medicinska sestra (koordinatorica) poziva specijalista fizikalne medicine i rehabilitacije na konzilijarni pregled. On posebnu pažnju treba obratiti na čimbenike rizika za osteoporozu i osteoporotske prijelome, prethodne prijelome (niskoenergetski – broj i lokalizacija), obiteljsku anamnezu osteoporoze i osteoporotskih prijeloma, ostale čimbenike rizika, dosadašnje liječenje osteoporoze te komorbiditete. Uz klinički pregled bolesnika (s naglaskom na funkcionalni status), ordinira pretrage važne za procjenu stanja bolesnika vezano uz osteoporozu i sekundarnu prevenciju prijeloma, kao što su: dodatne laboratorijske pretrage, denzitometrija skeleta i radiografija kralježnice (ili kasnije – ambulantno, a ovisno o stanju bolesnika). Terapijske preporuke uključuju: a) primjereni unos Ca i D vitamina – p.p. suplementaciju; b) specifičnu terapiju osteoporoze; c) potrebu za daljnjom rehabilitacijom (najčešće fizikalna terapija u kući, uz plan i cilj rehabilitacije); d) potrebu za nutritivnom potporom (odgovarajuća enteralna prehrana). Nalaz specijalista fizikalne medicine i rehabilitacije sa svim farmakološkim i nefarmakološkim preporukama te eventualnim dodatnim dijagnostičkim preporukama uklopljen je u otpusno pismo. Koordinator aktivnosti je glavna medicinska sestra odjela, a važnu ulogu imaju ostali zdravstveni djelatnici, uključujući specijaliste radiologije kao i fizioterapeute te eventualno nutricioniste. Planirano je ustrojiti elektronički sustav s odgovarajućim prikupljanjem i razmjenom podataka koji su aktualno na razini lokalnog prikupljanja, a koji su relevantni za učinkovitost programa.[78]

Razvoj Servisa povezanog s prijelomom Hrvatskog društva za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu HLZ-a

Servis povezan s prijelomom (FLS) u KBC-u Sestre milosrdnice iniciran je s krajnjom idejom implementacije u više centara u Hrvatskoj. Stoga se nastojalo

uključiti i stručnjake iz drugih centara koji su pokazali poseban interes za njegov razvoj i implementaciju. Oformljena je ekspertna skupina u kojoj su osim dijela stručnjaka iz KBC-a Sestre milosrdnice (prof. dr. sc. Simeon Grazio, prim. dr. Tatjana Nikolić i doc. dr. sc. Frane Grubišić) uključene i prof. dr. sc. Tea Schnurrer Luke Vrbanić iz KBC-a Rijeka i doc. dr. sc. Ana Poljičanin iz KBC-a Split. Kako smatramo da specijalisti fizikalne medicine i rehabilitacije imaju ključnu ulogu i najsveobuhvatniji pristup bolesniku nakon niskoenergetskog/osteoporotskog prijeloma, odlučeno je da inicijativa radi u sklopu HDFRM-a, ne priječeći mogućnost kasnijega formalnog uključivanja i drugih stručnih društava i organizacija s interesom za ovu problematiku. Ekspertna skupina održala je jedan sastanak putem internetske platforme *Zoom* i tri ciklusa usuglašavanja putem e-pošte u kojima se iscrpno raspravljalo o indikacijama, sadržaju FLS-a i ciljevima, a kao polazišna točka bio je FLS program iz KBC-a Sestre milosrdnice. Raspravi je prethodio pregled relevantne literature, s posebnim naglaskom na sekundarne i tercijarne publikacije (sistematske preglede, meta-analize, preporuke/smjernice), a uključivala je i iskustvo u dosadašnjem radu te poznavanje aktualne situacije u vlastitim sredinama. Zaključci i odluke su donošeni konsenzusom, bez formalnog glasanja. Naš model FLS-a jednoglasno je podržan na stručnom sastanku HDFRM-a održanom 22. svibnja 2023.

Ukratko ćemo izložiti glavne teme o kojima se raspravljalo s obrazloženjima odluka te na kraju i finalnu inačicu postupnika FLS-a.

Kada govorimo o indikaciji za pokretanje FLS-a postavilo se pitanje trebamo li obuhvatiti sve niskoenergetske/osteoporotske prijelome ili samo one nekih lokalizacija, te je odlučeno da to budu samo prijelomi u području kuka. Naime, bolesnici s prijelomom u području kuka sigurno će biti hospitalizirani, što olakšava identificiranje tih bolesnika, dok je sam naš model predviđen za provođenje u sklopu bolničke zdravstvene zaštite. Također, poznato je da su prijelomi u području kuka najteži i posljedično su povezani s najvišim troškovima (direktnim i indirektnim).

Iako se u načelima FLS-a navodi da je on indiciran kod osoba u dobi od 50 i više godina, u ranijem postmenopauzalnom razdoblju prijelomi kuka su vrlo rijetki, pa je zbog toga kao i zbog olakšanog probira prema dobi granica za primjenu FLS-a u našim uvjetima stavljena na 65 godina i više, što je preporuka i nekih drugih stručnjaka iz tog područja.[86]

Kod prijma u bolnicu bolesnicima se učini panel rutinskih laboratorijskih pretraga, kao i radiografska obrada ozlijeđenog dijela (u ovom slučaju to je zdjelica/kuk). Članovi ekspertne skupine raspravljali su treba li u okviru primarne obrade kod hitnog prijma u postupnik uvrstiti i radiografsko snimanje torakalne i lumbosakralne kralježnice s ciljem detekcije prevalentnih prijeloma. Incidencija vertebralnih prijeloma raste s dobi, u kliničkim studijama nađeno je da je prevalencija podjednaka u oba spola, a u nekima je čak nađena i viša prevalencija u muškaraca u odnosu na žene, npr. u ranijoj dobi između 50. i 60. godine života.[87] Na uzorku od 425 ispitanika iz Hrvatske u dobi od 50 i više godina nađena je prevalencija morfometrijski utvrđenih vertebralnih deformacija od 11,8%, a prevalencija među svim analiziranim kralješcima bila je 1,24% (69/5525). Najčešći prijelomi su bili u području donjih torakalnih i gornjih slabinskih kralježaka, a tim da su starije osobe imale tendenciju da imaju višestruke prijelome. Ovi podatci nas stavljaju na sredinu ljestvice između ostalih gradova i zemalja Europe.[88] Prisutnost, broj i težina vertebralnih prijeloma povezani su sa stupnjem rizika za sljedeći prijelom, odnosno utječu i na odabir terapije, a neovisno o vrijednosti BMD-a ili ostalim rizicima.[77,89] Svjesni da su praktične mogućnosti dogovora i provođenje takve dodatne radiografske obrade snimanja kralježnice kod prijma bolesnika različite u različitim centrima, te su povezane s organizacijskim i logističkim izazovima, radna skupina je zaključila da se ta mogućnost navede kao opcionalna te ju je poželjno provoditi ako ju je moguće organizirati u sklopu rada OHBP-a. U protivnom to treba ordinirati tijekom boravka na traumatološkom odjelu.

Identifikaciju bolesnika pogodnih za provedbu FLS-a poželjno je provoditi automatskim informatičkim sustavom. Ipak, s obzirom na potencijalne logističke prepreke, koje uključuju i angažiranje stručnjaka informatičara, što je povezano i s određenim troškovima, zaključak je ekspertne skupine da se zasad ne odlučuje o načinu uključivanja tih bolesnika u FLS, jer će najvjerojatnije barem u početku u svakodnevnoj praksi koordinator biti taj koji će pokrenuti protokol FLS-a za svakog pojedinog bolesnika. Naravno, poželjno je da u se budućnosti u sklopu Bolničkoga informatičkog sustava (BIS-a) osmisli program u koji bi bilo uključeno i uzbunjivanje koordinatora kao i ostalih članova tima da je bolesnik pogodan za uključivanje u FLS.

Pozivanje specijalista fizikalne medicine i rehabilitacije na traumatološki odjel u prvotnoj je inačici bilo predviđeno za 4 – 5 dana nakon prijma, a uzevši u obzir činjenicu da se u slučaju odluke o kirurškom liječenju prijelom kuka riješava najčešće u roku od 48 – 72 sata. Međutim, kako ima pacijenata koji su operirani na dan prijma i dobrog su općeg stanja, tako da se čak i brže može započeti s evaluacijom i dodatnim dijagnostičkim postupcima za procjenu rizika za sljedeći prijelom, to je razdoblje prošireno na dva do pet dana, uz napomenu da će zbog općeg lošijeg stanja kod nekih bolesnika to razdoblje možda biti i kasnije, ali smo se odlučili na gornju granicu od pet dana da bu-

demo sukladni ciljevima što ranije obrade i započinjanja liječenja.

Evaluacija bolesnika provodi se na temelju anamneze, statusa i dosadašnjih nalaza te ordiniranja dodatnih pretraga, a potonje je pobudilo najviše rasprave među članovima ekspertne skupine.

Demografski i anamnestički podatci koji su važni za evaluaciju stanja bolesnika i za procjenu njegovog rizika, odnosno preporuke za specifičnu antiosteoporotsku terapiju i ostale mjere za sekundarnu prevenciju niskoenergetskih/osteoporotskih prijeloma uključuju, iako nisu ograničeni na: dob, spol, dijagnozu osteoporoze, prethodne prijelome, obiteljsku anamnezu prijeloma kuka, pušenje, konzumaciju alkohola, prethodno liječenje osteoporoze (uključujući adherenciju na liječenje i nuspojave), prethodne padove (okolnosti, mehanizam), sekundardne uzroke osteoporoze ili čimbenike rizika za razvoj osteoporoze ili koji mogu povisiti rizik za pad (npr. reumatoidni artritis, Parkinsonova bolest, primjena glukokortikoida ili drugih lijekova koji mogu uzrokovati osteoporozu, sedativi, antihipertenzivi) kao i anamnestičke podatke koji uključuju povećanu krhkost (npr. smanjena fizička aktivnost, gubitak na tjelesnoj težini, osjećaj iscrpljenosti ili gubitak fizičke snage).[90]

Klinički pregled mora uključiti tjelesnu visinu i težinu (BMI), držanje, opservaciju balansa, opservaciju hoda, identifikaciju promjena fizioloških krivina kralježnice, palpatornu i perkutornu bolnost, tonus paravertebralne muskulature i opseg i kvalitetu kretnji. Također, treba tragati i za drugim znakovima i simptomima koji mogu utjecati na povišeni rizik za padove, kao što su npr. nestabilnost zglobova nogu, neurološki simptomi ili poremećaji vida.

Laboratorijski nalazi imaju važnost u smislu ocjene stanja i pomoći u dijagnozi osteoporoze, dijagnoze eventualne sekundarne osteoporoze, a mogu pomoći i u odabiru terapijskih opcija.[91] U odluci o ordiniranju laboratorijskih pretraga konzultirane su različite smjernice s naglaskom na one Američkog društva kliničkih endokrinologa i Američkoga endokrinološkog društva, koje su članovi ekspertne grupe smatrali primjerenima.[92] Glede ordiniranja laboratorijskih pretraga u sklopu FLS-a, one ovise o podatcima iz anamneze te nalazima do tada učinjenih pretraga. Uz navedeno te uzimajući u obzir naše aktualne uvjete ekspertna skupina se dogovorila oko esencijalnog seta laboratorijskih pretraga: SE/CRP, KKS, AP, AST, ALT, GGT, Ca, P, ukupni proteini, elektroforeza proteina, elektroliti (K, Na), kreatinin, 25(OH)D. Eventualne dodatne specifične pretrage uključuju npr. Ca u 24-satnom urinu, PTH, TSH, ionizirani Ca, serumski Ca korigiran za albumine, biljege koštane pregradnje, a u obzir dolaze i drugi specifični testovi kod sumnje na pridružene bolesti (npr. kapa i lambda slobodni lanci, slobodni kortizol u urinu, protutijela na transglutaminazu ili dr.). Važno je naglasiti da članovi eskpertne skupine smatraju da specifični biljezi koštane pregradnje ne predstavljaju značajan alat u dijagnozi ili praćenju u kliničkoj praksi, ali se mogu primijeniti u slučaju želje za provjerom suradljivosti na terapiju.

Radiografske pretrage uključuju tipičnu obradu kod sumnje na prijelom kuka, ali bilo bi korisno učiniti i RTG torakalne i slabinske kralježnice s ciljem identificiranja prevalentnih vertebralnih prijeloma. Isto se može napraviti prilikom prijma, a ako to nije moguće (ovisno o organizacijskim čimbenicima te o stanju bolesnika) preporučuje se učiniti tijekom hospitalizacije. Naime, taj nalaz može utjecati na odabir specifične antiosteoporotske terapije. Ako RTG nije moguće učiniti ni tijekom hospitalizacije treba ga planirati u kasnijem praćenju.

Denzitometrija skeleta (engl. skr. DXA) etablirana je dijagnostička metoda na kojoj se temelji kvantitativna definicija osteoporoze. DXA neovisno doprinosi ocjeni rizika za prijelom. DXA se obično radi u intervalima ne kraćim od dvije godine, preferabilno na istom aparatu, te ju je poželjno napraviti kod prve evaluacije bolesnika s ciljem dobivanja bazičnih vrijednosti za usporedbu u praćenju promjena.[77] Stoga, u sklopu obrade kod sekundarne prevencije radna skupina je zaključila da se, ako stanje bolesnika dopušta, DXA učini tijekom hospitalizacije, a ako ne, onda kasnije ambulantno. Međutim, nemogućnost da se učini DXA nikako ne smije priječiti stratifikaciju bolesnika prema riziku, već ovisno o uvjetima to može biti i standard kliničke prakse u sklopu FLS-a.[79,92]

Kada govorimo o procjeni rizika, radna skupina je zaključila da korištenje FRAX-a (engl. *Fracture risk assessment tool*) ne predstavlja prednost u bolesnika s već prisutnim niskoenergetskim/osteoporotskim prijelomom. FRAX ima svoja inherentna ograničenja, a s obzirom na to da su neki njegovi parametri binarni, a ne uključuje recentnost ili lokalizaciju prethodnog prijeloma, postavlja se pitanje koliko je koristan u sklopu FLS-a.[79] Osim toga, njegov rezultat pokazuje desetogodišnji rizik za prijelome kuka i velike prijelome, što je oko polovica svih niskoenergetskih/osteoporotskih prijeloma. Vrijednost apsolutne vjerojatnosti prijeloma uvijek je viša ako se promatra kroz razdoblje od deset godina nego kroz dvije godine.[93] Nova inačica FRAX-a (FRAXPLUS) uključuje vrijeme od prethodnog prijeloma, lokalizaciju prijeloma te modifikaciju ostalih čimbenika rizika (npr. doza glukokortikoida), anamnezu šećerne bolesti, TBS (engl. *trabecular bone score*) i disparitet između vrijednosti BMD-a u području slabinske kralješnice i vrata femura.[94] Ipak, potrebno je evaluirati njegovu korisnost na realnim kohortama. Općenito se može reći da FRAX gubi svoju korisnost kod recentnog prijeloma, s obzirom na či-

njenicu da su ti bolesnici već u skupini visokog, ako ne i vrlo visokog rizika za sljedeći prijelom.[95] Oni s vrlo visokim rizikom aposlutno su kandidati za sekundarnu prevenciju, prvenstveno primjenom parenteralne terapije.[96] Stoga, ekspertna skupina je zauzela stav da se FRAX ne uvrsti u algoritam FLS-a.

Savjetovanja bolesnika i članova njihovih obitelji ili skrbnika/njegovatelja u smislu stila života, prehrane, fizičke aktivnosti, vježbanja, liječenja osteoporoze, rehabilitacije i drugog ključno je u postizanju uspjeha sekundarne prevencije prijeloma. Ovo uključuje i edukacijske materijale (npr. tiskane brošure/priručnike, informacije putem elektroničkih medija i dr.), a o edukaciji i savjetovanjima treba voditi evidenciju. Edukaciju i savjetovanje mogu provditi svi članovi tima FLS-a, a napose je važna uloga koordinatora (medicinske sestre).

Glede specifičnih farmakoloških intervencija ekspertna skupina nije se izjasnila za određene lijekove, iako se usuglasila oko nekih načela. Idealni lijek je onaj koji dovoljno snizuje rizik za sljedeći prijelom, a sukladno visini rizika, usuglašeno s bolesnikovim preferencijama. Ono što je važno jest brzina nastupa antifrakturnog učinka, uzevši u obzir visoki neposredni rizik za sljedeći prijelom.[75] S druge strane, prilikom odabira antiosteoporotskog lijeka treba se voditi računa o potrebi dugotrajne terapije, odnosno o adherenciji i perzistenciji na terapiju, koja je bolja kod parenteralne terapije (npr. svakih šest mjeseci ili jednom godišnje), kao i o sekvencijskom modelu liječenja koji je danas predominantan.[92,94,97] Prije odluke o terapiji potrebno je razmotriti kontraindikacije i mjere opreza, kao što je npr. evaluacija oralnog zdravlja prije primjene bisfosfonata ili denosumaba. Za bolesnike koji su operirani/hospitalizirani zbog prijeloma kuka oralna farmakološka terapija može započeti u bolnici, dok intravenski i supkutani lijekovi mogu biti terapijske opcije nakon prva dva tjedna postoperativnog razdoblja. Oprez tijekom ranog razdoblja oporavka uključuje: hipokalcemijuzbog npr. nedostatka vitamina D ili perioperacijske prekomjerne hidratacije, akutne reakcije simptoma sličnih gripi nakon infuzije zoledronatne kiseline, osobito u bolesnika koji prethodno nisu primali zoledronat ili druge bisfosfonate. Ako farmakološka terapija nije osigurana tijekom hospitalizacije, tada bi trebali postojati mehanizmi koji osiguravaju pravovremeno praćenje bolesnika i što ranije uvođenje terapije.[86] Osim specifične antiosteoporotske terapije, ključno je preporučiti odgovarajuće suplemente vitamina D, kao i kalcija za one koji ne mogu postići unos od 1200 mg/dan kalcija iz hrane. Uzimanje vitamina D i kalcija u usporedbi sa samim kalcijem ili placebom može sniziti rizik od padova, kod institucionaliziranih pojedinaca i/ili onih iz zajednice, ali podatci su nekonzistentni. Kombinacija kalcija i vitamina D snizuje rizik od prijeloma kuka za 16 – 33% iz kombiniranih podataka osoba iz institucija i iz zajednice.[98] Dokazi o učincima vitamina D na skeletne ishode su izazovni. Neke opservacijske studije pokazale su da su niske vrijednosti vitamina D povezane s povišenim rizikom za padove[99], a intervencijska istraživanja su pokazala da suplementi vitamina D mogu smanjiti rizik za padove, ali samo u kombinaciji s kalcijem pokazali su i sniženje rizika za prijelome u starijih institucionaliziranih osoba.[100] Neke intervencijske studije nisu pokazale jasan pozitivan učinak kombinacije suplemenata vitamina D, omega-3 masnih kiselina ili vježbi snaženja na funkcionalnu sposobnost u starijih osoba.[101] Stoga, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdio stvarni učinak suplemenata vitamina D u tom području.

Za sekundarnu prevenciju niskoenergetskih/osteoporotskih prijeloma izuzetno su važne i nefarmakološke mjere, koje uglavnom spadaju u područje fizikalne medicine i rehabilitacije, gdje ključno mjesto imaju vježbe.[102] Naime, vježbe mogu značajno poboljšati snagu, izdržljivost, balans i ravnotežu, što prvenstveno snizuje rizik za padove, iako neke vježbe, prvenstveno one protiv otpora imaju učinak i u smislu povećanja mineralne gustoće kostiju, što je za postmenopauzalne žene potvrđeno i u recentnom sistematskom pregledu i metaanalizi Mohebbi i suradnika.[103] Načelno, za prevenciju i liječenje osteoporoze mogu se preporučiti dvije vrste vježbi: (1) aerobne vježbe kao što su hodanje, penjanje uz stepenice, trčanje i Tai Chi i (2) vježbe snage i otpora, koje se načelno provode s opterećenjima, a čini se da vježbe izrazito specifične za pojedino mjesto mogu povećati mišićnu masu i BMD samo u stimuliranim dijelovima tijela. U praksi se primjenjuju i višekomponentne fizičke aktivnosti koje se sastoje od kombinacije različitih metoda (aerobik, snaženje, progresivni otpor, ravnoteža i ples). Čini se da su ove vježbe osobito korisne kod starijih pacijenata koji često nisu u stanju izolirano izvoditi vježbe snaženja, iako ovi protokoli moraju sadržavati udio snaženja i otpora da bi bili učinkoviti.[104,105]

Jedan od važnih problema u starijih osoba jest sarkopenija, koja uključuje gubitak mišićne mase i smanjenje mišićne funkcije. To doprinosi povišenju rizika za padove, smanjenju brzine hoda i fizičkoj neaktivnosti. Tjelesna aktivnost ima najveći pozitivni učinak na fizičke performanse (npr. brzinu hoda, test ustajanja sa stolice, testove ravnoteže).[106] Zbog jednostavnosti ekspertna skupina smatra da u kliničkoj praksi nije nužno koristiti kvantitativne parametre, tj. upitnike za probir sarkopenije kojih je inače razvijeno više, ali ne postoji konsenzus o najpogodnijem.[107,108,109] Izuzetak je razmatranje potrebe za enteralnom prehranom, u kojem slučaju je, sukladno smjernici HZZO-a, njihovo propisivanje uvjetovano postojanjem nenamjernog gubitka tjelesne težine od najmanje 5% u roku od jednog mjeseca ili 10% u roku od tri mjeseca ili je za neke

pripravke potreban određeni rezultat validiranih testova, kao što su test brzine hoda, test ustajanja sa stolice ili upitnik SARC-F.[110]

U sklopu razmatranja FLS-a nismo formalno uzeli koncept krhkosti, koji se nastoji promovirati kao sveobuhvatni čimbenik rizika za prijelome.[111] Krhkost koja se manifestira kao problemi s hodom i slabost u starijih osoba doprinosi povišenom riziku za padove, a „začarani ciklus" funkcionalne deterioracije karakteriziran krhkošću i prijelomima kao njezinim posljedicama predstavlja značajan izazov u kliničkoj praksi.[112] Međutim, iako konceptualno jednostavan, nedostatak konsenzusa o tome kako operacionalizirati krhkost otežava donošenje konačnih zaključaka o čimbeniku rizika za prijelome, iako su neki od njegovih ključnih elemenata već uvršteni u naše preporuke u vezi anamneze, kliničkog pregleda i intervencija.

Budući da je osteoporoza cjeloživotno kronično stanje potrebno je rutinski pratiti te bolesnike i ponovno procijeniti njihovo stanje i nakon otpusta iz bolnice. Kod dogovaranja sljedećeg pregleda koji je obično 4 – 6 tjedana nakon otpusta potrebno je uskladiti termin s kontrolom kirurga-traumatologa da se bolesnik ne bi dodatno prevozio, dok istovremenom kontrolom kod obaju specijalista bolesnik dobiva dodatnu sigurnost u važnost i organiziranost skrbi za njega. Svrha daljnjih kontrola jest: pojačavanje ključnih poruka o osteoporozi i povezanim prijelomima, identificiranje prepreka za pridržavanje plana liječenja koje se eventualno pojave, opetovana procjena rizika od prijeloma i od pada, praćenje neželjenih učinaka liječenja, procjena učinkovitosti plana liječenja i utvrđivanje treba li napraviti bilo kakve promjene u liječenju, uključujući treba li promijeniti ili prekinuti i antiosteoporotsku farmakoterapiju.[86]

Sve preporuke se moraju uklopiti u otpusno pismo koje dobiva liječnik obiteljske medicine koji je važan za nadzor provođenja svih oblika liječenja (farmakološkog i nefarmakološkog), iako za podsjećanje o kontrolnim pregledima kao i za redovito uzimanje lijekova mogu postojati posebni sustavi podrške pacijentima, što ovisi o lokalnoj organizaciji.

Uloga pojedinih članova tima u sklopu FLS-a

Pojedini članovi tima u sklopu FLS-a imaju određene uloge koje je eskpertna skupina definirala, a uzimajući u obzir naše uvjete, uključujući potrebu za praktičnošću i ostvarljivošću. Dakle, uloga članova tima uključuje, iako ne mora biti ograničena na sljedeće:

Glavni voditelj FLS-a – stručnjak iz područja osteoporoze:

- nositelj vodstva i organizacije programa,
- zbog svog znanja i pozicije planira i definira planove i protokole te puteve skrbi kao i utvrđivanje rutine tretmana i praćenje bolesnika.

Kirurg-traumatolog:

- upoznaje bolesnika s uključivanjem u program FLS-a, o važnosti i posljedicama osteoporoze i sekundarne prevencije prijeloma te vodi računa da liječenje iz njegovog kruga djelovanja bude usklađeno s aktivnostima ostalim u sklopu FLS-a.

