Smjernice
Guidelines

HRVATSKE SMJERNICE ZA PREHRANU OSOBA STARIJE DOBI, DIO I.*

CROATIAN GUIDELINES FOR NUTRITION IN THE ELDERLY, PART I*

DARIJA VRANEŠIĆ BENDER, ŽELJKO KRZNARIĆ, ŽELJKO REINER, SPOMENKA TOMEK ROKSANDIĆ, ZIJAD DURAKOVIĆ, ANTOINETTE KAIĆ-RAK, NINA SMOLEJ NARANČIĆ, JASNA BOŠNIR**

Deskriptori: Starenje – fiziologija; Procjena stanja uhranjenosti; Fiziologija prehrane u starijoj dobi; Prehrambene potrebe; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Starenje uzrokuje brojne tjelesne i psihološke promjene koje mogu utjecati na nutritivne potrebe i nutritivni status. Prisutnost kroničnih bolesti i uzimanje lijekova mogu uzrokovati neravnotežu između potrebe za nutrijentima i prehrambenog unosa, što vodi nastanku malnutricije ili lošeg statusa uhranjenosti. Brojna istraživanja pokazuju da je malnutricija učestali problem među osobama starije dobi. Stoga redovita procjena nutritivnog statusa čini bitan dio zdravstvene skrbi za osobe starije dobi. Pritom je važno uzeti u obzir odrednice geroantropometrije. Fiziološke promjene vezane uz starenje utječu na potrebe za nutrijentima. Energetske potrebe i potrebe za makronutrijentima smanjuju se, međutim potrebe za mikronutrijentima jednake su ili veće nego tijekom zrele dobi. Dodatno, brojne psihosocijalne i socioekonomske promjene koje prate starenje mogu utjecati na prehrambeni unos. Planiranje obroka važan je dio nutritivne njege osoba starije dobi, a veoma važni mogu biti i dodaci prehrani te oralni nutritivni dodaci (enteralni pripravci) koji se propisuju kod dijagnosticirane ili prijeteće malnutricije. Radna skupina koju su činili internisti, gerontolozi, antropolozi, nutricionisti i ostali stručnjaci, posebno upućeni u liječenje gerijatrijskih bolesnika izradila je Hrvatske smjernice za prehranu osoba starije dobi. Izrada smjernica temeljena je na dokazima iz relevantne medicinske literature te kliničkim iskustvima članova radne skupine.

Descriptors: Aging – physiology; Nutrition assessment; Elder nutritional physiological phenomena; Nutrition requirements; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Aging produces numerous physical and physiologic changes, which in turn alter nutritional requirements and affect nutritional status. The presence of chronic disease, and/or medications can enhance potential disparities between nutrient needs and dietary intake, leading to malnutrition. Indeed, research suggests that malnutrition is a common condition among the elderly. Therefore, regular nutritional assessment should be done as an integral part of healthcare for elderly. Also, it is important to take in consideration all determinants of geroanthropometry. The physiologic changes associated with aging affect requirement for several essential nutrients. In general, the requirement for many nutrients decreases, concomitant with the decrease in energy needs. However, some nutrients are needed in higher amounts. Additionally, various psychosocial and socioeconomic changes that often attend aging may also alter dietary intake. Dietary planning is important part of nutritional care in the elderly. Also, some elderly persons can benefit with dietary supplements and oral nutritional supplements (enteral formulas) which can be prescribed by diagnosed or threatening malnutrition. Croatian guidelines for nutrition in the elderly have been developed by interdisciplinary expert group of Croatian clinicians, gerontologists, anthropologists, nutritionists and other professionals involved with care for elderly population. The guidelines are based on evidence from relevant medical literature and clinical experience of working group.

Liječ Vjesn 2011;133:231–240

Hrvatsko pučanstvo stari, a udio osoba starijih od 65 godina procjenjuje se na više od 16%. Ovaj postotak jedan je od najviših u ionako staroj populaciji Europe. Smatra se da će do 2050. godine u Hrvatskoj više od 30% pučanstva biti staro 65 i više godina.[1] Također, u razvijenim zemljama 75% svih smrtnih ishoda događa se u osoba dobi iznad 65 godina života. Gerijatrija, odnosno posebnosti organizma osobe tzv. starije dobi te dijagnostike i liječenja bolesti u toj

* Smjernice Hrvatskog društva za parenteralnu i enteralnu prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za gerontologiju i gerijatriju Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga antropološkog društva i Hrvatskog društva za aterosklerozu Hrvatskoga liječničkog zbora / Guidelines of Croatian Society of Parenteral and Enteral Nutrition, Croatian Medical Association, Croatian Society of Gerontology and Geriatrics, Croatian Medical Association, Croatian Anthropological Society and Croatian Society of Atherosclerosis, Croatian Medical Association