Specijalist fizikalne medicine i rehabilitacije:

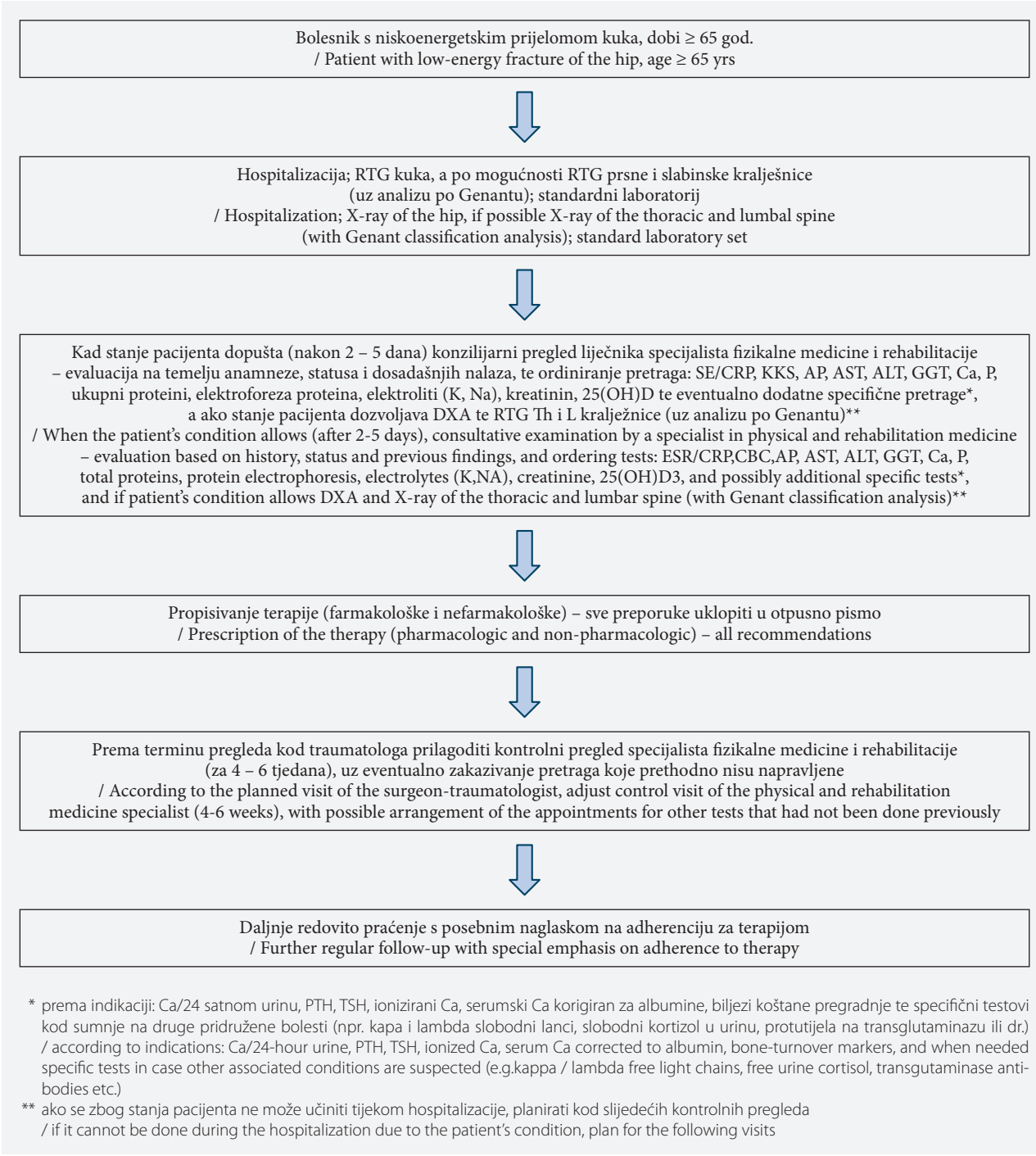
- dolazi na traumatološki odjel na poziv koordinatora (najčešće medicinske sestre), a nakon 2 – 5 dana od prijma,
- educira bolesnika i članove njegove obitelji/skrbnika o važnosti i posljedicama osteoporoze i sekundarne prevencije prijeloma (uključivo i uz pomoć edukacijskih materijala),
- uzima detaljnu anamnezu i klinički status (s naglaskom na funkcionalni status), s posebnom pozornošću na elemente važne za osteoporozu i prijelome,
- ordinira dodatne laboratorijske i slikovne pretrage kao i DXA (ovisno o statusu bolesnika),
- ocjenjuje rizik za sljedeće prijelome,
- daje preporuke za farmakološku terapiju (temeljni i specifični antiosteoporotski lijekovi) i za nefarmakološke mjere, kako tijekom boravka na odjelu tako i nakon otpusta.

Koordinator FLS-a (najčešće medicinska sestra – glavna sestra traumatološkog odjela):

- praktički koordinira sve aktivnosti vezane za FLS,
- identificira bolesnike koji zadovoljavaju kriterije za uključivanje u FLS: niskoenergetski prijelom u području kuka (MKB šifra: S72), dob od 65 i više godina,
- poziva i kordinira sve liječnike specijaliste i ostale zdravstvene radnike ili suradnike u zdravstvu koji sudjeluju u FLS-u,
- upoznaje bolesnika i članove njegove obitelji/skrbnike s FLS-om,
- savjetuje i educira bolesnike i članove njihovih obitelji/skrbnike o osteoporozi, njezinim posljedicama i o važnosti sekundarne prevencije,
- educira bolesnika i članove njihovih obitelji/skrbnike o mjerama koje će se poduzimati u sklopu FLS-a s ciljem ocjene stanja i intervencija (farmakoloških i nefarmakoloških),
- prema datumu kontrolnog pregleda kod traumatologa prilagođava kontrolni pregled u ambulanti specijalista fizikalne medicine i rehabilitacije – otprilike 4 – 6 tjedana nakon otpusta iz bolnice,
- pomaže i u koordiniranju postotpusne skrbi, uključujući praćenje bolesnika i poboljšanje adherencije za liječenje,
- evidentira sve aktivnosti, a napose one o edukaciji i savjetovanju koje radi u sklopu FLS-a.

Radiolog:

- upoznat je s programom FLS-a i aktivno je uključen,



* prema indikaciji: Ca/24 satnom urinu, PTH, TSH, ionizirani Ca, serumski Ca korigiran za albumine, biljezi koštane pregradnje te specifični testovi kod sumnje na druge pridružene bolesti (npr. kapa i lambda slobodni lanci, slobodni kortizol u urinu, protutijela na transglutaminazu ili dr.) / according to indications: Ca/24-hour urine, PTH, TSH, ionized Ca, serum Ca corrected to albumin, bone-turnover markers, and when needed specific tests in case other associated conditions are suspected (e.g.kappa / lambda free light chains, free urine cortisol, transgutaminase antibodies etc.)

** ako se zbog stanja pacijenta ne može učiniti tijekom hospitalizacije, planirati kod slijedećih kontrolnih pregleda / if it cannot be done during the hospitalization due to the patient's condition, plan for the following visits

Slika 1. Postupnik servisa povezanog s prijelomima Hrvatskog društva za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu HLZ-a
Figure 1 Fracture Liaison Servis (FLS) of the Croatian Society for Physical and Rehabilitation Medicine of the Croatian Medical Association

- pri interpretaciji nalaza iz svog područja djelovanja vodi računa da oni predstavljaju temelj za ocjenu rizika posljedica prijeloma, uključujući aktivno traženje prevalentnih prijeloma kralježaka.

Specijalist koji interpretira nalaz DXA (specijalist nuklearne medicine, specijalist radiolog, specijalist fizikalne medicine i rehabilitacije ili endokrinolog):

- upoznat je s programom FLS-a i aktivno je uključen,
- pri interpretaciji nalaza iz svog područja djelovanja vodi računa da oni predstavljaju temelj za ocjenu rizika posljedica prijeloma, pri čemu u slučaju da postoje mogućnosti može koristiti neki napredniji alat koji DXA omogućava (npr. engl.

instant vertebal assessment – IVA ili *trabecuular bone score* – TBS).

Fizioterapeut:

- provodi fizioterapijsku procjenu u sklopu incijalne procjene bolesnika koji se uključuje u FLS,
- provodi aktivnosti iz svog područja u sklopu FLS-a, nakon prijeloma/kirurškog zahvata kako u bolnici tako i nakon otpusta (npr. fizikalna terapija u kući), što se prvenstveno odnosi na vježbe snaženja, balansa i ravnoteže, propriocepcije, vježbe disanja, učenje transfera, vertikalizaciju, školu hoda itd.

Nutricionist:

- savjetuje u vezi s prehranom, odnosno odgovarajućim unosom nutrijenata (proteina, vitamina, minerala), ako je to potrebno.

Liječnik obiteljske medicine:

- upoznat je s programom FLS-a u koji je aktivno uključen kao stručnjak koji je kontinuirano u kontaktu s bolesnikom ili članovima njegove obitelji/skrbnikom,
- organizira, provodi ili nadzire provođenje svih intervencija (farmakoloških i nefarmakoloških) nakon otpusta bolesnika iz bolnice,
- komunicira s ostalim sudionicima uključenima u FLS, prvenstveno s koordinatorom (medicinskom sestrom) i specijalistom fizikalne medicine i rehabilitacije.

Informatičar:

- djelatnici informatičkog sektora osmišljavaju informatičku podršku odnosno komunikacijsku mrežu i dokumentiranje aktivnosti FLS-a.

Ostali djelatnici:

- administrativno osoblje, djelatnici na prijamnom šalteru, djelatnici komercijale i marketinga i ostali mogu u okviru svojih nadležnosti dati doprinos u provođenju FLS-a i podizanju njegove kvalitete.

Postupnik FLS-a Hrvatskog društva za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu HLZ-a

Ekspertna skupina je na temelju svega ranije navedenog postavila opći postupnik FLS-a (slika 1). On predstavlja dogovoreni okvir za praktični klinički rad.

Zaključak

Bolesnici s niskoenergetskim/osteoporotskim prijelomom velik su teret kako na individualnoj tako i široj društvenoj razini. Prethodni prijelom jedan je od najvažnijih čimbenika rizika za sljedeći prijelom. Većina bolesnika s niskoenergetskim prijelomom ne dobiva odgovarajuću terapiju, čime se aktivno ne provodi sekundarna prevencija prijeloma. Kao dio napora za smanjenje toga jaza osmišljeni su i uspješno se provode mulidisciplinarni programi sekundarne prevencije s koordinatorom – „Servisi povezani s prijelomom" (FLS). Dugoročni cilj programa FLS jest smanjiti morbiditet, mortalitet i sveukupne zdravstvene izdatke povezane s osteoporotskim prijelomima.

Stoga, danas postaje imperativ da se pružanje sekundarne preventivne zaštite u ustanovama koje liječe bolesnike s niskoenergetskim/osteoporotskim prijelomima provodi strukturirano kroz FLS te da to u konačnici postane standardni dio infrastrukture pružanja zdravstvene zaštite u cijelom svijetu. U skladu s tim, u KBC-u Sestre milosrdnice ustanovljen je program FLS, a isti je poslužio kao temelj za definiranje FLS-a HDFRM-a. Postupnik servisa povezanoga s prijelomom (FLS) HDFRM-a predložio je konsenzus eksperata i dobio je suglasnost na stručnom sastanku istog Društva. Iako je ekspertna skupina dobro definirala sve ključne elemente, uključujući i postupnik FLS-a u ovom dokumentu o stajalištu (engl. *position paper*), on može biti prilagođen lokalnim uvjetima, odnosno podložan je promjenama. Ključnu ulogu u njegovoj široj implementaciji imat će i kreatori zdravstvene politike, specifičnije: volja osiguravatelja koji će prepoznati ulogu i važnost ovakvog pristupa za boljitak bolesnika s osteoporotskim prijelomima i u konačnici cijeloga društva.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: SG, TN

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: SG, TN, TSLV, AP, FG

Pisanje prve verzije rada: SG, TN

Kritička revizija: SG, TN, TSLV, AP, FG

LITERATURA

1. *Kanis JA, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M i sur.* SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. Arch Osteoporos. 2021;16(1):82.
2. *Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J i sur.* Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Arch Osteoporos. 2013;8(1):136.
3. *GBD 2019 Fracture Collaborators.* Global, regional, and national burden of bone fractures in 204 countries and territo-

ries, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Healthy Longev. 2021; 2(9):e580–e592.

4. *Johnell O, Kanis JA*. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteopor Int. 2006;17(12):1726–33.
5. *Åkesson KE, McGuigan FEA*. Closing the osteoporosis care gap. Curr Osteoporos Rep. 2021;19(1):58–65.
6. *Osnes EK, Lofthus CM, Meyer HE, Falch JA, Nordsletten L, Cappelen I i sur.* Consequences of hip fracture on activities of daily life and residential needs. Osteopor Int. 2004;15(7):567–74.
7. *Magaziner J, Simonsick EM, Kashner TM, Hebel JR, Kenzora JE.* Predictors of functional recovery one year following hospital discharge for hip fracture: a prospective study. J Gerontol. 1990;45(3):M101–7.
8. *Cooper C.* The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. Am J Med. 1997;103(2A):12S–17S; discussion 17S–19S.
9. *Autier P, Haentjens P, Bentin J, Baillon JM, Grivegnée AR, Closon MC i sur.* Costs induced by hip fractures: a prospective controlled study in Belgium. Belgian Hip Fracture Study Group. Osteopor Int. 2000;11(5):373–80.
10. *Cree M, Soskolne CL, Belseck E, Hornig J, McElhaney JE, Brant R i sur.* Mortality and institutionalization following hip fracture. J Am Geriatr Soc. 2000;48(3):283–8.
11. *Kiebzak GM, Beinart GA, Perser K, Ambrose CG, Siff SJ, Heggeness MH*. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. Arch Intern Med. 2002;162(19):2217–22.
12. *Borgström F, Karlsson L, Ortsäter G, Norton N, Halbout P, Cooper C i sur.*; International Osteoporosis Foundation. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. Arch Osteopor. 2020;15(1):59.
13. *Kanis JA, Borgström F, Compston J, Dreinhöfer K, Nolte E, Jonsson L i sur.* SCOPE: a scorecard for osteoporosis in Europe. Arch Osteopor. 2013;8(1):144.
14. *Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby AK.* The components of excess mortality after hip fracture. Bone. 2003;32(5):468–73.
15. *Johnell O, Kanis JA, Odén A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C i sur.* Mortality after osteoporotic fractures. Osteopor Int. 2004;15(1):38–42.
16. *Frost SA, Nguyen ND, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV.* Excess mortality attributable to hip-fracture: a relative survival analysis. Bone. 2013;56(1):23–9.
17. *Kannegaard PN, van der Mark S, Eiken P, Abrahamsen B.* Excess mortality in men compared with women following a hip fracture. National analysis of comedications, comorbidity and survival. Age Ageing. 2010;39(2):203–9.
18. *Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M.* Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. J Bone Miner Res. 2000;15(4):721–39.
19. *Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P i sur.* A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. Bone. 2004;35(2):375–82.
20. *Lyles KW, Colon-Emeric CS, Pieper C, Caminis J, Hartl F, Mesenbrink P i sur.* The horizon recurrent clinical fracture after recent hip fracture trial (RFT) study cohort description. J Bone Miner Res. 2006:21;S190–S191.
21. *Edwards BJ, Bunta AD, Simonelli C, Bolander M, Fitzpatrick LA*. Prior fractures are common in patients with subsequent hip fractures. Clin Orthop Relat Res. 2007;461:226–30.
22. *Toth E, Akesson KE, Spångeous A, Ortsater G, Libanati C.* Multiple missed opportunities to reduce key fragility fractures: can we afford to continue to ignore the facts. J Bone Miner Res. 2018;32:(Suppl 1). Dostupno na: https://www.asbmr.org/meetings/2018-abstracts [Pristupljeno 25. travnja 2023.].
23. *Toth E, Banefelt J, Åkesson K, Spångeus A, Ortsäter G, Libanati C.* History of previous fracture and imminent fracture risk in Swedish women aged 55 to 90 years presenting with a fragility fracture. J Bone Miner Res. 2020;35(5):861–8.
24. *Johansson H, Siggeirsdóttir K, Harvey NC, Odén A, Gudnason V, McCloskey E i sur.* Imminent risk of fracture after fracture. Osteoporos Int. 2017;28(3):775–80.
25. *McCloskey EV, Borgstrom F, Cooper C, Harvey NC, Javaid MK, Lorentzon M i sur.* Short time horizons for fracture prediction tools: time for a rethink. Osteoporos Int. 2021;32(6):1019–25.
26. *Kanis JA, Johansson H, Odén A, Harvey NC, Gudnason V, Sanders KM i sur.* Characteristics of recurrent fractures. Osteopor Int. 2018;29(8):1747–57.
27. *Bartosch P, McGuigan FE, Akesson KE.* Progression of frailty and prevalence of osteoporosis in a community cohort of older womena 10-year longitudinal study. Osteopor Int. 2018; 29(10):2191–9.
28. *Nguyen ND, Pongchaiyakul C, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV.* Identification of high-risk individuals for hip fracture: a 14-year prospective study. J Bone Miner Res. 2005;20(11): 1921–8.
29. *Cummings SR, Cosman F, Lewiecki EM, Schousboe JT, Bauer DC, Black DM i sur.* Goal-directed treatment for osteoporosis: A progress report from the ASBMR-NOF working group on goal-directed treatment for osteoporosis. J Bone Miner Res. 2017;32(1):3–10.
30. *Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Abrahamsen B, Al-Daghri NM, Brandi ML i sur.*; European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Identification and management of patients at increased risk of osteoporotic fracture: outcomes of an ESCEO expert consensus meeting. Osteopor Int. 2017; 28(7):2023–34.
31. *Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Bruyère O, Veronese N, Lorentzon M i sur.* Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. Osteopor Int. 2020;31(1):1–12.
32. *Curtis EM, Reginster JY, Al-Daghri N, Biver E, Brandi ML, Cavalier E i sur.* Management of patients at very high risk of osteoporotic fractures through sequential treatments. Aging Clin Exp Res. 2022;34(4):695–714.
33. *Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, Lorentzon M, Liu E, Vandenput L i sur.* An assessment of intervention thresholds for very high fracture risk applied to the NOGG guidelines: a report for the National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). Osteopor Int. 2021;32(10):1951–60.
34. *Laura I, Felicia B, Alexia C, Aude M, Florence B, Murielle S i sur.* Which treatment to prevent an imminent fracture? Bone Rep. 2021;15:101105.
35. *Netelenbos JC, Geusens PP, Ypma G, Buijs SJ.* Adherence and profile of non-persistence in patients treated for osteoporosis; a large-scale, long-term retrospective study in The Netherlands. Osteopor Int. 2011;22(5):1537–46.
36. *Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, Miller RM, Halbert RJ.* Systematic review and meta-analysis of real-world adherence

to drug therapy for osteoporosis. Mayo Clin Proc. 2007;82 (12):1493–501.

37. *Grazio S, Babić-Naglić Đ, Kehler T, Ćurković B.* Persistence of weekly alendronate: a real-world study in Croatia. Clin Rheumatol. 2008;27:651–3.
38. *Morley J, Moayyeri A, Ali L, Taylor A, Feudjo-Tepie M, Hamilton L i sur.* Persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in the UK Clinical Practice Research Datalink. Osteoporos Int. 2020;31(3): 533–45.
39. *Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD i sur.* The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2004;350(5):459–68.
40. *Imaz I, Zegarra P, González-Enríquez J, Rubio B, Alcazar R, Amate JM.* Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2010;21(11):1943–51.
41. *Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JB, McClung M i sur.* Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. J Bone Miner Res. 2018;33:190–8.
42. *Popp AW, Varathan N, Buffat H, Senn C, Perrelet R, Lippuner K.* Bone mineral density changes after 1 year of denosumab discontinuation in postmenopausal women with long-term denosumab treatment for osteoporosis. Calcif Tissue Int. 2018;103:50–4.
43. *Lyu H, Yoshida K, Zhao SS, Wei J, Zeng C, Tedeschi SK i sur.* Delayed denosumab injections and fracture risk among patients with osteoporosis: a population-based cohort study. Ann Intern Med. 2020;173(7):516–26.
44. *Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF).* European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteopor Int. 2019;30(1):3–44. Erratum in: Osteopor Int. 2020;31(1):209. Erratum in: Osteopor Int. 2020;31(4):801.
45. *Klop C, Gibson-Smith D, Elders PJ, Welsing PM, Leufkens HG, Harvey NC i sur.* Anti-osteoporosis drug prescribing after hip fracture in the UK: 2000–2010. Osteopor Int. 2015;26(7): 1919–28.
46. *Skjødt MK, Khalid S, Ernst M, Rubin KH, Martinez-Laguna D, Delmestri A i sur.* Secular trends in the initiation of therapy in secondary fracture prevention in Europe: a multi-national cohort study including data from Denmark, Catalonia, and the United Kingdom. Osteopor Int. 2020;31(8):1535–44.
47. *Mackey DC, Lui LY, Cawthon PM, Bauer DC, Nevitt MC, Cauley JA i sur.*; Study of Osteoporotic Fractures (SOF) and Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS) research groups. High-trauma fractures and low bone mineral density in older women and men. JAMA. 2007;298(20):2381–8.
48. *Harvey NC, McCloskey EV, Mitchell PJ, Dawson-Hughes B, Pierroz DD, Reginster JY i sur.* Mind the (treatment) gap: a global perspective on current and future strategies for prevention of fragility fractures. Osteopor Int. 2017;28(5): 1507–29.
49. *Mitchel PJ.* Fracture liaison: A crucial tool in the fight against fragility fracture. Maturitas. 2022;165:26–32.
50. *Lih A, Nandapalan H, Kim M, Yap C, Lee P, Ganda K i sur.* Targeted intervention reduces refracture rates in patients with incident non-vertebral osteoporotic fractures: a 4-year prospective controlled study. Osteopor Int. 2011;22(3): 849–58.
51. *Bogoch ER, Elliot-Gibson V, Beaton DE, Jamal SA, Josse RG, Murray TM.* Effective initiation of osteoporosis diagnosis and treatment for patients with a fragility fracture in an orthopaedic environment. J Bone Joint Surg Am. 2006;88(1):25–34.
52. *Chevalley T, Hoffmeyer P, Bonjour JP, Rizzoli R.* An osteoporosis clinical pathway for the medical management of patients with low-trauma fracture. Osteopor Int. 2002;13(6):450–5.
53. *McLellan AR, Gallacher SJ, Fraser M, McQuillian C.* The fracture liaison service: success of a program for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture. Osteoporos Int. 2003;14(12):1028–34.
54. *Dell R, Greene D, Schelkun SR, Williams K.* Osteoporosis disease management: the role of the orthopaedic surgeon. J Bone Joint Surg Am. 2008;90 Suppl 4:188–94.
55. *Marsh D, Akesson K, Beaton DE, Bogoch ER, Boonen S, Brandi ML i sur.*; IOF CSA Fracture Working Group. Coordinator-based systems for secondary prevention in fragility fracture patients. Osteopor Int. 2011;22(7):2051–65.
56. *Eisman JA, Bogoch ER, Dell R, Harrington JT, McKinney RE Jr, McLellan A i sur.*; ASBMR Task Force on Secondary Fracture Prevention. Making the first fracture the last fracture: ASBMR task force report on secondary fracture prevention. J Bone Miner Res. 2012;27(10):2039–46.
57. *McCloskey E, Rathi J, Heijmans S, Blagden M, Cortet B, Czerwinski E i sur.* The osteoporosis treatment gap in patients at risk of fracture in European primary care: a multi-country cross-sectional observational study. Osteopor Int. 2021;32 (2):251–9.
58. *Walters S, Khan T, Ong T, Sahota O.* Fracture liaison services: Improving outcomes for patients with osteoporosis. Clin Interv Aging. 2017;12:117–27.
59. *Geusens P, Bours SPG, Wyers CE, van den Bergh JP.* Fracture liaison programs. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2019;33(2): 278–89.
60. *Inderjeeth CA, Glennon D, Petta A.* Study of osteoporosis awareness, investigation and treatment of patients discharged from a tertiary public teaching hospital. Intern Med J. 2006; 36(9):547–51.
61. *Inderjeeth CA, Raymond WD, Briggs AM, Geelhoed E, Oldham D, Mountain D.* Implementation of the Western Australian Osteoporosis Model of Care: a fracture liaison service utilising emergency department information systems to identify patients with fragility fracture to improve current practice and reduce re-fracture rates: a 12-month analysis. Osteopor Int. 2018;29(8):1759–70.
62. International Osteoporosis Foundation – Capture the fracture. Dostupno na: http//:www.capturethefracture.org [Pristupljeno 15. kolovoza 2023.].
63. *Noordin S, Allana S, Masri BA.* Establishing a hospital based fracture liaison service to prevent secondary insufficiency fractures. Int J Surg. 2018;54:328–32.
64. *Pinedo-Villanueva R, Charokopou M, Toth E, Donnelly K, Cooper C, Prieto-Alhambra D i sur.* Imminent fracture risk assessments in the UK FLS setting: implications and challenges. Arch Osteopor. 2019;14(1):12.
65. *Ganda K, Puech M, Chen JS, Speerin R, Bleasel J, Center JR i sur.* Models of care for the secondary prevention of osteopo-

rotic fractures: a systematic review and meta-analysis. Osteopor Int. 2013;24(2):393–406.
66. *National Bone Health Alliance.* The value for hospitals: Implementing a fracture liasion service program. Dostupno na: http://nbha.org/projects/secondary-fractureprevention-Initiative [Pristupljeno 15. kolovoza 2023.].
67. *Fergusson K, Gill C, Harris R, Kim D, Mackenzie D, Mitchell PJ i sur.* Clinical standards for fracture liaison services in New Zealand. 2. izd. Wellington: Osteoporosis New Zealand; 2021, str. 10-16.
68. *Javaid MK, Kyer C, Mitchell PJ, Chana J, Moss C, Edwards MH i sur.*; IOF Fracture Working Group; EXCO. Effective secondary fracture prevention: implementation of a global benchmarking of clinical quality using the IOF Capture the Fracture® Best Practice Framework tool. Osteopor Int. 2015;26 (11):2573–8.
69. *Wu CH, Tu ST, Chang YF, Chan DC, Chien JT, Lin CH i sur.* Fracture liaison services improve outcomes of patients with osteoporosis-related fractures: A systematic literature review and meta-analysis. Bone. 2018;111:92–100.
70. *Li N, Hiligsmann M, Boonen A, van Oostwaard MM, de Bot RTAL, Wyers CE i sur.* The impact of fracture liaison services on subsequent fractures and mortality: a systematic literature review and meta-analysis. Osteopor Int. 2021;32(8):1517–30.
71. *Axelsson KF, Johansson H, Lundh D, Möller M, Lorentzon M.* Association between recurrent fracture risk and implementation of fracture liaison services in four Swedish hospitals: a cohort study. J Bone Miner Res. 2020;35:1216–23.
72. *Vranken L, de Bruin IJA, Driessen AHM, Geusens PPM, Eisman JA, Center JR i sur.* Decreased mortality and subsequent fracture risk in patients with a major and hip fracture after the introduction of a Fracture Laison Service: A 3-year follow-up survey. J Bone Miner Res. 2022;37(10):2025–32.
73. *Gamboa A, Duaso E, Marimon P, Sandiumenge M, Escalante E, Lumbreras C i sur.* Oral bisphosphonate prescription and nonadherence at 12 months in patients with hip fractures treated in an acute geriatric unit. Osteoporos Int. 2018;29 (10):2309–14.
74. *Wu CH, Kao IJ, Hung WC, Lin SC, Liu HC, Hsieh MH i sur.* Economic impact and cost-effectiveness of fracture liaison services: a systematic review of the literature. Osteopor Int. 2018;29(6):1227–42.
75. *LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ i sur.* The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteopor Int. 2022;33(10):2049–102.
76. *Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, Cooper C, Edwards J, Gittoes NJL i sur.* UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Arch Osteopor. 2022;17(1): 1–46.
77. *Lems WF, Dreinhöfer KE, Bischoff-Ferrari H, Blauth M, Czerwinski E, da Silva J i sur.* EULAR/EFORT recommendations for management of patients older than 50 years with a fragility fracture and prevention of subsequent fractures. Ann Rheum Dis. 20171;76(5):802–10.
78. *Grazio S, Marunica Karšaj J.* Propuštene prilike liječenja osteoporoze: što možemo učiniti u sekundarnoj prevenciji osteoporotskih prijeloma? Medicus. 2022;32(2):277–84.
79. *Javaid MK, Harvey NC, McCloskey EV, Kanis JA, Cooper C.* Assessment and management of imminent fracture risk in the setting of the fracture liaison service. Osteopor Int. 2022; 33(6):1185–9.
80. International Osteoporosis Foundation – Capture the fracture. Dostupno na: https://www.osteoporosis.foundation/ [Pristupljeno 15. kolovoza 2023.].
81. *Wasfie T, Jackson A, Brock C, Galovska S, McCullough JR, Burgess JA.* Does a fracture liaison service program minimize recurrent fragility fractures in the elderly with osteoporotic vertebral compression fractures? Am J Surg. 2019;217(3): 557–60.
82. *Mitchell P, Åkesson K, Chandran M, Cooper C, Ganda K, Schneider M.* Implementation of models of care for secondary osteoporotic fracture prevention and orthogeriatric models of care for osteoporotic hip fracture. Best Pract Res Clin Rheumatol. 20161;30(3):536–58.
83. *Lems WF, Paccou J, Zhang J, Fuggle NR, Chandran M, Harvey NC i sur.*; International Osteoporosis Foundation Fracture Working Group. Vertebral fracture: epidemiology, impact and use of DXA vertebral fracture assessment in fracture liaison services. Osteopor Int. 2021;32(3):399–411.
84. *Curtis JR, Silverman SL.* Commentary: The five Ws of a Fracture Liaison Service: why, who, what, where, and how? In osteoporosis, we reap what we sow. Curr Osteopor Rep. 2013; 11(4):365–8.
85. *Grazio S, Matejčić A, Đurđević D, Nikolić T, Punda M, Balen D i sur.* Setting the secondary fracture liaison programme at the UHC as an example for the nationawide service in Croatia. Osteopor Int. 2014;25(Suppl 2):P355.
86. *Conley RB, Adib G, Adler RA, Åkesson KE, Alexander IM, Amenta KC i sur.* Secondary fracture prevention: consensus clinical recommendations from a multistakeholder coalition. J Orthop Trauma. 2020;34(4):e125–41.
87. *O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ.* The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. J Bone Miner Res. 1996;11(7):1010–8.
88. *Grazio S, Koršić M, Jajić I.* Prevalence of vertebral fractures in an urban population in Croatia aged fifty and older. Wien Klin Wochenschr. 2005;117:42–7.
89. *Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ i sur.* The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. Osteopor Int. 2014;25(5):1439–43.
90. *Kates SL, Miclau T.* The fracture liaison service: its history, current state, how it works, and future directions. Orthoped Trauma Associat. 2022;5(3 Suppl):e192.
91. *Nuti R, Brandi ML, Checchia G, Di Munno O, Dominguez L, Falaschi P i sur.* Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. Intern Emerg Med. 2019;14(1): 85–102.
92. *Camacho PM, Petak SM, Binkley B, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A i sur.* American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis – 2020 update. Endocrine Pract. 2020;20 (Suppl 1):1–46.
93. *Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, Gudnason V, Sigurdsson G, Siggeirsdottir K i sur.* The use of 2-, 5-, and 10-year probabilities to characterize fracture risk after a recent sentinel fracture. Osteopor Int. 2021;32(1):47–54.
94. *Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, Gudnason V, Sigurdsson G, Siggeirsdottir K i sur.* Adjusting conventional FRAX estimates of fracture probability according to the recency of sentinel fractures. Osteopor Int. 2020;31(10):1817–28.

95. *Stolnicki B, Inácio AM, Tutiya KK, Vieira LFT, Javaid MK, Caló M.* How to initiate and develop Fracture Liaison Services (FLS). Recommendations from the IOF Capture the Fracture® FLS Mentors in Brazil. Arch Osteopor. 2022;17(1):63.
96. *Gregson CL, Compston JE.* New national osteoporosis guidance implications for geriatricians. Age Ageing. 2022;51(4): afac044.
97. *Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R.* Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society guideline update. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(3):dgaa048.
98. *Chakhtoura M, Chamoun N, Rahme M, Fuleihan GE.* Impact of vitamin D supplementation on falls and fractures – A critical appraisal of the quality of the evidence and an overview of the available guidelines. Bone. 2020;131:115112.
99. *Gunton JE, Girgis CM.* Vitamin D and muscle. Bone Rep. 2018;8:163–7.
100. *Thanapluetiwong S, Chewcharat A, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Susantitaphong P.* Vitamin D supplement on prevention of fall and fracture: a meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore). 2020;99(34):e21506.
101. *Bischoff-Ferrari HA, Vellas B, Rizzoli R, Kressig RW, da Silva JAP, Blauth M i sur.*; DO-HEALTH Research Group. Effect of vitamin D supplementation, omega-3 fatty acid supplementation, or a strength-training exercise program on clinical outcomes in older adults: The DO-HEALTH Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;324(18):1855–68.
102. *Nikolić T, Sajković D.* Rehabilitacija bolesnika nakon osteoporotskog prijeloma. Medicus. 2022;32(2):269–75.
103. *Mohebbi R, Shojaa M, Kohl M, von Stengel S, Jakob F, Kerschan-Schindl K i sur.* Exercise training and bone mineral density in postmenopausal women: an updated systematic review and meta-analysis of intervention studies with emphasis on potential moderators. Osteopor Int. 2023;34(7): 1145–78.
104. *Huston P, McFarlane B.* Health benefits of tai chi: what is the evidence? Can Fam Physician. 2016;62:881–90.
105. *Benedetti MG, Furlini G, Zati A, Letizia Mauro G.* The effectiveness of physical exercise on bone density in osteoporotic patients. Biomed Res Int. 2018;2018:4840531.
106. *Beaudart C, Dawson A, Shaw SC, Harvey NC, Kanis JA, Binkley N i sur.*; IOF-ESCEO Sarcopenia Working Group. Nutrition and physical activity in the prevention and treatment of sarcopenia: systematic review. Osteoporos Int. 2017;28(6): 1817–33.
107. *Mohd Nawi SN, Khow KS, Lim WS, Yu SC.* Screening tools for sarcopenia in community-dwellers: a scoping review. Ann Acad Med Singap. 2019;48(7):201–16.
108. *Locquet M, Beaudart C, Reginster JY, Petermans J, Bruyère O.* Comparison of the performance of five screening methods for sarcopenia. Clin Epidemiol. 2017;10:71–82.
109. *Geerinck A, Dawson-Hughes B, Beaudart C, Locquet M, Reginster JY, Bruyère O.* Assessment of the performance of the SarQoL® questionnaire in screening for sarcopenia in older people. Aging Clin Exp Res. 2021;33(8):2149–55.
110. *Malmstrom TK, Morley JE.* SARC-F: a simple questionnarie to rapidly diagnose sarcopenia. J Am Med Direct Associat. 2013;14:531.
111. *Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J i sur.* Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56(3):M146–56.
112. *Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K.* Frailty in elderly people. Lancet. 2013;381(9868):752–62.

Vijest | News

Hrvatsko društvo umirovljenih liječnika
Hrvatskoga liječničkog zbora
HDUL HLZ

Pozivamo umirovljene liječnike da nam se pridruže!

- stručna predavanja
- druženje uz kavu
- izleti
- kulturne manifestacije
- pomoć potrebitim kolegama
- rješavanje naših problema



Pridruži se! Budi naš član!

Informacije i kontakti: zoricicletoja@gmail.com 091 7271041; kaiczvonimir@gmail.com 099 6460878; mat.janec949.mm@gmail.com 091 5133793; brinarpeter@gmail.com 098 350108

dr. sc. Ivka Zoričić-Letoja
Predsjednica HDUL HLZ

Liječ Vjesn 2024;146:219–230
https://doi.org/10.26800/LV-146-5-6-7

Zdravstvena zaštita | Health care

Raspodjela reumatologa u Hrvatskoj – izazovi centralizacije i heterogenosti reumatološke struke

Distribution of rheumatologists in Croatia – challenges of centralization and heterogeneity of the rheumatology workforce

Zrinka Biloglav[1,3], Ivan Padjen[2,3]✉, Petar Medaković[4], Domagoj Andrić[5], Dominic Vidović[6], Mario Trošelj[7], Branimir Anić[2,3]

[1] Katedra za medicinsku statistiku, epidemiologiju i medicinsku informatiku, Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar", Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
[2] Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Referentni centar Ministarstva zdravstva RH za sistemski eritemski lupus i srodne bolesti, Referentni centar Ministarstva zdravstva RH za primarne imunodeficijencije odraslih, KBC Zagreb, Zagreb
[3] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
[4] Poliklinika Croatia, Zagreb
[5] Odjel za medicinsku rehabilitaciju ortopedskih i traumatoloških bolesnika, Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice, Krapinske Toplice
[6] Zavod za hitnu medicinu Zagrebačke županije, Velika Gorica
[7] Odjel za ljudske i materijalne resurse u zdravstvu, Služba za javno zdravstvo, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb

Deskriptori
REUMATOLOZI – dostupnost i distribucija, statistički podatci;
REUMATOLOGIJA – edukacija, statistički podatci;
SPECIJALIZACIJA – statistički podatci;
LIJEČNICE – statistički podatci;
LJUDSKI RESURSI U ZDRAVSTVU – statistički podatci;
DOBNA RASPODJELA; SPOLNA RASPODJELA;
HRVATSKA

SAŽETAK. *Cilj:* Analizirati demografska obilježja i distribuciju reumatologa u Hrvatskoj po vrstama specijalizacija i županijama te izračunati stopu na broj stanovnika na državnoj i županijskoj razini. *Materijal i metode:* Ovo presječno istraživanje temeljeno je na podatcima dobivenima od Hrvatskoga zavoda za javno zdravstvo o djelatnim reumatolozima zaključno do rujna 2022. godine. Analizirana je raspodjela reumatologa po dobi, spolu, vrsti specijalizacije, vrsti ustanove (akademska vs. neakademska) i lokaciji (županija). Stopa je izračunata na 100.000 stanovnika opće populacije. *Rezultati:* Od ukupno 77 reumatologa, 54% je fizijatara, 34% internista i 12% reumatologa s internističkim „deblom". Žene čine 70% svih reumatologa. Prosječna dob je 50 godina, pri čemu je gotovo trećina (32,5%, N=25) starija od 55 godina. Gotovo dvije trećine (63,64%, N=49) radi u županijama s medicinskim fakultetima. Gotovo 90% internista i reumatologa radi u županijama s medicinskim fakultetima, a više od 50% u tercijarnim bolnicama. Reumatolozi rade u 15/21 županije (71%) i stopa na 100.000 stanovnika iznosi 1,99. Omjer najviše i najniže stope između županija iznosi 7 (Primorsko-goranska vs. Sisačko-moslavačka). *Zaključci:* Reumatologija je heterogena struka obilježena visokim udjelom žena i različitim profilima specijalističke izobrazbe. Stopa reumatologa na 100.000 stanovnika slična je europskom prosjeku, međutim razlike između pojedinih županija i regija jasno su izražene s tendencijom ka centralizaciji. Procjena dostupnosti reumatološke skrbi u hrvatskom zdravstvenom sustavu ograničena je zbog nedostatne informatizacije zdravstvenog sustava i izostanka mogućnosti usporedbe određenih kvantitativnih pokazatelja zdravstvene skrbi.

Descriptors
RHEUMATOLOGISTS – statistics and numerical data, supply and distribution;
RHEUMATOLOGY – education, statistics and numerical data; SPECIALIZATION – statistics and numerical data;
PHYSICIANS, WOMEN – statistics and numerical data;
HEALTH WORKFORCE – statistics and numerical data;
AGE DISTRIBUTION; SEX DISTRIBUTION;
CROATIA

SUMMARY. *Aim:* We aimed to analyze demographic features and the distribution of rheumatologists in Croatia and estimated the rate of rheumatologists at national and county levels. *Material and Methods:* This cross-sectional study was based on the data on practicing rheumatologists obtained from the Croatian Institute of Public Health until September 2022. We analyzed the distribution of rheumatologists according to age, sex, specialist training profile, type of institution (academic vs. non-academic) and location (county). We estimated the rate of rheumatologists per 100,000 general population. *Results:* A total of 77 rheumatologists were identified, including physiatrists (54%), internists (34%) and rheumatologists with an internal medicine „common trunk" (12%). Females were predominant, comprising 70% of all rheumatologists. The mean age was 50 years, with almost a third (32.5%, N=25) exceeding the age of 55. Nearly two thirds (63.64%, N=49) worked in counties with medical schools (approaching 90% among internists and rheumatologists) and over 50% in tertiary hospitals. Rheumatologists worked in 15/21 (71%) counties, while the estimated rate was 1.99 per 100,000 population. The highest to lowest inter-county ratio was 7 (Primorsko-Goranska vs. Sisak-Moslavina). *Conclusions:* Rheumatology is a heterogeneous field characterized by a high proportion of females and differences in the profile of specialist training. The rate per 100,000 population is in line with the European mean, however, differences between counties and regions are pronounced with a clear tendency towards centralization. Estimation of the supply of rheumatology services in the Croatian health system is limited due to lacking informatization of the healthcare system and a lack of possibility to compare well-defined quantitative health service indicators.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Ivan Padjen, Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: ivan_padjen@yahoo.ca

Primljeno 22. travnja 2024., prihvaćeno 21. svibnja 2024.

Pod pojmom reumatske bolesti podrazumijeva se heterogena skupina koja broji više od 150 kompleksnih kroničnih degenerativnih i upalnih bolesti. Degenerativne bolesti pripisive starenju česte su u populaciji, a među njima je najznačajniji osteoartritis. Upalne reumatske bolesti, poznate i pod sinonimom sistemske autoimunosne bolesti, znatno su rjeđe, ali za razliku od degenerativnih bolesti pored mišićno-koštanog sustava zahvaćaju i unutrašnje organe. Od njih obolijevaju osobe mlađe i srednje dobi, a u njih ubrajamo upalne artropatije, u prvom redu reumatoidni artritis i spondiloartritise, potom bolesti vezivnog tkiva, kao što su primjerice sistemski eritemski lupus i srodne bolesti te sistemske vaskulitise.

Reumatske bolesti među vodećim su uzrocima morbiditeta u zapadnim zemljama gdje od njih boluje svaka četvrta osoba.[1] One značajno umanjuju kvalitetu života i razinu fizičke aktivnosti te posljedično dovode do nesposobnosti (engl. *disability)* i preuranjenog mortaliteta. Epidemiološka studija *Global Burden of Disease Study* temeljena na podatcima iz 204 države od 1990. do 2020. godine navodi porast oboljelih za čak 123,4% – od 221 milijuna na 494 milijuna uz izgledno povećanje opterećenja ovom skupinom bolesti zbog starenja stanovništva.[2] Upalne reumatske bolesti u usporedbi s degenerativnima odlikuje složenija klinička slika i veći morbiditet, nesposobnost i mortalitet. Međutim, posljednjih desetljeća zabilježen je značajan napredak u liječenju upalnih bolesti zbog razvoja imunomodulatorne terapije i optimizacije terapijskih algoritama kao i kvantifikacije ishoda bolesti i liječenja. Usprkos tomu, pružanje temeljnih dijagnostičkih i terapijskih usluga unutar stručno preporučljivog i prihvatljivog razdoblja je otežano jer se brojne europske države suočavaju s nedostatkom reumatologa.[3] Ranija dijagnoza i učinkovitija terapija upalnih reumatskih bolesti uz dulji životni vijek i posljedično veću prevalenciju degenerativnih bolesti izrazito su povećale potražnju za reumatološkom skrbi. Usprkos sve većoj potrebi, manjak ljudskih i tehničkih resursa uvjetovao je usmjerenost reumatologa na liječenje i praćenje bolesnika s upalnim reumatskim bolestima, a medicinska skrb bolesnika s osteoartritisom uglavnom je prepuštena medicinskim strukama koje su srodne reumatologiji, kao što su primjerice fizikalna i rehabilitacijska medicina te ortopedija. Ovo je prvo istraživanje ljudskih potencijala u reumatološkoj struci u Republici Hrvatskoj. Ciljevi rada su analiza demografskih obilježja reumatologa, dobi, spola i udjela starijih od 55 godina i njihove distribucije po zdravstvenim ustanovama te izračun stope na 100.000 stanovnika po županijama i na nacionalnoj razini.

Materijal i metode

U ovo presječno istraživanje uključeni su svi liječnici sa specijalizacijom iz reumatologije i sa zajedničkim internističkim deblom (u daljnjem tekstu reumatolozi), specijalizacijom iz interne medicine i užom specijalizacijom iz reumatologije (u daljnjem tekstu internisti) i sa specijalizacijom iz fizikalne medicine i rehabilitacije te užom specijalizacijom iz reumatologije (u daljnjem tekstu fizijatri) u javnom i privatnom sektoru. Izvor podataka je Nacionalni registar pružatelja zdravstvene zaštite pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo (HZJZ), a podatci su dobiveni 14. rujna 2022. temeljem zahtjeva za dostavom podataka. Kriterij upisa liječnika kod službene zdravstvene statistike sukladan je zajedničkim preporukama i definicijama OECD / Eurostat / WHO – Europe i uključuje liječnike zaposlene u zdravstvu koji pružaju zdravstvene usluge (engl. *practising*).[4] U izračun nisu uključeni podatci Hrvatske liječničke komore za sljedeće skupine liječnika: liječnike u mirovini, nezaposlene s licencom (engl. *licensed to practice*) i profesionalno aktivne liječnike (engl. *professionally active*) koji ne pružaju zdravstvenu skrb i ne moraju imati licencu, ali im je diploma uvjet za dobivanje i obavljanje posla. Dostavljeni podatci uključivali su dob, spol, vrstu specijalizacije (i uže specijalizacije) i ustanovu rada.

Broj reumatologa iskazan je kao stopa na 100.000 stanovnika opće populacije pri čemu je brojnik bio broj reumatologa, a nazivnik broj stanovnika prema procjenama Državnog zavoda za statistiku za 2021. godinu.[5] Načinjena je tercilna distribucija stopa koje su kategorizirane kao visoke (T1), srednje (T2) i niske (T3). Dob reumatologa analizirana je po spolu i pripadnosti dobnim kategorijama.

Za analizu podataka upotrijebljen je računalni program za tabličnu pohranu i obradu podataka *Microsoft Excel 365* (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, SAD). U statističkoj analizi korištene su metode deskriptivne i analitičke statistike. Kontinuirane varijable uspoređene su t-testom. Kategorijske varijable uspoređene su hi-kvadrat testom. Kao razina statističke značajnosti uzeta je vrijednost $p<0,05$. Statističke analize napravljene su primjenom statističkog programa *SPSS Statistics 26* (IBM, Amonk, New York, SAD).

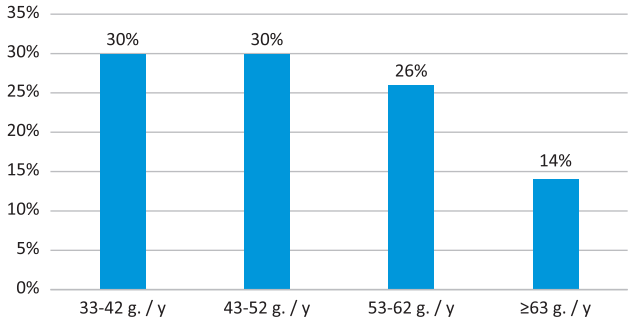
Rezultati

Demografska obilježja specijalista reumatologa

Od ukupno 77 specijalista reumatologa udio specijalista fizikalne medicine i rehabilitacije (54%) značajno je veći u odnosu na udjele internista s užom specijalizacijom iz reumatologije (34%) i reumatologa s internističkim deblom (12%) (p=0,000). Isto tako, žene su značajno brojnije, 54 žene vs. 23 muškarca (p=0,000). Prosječna dob svih reumatologa je 50,1± 10,32 godina, a dob specijalistica i specijalista je slična, 50,41±10,36 godina vs. 49,39±10,41 godina (p=0,695). Raspon dobi specijalista reumatologa je od 33 do 75

godina. U tri niže desetogodišnje skupine broj reumatologa je podjednak, dok ih je u skupini od ≥63 godine upola manje. (slika 1) U svim reumatološkim specijalizacijama veći je udio žena. (slika 2)

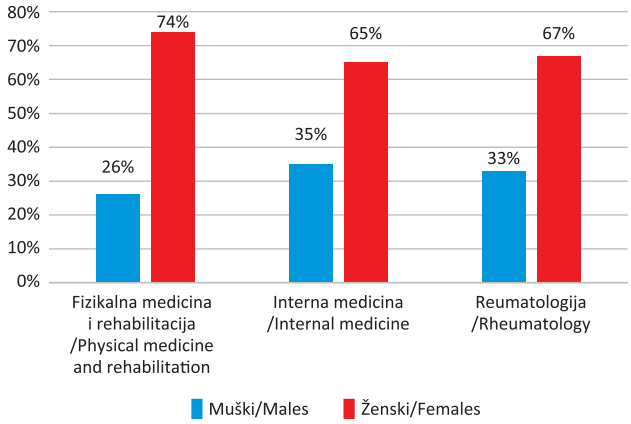
Unutar specijalizacija prosječna dob muškaraca i žena je slična, a razlika u udjelima po spolu utvrđena je među specijalistima fizikalne medicine i rehabilitacije



g./y – godina / year

Slika 1. Udio specijalista reumatologa po desetogodišnjim dobnim skupinama

Figure 1. Proportion of rheumatology specialists according to ten-year age groups



Slika 2. Udio specijalista u reumatološkim specijalizacijama po spolu

Figure 2. Proportion of rheumatology specialists according to sex

s najvećim udjelom žena (74%) i najmanjim udjelom muškaraca (26%). (tablica 1)

Prosječna dob po spolu i specijalizacijama

Specijalisti reumatologije značajno su mlađi i od specijalista fizikalne medicine i rehabilitacije (p=0,001) i od specijalista interne medicine (p=0,002). Specijalistice reumatologije također su značajno mlađe (p=0,000). Specijalisti fizikalne medicine i rehabilitacije i specijalisti interne medicine slične su prosječne dobi, neovisno o spolu (muškarci: p=0,442; žene: p=0,789). (slike 3 i 4)

Broj i udio specijalista reumatologa starijih od 55 godina

Oko trećina (32,5%) specijalista reumatologa starija je od 55 godina (n=25). Među 25 specijalista starijih od 55 godina značajno je veći udio žena (n=19, 76%) nego muškaraca (n=6; 24%) (p=0,009).

Po tipu specijalizacije, starijih od 55 godina među specijalistima fizikalne medicine i rehabilitacije ima 18, 5 muškaraca i 13 žena, a među specijalistima interne medicine njih 7, 1 muškarac i 6 žena. Raspon dobi reumatologa jest između 33 i 39 godina.

U županijama s medicinskim fakultetima radi 76% specijalista (n=19) starijih od 55 godina: u Gradu Zagrebu (n=8), Osječko-baranjskoj (n=1), Primorsko-goranskoj (n=6) i Splitsko-dalmatinskoj županiji (n=4). (tablica 2)

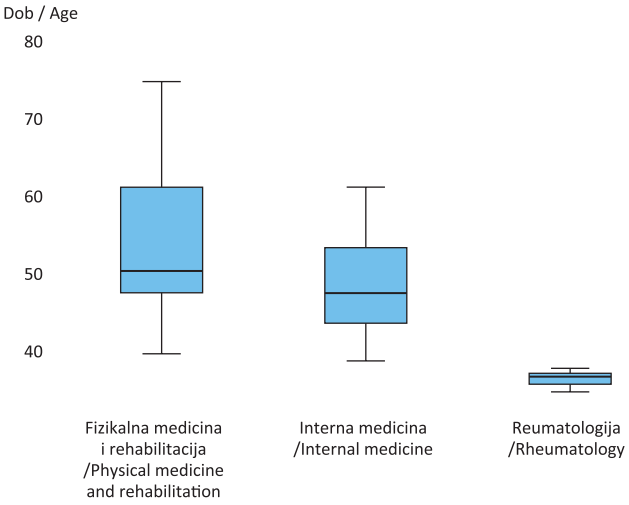
Većina specijalista fizikalne medicine i rehabilitacije starijih od 55 godina zaposlena je u županijama s medicinskim fakultetima (n=13, 72%). (tablica 2) Između županija s medicinskim fakultetima i preostalih županija nema značajne razlike u udjelima specijalista fizikalne medicine i rehabilitacije starijih od 55 godina (p=0,059). Većina specijalista interne medicine također je zaposlena u županijama s medicinskim fakultetima (n=6, 86%). (tablica 2) Statističku značajnost razlike u udjelu između županija s medicinskim fakultetima i preostalih županija nije bilo moguće utvrditi zbog izrazito malog uzorka (n=7).

Tablica 1. Prosječna dob i spol reumatologa prema vrstama specijalizacija

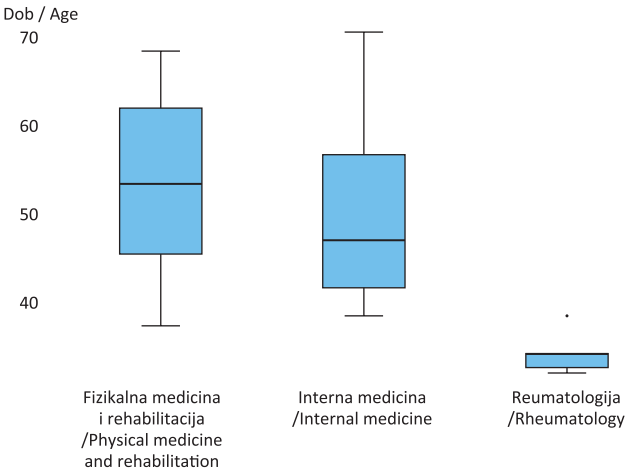
Table 1. Mean age and sex according to type of rheumatology specialty

Vrsta specijalizacije / Type of specialty	Žene / Females (n, %)	Muškarci / Males (n, %)	P	Žene / Females (dob / age)	Muškarci / Males (dob / age)	p
Fizikalna medicina i rehabilitacija / Physical medicine and rehabilitation	31 (73,8%)	11 (26,2%)	0,003*	53,19	54,00	0,811
Interna medicina / Internal medicine	17 (65,4%)	9 (34,6%)	0,169	50,76	48,33	0,516
Reumatologija / Rheumatology	6 (66,7%)	3 (33,3%)	0,508	35,00	35,67	0,655
Ukupno / Total	54 (70,1%)	23 (29,9%)	0,000	50,41	49,39	0,695

*p<0,05



Slika 3. Prosječna dob muškaraca po specijalizacijama
Figure 3. Mean age of males according to specialty



Slika 4. Prosječna dob žena po specijalizacijama
Figure 4. Mean age of females according to specialty

Udio specijalista starijih od 55 godina najveći je u fizikalnoj medicini i rehabilitaciji, gdje čini čak 72% (n=18), nakon toga slijedi interna medicina s 28% (n=7), dok među specijalistima reumatologije nema starijih specijalista. (tablica 2, slika 5)

Raspodjela specijalista reumatologa s obzirom na županije s medicinskim fakultetima i vrstu ustanova

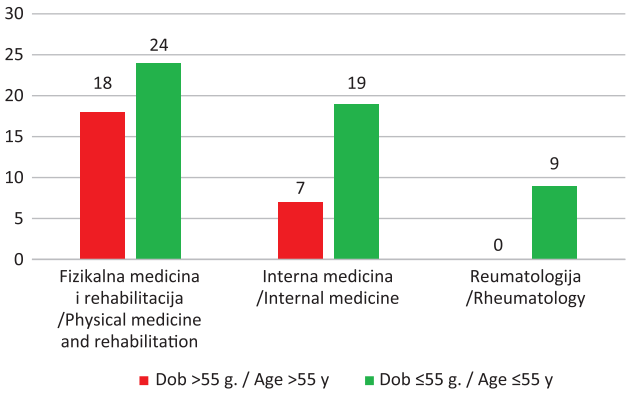
Najveći broj reumatologa radi u županijama s medicinskim fakultetima: Gradu Zagrebu (n=28), Osječko-baranjskoj (n=5), Primorsko-goranskoj (n=13) i Splitsko-dalmatinskoj županiji (n=12). (tablica 3) Više od polovice reumatologa zaposleno je u kliničkim ustanovama. (slika 6)

Grad Zagreb ima statistički značajno veći udio specijalista reumatologa u odnosu na sve ostale županije – i one s medicinskim fakultetima i one bez medicin-

Tablica 2. Broj specijalista starijih od 55 godina po županijama i tipu specijalizacije
Table 2. Number of specialists over 55 years of age by counties and type of specialization

Županija / County	Fizikalna medicina i rehabilitacija / Physical medicine and rehabilitation	Interna medicina / Internal medicine	Ukupno / Total
Grad Zagreb* /City of Zagreb	5	3	8
Primorsko-goranska* /Primorje-Gorski kotar county	5	1	6
Splitsko-dalmatinska* /Split-Dalmatia county	2	2	4
Brodsko-posavska /Brod-Posavina county	2	0	2
Istarska /Istria county	0	1	1
Karlovačka /Karlovac county	1	0	1
Osječko-baranjska* /Osijek-Baranja county	1	0	1
Sisačko-moslavačka /Sisak-Moslavina county	1	0	1
Zadarska /Zadar county	1	0	1
Ukupno/Total	18	7	25

*županije s medicinskim fakultetima/counties with medical schools



g./y – godina / year

Slika 5. Broj specijalista starijih od 55 prema tipu specijalizacija
Figure 5. Number of specialists over the age of 55 years according to specialization type

Tablica 3. Distribucija specijalista reumatologa po županijama i tipu specijalizacije
Table 3. Distribution of rheumatology specialists according to county and specialty type

Županija / County	Fizikalna medicina i rehabilitacija / Physical medicine and rehabilitation	Interna medicina / Internal medicine	Reumatologija / Rheumatology	Ukupno / Total
Grad Zagreb* / City of Zagreb	13	12	3	28
Primorsko-goranska* / Primorje-Gorski kotar county	8	4	1	13
Splitsko-dalmatinska* / Split-Dalmatia county	4	5	3	12
Osječko-baranjska* / Osijek-Baranja county	2	2	1	5
Brodsko-posavska / Brod-Posavina county	2	0	1	3
Krapinsko-zagorska / Krapina-Zagorje county	3	0	0	3
Zagrebačka / Zagreb county	3	0	0	3
Istarska / Istria county	1	1	0	2
Zadarska / Zadar county	1	1	0	2
Dubrovačko-neretvanska / Dubrovnik-Neretva county	0	1	0	1
Karlovačka / Karlovac county	1	0	0	1
Koprivničko-križevačka / Koprivnica-Križevci county	1	0	0	1
Međimurska / Međimurje county	1	0	0	1
Požeško-slavonska / Požega-Slavonia county	1	0	0	1
Sisačko-moslavačka / Sisak-Moslavina county	1	0	0	1
Ukupno/Total	**42**	**26**	**9**	**77**

*županije s medicinskim fakultetima / counties with medical schools

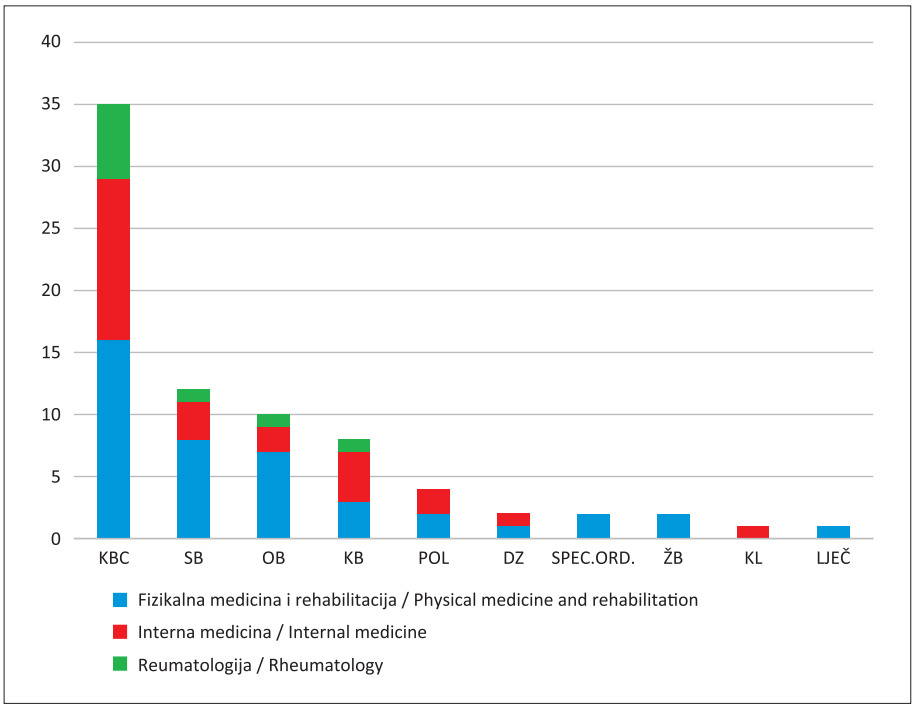
skih fakulteta ($p<0,05$). Preostale tri županije s medicinskim fakultetima, Osječko-baranjska, Primorsko-goranska i Splitsko-dalmatinska, imaju slične udjele reumatologa.

U županijama s medicinskim fakultetima prema vrstama specijalizacija radi najveći broj specijalista fizikalne medicine i rehabilitacije: fizikalna medicina i rehabilitacija n=27, internisti n=23, reumatolozi n=8. (tablica 4) Županije s medicinskim fakultetima imaju statistički značajno veći udio specijalista interne medicine i specijalista reumatologije u odnosu na preostale županije. U udjelu specijalista fizikalne medicine i rehabilitacije nema razlike između županija s medicinskim fakultetima i onih bez medicinskih fakulteta. (tablica 4)

Stope reumatologa po županijama

Reumatolozi rade u 15 od ukupno 21 županije (71,43%). Stopa reumatologa u odnosu na opću populaciju Hrvatske iznosi 1,99 na 100.000 stanovnika. Najnižu stopu reumatologa ima Sisačko-moslavačka županija (0,71), a najvišu Primorsko-goranska (4,88), što čini omjer od 6,87. (tablica 5) Kada se ukupan broj reumatologa podjeli sa stanovništvom 15 županija u kojima rade, stopa iznosi 2,35 reumatologa na 100.000 stanovnika.

U osam županija stopa reumatologa je statistički značajno ispod prosjeka (Dubrovačko-neretvanska, Istarska, Karlovačka, Koprivničko-križevačka, Međimurska, Sisačko-moslavačka, Zadarska i Zagrebačka). U Gradu Zagrebu, Primorsko-goranskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji stopa je značajno iznad prosjeka, a Brodsko-posavska, Krapinsko-zagorska, Osječko-baranjska i Požeško-slavonska imaju prosječnu stopu reumatologa na 100.000 stanovnika. Prosječna stopa za ovih 15 županija ne razlikuje se statistički značajno od stope za opću populaciju Republike Hrvatske (stopa=1,99; $p=0,587$). Stope su podijeljene u tercile, pri čemu je T1: < 1, T2: 1,0-2,0 i T3 > 2,0. (slika 7)



KBC – Klinički bolnički centar / University hospital center, SB – Specijalna bolnica / Special hospital, OB – Opća bolnica / General hospital, KB – Klinička bolnica / University hospital, POL – Poliklinika / Outpatient clinic, DZ – Dom zdravlja / Health center, SPEC.ORD. – Specijalistička ordinacija / Specialist's office, ŽB – Županijska bolnica / County hospital, KL – Klinika / Specialized university hospital, LJEČ – lječilište / spa rehabilitation center

Slika 6. Specijalisti po vrstama ustanova
Figure 6. Specialists according to type of institution

Tablica 4. Broj i udio specijalista u županijama s medicinskim fakultetima i ostalim županijama
Table 4. Number and proportion of specialists in counties with medical schools and other counties

Županije / Counties	Fizikalna medicina i rehabilitacija / Physical medicine and rehabilitation	Interna medicina / Internal medicine	Reumatologija / Rheumatology	Ukupno / Total
Medicinski fakulteti / Medical schools	27 (64,3%)	23 (88,5%)	8 (88,9%)	49 (63,64%)
Druge županije / Other counties	15 (35,7%)	3 (11,5%)	1 (11,1%)	28 (36,36%)
P	0,064	0,000*	0,020*	–
Ukupno / Total	**42**	**26**	**9**	**77**

*p<0,05

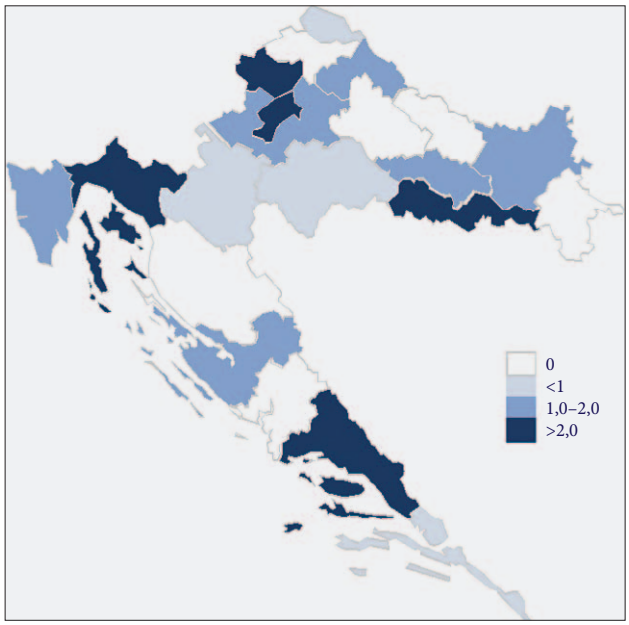
Rasprava

Ovim su istraživanjem po prvi put kvantificirana demografska obilježja specijalista reumatologije u Hrvatskoj, njihova distribucija po medicinskim ustanovama i izračunate stope na 100.000 stanovnika. Slična istraživanja ljudskih potencijala u RH već su provedena za područje kardiologije i radiologije.[6,7,8] Hrvatska reumatologija izuzetno je heterogena struka sačinjena od nekoliko tipova specijalista reumatologa. Među ukupno 77 reumatologa, svaki drugi je specijalist fizikalne medicine i rehabilitacije (n=42), svaki treći internist (n=26), a svaki deseti specijalist reumatologije (n=9). (tablica 1, tablica 3) Navedena različitost uvjetovana je s dva smjera stručnog razvoja reumatološke struke. Naime, od polovice 20. stoljeća u Hrvatskoj se, sukladno tadašnjoj srednjoeuropskoj praksi, reumatologija doživljavala kao dio fizikalne medicine usklađen s tadašnjim terapijskim i dijagnostičkim mogućnostima. Kasniji razvoj reumatološko-imunološke laboratorijske dijagnostike, kvantifikacija pristupa bolesti kao i razvoj imunosupresivne terapije odredili su reumatologiju kao subspecijalizaciju interne medicine.

Tablica 5. Stopa reumatologa po županijama
Table 5. Rate of rheumatologists according to county

Županija / County	Broj reumatologa / Number of rheumatologists	Broj stanovnika / Population count	Stopa / rate 100.000
Primorsko-goranska / Primorje-Gorski kotar county	13	266.503	4,88
Grad Zagreb / City of Zagreb	28	769.944	3,64
Splitsko-dalmatinska / Split-Dalmatia county	12	425.412	2,82
Krapinsko-zagorska / Krapina-Zagorje county	3	120.942	2,48
Osječko-baranjska / Osijek-Baranja county	5	259.481	1,93
Požeško-slavonska / Požega-Slavonia county	1	64.420	1,55
Zadarska / Zadar county	2	160.340	1,25
Istarska / Istria county	2	195.794	1,02
Zagrebačka / Zagreb county	3	301.206	1,0
Koprivničko-križevačka / Koprivnica-Križevci county	1	101.661	0,98
Međimurska / Međimurje county	1	105.863	0,94
Karlovačka / Karlovac county	1	112.596	0,89
Dubrovačko-neretvanska / Dubrovnik-Neretva county	1	115.862	0,86
Sisačko-moslavačka / Sisak-Moslavina county	1	140.549	0,71
Ukupno / Total	77	**3.271.355**	**2,35**

Ovakvo određenje reumatološke struke prisutno je od kraja 60-ih godina 20. stoljeća.[9] No, realni razvoj struke te potreba za usklađivanjem specijalističkih programa s Europskom Unijom 2011. godine doveli su do utemeljenja specijalizacije iz reumatologije sa zajedničkim internističkim deblom.[10] Usklađivanjem je prepoznata činjenica da je za dijagnostiku i terapiju reumatskih bolesti potrebno internističko zajedničko deblo u kojem su adekvatno zastupljena sva područja rada reumatologa, što omogućuje primjerenu dijagnostiku i farmakoterapiju (kao osnovni terapijski postupak). S druge strane, u fizikalnoj je medicini naglasak stavljen na rehabilitacijske postupke i tome usmjerenu pragmatičnu dijagnostiku koja omogućuje kvalitetno praćenje rehabilitacijskog postupka. Unatoč naporima usklađivanja izrazito heterogene reumatološke struke, među specijalistima reumatologije još uvijek postoje značajne razlike u primjeni dijagnostičkih i terapijskih postupaka uvjetovane razlikama u specijalističkoj izobrazbi, obvezama i mogućnostima na radnom mjestu. Zbog svega navedenoga teško je procijeniti stvarnu dostupnost reumatoloških ambulantnih i bolničkih zdravstvenih usluga. Naime, učinkovit pristup iziskuje cjelovito razmatranje edukacije i stanja ljudskih resursa, ponajprije u smislu dobi i distribucije na nacionalnoj razini, te sadašnje i buduće opterećenje reumatskim bolestima.[11] Analiza ljudskih resursa skoro uvijek uključuje analizu distribucije prema spolu, a hrvatska reumatologija dominantno je ženska struka sa značajno većim udjelom žena od 70% u svim vrstama specijalizacija. (tablica 1) Feminizacija reumatološke struke je očekivana jer se udio žena u neintervencijskim specijalizacijama općenito povećao.[12] Nesrazmjer muškaraca i žena u medicini u odnosu na velik udio žena na studiju medicine predmet su istraživanja zbog razlika u primanjima te podzastupljenosti žena u akademskoj zajednici i upravljačkim strukturama.[13,14] Ipak, treba istaknuti da je veći udio žena u hrvatskoj reumatologiji bio prisutan ranije nego među reumatolozima u nekim drugim zemljama i još je 1996. godine omjer žena i muškaraca bio 20 vs. 9 (podatak dobiven temeljem zahtjeva Nacionalnom registru pružatelja zdravstvene



Slika 7. Stope reumatologa po županijama izražene na 100.000 stanovnika (tercilna distribucija)
Figure 7. Rate of rheumatologists according to county per 100,000 population (tertile distribution)

zaštite HZJZ-a, podatak nije objavljen). Austrijsko istraživanje iz 2020. godine navodi udio žena od oko jedne četvrtine, dok veliko američko istraživanje iz 2015. godine ističe da žene čine oko dvije petine reumatologa i navodi procjene da će do 2030. godine udio žena i muškaraca bit podjednak.[15,16]

Pored većeg udjela žena, reumatologe odlikuje i širok raspon dobi od 33 do 75 godina. Udjeli dobnih skupina su različiti i čak 40% svih reumatologa starije je od 52 godine. (slika 1) Manji udio dobnih skupina 53 – 62 i ≥ 63 godine djelomično je objašnjiv i ograničenjem specijalističkog usavršavanja tijekom i nakon Domovinskog rata. (slika 1) Pri razmatranju ljudskih potencijala treba uzeti u obzir i utjecaj generacijske pripadnosti koja značajno određuje odnos prema poslovnom i privatnom životu.[17] Naime, sam način rada uvjetovan je heterogenošću među stečenim vrijednostima, stavovima, znanjem i načinom učenja između generacija. Specijalisti fizikalne i interne medicine su, generacijski gledano, „tradicionalisti", „baby boomeri" i „generacija X", dok su dobno homogeni reumatolozi „milenijalci". Domovinski rat i tranzicija neupitno su utjecali na oblikovanje stavova i vrijednosti, ali obilježja pojedinih generacijskih skupina u svijetu dijelom su poopćiva. Tako Zemke i suradnici navode da tradicionaliste rođene prije 1945. obilježava visoka radna etika, formalizam i ograničeno znanje o novim tehnologijama. „Baby boomerima" (1946. – 1964.), koje okolina često doživljava kao radoholičare, pripisuju ambiciju, idealizam i kompetitivnost. Generaciju X (1965. – 1979.) pak obilježava cinizam, nepovjerenje spram autoriteta, uvjerenje da je život više od rada, nesklonost rigidnom radnom okruženju, potreba za povratnim informacijama i veća tehnološka usmjerenost. Mlađi specijalisti, specijalizanti i studenti medicine (1980. – 2001.) pripadaju milenijalcima ili generaciji Y. Odrastali su uz veću angažiranost i pohvale roditelja, a pored visoke samouvjerenosti, sklonosti timskom radu te optimizma, odlikuje ih i kratka pozornost te potreba za brzim tehnološkim rješenjima, strukovnim umrežavanjem i kreativnim načinima poduke.[18] Analiza prema spolu upućuje na sličnu dob reumatologa i reumatologinja unutar pojedinih „bazičnih" specijalizacija. Međutim, to nije slučaj kada se uspoređuje prosječna dob između specijalizacija. (slike 3 i 4) Niža prosječna dob specijalista reumatologije kod oba spola objašnjiva je početkom programa specijalističkog usavršavanja 2012. godine i polaganjem prvog specijalističkog ispita 2018. godine.

Pri analizi ljudskih potencijala prosječna dob je manje prikladna varijabla od udjela specijalista starijih od 55 godina jer analiza dobne strukture omogućuje preciznije planiranje kadrova. Naime, prema rezultatima zabrinjava dobna struktura ove populacije jer će svaki treći reumatolog za 10 godina biti u dobi za mirovinu. (slika 5) Sličan je trend zabilježen i u SAD-u kada su 2015. godine procijenili da će čak 50% tada djelatnih reumatologa do 2030. godine biti u mirovini.[16] Skoro trećina starijih specijalista upućuje na žurnu potrebu izobrazbe novih kadrova koju bi, sukladno trenutačnim mogućnostima, trebale procijeniti medicinske ustanove nadležne za raspisivanje natječaja za specijalizacije. Premda centralizacija medicinske skrbi bolesnicima otežava dostupnost medicinskih usluga, vlasnička i upravljačka prava na državnoj razini trebala bi olakšati planiranje novih kadrova jer većina reumatologa radi u državnim medicinskim ustanovama. Do sada nacionalni plan procjena potreba za liječnicima reumatolozima nije donesen, međutim njegovo bi donošenje, uz navedenu prednost državnog vlasništva, olakšalo primjenu odluka za razvoj reumatološke struke.

Hrvatski zdravstveni sustav je centraliziran i velik udio ljudskih i tehnoloških resursa nalazi se u županijama s medicinskim fakultetima. (tablice 3 i 4) Grad Zagreb očekivano ima značajno veći udio reumatologa, a županije s medicinskim fakultetima imaju značajno veći udio specijalista interne medicine i reumatologije u odnosu na druge županije, dok je distribucija fizijatara po županijama slična. U velikim gradovima, Splitu, Zagrebu, Rijeci i Osijeku radi 75,3% svih reumatologa, a od toga 80,77% internista, 77,78% reumatologa i 50% fizijatara. Ravnomjerna distribucija fizijatara, osobito u kontinentalnoj Hrvatskoj, može se pripisati tradiciji fizijatrijske službe u toplicama i poliklinikama. Prema vrsti centara, skoro svaki drugi reumatolog zaposlen je u tercijarnim centrima koji imaju veće mogućnosti akademskog profesionalnog razvoja. (tablica 3 i slika 6) Međutim, kada se razmatra klinička praksa u reumatologiji treba istaknuti razlike između akademskih i neakademskih centara. Naime, u akademskim centrima internisti i reumatolozi su usmjereni na upalne reumatske bolesti poput bolesti vezivnog tkiva i vaskulitisa koje iziskuju diferentnu i skupu imunološku dijagnostiku i multidisciplinarnu suradnju, dok su upalne artropatije podjednako zastupljene u akademskim i neakademskim ustanovama. Akademski ili tercijarni centri u pravilu su visokovolumni i uz bolesnike s težom kliničkom slikom obrađuju i skrbe za velik broj novodijagnosticiranih slučajeva koji zahtijevaju dulju ambulantnu obradu. Vremena čekanja su duga zbog velikog radnog opterećenja koje je posljedica izostanka sustavnih administrativnih i stručnih mehanizama rasterećivanja akademskih centara, premda bi se velik broj slučajeva mogao zbrinuti u ostalim (manjim) centrima.[8]

Pored toga, usprkos manjku dostupnih istraživanja, u kliničkom radu zamjetan je porast potreba za reumatološkim uslugama. Takav je trend prisutan i u zapadnim zemljama, što se objašnjava starenjem stanovništva, ranijim prepoznavanjem reumatskih bolesti i većom dostupnošću imunosupresivne terapije.[1,2] Stopa

reumatologa na 100.000 stanovnika, usprkos ograničenjima, svojevrstan je pokazatelj procjene dostupnosti reumatološke skrbi. U Europi se njezin raspon kreće od 0,7 za Ujedinjeno Kraljevstvo za 1988. godinu do 3,5 za Španjolsku (2013.).[19,20] Većina država ima prosječnu stopu oko 2 reumatologa na 100.000 stanovnika, koliko je primjerice 2008. godine imala Njemačka, a slični su i rezultati u našem istraživanju.[21] (slika 7) Usprkos prosječnoj stopi na nacionalnoj razini, distribucija reumatologa po županijama je neujednačena. (tablica 5) Tako gotovo trećina županija nema reumatologa, a omjer najviše stope u Primorsko-goranskoj županiji i najniže stope u Sisačko-moslavačkoj županiji jest oko 7. Neujednačena distribucija reumatologa nije isključivo obilježje hrvatskoga zdravstvenog sustava. Značajne geografske razlike zabilježene su i u Sjedinjenim Američkim Državama u studiji o raspodjeli reumatologa iz 2015. godine koja je pokazala razlike stopa od 3,07 na sjeveroistoku do 1,28 na jugozapadu. Prema tadašnjoj projekciji u 2025. godini očekivana stopa na sjeveroistoku iznosit će 1,61, a na sjeverozapadu vrlo niskih 0,5.[16]

Kako se zdravstveni sustavi članica EU značajno razlikuju po prihodima, zdravstvenim standardima i potrebama, nije određena jedinstvena stopa reumatologa koja bi svima bila dostatna. Njezino određivanje dodatno otežavaju i različiti načini izračuna. Naime, može se izračunati samo broj reumatologa prikazan na opću populaciju, što Dejaco i suradnici pojednostavljeno nazivaju „brojenjem glava". Takav pristup ne uključuje broj sati namijenjen izravnom radu s bolesnicima, zaposlenje na puno ili djelomično radno vrijeme te dio vremena posvećen reumatološkim i nereumatološkim bolesnicima, istraživanju, nastavi i administraciji.[22] Postoji i preciznija metodologija za procjenu dostupnosti reumatološke djelatnosti koja uključuje: (i) broj reumatologa, (ii) prevalenciju reumatskih bolesti, i (iii) broj radnih sati za izravni rad s bolesnicima, koja je primijenjena u Njemačkoj. U odrasloj populaciji u Njemačkoj prevalencija upalnih reumatskih bolesti procijenjena je na 2,1%, a incidencija na 0,1%. Ovi bolesnici trebaju do 4 posjeta reumatologu godišnje te je u konačnici, uzevši u obzir raspoložive radne sate posvećene reumatološkim bolesnicima i trajanje pregleda, Njemačko reumatološko društvo procijenilo da je 3,3 reumatologa na 100.000 stanovnika dostatno za pružanje reumatološke skrbi.[23,24]

U austrijskom istraživanju, inače utemeljenom na njemačkom modelu, zbog usporedivih etničkih i geografskih obilježja uvrštene su njemačke procjene incidencije i prevalencije i načinjena je korekcija s obzirom na raspodjelu radnog vremena. Na temelju odgovora većine austrijskih djelatnih (engl. *practising*) reumatologa utvrđeno je da za izravnu skrb za reumatološke bolesnike izdvajaju 47,4% radnog vremena, a za nereumatološke bolesnike 19,6% vremena. Na administrativne obveze odlazi 24,5% vremena, a znatno manje na istraživanje i nastavu / podučavanje – 8,4% vremena. Na temelju navedenih rezultata i uz pretpostavku 40-satnog radnog vremena, procijenjena je potreba za 4,29 reumatologa na 100.000 stanovnika.[15] Treba istaknuti da je prema navedenome austrijsko-njemačkom modelu skrb za bolesnike s upalnim reumatskih bolestima u domeni reumatologa, dok se bolesnici s neupalnim odnosno degenerativnim bolestima zbrinjavaju tek u teškim slučajevima kada dolazi u obzir reumatološka konzultacija.[15,23]

U hrvatskom zdravstvenom sustavu za procjenu potrebnog broja reumatologa mogao bi se primijeniti njemačko-austrijski model kada bi potrebni podatci bili dostupni, međutim to nije slučaj jer nema automatiziranog prikupljanja podataka. Dosadašnja epidemiološka istraživanja reumatskih bolesti u Hrvatskoj usmjerena su većinom na izdvojene bolesti ili su pak provođena na podatcima iz pojedinih centara, bez mogućnosti objedinjavanja podataka između ustanova. Istraživanja nisu pokazala razliku u zastupljenosti pojedinih obilježja bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) u odnosu na druge europske skupine bolesnika.[25,26,27] Utvrđeni su geografski klasteri povećane smrtnosti od SLE-a na razini cijele zemlje.[28] Na razini najvećega tercijarnog centra opisani su uzroci smrti te je procijenjena petogodišnja smrtnost koja je usporediva sa smrtnošću bolesnika sa SLE-om iz zapadnoeuropskih kohorti.[29,30] Epidemiološka istraživanja upalnih reumatskih bolesti u Splitsko-dalmatinskoj županiji upućuju na nehomogenost distribucije i regionalno grupiranje.[31–35] Poopćivost rezultata istraživanja dijelom je ograničena zbog ranije opisanih razlika između kontinentalnih i mediteranskih regija za koje se smatra da imaju protektivni utjecaj.[36,37] Broj raspoloživih radnih sati namijenjenih izravnoj skrbi o reumatološkim bolesnicima isto tako nije moguće kvantificirati iz više razloga. Prvi je razlika između broja dana mjesečno koje specijalist provodi u reumatološkoj ambulanti u odnosu na broj dana koji provodi na odjelu i u internističkom dežurstvu (internisti i reumatolozi), odnosno u fizijatrijskoj nereumatološkoj ambulanti i fizijatrijskom odjelu u skrbi za nereumatološke bolesnike (fizijatri). Drugo, dio reumatologa drži nastavu na medicinskim fakultetima, pri čemu se radno vrijeme u izravnom radu s bolesnicima i u nastavi djelomično preklapa. Treći je sve veće opterećenje administrativnim postupcima traženja odobrenja za liječenje skupim lijekovima. U konačnici, teško je procijeniti dostatnost stope reumatologa u Hrvatskoj premda je u svojoj apsolutnoj vrijednosti slična europskom prosjeku. Ako primijenimo njemačke kriterije uz sva pripadajuća etničko-geografska ograničenja i popis stanovnika iz 2021. godine, dolazimo do broja od potrebnih 128 reumatologa. Ako se uzme u obzir i pretpostavka rasporeda radnog vremena koji je

usporediv s austrijskim, potreban broj reumatologa u Hrvatskoj je 166. Pored brojnosti stanovništva treba razmotriti i njegovu dobnu strukturu, kao i činjenicu da će prema projekcijama UN-a 2050. godine na 3,3 milijuna stanovnika u RH biti još veći udio stare populacije.[38] Neupitno je da kod nas i u svijetu nesrazmjer između broja reumatologa i potrebe za reumatološkim uslugama rezultira duljim vremenima čekanja. Premda su vremena čekanja kvantificirana listama HZZO-a, pri njihovoj interpretaciji treba naglasiti ograničenja. Kao prvo, liste nisu informatički objedinjene i bolesnik se može prijaviti na preglede u više medicinskih ustanova bez obveze otkazivanja i plaćanja troškova zbog nedolaska. Drugo, ne postoji centralna kontrola podjednakog opterećenja između ustanova, tako da se duljine liste čekanja razlikuju između ustanova. Treće, unutar reumatološke struke liste čekanja navode se za prve i kontrolne preglede posebno za fizijatre i internisti, uključujući internisti i reumatologe, čime je formalno napravljena distinkcija među reumatolozima. I četvrto, nema administrativnih ograničenja za korištenje zdravstvene zaštite u mjestu boravka, što objašnjava odlazak bolesnika u akademske centre s duljim listama čekanja. Usprkos tomu, liste čekanja se neutemeljeno primjenjuju kao pokazatelj kvalitete rada bolnica ili posve neutemeljena supstitucija izostanku jasnih kriterija upućivanja reumatologu kao i mjerenja ishoda liječenja na razini ustanova. Za prikupljanje reumatoloških pokazatelja ishoda liječenja nužno je utemeljiti registar s jasno definiranom infrastrukturom u kojem bi na puno radno vrijeme bile zaposlene educirane osobe različitih profila (reumatolog, epidemiolog, statističar i bioinformatičar i sl.), kao što je primjerice slučaj u Danskoj i Španjolskoj.[39,40] Kompleksnost reumatološke struke, dugotrajnost liječenja reumatoloških bolesnika i nemjerenje ishoda liječenja stavlja reumatologiju zbog svoje heterogene strukture u nezavidan položaj u odnosu na druge struke koje postižu brže i lakše mjerljive ishode liječenja, kao što je primjerice kardiologija i 30-dnevna smrtnost od infarkta miokarda.[6,41,42] Čak i najraniji ishodi, kvantitativni i kvalitativni, u reumatologiji su mjerljivi tek nakon nekoliko mjeseci, pri čemu treba istaknuti da su mjere često kompozitne i izračunate na temelju vrijednosti više varijabli.[43] U konačnici su klinički odgovor, remisija i stupanj nesposobnosti rezultat složene međuzavisnosti brojnih čimbenika koji su dijelom pripisivi reumatolozima i njihovim bolesnicima, kao što su osobine ličnosti, ireverzibilno oštećenje zahvaćenih organa, prijašnja iskustva u liječenju, očekivanja, odnos liječnika i bolesnika, uvriježeni kulturni obrasci, prisutnost komorbiditeta i drugo.[44,45]

Zbog neravnomjerne distribucije i nedostataka reumatologa kod nas i u svijetu razmatraju se opcije za povećanje dostupnosti reumatološke skrbi temeljem: (i) telemedicine, (ii) redistribucije reumatološke skrbi na druge medicinske djelatnike i (iii) angažiranjem privatnog sektora. Premda su tehnološki razvoj i pandemija COVID-19 nametnuli telemedicinu kao način pružanja reumatološke skrbi, precizno određivanje stručnih, pravnih i financijskih okvira između medicinskih ustanova i HZZO-a preduvjet je njezina uvođenja.[46] Naime, financijska sredstva zdravstvenih ustanova ovise o proračunu i pružanju medicinskih usluga. Kako je ekonomska vrijednost medicinskih usluga određena od HZZO-a u pravilu ispod tržišne vrijednosti, možemo očekivati veću primjenu telemedicinskih usluga u kliničkoj praksi kada se ispune ranije navedeni uvjeti i ostvari veća korist pružateljima skrbi i reumatolozima. Primjena telemedicinskih konzultacija na temelju A5 uputnica s liječnicima obiteljske medicine i bolesnicima tijekom pandemije COVID-19 otvorila je novo radilište za koje nije jasno određeno radno vrijeme. Drugi način povećanja dostupnosti jest obrada bolesnika od strane drugih specijalista ili medicinskih sestara. Ovakav multidisciplinarni pristup podrazumijeva zakonski jasnu i preciznu raspodjelu dijagnostičkih i terapijskih postupaka, međutim pristupi se razlikuju. Tako ustupanje dijela kliničkog posla zagovaraju ekonomisti zbog manjih troškova, dok su reumatolozi usmjereni na održavanje kvalitete liječenja.[47] Ipak, treba istaknuti da medicinske sestre provode edukaciju bolesnika o primjeni biološke terapije. Udio privatnog sektora u reumatologiji je neznatan i za razliku od primjerice kardiologije ili radiologije nije sufinanciran od strane HZZO-a. Dodatno, privatni osiguravatelji većinom ne pokrivaju široki panel skupih pretraga koje je potrebno provoditi u dijagnostici i praćenju upalnih reumatskih bolesti.

Ovo istraživanje ima određene prednosti i nedostatke. Njegova prednost je u tome što je riječ o prvom istraživanju kojim su kvalitativno i kvantitativno prikazani ljudski potencijali u hrvatskoj reumatologiji. Najveće ograničenje jest to što broj reumatologa dobiven iz službenog registra ne mora u cijelosti odgovarati broju trenutačno zaposlenih reumatologa. Naime, podatci se unose u određenim vremenskim razdobljima i moguća su manja odstupanja od stvarnog stanja koja nisu mogla značajnije utjecati na dobivene rezultate.

Zaključno, reumatologiju u Hrvatskoj obilježavaju razlike u izobrazbi specijalista reumatologa, internista i fizijatara koji obavljaju reumatološku specijalističku djelatnost i njihovi udjeli se značajno razlikuju. Značajan udio starijih specijalista upućuje na potrebu dodatnog zapošljavanja i obrazovanja budućih specijalista reumatologa tijekom idućih godina. Stopa reumatologa na 100.000 stanovnika slična je europskom prosjeku, ali zamjetna je prostorna heterogenost uz značajnu centralizaciju. U svrhu preciznog planiranja ljudskih potencijala od koristi bi bila epidemiološka istraživanja morbiditeta i mortaliteta reumatoloških bolesti i

praćenje ishoda liječenja kao i precizna kvantifikacija radnog opterećenja na individualnoj i institucijskoj razini.

Zahvala

Zahvaljujemo gospođi Maji Soldić za pomoć u obradi i prikazu podataka.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: ZB, IP. PM, BA

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: ZB, IP, PM, DA, DV, MT, BA

Pisanje prve verzije rada: ZB, IP, PM

Kritička revizija: ZB, IP, PM, DA, DV, MT, BA

LITERATURA

1. *Palazzo C, Ravaud JF, Papelard A, Ravaud P, Poiraudeau S.* The Burden of Musculoskeletal Conditions. Plos One. 2014; 9:e90633. doi: 10.1371/journal.pone.0090633.
2. *GBD 2021 Other Musculoskeletal Disorders Collaborators.* Global, Regional and National Burden of Other Musculoskeletal Disorders, 1990–2020, and projections to 2050: a Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet Rheumatol. 2023;5:e670–e682. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00232-1.
3. *Miloslavsky EM, Marston B.* The Challenge of Addressing the Rheumatology Workforce Shortage. J Rheumatol. 2022;49: 555-7. doi: 10.3899/jrheum.220300.
4. *XXX.* Availability of doctors. Health at a Glance: Europe 2020: State of Health in the EU Cycle. 2022. [oko 3 str.] Dostupno na: https://www.oecd-ilibrary.org/sites/1d767767-en/index.html?itemId=/content/component/1d767767-en [Pristupljeno 24. ožujka 2024.].
5. *Državni zavod za statistiku.* Procjena stanovništva Republike Hrvatske u 2021. Zagreb: Državni zavod za statistiku; 2021, str. 6. Dostupno na: https://podaci.dzs.hr/media/gr3dlry2/stan-2022-3-1-procjena-stanovni%C5%A1tva-republike-hrvatske-u-2021.pdf [Pristupljeno 25. ožujka 2024.].
6. *Biloglav Z, Vidović D, Medaković P, Bulum J, Brestovac M, Glavaš B i sur.* Distribucija specijalista kardiologije po županijama u Republici Hrvatskoj. Liječ Vjesn. 2022;144:217–26. doi: 10.26800/LV-144-7-8-3.
7. *Biloglav Z, Medaković P, Vrkić D, Brkljačić B, Padjen I, Ćurić J i sur.* Geographical and Temporal Distribution of Radiologists, Computed Tomography and Magnetic Resonance Scanners in Croatia. Inquiry. 2021;58:469580211060295. doi: 10.1177/00469580211060295.
8. *Biloglav Z, Medaković P, Buljević J, Žuvela F, Padjen I, Vrkić D i sur.* The analysis of waiting time and utilization of computed tomography and magnetic resonance imaging in Croatia: a nationwide survey. Croat Med J. 2020;61:538–46. doi: 10.3325/cmj.2020.61.538.
9. *Robinson WD.* Rheumatology as a Subspecialty of Internal Medicine. Arthritis Rheum. 1968;11:125–376. doi:10.1002/art.1780110222.
10. Pravilnik o specijalističkom usavršavanju doktora medicine. Narodne novine 100/2011. Zagreb: Narodne novine; 2011.
11. *Dejaco C, Putrik P, Unger J, Aletaha D, Bianchi G, Bijlsma JW i sur.* EULAR 'points to consider' for the conduction of workforce requirement studies in rheumatology. RMD Open. 2018;4:e000780. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000780.
12. *Widdifield J, Gatley JM, Pope JE, Barber CEH, Kuriya B, Eder L i sur.* Feminization of the rheumatology workforce: a longitudinal evaluation of patient volumes, practice sizes, and physician remuneration. J Rheumatol. 2021;48:1090–7. doi: 10.3899/jrheum.201166.
13. *Butkus R, Serchen J, Moyer DV, Bornstein SS, Hingle ST, Health and Public Policy Committee of the American College of Physicians.* Achieving Gender Equity in Physician Compensation and Career Advancement: A Position Paper of the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2018;168:721–3. doi: 10.7326/M17-3438.
14. *Jorge A, Bolster M, Fu X, Blumenthal DM, Gross N, Blumenthal KG i sur.* The Association Between Physician Gender and Career Advancement Among Academic Rheumatologists in the United States. Arthritis Rheumatol. 2021;73:168–72. doi: 10.1002/art.41492.
15. *Puchner R, Vavrovsky A, Pieringer H, Hochreiter R, Machold KP.* The Supply of Rheumatology Specialist Care in Real Life. Results of a Nationwide Survey and Analysis of Supply and Needs. Front Med. 2020;7:16. doi: 10.3389/fmed.2020.00016.
16. *Battafarano DF, Ditmyer M, Bolster DM, Fitzgerald JD, Deal C, Bass AR i sur.* 2015 American College of Rheumatology Workforce Study: Supply and Demand Projections of Adult Rheumatology Workforce, 2015–2030. Arthritis Care Res. 2018;70:617–26. doi: 10.1002/acr.23518.
17. *Steiner-Hofbauer V, Katz HW, Grundnig JS, Holzinger A.* Female participation or "feminization" of medicine. Wien Med Wochenschr. 2023;173:125–30. doi: 10.1007/s10354-022-00961-y.
18. *Zemke R, Raines C, Filipczak B.* Generations at Work: Managing the Clash of Veterans, Boomers, Xers, Nexters in Your Workplace. New York: AMACON; 2000.
19. *Committee on Rheumatology of the Royal College of Physicians of London.* District rheumatology services: a report by the Committee on Rheumatology of the Royal College of Physicians of London. Br J Rheumatol. 1988;27:54–61.
20. *Lázaro y De Mercado P, Blasco Bravo AJ, Lázaro y De Mercado I, Castañeda S, López Robledillo JC.* Rheumatology in the community of Madrid: current availability of rheumatologists and future needs using a predictive model. Reumatol Clin. 2013;9:353–8. doi: 10.1016/j.reuma.2013.01.005.
21. *Deutsche Gesellschaft fuer Rheumatologie.* Deutsche Gesellschaft fuer Rheumatologie Memorandum „Rheumatologische Versorgung von akut und chronisch Rheumakranken in Deutschland". Berlin: Deutsche Gesellschaft fuer Rheumatologie; 2008, str. 102. Dostupno na: https://dgrh.de/dam/jcr:5e30d135-8a47-476b-b4dc-7158622114c1/13_Memorandum%20DGRh_03062008.pdf [Pristupljeno 25. ožujka 2024.].
22. *Dejaco C, Lackner A, Buttgereit F, Matteson EL, Narath M, Sprenger M.* Rheumatology Workforce Planning in Western

Countries: A Systematic Literature Review. Arthritis Care Res. 2016;68:1874–82. doi: 10.1002/acr.22894.

23. *Zink A, Braun J, Gromnica-Ihle E, Krause D, Lakomek HJ, Mau W i sur.* Memorandum der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Versorgungsqualität in der Rheumatologie – Update 2016 [Memorandum of the German Society for Rheumatology on the quality of treatment in rheumatology – Update 2016]. Z Rheumatol. 2017;76:195–207. doi: 10.1007/s00393-017-0297-1.
24. *Zink A, Albrecht K.* Wie häufig sind muskuloskeletale Erkrankungen in Deutschland? [How frequent are musculoskeletal diseases in Germany?]. Z Rheumatol. 2016;75:346–53. doi: 10.1007/s00393-016-0094-2.
25. *Cerovec M, Anić B, Padjen I, Čikeš N.* Prevalence of the American College of Rheumatology classification criteria in a group od 162 systemic lupus erythematosus patients from Croatia. Croat Med J. 2012;53:149–54. doi: 10.3325/cmj.2012.53.149.
26. *Cerovec M.* Obilježja bolesnika oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa u Republici Hrvatskoj [Disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2012. Dostupno na: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:169044 [Pristupljeno 16. travnja 2024.].
27. *Prus V.* Epidemiologija SLE u Istočnoj Hrvatskoj [Disertacija]. Osijek: Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet; 2011.
28. *Mayer M.* Model praćenja sustavnog eritemskog lupusa analizom bolničkog morbiditeta te specifičnog mortaliteta mapiranjem [Disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2012. Dostupno na: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:623675 [Pristupljeno 16. travnja 2024.].
29. *Padjen I.* Analiza uzroka smrti u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom praćenih u tercijarnom bolničkom centru tijekom desetogodišnjega razdoblja od 2002.–2011. [Disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2016. Dostupno na: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:970668 [Pristupljeno 16. travnja 2024.].
30. *Padjen I, Cerovec M, Erceg M, Mayer M, Stevanović R, Anić B.* Disease characteristics and causes of early and late death in a group of Croatian patients with systemic lupus erythematosus deceased over a 10-year period. Croat Med J. 2018;59:3–12. doi: 10.3325/cmj.2018.59.3.
31. *Radić M, Martinović Kaliterna D, Fabijanić D, Radić J.* Prevalence of systemic sclerosis in Split-Dalmatia county in Southern Croatia. Clin Rheumatol. 2010;29:419–21. doi: 10.1007/s10067-009-1341-6.
32. *Marinović I, Kaliterna DM, Smoljanović M, Radić M, Čečuk-Jeličić E, Bogdanić D i sur.* The prevalence of rheumatoid arthritis in Split-Dalmatia County in southern Croatia is 0.24. Joint Bone Spine 2016; 83:457–8. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.05.004.
33. *Kaliterna DM, Krstulović DM, Matić K, Perković D, Radić M, Marinović I.* Postojanje zemljopisnih klastera reumatoidnog artritisa na osnovu podrijetla prema podacima tercijarnog centra [The existence of geographical clusters of rheumatiod arhritis according to their origin in a tertiary care based register]. Reumatizam. 2013;60:14–8.
34. *Marinović I, Čečuk-Jeličić E, Perković D, Marasović Krstulović D, Aljinović J, Šošo D i sur.* Association of HLA-DRB1 alleles with rheumatoid arthritis in Split-Dalmatia County in southern Croatia. Wien Klin Wochenschr. 2022;134:463–70. doi: 10.1007/s00508-022-02010-5.
35. *World Health Rankings.* [2 str.] Dostupno na: https://www.worldlifeexpectancy.com/croatia-rheumatoid-arthritis [Pristupljeno 26. ožujka 2024.].
36. *Alamanos Y, Drosos AA.* Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev. 2005;4:130–6. doi: 10.1016/j.autrev.2004.09.002.
37. *Germano JL, Reis-Pardal J, Tonin FS, Pontarolo R, Melchiors AC, Fernandez-Llimos F.* Prevalence of rheumatoid arthritis in South America: a systematic review and meta-analysis. Cien Saude Colet. 2021;26(suppl 3):5371–82. doi: 10.1590/1413-812320212611.3.05152020.
38. *OUN.* World Population Prospects 2022 – Population Division. Ujedinjeni narodi. 2022. Dostupno na: https://population.un.org/wpp/Graphs/Probabilistic/PopPerc/65plus/191 [Pristupljeno 26. ožujka 2024.].
39. *Hetland ML.* DANBIO – powerful research database and electronic patient record. Rheumatology (Oxford). 2011;50:69–77. doi: 10.1093/rheumatology/keq309.
40. *Sanchez-Piedra C, Hernández Miguel MV, Manero J i sur.* En representación del Grupo de trabajo BIOBADASER Fase III. Objectives and methodology of BIOBADASER phase iii. Reumatol Clin (Engl Ed). 2019;15:229–36. doi: 10.1016/j.reuma.2017.08.001.
41. *Biloglav Z, Turudić M, Vidović D, Medaković P, Glavaš B, Padjen I i sur.* Regionalne razlike u standardiziranim stopama mortaliteta od akutnog i ponovljenog infarkta miokarda u Republici Hrvatskoj od 2015. do 2019. godine. Liječ Vjesn. 2023;145:191–203. doi: 10.26800/LV-145-5-6-3.
42. *Biloglav Z, Medaković P, Ćurić J, Padjen I, Vidović D, Migo WAA i sur.* Morbidity and Mortality Trends of Ischemic Heart Disease and Medical Interventions in Mediterranean Countries – Pre-COVID Analysis: Croatia, Slovenia, France, Italy, and Spain. Applied Sci. 2024;14:2581. doi:10.3390/app14062581.
43. *Wells GA, Tugwell P, Tomasson G, Guillemin F, Maxwell LJ, Shea BJ i sur.* Composite Outcomes at OMERACT: Multioutcome domains and composite outcome domains. Semin Arthritis Rheum. 2021;51:1370–7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.11.001.
44. *Hammer HB, Uhlig T, Kvien TK, Lampa J.* Pain Catastrophizing, Subjective Outcomes, and Inflammatory Assessments Including Ultrasound: Results From a Longitudinal Study of Rheumatoid Arthritis Patients. Arthritis Care Res. 2018;70:703–12. doi: 10.1002/acr.23339.
45. *Dougados M, Nataf H, Steinberg G, Rouanet S, Falissard B.* Relative importance of doctor-reported outcomes vs patient-reported outcomes in DMARD intensification for rheumatoid arthritis: the DUO study. Rheumatology (Oxford). 2013;52:391–9. doi: 10.1093/rheumatology/kes285.
46. *Chock EY, Putman M, Conway R, Danila MI, Hoyer B, Hsieh B i sur.* Experience with telemedicine among rheumatology clinicians during the COVID-19 pandemic: an international survey. Rheumatol Adv Pract. 2022;6:rkac039. doi: 10.1093/rap/rkac039.
47. *Brekke KR, Gravelle H, Siciliani L, Straume OR.* Patient choice, mobility and competition among health care providers. Dev Health Econ Public Policy. 2014;12:1–26. doi: 10.1007/978-88-470-5480-6_1.

Liječ Vjesn 2024;146:231–241
https://doi.org/10.26800/LV-146-5-6-8

Iz hrvatske medicinske prošlosti | From Croatian medical history

Dva portreta Celestina Medovića kao polazište u razmatranju mogućnosti dijagnosticiranja obostrane blefaroptoze

Two portraits of Celestin Medović as a starting point in considering the possibility of diagnosing bilateral blepharoptosis

Denis Čerimagić[1,2]✉, Ervina Bilić[3]

[1] Poliklinika Glavić Dubrovnik
[2] Sveučilište u Dubrovniku
[3] Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za neuromuskularne bolesti

Deskriptori
BLEFAROPTOZA – dijagnoza, povijest; SLIKARSTVO – povijest; MEDICINA U UMJETNOSTI; POVIJEST 18. STOLJEĆA; POVIJEST 19. STOLJEĆA; SLAVNE OSOBE; HRVATSKA

SAŽETAK. *Cilj:* Autori prikazuju dva medicinski zanimljiva portreta poznatoga hrvatskog slikara Mata Celestina Medovića, s ciljem rasprave o mogućnostima dijagnosticiranja obostrane blefaroptoze prikazanih osoba. *Materijal i metode:* Portreti su analizirani u skladu s postulatima ikonodijagnostike. S diferencijalno-dijagnostičkog aspekta prikazani su hipotetski uzroci stečene, obostrane blefaroptoze. Također je analiziran prikaz ovog kliničkog znaka na djelima poznatih europskih slikara 14. – 20. stoljeća te hrvatskih slikara 19. – 20. stoljeća. *Rezultati:* Mogući uzrok ptoze na *Portretu starice* mogao bi biti aponeurotski, uzrokovan atrofijom mišića gornje vjeđe. Ne može se sa sigurnošću isključiti niti okularni oblik miastenije gravis. Mogući uzrok blefaroptoze na *Portretu Konavoke* je miastenija gravis s pozitivnim antitijelima na mišić-specifičnu tirozin kinazu, s obzirom na evidentnu atrofiju lijevog *m. massetera.* U oba slučaja može se raditi i o miogenoj blefaroptozi uzrokovanoj okularnom miopatijom ili okulofaringelanom mišićnom distrofijom. Ostali mogući uzroci blefaroptoze kod portretiranih žena isključeni su s većom ili manjom sigurnošću. Analogno principima medicine temeljene na dokazima, zaključci ikonodijagnostičke analize klasificiraju se u skupine: A (gotovo sigurno), B (vjerojatno), C (nesigurno), D (nevjerojatno) i E (nemoguće). Zaključak prikazane analize pripadao bi skupini B, što znači da su naša zapažanja „vjerojatno točna", uzevši u obzir da se ista temelje isključivo na kliničkim zapažanjima, bez uvida u povijesne okolnosti ili dokumente koji bi to mogli potvrditi. Komparativnom analizom prisutnosti kliničkog znaka ptoze na djelima poznatih europskih slikara od 14. do 20. stoljeća isti smo detektirali na ukupno jedanaest slika. Na djelima hrvatskih majstora 19. i 20. stoljeća ptoza je detektirana na četiri slike i jednoj brončanoj bisti. *Zaključak:* Ovaj rad nas podsjeća na važnost poznavanja kliničke propedeutike, nasuprot danas prevladavajućem medicinsko-tehnološkom pristupu koji favorizira brojne, često nepotrebne procedure u procesu postavljanja dijagnoze. Možda tzv. „muzejske vizite", s ciljem poboljšanja sposobnosti uočavanja kliničkih znakova na umjetničkim slikama od strane studenata medicine, jednom postanu i dio nastavnog programa na hrvatskim sveučilištima.

Descriptors
BLEPHAROPTOSIS – diagnosis, history; PAINTINGS – history; MEDICINE IN ART; HISTORY, 18TH CENTURY; HISTORY, 19TH CENTURY; FAMOUS PERSONS; CROATIA

SUMMARY. *Aim:* The authors present two medically interesting portraits of the famous Croatian painter Celestin Medović, with the aim of discussing the possibilities of diagnosing bilateral blepharoptosis. *Material and methods:* The portraits were analyzed in accordance with the postulates of iconodiagnosis. Hypothetical causes of acquired bilateral blepharoptosis are presented from the differential-diagnostic aspect. The presence of this clinical sign was also analyzed in the works of famous European painters from the 14th to the 20th centuries and Croatian painters of the 19th and 20th centuries. Results. Ptosis in "Portrait of an Old Woman" could be aponeurotic, caused by atrophy of the muscles of the upper eyelid. The ocular form of myasthenia gravis cannot be ruled out with certainty either. Muscle-specific tyrosine kinase myasthenia gravis is a possible cause of ptosis in "Portrait of a Lady from Konavle," especially because of the left masseter muscle atrophy. Ocular myopathy or oculopharyngeal muscle dystrophy can also be a reason for bilateral blepharoptosis in both cases. Other possible causes of blepharoptosis in the portrayed women are excluded with greater or lesser certainty. Analogous to the principles of evidence-based medicine, the conclusions of the iconodiagnostic analysis are classified into four groups: A (almost certain), B (probable), C (uncertain), D (improbable), and E (impossible). The conclusion of the presented analysis would belong to group B, which means that our observations are "probably correct," considering that they are based solely on clinical observations without insight into historical circumstances or documents that could confirm this. Through a comparative analysis of the presence of the clinical sign of ptosis in the works of famous European painters from the 14th to the 20th centuries, we found the same in a total of 11 paintings. In the works of Croatian painters of the 19th and 20th centuries, ptosis was detected in four paintings and one bronze bust. *Conclusion:* This paper reminds us of the importance of knowing clinical propaedeutics, in contrast to the medical-technological approach prevailing today, which favors numerous, often unnecessary, procedures in the process of establishing a diagnosis. Maybe the so-called "museum visits" with the aim of improving the ability of medical students to observe clinical signs on art paintings will become part of the curriculum at Croatian universities.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. prim. dr. sc. Denis Čerimagić, dr. med.,
https://orcid.org/0000-0003-0743-2618,
Poliklinika Glavić, Ćira Carića 3, 20000 Dubrovnik,
e-pošta: deniscerimagic@yahoo.com

Primljeno 31. srpnja 2023.,
prihvaćeno 29. veljače 2024.

„….Sa svakim nešto dijeliš, i više vas ste isti.
I pamti da je tako od prastarih vremena.
I svi se ponavljamo, i veliki i čisti,
kao djeca što ne znaju još ni svojih imena…“
Tin Ujević, „Pobratimstvo lica u svemiru“[1]

Mato Celestin Medović rođen je u Kuni na poluotoku Pelješcu 17. studenog 1857. u skromnoj težačkoj obitelji. Medovićev otac Nikola i majka Kate rođ. Špaleta imali su pet sinova i dvije kćeri. Smatra se da prezime Medović potječe od znamenja mirne, sabrane snage medvjeda ili od nekog pretka koji je nosio često dubrovačko ime Medo.[2] Smatra se jednim od najvažnijih hrvatskih slikara druge polovice 19. i početka 20. stoljeća. Školovao se u franjevačkom samostanu u Kuni na Pelješcu te kao redovnik u samostanu Male braće u Dubrovniku, potom u Rimu, Assisiju, Firenci, Münchenu, Zagrebu i Beču. Svoj izraz pronašao je u različitim slikarskim vrstama od kojih su najznačajnije povijesne kompozicije i pejzaži. Godine 1893. Medović izlaže jedno od svojih najznačajnijih djela – *Bakanal*, impresivnih dimenzija 206,5 x 395 cm, na kojem je radio tri godine i ostvario ogroman uspjeh na izložbi u Glaspalastu (München) i Parizu. Iz korespondencije s dubrovačkim liječnikom dr. Jerom Pugliesijem između 1890. i 1893. vidljivo je da je Medović ovo svoje remek-djelo običavao nazivati *Žrtva Bakhu za vrijeme progona kršćana pod Neronom*.[3] Tijekom boravka u Dubrovniku, u atelijeru grofa Mata Pucića na Pilama, slika oltarne pale i portrete Dubrovčana. U Zagrebu surađuje s Vlahom Bukovcem. Naslikao je četiri velike dekorativne povijesne kompozicije u Zlatnoj dvorani Odjela za bogoštovlje i nastavu (Opatička ulica br. 10 u Zagrebu, današnji Hrvatski institut za povijest) koje prikazuju važne događaje iz povijesti Hrvata: *Splitski sabor 925. godine* (1897.), *Dolazak Hrvata* (1903.), *Krunidba Ladislava Napuljskog 1403. godine starom hrvatskom krunom* (1905.) i *Zaruke hrvatskog kralja Zvonimira (1907.)*.[4] Tijekom života sukobljavao se sa svojim mecenama poput Mata Pucića i biskupa Strossmayera, koji su ograničavali njegovu slobodu likovnog izraza kojoj je uvijek težio.[2] To je dovelo i do njegovog raskida s Malom braćom, nakon petnaestogodišnjeg služenja poznatom redu, nakon čega prelazi među svjetovno svećenstvo, koje mu je dopuštalo živjeti slobodnim životom umjetnika. Posljednja velika izložba za Medovićeva života organizirana je u Opatiji 1914. godine. Krajem 1918. Medović je obolio od bolesti bubrega, izgubio vid te prestao slikati. Na glavnoj godišnjoj skupštini JAZU, 24. travnja 1919., osnovan je umjetnički razred čiji su počasni članovi postali, među ostalima, Vlaho Bukovac, Mato Celestin Medović i Ivan Meštrović. Medović umire u Sarajevu 20. siječnja 1920., a pokopan je u rodnoj Kuni na Pelješcu.[4] Svoju ljubav prema rodnom kraju pokazao je u napornom dvogodišnjem oslikavanju svoda, zidova i oltara grobišne crkve Spasa 1907. – 1908. godine.[2] Nažalost, ove slike su tijekom vremena u potpunosti uništene. Dana 24. listopada 1943. njemačka vojska je zapalila Medovićevu kuću te su tada izgorjele brojne njegove slike, crteži, bilješke, pisma, kritike i ostala građa koju je skupio tijekom života.[2] Medović je u svom kraju ostao zapamćen po još nečemu. U Kuni Pelješkoj uz mjesno groblje i danas stoji red gordih, vazda zelenih, čempresa koje je „dum Mato“, kako su ga zvali, posadio sa školskom djecom, ostavivši nam tako još jednu poruku dobrote, ljepote i humanosti.[5] U spomen na ovog velikana hrvatskog slikarstva u njegovom rodnom mjestu postavljen je 1971. godine Meštrovićev brončani kip.

U ovom radu su prikazana dva Medovićeva portreta: *Portret starice* (slika 1)[6] i *Portret Konavoke* (slika 2).[7] Portreti su zanimljivi s medicinskog aspekta jer prikazuju starice s obostranom blefaroptozom. Slike su analizirane prema postulatima ikonodijagnostičke analize.[8] U radu se s diferencijalno-dijagnostičkog aspekta prikazuju i analiziraju hipotetski uzroci stečene obostrane blefaroptoze i kompariraju s prikazima ovoga kliničkog znaka na djelima europskih slikara 14. – 20. stoljeća i hrvatskih slikara 19. – 20. stoljeća. Slikarstvo i medicina oduvijek su povezani. Prikaz različitih bolesti i poremećaja u likovnoj umjetnosti izuzetno je važan s aspekta povijesti medicine, koja se isprepliće s poviješću umjetnosti. Uočavanjem kliničkih znakova različitih bolesti na umjetničkim slikama liječnici usavršavaju svoje dijagnostičke sposobnosti koje potom primjenjuju u kliničkoj praksi.

Materijal i metode

Ikonodijagnostička analiza provedena je na dva portreta Celestina Medovića s ciljem utvrđivanja hipotetskih uzroka obostrane blefaroptoze. Analogno principima medicine temeljene na dokazima, zaključci ikonodijagnostike klasificirat će se na: A) (gotovo) sigurne, potkrijepljene kliničkim dokazima i/ili povijesnim činjenicama ili dokumentima; B) vjerojatne, potkrijepljene nekim kliničkim dokazima bez povijesnih činjenica ili dokumenata koji to mogu potvrditi; C) nesigurne, klinička sumnja bez ikakvih pravih dokaza; D) nevjerojatne, podržane samo spekulativnom sumnjom bez relevantnih argumenata, povijesnih dokumenata i činjenica; E) nemoguće, bez po-



Slika 1. Portret starice (ulje na platnu, 41 x 33,5 cm, Galerija umjetnina, Split)
Figure 1. Portrait of an old woman (oil on canvas, 41 x 33.5 cm, Museum of Fine Art, Split)



Slika 2. Portret Konavoke (ulje na platnu, 44 x 37 cm, privatna zbirka)
Figure 2. Portrait of a lady from Konavle (oil on canvas, 44 x 37 cm, private collection)

dupirućih kliničkih dokaza, povijesnih činjenica ili dokumenata.[8]

Portret starice (slika 1)[6] je ulje na platnu dimenzija 41 x 33,5 cm, potpisano, iz fundusa Galerije umjetnina u Splitu, nastalo oko 1890., kada je Medović imao 33 godine. U to vrijeme Medović je portretirao veći broj osoba iz Dubrovnika i okolnih mjesta. Portret prikazuje udovicu u koroti (tal. *corrotto:* žalost za pokojnikom, možda, od lat. *cor ruptum:* prepuklo srce) s crnim rupcem na glavi i crnom odjećom. Radi se o reprezentativnom, realističkom portetu, lazurnog namaza s ciljem što vjernijeg prikaza portretiranog lika.

Portret Konavoke (slika 2)[7] je ulje na platnu dimenzija 44 x 37 cm, nepotpisano, ali ekspertizom dr. sc. Vere Kružić-Uchytil pripisano Medoviću, u privatnom vlasništvu, nastalo oko 1888., kada je Medović imao 31 godinu. Portret prikazuje nešto mlađu sjedokosu udovicu u koroti, s crnim rupcem na glavi i crnom odjećom. Radi se o intimnom portretu, lišenom detalja, s pažnjom usmjerenom na prikaz psihološke ekspresije lica. Namaz je slojeviti impasto, deblji je nanos boje i potez kista je uočljiv, za razliku od prethodnoga reprezentativnog portreta.

Na osnovi medicinske literature te literature iz povijesti umjetnosti proveli smo komparativnu analizu prisutnosti kliničkog znaka ptoze na djelima poznatih europskih slikara 14. – 20. st., kao i hrvatskih slikara s prijelaza 19. na 20. stoljeće.

Rezultati

Analizom *Portreta starice* (slika 1)[6] vidljivo je da portretirana osoba ima lijevostranu blefaroptozu i desnostranu semiptozu, da je filtrum medioponiran, a da su kutovi usana simetrični. Nije vidljiva atrofija mišića lica. Čelo je simetrično naborano, bez kompenzatornog odizanja obrva. Masno tkivo obje orbite je atrofično, a usne su tanke. Mogući uzroci blefaroptoze u ovom slučaju su aponeurotski, miogeni te neuromuskularni.

Analizom *Portreta Konavoke* (slika 2)[7] vidljivo je da portretirana osoba ima manje izražene čeone bore te bore na licu i vratu. Prisutna je obostrana blefaroptoza te naznačen zigomatički luk zbog atrofije lijevog *m. massetera.* Filtrum je medioponiran, a kutevi usana su simetrični. Frankov znak na lobulusu lijeve uške (dermatološki marker ateroskleroze) negativan je. Mogući uzroci blefaroptoze u ovom su slučaju miogeni i neuromuskularni.

Zaključci naše ikonodijagnostičke analize pripadaju kategoriji B (vjerojatni, potkrijepljeni nekim kliničkim dokazima, bez povijesnih činjenica ili dokumenata koji to mogu potvrditi).

Komparativna analiza prisutnosti kliničkog znaka ptoze na djelima poznatih europskih slikara 14. – 20. stoljeća pokazuje da se isti javlja vrlo rijetko, što Medovićeve portrete dodatno čini zanimljivim s medicinskog aspekta. Blefaroptozu smo detektirali na ukupno jedanaest slika: pet slika iz 15. st. (Leonardo da Vinci, 1452. – 1519.; dvije slike Sandra Botticellija, 1445. – 1510.; nepoznati autor; Jan van Eyck, 1390. – 1441.), dvije slike iz 16. st. (Pieter Bruegel Stariji, 1530. – 1569.; nepoznati autor), tri slike iz 19. st. (Kanutas Ruseckas, 1800. – 1860.; Vincent van Gogh, 1853. – 1890.; Rafael Tegeo, 1798. – 1856.) i jednoj slici iz 20.

stoljeća (Amedeo Modigliani, 1884. – 1920.). Na djelima hrvatskih autora blefaroptozu smo detektirali na četiri slike (dvije slike Vlaha Bukovca, 1855. – 1922.; Anton Aron, 1858./1859. – 1920.; Bela Čikoš Sesija, 1864. – 1931.) i jednoj brončanoj bisti (Rudolf Valdec, 1872. – 1929.).

Rasprava

Slikarstvo („*ars pictura*“) i medicina („*ars medica*“) usko su povezani. Navedimo ovdje samo neke primjere koje potkrjepljuju ovu tvrdnju: a) sveti Luka je zaštitnik liječnika i slikara; b) poznate su tužne sudbine poznatih slikara poput Vincenta van Gogha (1853. – 1890.), Amedea Modiglianija (1884. – 1920.), Paula Gauguina (1848. – 1903.), koji su umrli u posvemašnjoj bijedi i zasluženo prizanje stekli tek mnogo godina nakon smrti. Isto tako, poznato je da je vrijednost i važnost radova Jamesa Parkinsona (1755. – 1824.), Hakarua Hashimota (1881. – 1934.) i Thomasa Hodgkina (1798. – 1866.) prepoznata tek 60, 20 i 27 godina nakon objavljivanja[9]; c) u medicini susrećemo brojne „slikarske“ eponime kao što su: Mona Lisa sindrom (prema čuvenom portretu Leonarda da Vincija, 1452. – 1519.) – rezidua periferne lezije facijalnog živca s karakterističnim osmijehom; Brueghelov sindrom (prema slikaru Pieteru Brueghelu starijem 1525. – 1569.) – kranijalna distonija (blefarospazam, hemifacijalni spazam, oromandibularna distonija); van Goghov sindrom (prema slikaru Vincentu van Goghu, 1853. – 1890.) – samozljeđivanje kod psihičkih bolesnika (u ovom slučaju radilo se o odsijecanju uha)[10]; Toulouse-Lautrecov sindrom (prema slikaru Henriju Marie Raymondu de Toulouse-Lautrec-Monfa, 1864. – 1901.) – poznat i kao piknodizostoza, rijetka bolest koja se manifestira deformitetima kostiju ekstremiteta i lubanje, sklonošću prijelomima, zastojem u rastu[11]; d) najpoznatiji medicinski ilustrator nije slikar već liječnik, Frank Henry Netter (1906. – 1991.), autor čuvenog anatomskog atlasa; e) svojevrsnim pretečom današnje telemedicine smatra se poznati njemački slikar Albrecht Dürer (1471. – 1528.), koji je svom liječniku preko posrednika slao autoportrete na kojima je prikazivao točnu lokalizaciju svojih bolova u trbuhu tražeći njegovo mišljenje o mogućem uzroku[12]; f) brojne kliničke studije nose nazive po imenima poznatih slikara npr.: Leonardo[13] (1452. – 1519.), Michelangelo[14] (1475. – 1564.), van Gogh[15] (1853. – 1890.), Modigliani[16] (1884. – 1920.), Picasso[17] (1881. – 1973.), Monet[18] (1840. – 1923.), Dali[19] (1904. – 1989.); g) potpisi Leonarda da Vincija (1452. – 1519.), Vincenta van Gogha (1853. – 1890.), Edvarda Muncha (1863. – 1944.) i Pabla Picassa (1881. – 1973.) na slikarskim remek-djelima svojevrstan su ekvivalent neurološkim eponimima proizašlim iz radova svjetski poznatih neurologa poput Josepha Babinskog (1857. – 1932.), Aloisa Alzheimera (1864. – 1915.), Jean-Martina Charcota (1825. – 1893.) ili Charlesa Bella (1774. – 1842.).

Inspekcija lica je sastavni dio kliničke propedeutike temeljem koje je moguće dijagnosticirati različite bolesti (npr. *facies mitralis* – mitralna stenoza; *facies lunata* – Cushingov sindrom; herpes zoster – vezikulozne eflorescencije na hiperemičnoj koži; Sturge-Weberov sindrom – encefalotrigeminalna angiomatoza; Bourneville-Pringleov sindrom – *adenoma sebaceum* lica; sistemski lupus eritematodes – leptirasti osip lica; *caput quadratum* – rahitis; hidrocefalus – nesrazmjer veličine neurokranija i viscerokranija itd.). Različite znakove bolesti možemo uočiti i na brojnim umjetničkim slikama, spomenimo samo neke: deformiteti prstiju šaka karakteristični za reumatoidni artritis na slici Sandra Botticellija (1445. – 1510.) *Sv. Augustin* iz 1480.[20], prikaz dvaju anđela s fenotipskim karakteristikama Downovog sindroma na slici *Poklonstvo Malom Isusu iz 1515.*, nepoznatog autora[21], prikaz Pagetove bolesti na slici Quintena Metsysa (1466. – 1530.) *Groteskni portret starice* iz 1513.[22], prikaz tumora dojke na Raphaelovoj (1483. – 1520.) slici *La Fornarina*[23], Caravaggiov (1571. – 1610.) autoportet poznat kao *Bolesni mladi Bakus s prikazom ikterusa uzrokovanog cirozom jetre.*[24] Analizom umjetničkih slika, osim uočavanja kliničkih znakova različitih bolesti na prikazanim likovima, možemo dobiti uvid i u zdravstveno stanje samih slikara, npr. egzotropiju Leonarda da Vincija (1452. – 1519.) i Rembrandta (1606. – 1669.), oštećenje stereovida kod Picassa (1881. – 1973.), Degasovu (1834. – 1947.) nasljednu retinalnu degeneraciju, metamorfopsiju Francisa Bacona (1909. – 1992.), makularnu degeneraciju Georgiae O'Keeffe (1887. – 1986.), Renoirovu (1841. – 1919.) miopiju, Cézanneovu (1839. – 1906.) miopiju i dijabetičku retinopatiju, El Grecov (1541. – 1614.) astigmatizam, kataraktu Claudea Moneta (1840. – 1926.) i Williama Turnera (1775. – 1851.), van Goghovu (1853. – 1890.) ksantopsiju – „žutovidost“, moguće uzrokovanu intoksikacijom digitalisom ili antihelmintikom santoninom.[25] Naime, sve navedene bolesti mogu imati implikacije na slikarsku tehniku. Medicinske dijagnoze mogu se postaviti i analizom književnih predložaka poput romana *Gospoda Glembayevi* Miroslava Krleže (1893. – 1981.), temeljem kojega Arbanas i Kreho postavljaju dijagnozu sumanutog poremećaja kod Leonea Glembaya.[26]

Izraz „ikonodijagnostika“ prvi je upotrijebio prof. Pontius sa sveučilišta Harvard.[27] Radi se o retrospektivnoj analizi djela figurativne umjetnosti s ciljem utvrđivanja različitih bolesti i poremećaja (osteoartikularnih, endokrinoloških, dermatoloških, neuroloških, senoloških, genetskih, oftalmoloških i ostalih).[8] Ikonodijagnostičke postulate nastojali smo primijeniti u prikazanoj analizi portreta. Na prikazanim Medovićevim slikama portretirane su dvije starije žene s obo-

stranom blefaroptozom (semiptozom). Iako su portreti rađeni u razmaku od oko dvije godine, *Portret starice* (slika 1)[6] se doima zrelijim ostvarenjem, uz mnogo realističniji prikaz lica te izaziva osjećaje prisnosti i empatije. S druge strane, *Portret Konavoke* (slika 2)[7] je manje realističan, „hladniji", s manje prikazanih detalja, kao da je rađen rutinski po narudžbi. Ovaj portret izaziva osjećaj odbojnosti, sumnjičavosti, antipatije i distanciranosti. Obostrana blefaroptoza ili semiptoza može ostavljati dojam pospanosti portretiranih osoba. Međutim, bilo bi vrlo neobično da portretirane osobe spavaju u sjedećem položaju tijekom portretiranja (osobito ako se radi o naručenom portretu). Stoga smo odlučili ovdje izložiti hipotetske uzroke blefaroptoze i komparirati ih s prikazima ovoga kliničkog znaka na djelima poznatih europskih slikara 14. – 20. st. kao i hrvatskih slikara 19. – 20. stoljeća. Kao što je vidljivo u tablici 1, postoje brojni mogući uzroci stečene, unilateralne ili bilateralne blefaroptoze. Mogu se podijeliti na aponeurotske, neuromuskularne, miogene, neurogene, vaskularne, upalne, infektivne, mehaničke i traumatske, demijelinizacijske, tumorske, endokrinološke ili se može raditi o pseudoptozi. Koji bi od ovih uzroka mogli biti mogući razlog ptoze portretiranih starica?

U slučaju *Portreta starice* (slika 1)[6] uzrok bi mogao biti *aponeurotski.* Naime, starenjem dolazi do atrofije mišića gornje vjeđe i posljedične slabosti *m. levator palpebrae superioris.*[28] Posljedično dolazi do obostrane, trajne blefaroptoze ili semiptoze koja ne mijenja intezitet tijekom dana/noći. Ne može se sa sigurnošću isključiti niti *okularna forma miastenije gravis* (MG), budući da se radi o bolesti koja se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi.[29] Naravno, pritom moramo naglasiti da analizom samog portreta ne možemo dobiti podatke o postojanju ili nepostojanju drugih kliničkih simptoma i znakova ove bolesti kao što su npr. diplopija, disfagija, intolerancija napora te oscilacija stupnja blefaroptoze. Pretpostavlja se da portret pod naslovom *Nasmiješeni Talijan*, autora poljsko-litavskog slikara Kanutasa Ruseckasa (1800. – 1860.) iz 1823. i autoportret talijanskog slikara Amedea Modiglianija (1884. – 1920.) na kojem sebe prikazuje kao tragičnog klauna Pierrota iz 1915., prikazuju osobe s okularnim oblikom MG-a i posljedičnom unilateralnom blefaroptozom.[30,31] Modigliani je bio fasciniran promjenjivom asimetrijom ljudskog lica pa je u nizu portreta svoje životne ljubavi i muze, Jeanne Hébuterne, posebno naglašavao asimetriju vjeđnih rasporaka i usnog kuta.[31]

U slučaju *Portreta Konavoke* (slika 2)[7] diferencijalno-dijagnostički dolazi u obzir *MG s pozitivnim antitijelima na mišić-specifičnu tirozin kinazu (anti-MuSK),* jer portretirana starica uz obostranu blefaroptozu ima i izraženu atrofiju lijevog *m. massetera*. Kod ovog tipa MG-a česta je atrofija bulbarno inerviranih mišića kao i mišića lica *(m. temporalis, m. masseter)* i jezika, pri čemu je mišićno tkivo nadomješteno masnim tkivom.[32] Približno 6% bolesnika s MG-om je anti-MuSK pozitivno, s jasnom imunopatogenezom i kliničkim karakteristikama.[33] Sa sigurnošću možemo isključiti *aplikaciju botoksa* (slike su nastale krajem 19. st.) i *botulizam,* budući da se radi o akutnoj bolesti, praćenoj respiracijskom insuficijencijom i visokim mortalitetom.[34] U oba slučaja može se raditi o miogenoj ptozi uzrokovanoj *okularnom miopatijom* (nije moguće procijeniti bulbomotoriku, a kod ove miopatije bulbusi su često ankilotični, nepokretni u svim smjerovima, ali bez diplopije) i *okulofarinealnom mišićnom distrofijom* (ne može se procijeniti funkcija gutanja).[35,36] Lica portretiranih osoba nemaju miopatski aspekt pa se najvjerojatnije ne radi o autosomno dominantno nasljeđujućoj *miotoničkoj distrofiji tipa 1*, poznatoj i kao *Morbus Steinert* (nemamo podataka o mogućim komorbiditetima kao što su dijabetes, katarakta, smetnje srčanog provođenja).[37] Karakteristike miotoničke distrofije tipa 1 (*facies myopathica*, obostrana semiptoza, frontalna alopecija) vidljive su na Melkiorovom licu na platnu flamanskog slikara Pietera Bruegela starijeg (1530. – 1569.) *Obožavanje kraljeva* iz 1564. godine.[21] *Portret Ginevre de Benci* naslikao je Leonardo da Vinci (1452. – 1519.) oko 1474. godine. Ova zadivljujuća slika manje je poznata od *Mona Lise*, ali je izuzetno zanimljiva zbog svojih karakteristika. Portret ostavlja dojam da se radi o zagonetnoj, nesigurnoj, introvertiranoj osobi, a karakteristike lica (osobito obostrana semiptoza, odsutnost bilo kakve emocije – *facies myopathica*?) daju joj izgled bolesnice s mišićnom bolešću.[38] De Campos analizom slike Sandra Botticellija (1445. – 1510.) *Bogorodica i dijete s dva anđela i sv. Ivanom Krstiteljem* zapaža da mali Isus ima neke od glavnih kliničkih manifestacija Pompeove bolesti (blefaroptoza, miopatski aspekt lica s poluotvorenim ustima, djelomična protruzija jezika, slabost mišića vrata).[39] Mitohondrijske bolesti kao što su *Kearns–Sayreov sindrom i kronična progresivna vanjska oftalmoplegija* obilježeni su oftalmoplegijom, blefaroptozom, atipičnim pigmentnim retinitisom, miopatijom s nepravilnim crvenim vlaknima, ataksijom, gluhoćom i kardiomiopatijom te skraćenim očekivanim trajanjem života pa je malo vjerojatno da bi oboljeli doživjeli visoku životnu dob poput portertiranih osoba.[40] Budući da se radi o portretima s kraja 19. stoljeća, sa sigurnošću možemo isključiti *dugotrajnu primjenu kortikosteroidnih kapi za oči* kao mogući uzrok blefaroptoze. Fenotipski je očito da se ne radi o *kongenitalnom sindromu blefarofimoze*, genetskom poremećaju koji je posljedica mutacije gena FOXL2, a manifestira se uskim vjeđnim rasporcima (lat. *rima palpebrarum*), blefaroptozom i inverznim epikantusom (kožni nabor u području medijalnog očnog kuta usmjeren od donjeg prema gornjem dijelu očnog kuta).[41] *Hornerov sindrom* uključuje miozu, ptozu, enoftalmus i ipsilate-

Tablica 1. – Table 1. Mogući uzroci stečene blefaroptoze / Possible reasons for acquired blepharoptosis

Mogući uzroci stečene blefaroptoze / Possible reasons for acquired blepharoptosis		
Aponeurotski / Aponeurotic	Starenje: pareza mišića vjeđe / Aging: paresis of the eyelid muscles	**Da / Yes**
	Disinsercija ili dehiscijencija aponeuroze gornje vjeđe / Disinsertion or dehiscence of the aponeurosis of the upper eyelid	**Da / Yes**
Neuromuskularni / Neuromuscular	Miastenija gravis / Myasthenia gravis	**Da / Yes**
	Botulizam ili aplikacija botoksa / Botulism or botox application	Ne / No
Miogeni / Myogenic	Okularna miopatija / Ocular myopathy	**Da / Yes**
	Okulofaringealna mišićna distrofija / Oculopharyngeal muscular dystrophy	**Da / Yes**
	Miotonička distrofija tipa 1 / Myotonic dystrophy type 1	Ne / No
	Kronična progresivna vanjska oftalmoplegija / Chronic progressive external ophthalmoplegia	Ne / No
	Kearns-Sayreov sindrom / Kearns-Sayre syndrome	Ne / No
	Dugotrajna primjena glukokortikoidnih kapi za oči / Long-term use of glucocorticoid eye drops	Ne / No
	Blefarofimoza / Blepharophimosis	Ne / No
Neurogeni / Neurogenic	Hornerov sindrom / Horner's syndrome	Ne / No
	Lezija okulomotornog živca / Oculomotor nerve lesion	Ne / No
	Miller Fisherov ili Guillain-Barréov sindrom / Miller Fisher or Guillain-Barré syndrome	Ne / No
	Apraksija otvaranja očiju / Apraxia of eyelid opening	Ne / No
	Oftalmoplegička migrena / Ophthalmoplegic migraine	Ne / No
	Cluster glavobolja / Cluster headache	Ne / No
	Obostrana lezija facijalnog živca / Bilateral facial nerve palsy	Ne / No
Vaskularni / Vascular	Dijabetes / Diabetes	Ne / No
	Aneurizma stražnje komunikantne arterije / Aneurysm of the posterior communicating artery	Ne / No
	Vertebrobazilarna stenoza ili okluzija / Vertebrobasilar stenosis or occlusion	Ne / No
Upalni / Inflammatory	Miozitis orbite / Orbital myositis	Ne / No
	Tolosa-Huntov sindrom / Tolosa-Hunt syndrome	Ne / No
	Sarkoidoza / Sarcoidosis	Ne / No
	Tuberkuloza / Tuberculosis	Ne / No
Infektivni / Infectious	Neuroborelioza / Neuroborreliosis	Ne / No
Mehanički – traumatski / Mechanical – traumatic	Tumor vjeđe / Eyelid tumor	Ne / No
	Ožiljak / Scar	Ne / No
	Strano tijelo / Foreign body	Ne / No
	Ozljeda *m. levator palpebrae superioris* / Injury of the *levator palpebrae superioris* muscle	Ne / No
	Halacion / Halation	Ne / No
	Postoperacijski / Post-operative	Ne / No
Demijelinizacijski / Demyelination	Multipla skleroza / Multiple sclerosis	Ne / No
Tumor / Tumor	Neurofibromatoza / Neurofibromatosis	Ne / No
Endokrinološki / Endocrine	Hipotireoza / Hypothyroidism Hipertireoza / Hyperthyroidism	Ne / No
Pseudoptoza / Pseudoptosis	Dermatohalaza / Dermatochalasis	Ne / No
	Anoftalmija ili mikrooftalmija / Anophthalmia or microophthalmia	Ne / No

ralnu facijalnu anhidrozu. Posljedica je lezije vratnog dijela simpatikusa i gotovo uvijek je unilateralan, što ga eliminira kao mogući uzrok blefaroptoze na analiziranim portretima.[42] Bianucci i suradnici opisali su portret nepoznatog autora iz zbirke tirolskog nadvojvode Ferdinanda II. (1529. – 1595.) iz fundusa bečkog Muzeja povijesti umjetnosti. Radi se o portretu plemića s desnostranom semiptozom. Dodatnom analizom slike utvrđena je i ipsilateralna mioza, pseudoenoftalmus i heterokromija šarenica. Navedeno je karakteristično za Hornerov sindrom uzrokovan porođajnom traumom.[43] *Lezija okulomotornog živca* manifestira se blefaroptozom i nemogućnošću adukcije bulbusa. Zbog prevage *m. rectus lateralisa,* inerviranog od strane *n. abducensa,* bulbus je više ili manje u položaju abdukcije, uz pojavu diplopije pri pokušaju adukcije. Ovo je karakteristično za vanjsku oftalmoplegiju. Ako je zjenica dilatirana i ne reagira na svjetlost govorimo o unutarnjoj oftalmoplegiji. Ona je posljedica oštećenja parasimpatičke inervacije *m. sphincter pupillae* posredovane putem okulomotornog živca. Kombinacija vanjske i unutarnje oftalmoplegije naziva se kompletnom oftalmoplegijom. Ova lezija je najčešće unilateralna pa je možemo eliminirati kao mogući uzrok blefaroptoze na prikazanim portetima.[44] *Miller Fisherov sindrom* (Charles Miller Fisher, 1913. – 2012.) je varijanta Guillain-Barréovog sindroma (GBS) karakterizirana ataksijom, oftalmoplegijom i arefleksijom. Često se javlja nakon infekcije *Campylobacterom jejuni*, uz pozitivan nalaz GQ1b antigangliozidnih antitijela. Većina bolesnika se kompletno oporavi tijekom dva do šest mjeseci, što ga isključuje kao mogući uzrok blefaroptoze na prikazanim portretima.[45] Apraksija je poremećaj planiranja i izvođenja složenih motoričkih radnji, koji nastaje kao posljedica oštećenja frontalnog režnja nedominantne hemisfere. Pacijent s *apraksijom otvaranja očiju* ne može voljno otvoriti oči, ali nakon što to uspije pomoću prstiju, uredno održava oči otvorene.[46] Iz navedenog možemo sa sigurnošću zaključiti da apraksija nije uzrok blefaroptoze u opisanim slučajevima. *Oftalmoplegička migrena* karakterizirana je prisutnošću znakova lezije bulbomotoričkih živaca (III, IV, VI), a *cluster glavobolja* orbitalnim bolovima, epiforom, nazalnom kongestijom, injiciranom spojnicom oka, a ponekad i Hornerovim sindromom.[47,48] Obje vrste glavobolja javljaju se unilateralno, stoga ih možemo isključiti kao mogući uzrok blefaroptoze u navedenim slučajevima. *Obostrana lezija n. facialisa* može biti simptom *GBS-a* i *neuroborelioze.* Budući da facijalni živac inervira mimičnu muskulaturu, pacijent ne može simetrično naborati čelo, potpuno zatvoriti oči, napuhati obraze, nasmijati se niti kontrahirati platizmu.[49] Evidentno je iz navednog da se u ovom slučaju ne radi o blefaroptozi u pravom smislu pa i ovaj uzrok možemo eliminirati. *Dijabetička mononeuropatija okulomotornog živca* s posljedičnom oftalmoplegijom nastaje kao posljedica oštećenja mikrocirkulacije (*vasa nervorum*) n. III i uvijek je unilateralna, ponekad bolna i dobro reagira na primjenu korikosteroida.[50] Budući da se na prikazanim portretima radi o obostranoj blefaroptozi, i ovaj razlog možemo isključiti kao mogući uzrok ptoze. *Kompresija n. oculomotoriusa aneurizmom a. communicans posterior (ACoP)* izaziva unilateralnu leziju ovog živca.[51] Budući da se praktično uvijek radi o unilateralnoj ptozi možemo sa sigurnošću isključiti cerebralnu aneurizmu kao uzrok blefaroptoze na prikazanim portretima. *Poremećaji posteriorne cirkulacije i posljedični inzult u području moždanog debla* mogu dovesti do unilateralnog (često) i bilateralnog (rijetko) oštećenja jezgara okulomotornog živca u mezencefalonu s posljedičnom oftalmoplegijom. U ovim slučajevima prisutna je kontralateralna hemipareza ili tetrapareza (tetraplegija) pa je očito da navedeno u opisanim slučajevima nije uzrok obostrane blefaroptoze.[52] Isto vrijedi i za nevaskularne lezije mezencefalona (*demijelinizacijski plak ili neurofibromatoza*).Vincent van Gogh (1853. – 1890.) naslikao je *Portret jednookog čovjeka* (1889.) tijekom boravka u psihijatrijskoj bolnici Saint Paul-de-Mausole. Portret prikazuje muškarca s lijevostranom ptozom. Kao mogući uzrok ptoze Meulemans i suradnici navode neurofibromatozu tipa I te gigantski osteom ili mukokelu frontalnog sinusa.[53] *Miozitis orbite* je upalni proces koji prvenstveno zahvaća ekstraokularne mišiće i manifestira se orbitalnim (periorbitalnim) bolovima, oštećenjem bulbomotorike, diplopijom, proptozom, injiciranom očnom spojnicom te edemom vjeđa (koji može oponašati blefaroptozu).[54] S obzirom na navedeno možemo eliminirati prethodni razlog kao uzrok ptoze u ovom slučaju. Isto se odnosi i na granulomatozne upale orbite u sklopu *Tolosa-Huntovog sindroma, sarkoidoze* i *tuberkuloze.*[55] Što se tiče mogućih mehaničkih i traumatskih uzroka blefaroptoze (*tumor vjeđe, ožiljak, strano tijelo, ozljeda m. levator palpebrae superioris, halacion, postoperacijske promjene*) možemo konstatirati da na prikazanim portretima nema znakova ovih promjena. Na portretu Oswalda von Wolkensteina (1376. – 1445.), njemačkog diplomata, skladatelja i pjesnika, vidljivi su: desnostrana ptoza, crvenilo ruba donje vjeđe te ožiljci u području desne obrve i korijena nosa. Autor zaključuje da se radi o posljedicama perforantne ozljede očnog bulbusa.[56] *Dermatohalaza* označava višak kože, najčešće gornje vjeđe, a nastaje starenjem zbog gubitka elasticiteta i tonusa kože pod utjecajem gravitacije.[57] Na prikazanim portretima nema znakova ovog poremećaja, a nema niti znakova *poremećaja funkcije štitnjače.* Jedna od najpoznatijih slika flamanskog slika Jana van Eycka (1390. – 1441.) jest *Giovanni Arnolfini sa ženom*. Analizirajući ovu sliku Ashrafian je utvrdio slijedeća Arnolfinijeva obilježja: pozitivan Hertogheov znak (nedostatak vanjske trećine obrve), bilateralna semiptoza, melazma desne

obrve, intolerancija hladnoće (topla odjeća i veliki šešir u ljetno doba). Na temelju navedenog autor zaključuje da Arnolfini boluje od hipotireoze.[58] Isti autor analizom slike *Proljeće*, remek-djela Sandra Botticellija (1445. – 1510.) uočava na liku Flore sljedeće znakove: bilateralnu semiptozu, leptirasti osip na licu i povećanu štitnjaču te zaključuje da se radi o kombinaciji Gravesove bolesti i sistemskog lupusa eritematodesa.[59] Poremećaji razvoja očnih bulbusa (*anoftalmija ili mikroftalmija*) povezani su sa sekundarnom pseudoptozom i sljepoćom.[60] Budući da se radi o portretiranim udovicama, malo je vjerojatno da je riječ o osobama slijepima od rođenja.

Iz svega navedenog dolazimo do hipoteze prema kojoj su mogući uzroci obostrane blefaroptoze na prikazanim portretima aponeurotski, neuromuskularni (MG) ili miogeni (okularna miopatija i okulofaringealna mišićna distrofija). Nisu nam dostupni podatci o eventualnoj rodbinskoj povezanosti dviju portretiranih žena (majka i kći, sestre?). Poznato je da se autoimune bolesti češće javljaju među srodnicima. Otprilike 3 – 5% oboljelih od MG-a ima druge članove uže ili šire obitelji s MG-om ili nekom drugom autoimunom bolesti.[61] Metaanaliza Linga i suradanika pokazala je povezanost alela DRB1 (0301, 04, 0403, 07, 1301 i 14) i MG-a kasnog početka (engl. *late-onset MG*), što ih čini mogućim biomarkerima za predviđanje rizika nastanka MG-a.[62] Što se tiče okulofaringelne mišićne distrofije, ona se nasljeđuje autosomno dominantno s rizikom prijenosa bolesti na potomstvo od 50%.[36]

Muzej Prado u Madridu posjeduje fundus od preko 16.000 umjetnina i najveću zbirku slika europskih majstora 16. – 19. stoljeća. U vrijeme renesanse i baroka u slikarstvu dominira realizam temeljen na odličnom poznavanju anatomije. Grau i suradnici su detektirali kliničke znakove različitih bolesti na 121 odabranoj slici iz postava ovog muzeja. Najčešće se radilo o znakovima dermatoloških bolesti (31%), a rjeđe o znakovima traumatološko/reumatoloških (11%), endokrinoloških (10%), neuroloških (6%), maksilofacijalnih poremećaja (4%) ili bolestima dojke (9%).[63] S obzirom na naslov našeg rada posebno smo obratili pozornost na detekciju znakova oftalmoloških bolesti. Oni su utvrđeni na 8% analiziranih umjetnina, odnosno deset slika, a radilo se o: trahomu – na slici Pedra Berruguete (1450. – 1500.) *Klanjanje grobu svetog Petra mučenika*; sljepoći – na slikama Bernarda Strozzija (1581. – 1644.) *Tobias liječi svog oca*; Georgesa de La Toura (1593. – 1652.) *Slijepi svirač kololire*; Ramóna Bayeua (1744. – 1793.) *Slijepi glazbenik*; Francisca Goye (1746. – 1828.) *Slijepi gitarist*; Joséa de Ribere (1591. – 1652.) *Osjet dodira*; strabizmu – na slici Petera Paula Rubensa (1577. – 1640.) *Konjanički portret vojvode od Lerme*; hipermetropiji – na slici Giordana Lucce (1634. – 1705.) *Autoportret*; anoftalmiji i mikrooftalmiji – na slici Diega Velazqueza (1599. – 1660.) *Lakrdijaš Calabazas* te posttraumatskoj ptozi – na slici Rafaela Tegea (1798. – 1856.) *Pedro Benítez i njegova kći María de la Cruz*.[63] Prema tome, ptoza je zabilježena na samo jednoj, a sljepoća na polovici od deset umjetnina na kojima su detektirani znakovi oftalmoloških bolesti. Tijekom života, prema popisima i procjeni povjesničara umjetnosti prof. dr. sc. Antuna Karamana, Medović je izradio oko 800 slika u ulju, 150 radova u raznim crtačkim tehnikama, gotovo 500 slika manjeg formata te blizu 1000 fresko slikarija. Iz navednog proizlazi da je klinički znak ptoze, iako izrazito rijedak, češće detektiran na slikama Celestina Medovića nego na slikama iz fundusa Muzeja Prado. Als i suradnici su detektirali znakove bolesti na 82% (451/553) analiziranih slika iz 17. – 18. stoljeća, a najčešće se radilo o gušavosti kod žena i pretilosti kod muškaraca.[64]

U djelima hrvatskih slikara na oftalmološke kliničke znakove nailazimo na nekoliko slika. Možda je najilustrativniji primjer *Portret Iva Vojnovića*, djelo Vlaha Bukovca (1855. – 1922.) iz 1918. godine. Ivo Vojnović je poznati dubrovački i hrvatski književnik rođen 1857., dvije godine nakon Bukovca. Posjećivao je Bukovca u Pragu, dok je ovaj bio profesor na likovnoj akademiji, a tijekom jednog od tih posjeta nastao je i ovaj portret. Radi se o daru slikara s posvetom *„Dragom Ivu Vojnoviću, Vlaho Bukovac"*. Iste godine Vojnović piše predgovor za Bukovčevu autobiografiju *Moj život*. Na portretu je Vojnović prikazan sa šeširom na glavi, s monoklom u desnoj ruci, lica obasjana sunčevom svjetlošću, na zelenkasto-smeđoj pozadini. Na ovom portretu evidentna je obostrana (izrazitije na lijevom oku) semiptoza, blaža prognacija mandibule i dolihocefalija. Iz Vojnovićevog *Bolničkog dnevnika* dolazimo do podataka o njegovim zdravstvenim problemima.[65] Rođen je s deformitetom lubanje. Bolovao je od glaukoma, zbog čega se liječio u Bolnici milosrdnih sestara u Zagrebu, gdje ga je operirao dr. Kurt Huhn 1916. godine. Nakon neuspješnog zahvata Vojnović je oslijepio na lijevo oko, a glaukom je utvrđen i na desnom oku koje je bilo slabovidno.[65] Stoga se ova obostrana semiptoza može dovesti u vezu s glaukomom, odnosno postoperacijskim sekvelama na lijevom oku. Moguće je da je lik Vlaha Slijepog iz drame *Ekvinocijo* odraz Vojnovićevog predosjećaja sljepoće potkraj života.[65] Ivo Vojnović je umro 30. kolovoza 1929., a pokopan je u Dubrovniku, na groblju uz crkvu sv. Mihajla. Na još jednoj Bukovčevoj slici vidljiva je obostrana, najvjerojatnije aponeurotska ptoza. Radi se o *Babi s kartama*, ulju na platnu iz 1911., koja se nalazi u fundusu Umjetničke galerije BiH.[66] Osim ptoze na ovoj slici je vidljiva i hiperemija obraza, moguće uzrokovana etilizmom, mitralnom stenozom (*facies mitralis*), manje vjerojatno lupusom. Na slici Antona Arona (1858./1859. – 1920.) *Hrvatski seljak vodi slijepu kćer* iz 1888. godine prikazana je slijepa djevojka, s obostra-

nom ptozom i retroflektiranom glavom, kako hoda sa štapom u narodnoj nošnji.[67] Brončana bista *Vladimir Lunaček – Cave Criticum* djelo je Rudolfa Valdeca (1872. – 1929.) iz 1905. godine. Valdec je uz Roberta Frangeša Mihanovića začetnik modernoga hrvatskog kiparstva. Bista prikazuje poznatoga likovnog, književnog i kazališnog kritičara toga vremena Vladimira Lunačeka (1873. – 1927.) s evidentnom obostranom ptozom.[68] Na portretu slikarice Jelke Struppi (1872. – 1946.) *Portret dvorkinje* iz 1897. evidentna je egzotropija desnog oka.[69] Na slici Bele Čikoša Sesije *Studija ženske glave* iz 1905., koja se nalazi u fundusu Nacionalnog muzeja moderne umjetnosti u Zagrebu, prikazana je djevojka s bijelom maramom na glavi, ruku prekriženih u molitvi, s lijevostranom ptozom i desnostranom semiptozom.[70]

U Meksiku liječnici često koriste izraz „autobusna dijagnoza", pri čemu se misli na mogućnost postavljanja dijagnoze samo promatranjem (npr. lica putnika u autobusu), temeljem medicinskog znanja, iskustva i malo mašte. Ako ovaj izraz primjenimo na analizu lica na umjetničkim slikama, možemo govoriti o „muzejskoj dijagnozi".[71] Irwin M. Braverman, dermatolog sa sveučilišta Yale, 1998. je osmislio tečaj za studente prve godine medicine s ciljem usavršavanja vještine promatranja i analize umjetničkih slika kao ekvivalenta fizikalnog pregleda. Pritom Yaleov centar za britansku umjetnost predstavlja ambulantu, a slika supstitut pacijenta. Braverman smatra da su britanske slike iz 18. i 19. st. idealne za ovakve vježbe jer poput bolesnika s neobjašnjivim simptomima često sadrže dvosmislene ili proturječne informacije.[72] Prema studiji objavljenoj u časopisu JAMA 2001. godine, tečaj poboljšava sposobnost studenata za uočavanje važnih detalja za gotovo 10%.[73]

Zaključak

Često se susrećemo s istinom da je ljepota u očima promatrača. „*Oči su prozor duše*" (William Shakespeare, 1564. – 1616.) i „*govore sve jezike*" (Ralph Waldo Emerson, 1803. – 1882.). U očima promatrača je i doživljaj, osjećaj i kut analitičkog gledanja, način na koji će neko umjetničko djelo biti inkorporirano u osobni doživljaj, način na koji će nas neko umjetničko djelo promijeniti, izgraditi, oblikovati. Umjetničko djelo može kod promatrača izazvati osjećaj indiferentosti, ali i ekstatični doživljaj poput Stendhalovog sindroma (tzv. „*art attack*").[74] Kada neurolog promatra neki portret, iako je i neurolog samo čovjek izložen ljepoti i složenosti umjetničkog djela, potencijalni znakovi neuroloških bolesti probudit će i klinički receptivitet i neurolog može krenuti stazama razmišljanja o diferencijalnoj dijagnozi, obiteljskoj anamnezi, cjelovitoj kliničkoj slici, prostoru i vremenu života, komorbiditetima i povijesnomedicinskom kontekstu u kojem su portretirana osoba i slikar živjeli. Promatranje umjetničke slike temelj je kritičkog prosuđivanja, a inspekcija lica temelj kliničke propedeutike. Upravo s tih osnova pokušali smo, svjesni subjektivnog doživljaja ovih umjetničkih djela, prikazati moguće diferencijalno-dijagnostičke uzroke specifičnih značajki lica prikazanih na ovim dvama Medovićevim portretima. Budući da nismo raspolagali nikakvim heteroanamnestičkim podatcima („dobro uzeta anamneza je pola dijagnoze") u svezi dviju portretiranih žena, a portret predstavlja statičku formu, naši su zaključci o mogućoj aponeurotskoj, neuromuskularnoj ili miogenoj etiologiji obostrane blefaroptoze hipotetski, temeljeni na analizi portreta, dostupnih kliničkih obilježja i eliminaciji ostalih mogućih uzroka, što naš „detektivski" pristup čini manjkavim. Ne smijemo zanemariti niti mogućnost da prikaz ptoze na umjetničkim slikama može predstavljati i namjeru samog slikara, koji ovakvim prikazom likova želi dočarati njihov umor, tugu, stidljivost, asketizam, duhovnost, svetost ili „unutarnju patnju".[75] Tečajevi poput Bravermanovog danas su sastavni dio nastave na medicinskim fakultetima širom svijeta, pa možda „muzejske vizite" jednom postanu i dio nastavnog programa na hrvatskim sveučilištima. Ovaj rad nas podsjeća na važnost poznavanja kliničke propedeutike, nasuprot danas prevladavajućem medicinsko-tehnološkom pristupu koji favorizira brojne, često nepotrebne procedure u procesu postavljanja dijagnoze. Nadamo se da ćemo ovim radom zainteresirati čitatelje za opus slikara Celestina Medovića kao dragocjen dio hrvatske i svjetske likovne baštine. Umjetničke slike starih majstora su dokument vremena, neiscrpan izvor informacija o ljudima iz prošlih vremena, njihovim životima, običajima, ali i bolestima koje su ih pogađale (koje su u nekim slučajevima prisutne i danas), a o kojima se u to vrijeme gotovo ništa nije znalo. „*Mutum est pictura poema*" (slika je nijema pjesma), ali ako dobro poslušate čut ćete je. Možda tada (i uz pomoć časnih sestara iz samostana Dančе u Dubrovniku) uočite i Božidarevićev (1460. – 1518.) odraz (autoportret) na maču sv. Martina, s desne strane triptiha *Bogorodica sa svecima* (1517.).

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: DČ
Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: DČ
Pisanje prve verzije rada: DČ
Kritička revizija: EB

LITERATURA

1. *Ujević T.* Dušin šipak – izabrane pjesme. Zagreb: Školska knjiga; 2007, str. 229–30.
2. *Fisković C.* Slikar Medović u zavičaju. Split: Mogućnosti; 1973.
3. *Paljetak L.* Nepoznata pisma Celestina Medovića. Dubrovnik. 2003;1:8–40.
4. *Kružić–Uchytil V.* Mato Celestin Medović. Zagreb: Grafički zavod Hrvatske; 1978.
5. *Obradović M.* Celestin Mato Medović. Nova akropola. 2021; 4:18–19.
6. *Senjanović P, ur.* Mato Celestin Medović – retrospektiva: Galerija Klovićevi dvori, Zagreb, 1. prosinca 2011. – 12. veljače 2012. Zagreb: Galerija Klovićevi dvori; 2011, str. 75.
7. *Medović MC.* Portret Konavoke [slika s interneta]. 20. 5. 2023. Dostupno na: https://galerijadivila.hr/mato-celestin-medovi%C4%87-hr-hr?product_id=4519 [Pristupljeno 23. srpnja 2023.].
8. *Franco V.* Icono-diagnosis: a challenge between medicine and art. Senses Sci. 2019;6(2):747–52.
9. *Ferguson RP, Thomas D.* Medical eponyms. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2014;4(3):25046.
10. *Budrys V.* Neurological eponyms derived from literature and visual art. Eur Neurol. 2005;53(4):171–8.
11. *Valdes-Socin H.* The syndrome of Toulouse-Lautrec. J Endocrinol Invest. 2021;44(9):2013–4.
12. *Davenport J.* Painted faces. Dent Hist. 2010;51:34–47.
13. *Maglia G, Pentimalli F, Verlato R, Solimene F, Malacrida M, Aspromonte V i sur.* Ablation of CTI-dependent flutter using different ablation technologies: acute and long-term outcome from the LEONARDO study. J Interv Card Electrophysiol. 2023;66(7):1749–57.
14. *Gianni L, Huang CS, Egle D, Bermejo B, Zamagni C, Thill M i sur.* Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple-negative, early high-risk and locally advanced breast cancer: NeoTRIP Michelangelo randomized study. Ann Oncol. 2022;33(5):534–43.
15. *van Doormaal FF, Cohen AT, Davidson BL, Decousus H, Gallus AS, Gent M i sur.* Idraparinux versus standard therapy in the treatment of deep venous thrombosis in cancer patients: a subgroup analysis of the Van Gogh DVT trial. Thromb Haemost. 2010;104(1):86–91.
16. *Philippon AL, Dumont M, Jimenez S, Salhi S, Cachanado M, Durand-Zaleski I i sur.* MOdified DIagnostic strateGy to safely ruLe-out pulmonary embolism In the emergency depArtment: study protocol for the Non-Inferiority MODIGLIANI cluster cross-over randomized trial. Trials. 2020;21(1):458.
17. *Güresir E, Lampmann T, Brandecker S, Czabanka M, Fimmers R, Gempt J i sur.* PrImary decompressive Craniectomy in AneurySmal Subarachnoid hemOrrhage (PICASSO) trial: study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2022;23 (1):1027.
18. *Solomon A, Tennakoon S, Leeansyah E, Arribas J, Hill A, Van Delft Y i sur.* No difference in the rate of change in telomere length or telomerase activity in HIV-infected patients after three years of darunavir/ritonavir with and without nucleoside analogues in the MONET trial. PLoS One. 2014;9(11): e109718.
19. *Roberts JA, De Waele JJ, Dimopoulos G, Koulenti D, Martin C, Montravers P i sur.* DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients: a multi-centre point of prevalence study to determine whether contemporary antibiotic dosing for critically ill patients is therapeutic. BMC Infect Dis. 2012; 12:152.
20. *Alarcón-Segovia D, Laffón A, Alcocer-Varela J.* Probable depiction of juvenile arthritis by Sandro Botticelli. Arthritis Rheum. 1983;26(10):1266–8.
21. *Laskowska M, Krześlak A, Forma E, Jóźwiak P, Bryś M.* Genetic diseases and other unusual disorders presented in art paintings. Folia Medica Lodziensia. 2012;39(1):5–19.
22. *Sharma P.* Paget's disease in a painting by Quinten Metsys (Massys). BMJ. 1990;300(6720):333.
23. *Baum M.* La Fornarina: breast cancer or not? Lancet. 2003; 361(9363):1129.
24. *Aronson JK, Ramachandran M.* The diagnosis of art: Caravaggio's jaundiced Bacchus. J R Soc Med. 2007;100(9):429–30.
25. *Bogdănici CM, Niagu IA, Andronic DG.* The influence of ophthalmological diseases on the vision quality of famous painters. Rom J Ophthalmol. 2021;65(4):330–4.
26. *Arbanas G, Kreho D.* Leone Glembay – psihijatrijska i forenzička razmatranja književnog lika. Liječ Vjesn. 2019;141: 40–4.
27. *Pontius AA.* Icono-diagnosis, a medical-humanistic approach, detecting Crouzon's malformation in Cook Islands' prehistoric art. Perspect Biol Med. 1983;27(1):107–20.
28. *Finsterer J.* Ptosis: causes, presentation, and management. Aesthetic Plast Surg. 2003;27(3):193–204.
29. *O'Hare M, Doughty C.* Update on Ocular Myasthenia Gravis. Semin Neurol. 2019;39(6):749–60.
30. *Budrys V.* A portrait of myasthenia gravis? Eur Neurol. 2005; 54(4):240–1.
31. *Croitoru C, Turliuc D, Danciu F, Cucu A, Costea C.* The miracle of St. Alfege's Hospital and the history of the treatment of myasthenia gravis. Rom Neurosurg. 2017;31:73–9.
32. *Zouvelou V, Rentzos M, Toulas P, Evdokimidis I.* MRI evidence of early muscle atrophy in MuSK positive myasthenia gravis. J Neuroimaging. 2011;21(3):303–5.
33. *Thebault S, Gibbs E, Bourque P, McKim D, Rakhra K, Breiner A i sur.* MuSK not MNGIE: Atypical MuSK-antibody myasthenia presenting as a genetic disorder. Neuromuscul Disord. 2021;31(12):1279–81.
34. *Rao AK, Sobel J, Chatham-Stephens K, Luquez C.* Clinical Guidelines for Diagnosis and Treatment of Botulism, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021;70(2):1–30.
35. *Olenius M, Nylén B.* Ocular myopathy with palpebral ptosis. Ann Plast Surg. 1987;9(2):146–53.
36. *Yamashita S.* Recent Progress in Oculopharyngeal Muscular Dystrophy. J Clin Med. 2021;10(7):1375.
37. *Gutiérrez Gutiérrez G, Díaz-Manera J, Almendrote M, Azriel S, Eulalio Bárcena J, Cabezudo i sur.* Clinical guide for the diagnosis and follow-up of myotonic dystrophy type 1, MD1 or Steinert's disease. Neurologia (Engl Ed). 2020;35(3):185–206.
38. *Lay-Son L.* Ginevra de Benci's portrait: had the lady a myopathic face? Neurol Sci. 2012;33(3):701–2.
39. *de Campos D.* The Virgin and Child with the Infant St. John the Baptist by Sandro Botticelli (1445–1510): does the child have Pompe disease? Childs Nerv Syst. 2022;38(7):1267–9.
40. *Kosmorsky G, Johns DR.* Neuro-ophthalmologic manifestations of mitochondrial DNA disorders: chronic progressive external ophthalmoplegia, Kearns-Sayre syndrome, and Leber's hereditary optic neuropathy. Neurol Clin. 1991;9(1):147–61.

41. *Gulati R, Verdin H, Halanaik D, Bhat BV, De Baere E.* Co-occurrence of congenital hydronephrosis and FOXL2-associated blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus syndrome (BPES). Eur J Med Genet. 2014;57(10):576–8.
42. *Martin TJ.* Horner Syndrome: A Clinical Review. ACS Chem Neurosci. 2018;9(2):177–86.
43. *Bianucci R, Kirkpatrick CL, Perciaccante A, Galassi FM, Lippi D, Appenzeller O i sur.* A case of congenital Horner syndrome from the 16th century. Lancet Neurol. 2020;19(8):646–7.
44. *Raza HK, Chen H, Chansysouphanthong T, Cui G.* The aetiologies of the unilateral oculomotor nerve palsy: a review of the literature. Somatosens Mot Res. 2018;35(3–4):229–39.
45. *Teener JW.* Miller Fisher's syndrome. Semin Neurol. 2012; 32(5):512–6.
46. *Boghen D.* Apraxia of lid opening: a review. Neurology. 1997; 48(6):1491–4.
47. *Levin M, Ward TN.* Ophthalmoplegic migraine. Curr Pain Headache Rep. 2004;8(4):306–9.
48. *Suri H, Ailani J.* Cluster Headache: A Review and Update in Treatment. Curr Neurol Neurosci Rep. 2021;21(7):31.
49. *Jung J, Park DC, Jung SY, Park MJ, Kim SH, Yeo SG.* Bilateral facial palsy. Acta Otolaryngol. 2019;139(10):934–8.
50. *Lajmi H, Hmaied W, Ben Jalel W, Chelly Z, Ben Yakhlef A, Ben Zineb F i sur.* Oculomotor palsy in diabetics. J Fr Ophtalmol. 2018;41(1):45–9.
51. *Zhong W, Zhang J, Shen J, Zhang P, Wang D, Su W i sur.* Posterior communicating aneurysm with oculomotor nerve palsy: Predictors of nerve recovery. J Clin Neurosci. 2019;59: 62–7.
52. *Sheikh Hassan M, Osman Sidow N, Adam BA, Adani AA.* Superior alternating hemiplegia (Weber's syndrome) – Case report. Ann Med Surg. 2022;77:103674.
53. *Meulemans J, Huskens I, Piessens P.* Historical case: "Portrait of a one-eyed man" by Vincent Van Gogh. Acta Oto Rhin Laryngol Belg. 2014;10(4):319–23.
54. *McNab AA.* Orbital Myositis: A Comprehensive Review and Reclassification. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2020;36(2): 109–17.
55. *Menon GJ, Hollman AS, Dutton GN.* Granulomatous orbital myositis. Eye. 2000;14(4):676–8.
56. *Daxecker F.* Oswald von Wolkenstein's right eye. Klin Monbl Augenheilkd. 2006;223(3):252–4.
57. *DeAngelis DD, Carter SR, Seiff SR.* Dermatochalasis. Int Ophthalmol Clin. 2002;42(2):89–101.
58. *Ashrafian H.* Hypothyroidism in the "Arnolfini Portrait" (1434) by Jan Van Eyck (1390–1441). J Endocrinol Invest. 2018;41(1):145–7.
59. *Ashrafian H.* Differential diagnosis of a thyroid mass, facial malar rash and ptosis on the flora in the primavera by Sandro Botticelli (1445–1510). J Endocrinol Invest. 2022;45(3):687–9.
60. *Verma AS, Fitzpatrick DR.* Anophthalmia and microphthalmia. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:47.
61. *Honeybourne D, Dyer PA, Mohr PD.* Familial myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1982;45(9):854–6.
62. *Ling CS, Shen ML, Wang Y, Cai WK, Lin XQ, Huang Q i sur.* The associations of HLA-DRB1 gene polymorphisms with late-onset myasthenia gravis: a meta-analysis. Neurol Sci. 2020;41(5):1041–9.
63. *Grau JJ, Bartolomé I, Garrido C, Iranzo A.* Medicine in the Prado Museum, Madrid, Spain: Signs of illness, and medical procedures in the art works. Med Clin (Barc). 2022;159 (10):497–504.
64. *Als C, Stüssi Y, Boschung U, Tröhler U, Wäber JH.* Visible signs of illness from the 14th to the 20th century: systematic review of portraits. BMJ. 2002;325(7378):1499.
65. *Obradović-Mojaš J.* Bolesti u djelima Iva Vojnovića. Anali Dubrovnik 2010;48:301–19.
66. *Umjetnička galerija BiH.* Slika iz kolekcije Umjetničke galerije BiH. Vlaho Bukovac, „Baba s kartama", 1911., ulje na platnu, 53,5 x 42,5 cm, inv. br. 707. Dostupno na: https://www.facebook.com/umjetnickagalerijabih/photos/a.100122353654793/1362716387395377/?type=3 [Pristupljeno 14. prosinca 2023.].
67. *Vlaisavljević D.* Anton (Toni) Aron (1858 ili 1859 – 1920), Croatian Peasant Leading His Blind Daughter, 1888. Dostupno na: https://nmmu.hr/en/2022/05/31/anton-toni-aron-croatian-peasant-leading-his-blind-daughter-1888/ [Pristupljeno 11. prosinca 2023.].
68. *Domljan Ž, ur.* Hrvatska likovna enciklopedija 7. Zagreb: Leksikografski zavod Miroslav Krleža i Vjesnik d.d.; 2005, str. 150–1.
69. *Homen Z.* Prisjećanje na rođenu Križevčanku, slikaricu Jelku Struppi, uz 130. obljetnicu rođenja. Cris. 2002;1:57–61.
70. *Zlamalik, Vinko.* Bela Čikoš Sesija: začetnik simbolizma u Hrvatskoj. Doktorska disertacija. Zagreb: Filozofski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1983.
71. *Lozano-Alcázar J.* Diagnósticos de museo [Museum diagnosis]. Cir Cir. 2013;81(3):256–61.
72. *Braverman IM.* To see or not to see: how visual training can improve observational skills. Clin Dermatol. 2011;29(3): 343–6.
73. *Dolev JC, Friedlaender LK, Braverman IM.* Use of fine art to enhance visual diagnostic skills. JAMA. 2001;286(9):1020–1.
74. *Palacios-Sánchez L, Botero-Meneses JS, Pachón RP, Hernández LBP, Triana-Melo JDP, Ramírez-Rodríguez S.* Stendhal syndrome: a clinical and historical overview. Arq Neuropsiquiatr. 2018;76(2):120–3.
75. *Baričević D.* Varaždinski kipar Ivan Jakob Altenbach. Peristil. 1982;25:107–32.

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

dinamico®
(sildenafil)

VIRTUOZ U KREVETU

www.sdinami.com



PLIVA | teva

NAPOMENA: Upućujemo zdravstvene radnike na posljednji cjelokupni sažetak opisa svojstava lijeka te uputu o lijeku Dinamico® koji je dostupan na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (www.halmed.hr). **Način izdavanja:** na recept, u ljekarni. **Datum sastavljanja:** lipanj 2024. URO-HR-00103

PLIVA HRVATSKA d.o.o., Prilaz baruna Filipovića 25, 1000 Zagreb, Hrvatska; Tel.: + 385 1 37 20 000 **www.pliva.hr, www.plivamed.net**

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

TADALAFIL PLIVA



Vrijeme više nije bitno.

PLIVA | teva

Literatura: Sažetak opisa svojstava lijeka za Tadalafil PLIVA odobren 3.11.2020.

NAPOMENA: Upućujemo zdravstvene radnike na posljednje cjelokupni sažetak opisa svojstava lijeka te uputu o lijeku Tadalafil PLIVA koji su dostupni na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (www.halmed.hr). **Način izdavanja:** na recept, u ljekarni. **Datum sastavljanja:** travanj 2024. TDPL-HR-00023

PLIVA HRVATSKA d.o.o., Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Hrvatska. Tel.: + 385 1 37 20 000;
www.pliva.hr, www.plivamed.net

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Urotrim®DUO

SOLIFENACIN + TAMSULOZIN



PLIVA | teva

NAPOMENA: Upućujemo zdravstvene radnike na posljednji cjelokupni sažetak opisa svojstava lijeka te uputu o lijeku Urotrim®Duo koji su dostupni na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (www.halmed.hr). **Način izdavanja:** na recept, u ljekarni. **Datum sastavljanja:** travanj, 2024. URO-HR-00104

PLIVA HRVATSKA d.o.o., Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Hrvatska. Tel.: + 385 1 37 20 000; **www.pliva.hr**, **www.plivamed.net**

je oprez pri primjeni semaglutida u bolesnika s dijabetičkom retinopatijom liječenih inzulinom. Te je bolesnike potrebno pažljivo nadzirati i liječiti u skladu s kliničkim smjernicama. Naglo poboljšanje regulacije glukoze povezano je s privremenim pogoršanjem dijabetičke retinopatije, ali drugi mehanizmi se ne mogu isključiti. Dugoročna regulacija glikemije smanjuje rizik od dijabetičke retinopatije. Kako bi se postigao optimalan učinak semaglutida preporuča se pridržavanje režima doziranja. Ukoliko je odgovor na liječenje semaglutidom niži od očekivanog, liječnik koji provodi liječenje mora biti svjestan kako je apsorpcija semaglutida vrlo varijabilna i može biti minimalna (2-4% bolesnika neće imati nikakvu izloženost), te da je apsolutna bioraspoloživost semaglutida niska. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. **Plodnost, trudnoća i dojenje:** Ženama reproduktivne dobi preporučuje se korištenje kontracepcije tijekom liječenja semaglutidom. Semaglutid se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće niti dojenja. Učinak semaglutida na plodnost u ljudi nije poznat. **Nuspojave:** *Vrlo često*: hipoglikemija kod primjene s inzulinom ili sulfonilurejom; mučnina, proljev; *Često*: hipoglikemija kod primjene s drugim oralnim antidijabeticima, smanjen apetit; komplikacije dijabetičke retinopatije; povraćanje, bol u abdomenu, distenzija abdomena, konstipacija, dispepsija, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolest, flatulencija; umor; povišena lipaza, povišena amilaza; omaglica; *Manje često:* preosjetljivost; povećana srčana frekvencija; eruktacija, odgođeno pražnjenje želuca; kolelitijaza; smanjenje težine; disgeuzija; *Rijetko:* anafilaktička reakcija; akutni pankreatitis; *Nepoznato:* opstrukcija crijeva. **Doziranje:** Početna doza semaglutida je 3 mg jednom dnevno tijekom jednog mjeseca. Nakon jednog mjeseca dozu treba povećati na dozu održavanja od 7 mg jednom dnevno. Nakon najmanje jednog mjeseca uz dozu od 7 mg jednom dnevno, doza se može povećati na dozu održavanja od 14 mg jednom dnevno kako bi se dodatno poboljšala regulacija glikemije. Maksimalna preporučena jednokratna dnevna doza semaglutida je 14 mg. Uzimanje dvije tablete od 7 mg radi postizanja učinka doze od 14 mg nije ispitano te se stoga ne preporučuje. Za informacije o prelasku sa semaglutida koji se primjenjuje kroz usta na supkutani (s.c.), vidjeti dio 5.2. sažetka opisa svojstava lijeka. Kada se semaglutid uzima zajedno s metforminom i/ili inhibitorom suprijenosnika natrija i glukoze 2 ili tiazolidindionom, postojeća doza metformina i/ili inhibitora SGLT2 ili tiazolidindiona može se nastaviti primjenjivati. Kada se semaglutid uzima zajedno sa sulfonilurejom ili inzulinom, može se razmotriti smanjenje doze sulfonilureje ili inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije. Nije potrebno samopraćenje glukoze u krvi radi prilagođavanja doze semaglutida. Samopraćenje razine glukoze u krvi nužno je radi prilagođavanja doze sulfonilureje i inzulina, posebice ako je započeta terapija semaglutidom, a inzulin je smanjen. Preporučuje se smanjenje doze inzulina korak po korak. Ako se doza propusti, propuštenu dozu treba preskočiti, a sljedeću dozu treba uzeti sljedeći dan. Nije potrebno prilagođavanje doze prema dobi. Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Semaglutid se ne preporučuje u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Iskustvo s primjenom semaglutida u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre je ograničeno, stoga je potreban oprez kod liječenja tih bolesnika semaglutidom. Sigurnost i djelotvornost lijeka Rybelsus® u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. **Način primjene:** Rybelsus® je tableta koja se uzima jednom dnevno kroz usta, na prazan želudac u bilo koje doba dana. Tabletu treba progutati cijelu s gutljajem vode (najviše pola čaše vode što odgovara količini od 120 ml). Tablete se ne smiju lomiti, drobiti niti žvakati jer nije poznato utječe li to na apsorpciju semaglutida. Bolesnici moraju pričekati najmanje 30 minuta prije obroka ili napitka ili uzimanja drugih lijekova kroz usta. Ako ne pričekaju 30 minuta, smanjuje se apsorpcija semaglutida. **Broj odobrenja**: EU/1/20/1430/002, EU/1/20/1430/005, EU/1/20/1430/008. **Način izdavanja**: na recept. **Nositelj odobrenja**: Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danska. **Datum revizije sažetka:** 03/2024.

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Upute za prijavljivanje nuspojava dostupne su na *www.halmed.hr.*

Prije propisivanja lijeka Rybelsus® obvezno proučite posljednji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka te posljednju odobrenu uputu o lijeku.

Rybelsus® i Apis bik zaštićeni su žigovi u vlasništvu društva Novo Nordisk A/S, Danska.

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Referenca: Posljednji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka Rybelsus®.

RYBELSUS®
semaglutid tablete

Novo Nordisk Hrvatska d.o.o. - Ulica D.T. Gavrana 17 - 10020 Zagreb, Hrvatska
HR24RYB00001 Datum sastavljanja: 04/2024.

novo nordisk®

RYBELSUS®
semaglutid tablete

PRVI I JEDINI ORALNI AGONIST GLP-1 RECEPTORA

Za odrasle osobe sa šećernom bolešću tipa 2



Skraćeni sažetak opisa svojstava lijeka

Naziv lijeka: Rybelsus® 3 mg tablete; Rybelsus® 7 mg tablete; Rybelsus® 14 mg tablete **Međunarodni naziv djelatne tvari:** semaglutid. **Odobrene indikacije:** liječenje odraslih osoba s nedostatno kontroliranom šećernom bolešću tipa 2 radi poboljšanja regulacije glikemije, kao dodatak dijeti i tjelovježbi
• kao monoterapija kada se metformin ne smatra prikladnim zbog nepodnošljivosti ili kontraindikacija
• zajedno s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti.
Za rezultate ispitivanja s obzirom na kombinacije, učinke na kontrolu glikemije i kardiovaskularne događaje te ispitivane populacije, vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1 sažetka opisa svojstava lijeka. **Kontraindikacije:** Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:** Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati. Semaglutid se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 niti za liječenje dijabetičke ketoacidoze. Prijavljena je dijabetička ketoacidoza u bolesnika ovisnih o inzulinu nakon brzog prekida ili smanjenja doze inzulina kada se započelo liječenje agonistom GLP-1 receptora. Nema terapijskog iskustva u bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem stupnja IV prema NYHA klasifikaciji pa se stoga primjena semaglutida ne preporučuje u tih bolesnika. Nema terapijskog iskustva s primjenom semaglutida u bolesnika s barijatrijskim kirurškim zahvatima. Primjena agonista receptora GLP-1 može se povezati s gastrointestinalnim nuspojavama koje mogu prouzročiti dehidraciju, što u rijetkim slučajevima može dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije. Bolesnike liječene semaglutidom treba obavijestiti o potencijalnom riziku od dehidracije zbog gastrointestinalnih nuspojava te da poduzmu odgovarajuće mjere opreza kako bi izbjegli gubitak tekućine. Kod primjene agonista GLP-1 receptora primijećen je akutni pankreatitis. Bolesnike treba obavijestiti o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa. Ako se sumnja na pankreatitis, treba prekinuti primjenu semaglutida, a ako se pankreatitis potvrdi, liječenje semaglutidom ne smije se ponovno započeti. Oprez je nužan u bolesnika koji u anamnezi imaju pankreatitis. U bolesnika liječenih semaglutidom u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom moguć je povećani rizik od hipoglikemije. Rizik od hipoglikemije može se smanjiti smanjenjem doze sulfonilureje ili inzulina na početku liječenja semaglutidom.U bolesnika s dijabetičkom retinopatijom liječenih inzulinom i s.c. semaglutidom zabilježen je povećani rizik od komplikacija dijabetičke retinopatije, rizik koji se ne može isključiti kod semaglutida primijenjenog kroz usta. Potreban

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

RYBELSUS®
semaglutid tablete

Ispis bik i Rybelsus® su zaštićeni žigovi u vlasništvu društva Novo Nordisk A/S
Novo Nordisk Hrvatska d.o.o. - Ulica D.T. Gavrana 17 - 10020 Zagreb, Hrvatska
HR24RYB00001 Datum sastavljanja: 04/2024.

novo nordisk®