** **Hrvatsko društvo za parenteralnu i enteralnu prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora** (dr. sc. Darija Vranešić Bender, dipl. ing.; prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.), **Hrvatsko društvo za aterosklerozu Hrvatskoga liječničkog zbora** (akademik Željko Reiner, dr. med.), **Hrvatsko društvo za gerontologiju i gerijatriju Hrvatskoga liječničkog zbora** (prim. dr. sc. Spomenka Tomek Roksandić, dr. med.; prof. dr. sc. Jasna Bošnir, dipl. ing.), **Hrvatsko antropološko društvo** (prof. dr. sc. Zijad Duraković, dr. med.; prof. dr. sc. Nina Smolej Narančić, dr. med.), **Ured Svjetske zdravstvene organizacije u Hrvatskoj i Akademija medicinskih znanosti Hrvatske – Kolegij za javno zdravstvo – Odbor za prehranu** (prof. dr. sc. Antoinette Kaić-Rak, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Željko Krznarić, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Centar za kliničku prehranu, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: zeljko.krznaric1@zg.t-com.hr

Primljeno 3. svibnja 2011., prihvaćeno 4. svibnja 2011.

dobi novi su nezaobilazni vidovi razvoja civilizacije i razvitka medicine.[2]

Proces starenja povezan je s progresivnim slabljenjem funkcija niza organskih sustava u tijelu, što može utjecati na apsorpciju, transport, metabolizam i izlučivanje prehrambenih tvari. Gubitak okusa, mirisa, oslabljen vid te gubitak funkcionalnog statusa česti su u starijih osoba, a mogu uzrokovati smanjen unos hrane kao rezultat slabog apetita, slabog prepoznavanja hrane i nesposobnosti samostalnog hranjenja.[3]

Opasnost od pojave malnutricije povećava se sa starenjem zbog tjelesnih, psiholoških, sociooloških i ekonomskih promjena koje obilježavaju proces starenja. U starijih osoba može se razviti fiziološka i patološka anoreksija starije dobi, što povećava rizik od malnutricije. Unatoč velikoj učestalosti malnutricija u starijih osoba često izostaje kao dijagnoza i rijetko se liječi. Klinički i epidemiološki podaci pokazuju da pravilna prehrana ima važnu ulogu u očuvanju zdravlja te u sniženju rizika od razvitka nekih kroničnih bolesti u poodmakloj životnoj dobi. S tim u svezi, niz podataka upućuje na to da poremećaj ravnoteže u energetskoj opskrbi te poremećaj odnosa pojedinih energetskih izvora u prehrani mogu biti povezani s pojavom čimbenika rizika od nastanka kroničnih bolesti. Osim toga, nedostatak ostalih esencijalnih prehrambenih tvari, uključujući nedostatak vitamina i minerala, može dovesti do specifičnih prehrambenih poremećaja ili bolesti koje često zapažamo u starijih.[4]

Vodeći zdravstveni problemi starijih osoba koji se dovode u svezu s načinom prehrane jesu kardiovaskularne bolesti, osteopenija i prijelomi kostiju, imunosni poremećaji, poremećaji bubrežne funkcije, neoplazme, depresija i poremećaji raspoloženja, kognitivni poremećaji, artritis, poremećaji vida i općenito poremećaj stanja uhranjenosti i tjelesne sposobnosti.

Ciljevi rada

Brojne su fiziološke i metaboličke osobitosti te specifični zdravstveni problemi starije dobi koji se odražavaju na nutritivni status i prehranu osoba starije dobi. U Hrvatskoj ne postoje jedinstvene smjernice i prehrambeni standardi koji bi bili namijenjeni starijem pučanstvu. Svjesni navedenih činjenica i posljedične nužnosti za oblikovanje smjernica za prehranu osoba starije dobi u Republici Hrvatskoj, autori su uz potporu stručnih društava (Hrvatsko društvo za parenteralnu i enteralnu prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora (HLZ-a), Hrvatsko društvo za gerontologiju i gerijatriju (HDGG) HLZ-a, Hrvatsko antropološko društvo, Hrvatsko društvo za aterosklerozu HLZ-a) te relevantnih institucija (Ured Svjetske zdravstvene organizacije u Hrvatskoj, Akademija medicinskih znanosti Hrvatske – Kolegij za javno zdravstvo – Odbor za prehranu), organizirali izradu smjernica koje u ovom tekstu predstavljamo.

Smjernice su izrađene s ciljem da razrade probir bolesnika s nutritivnim rizikom, definiraju specifične nutritivne potrebe osoba starije dobi i usmjere prema odabiru najprimjerenije nutritivne potpore.

Radna verzija smjernica predstavljena je 9.11. 2010. u Zagrebu. Konačni je tekst revidiran tijekom travnja 2011. godine, uz prihvaćanje primjedaba članova radne skupine pristiglih s pomoću e-pošte.

Metode rada

Tijekom 2010. godine u organizaciji Hrvatskog društva za parenteralnu i enteralnu prehranu HLZ-a održano je nekoliko stručnih sastanaka na kojima se raspravljalo o problemu prehrane i nutritivne potpore u osoba starije dobi. U završnoj otvorenoj stručnoj raspravi koja je održana u Zagrebu 9.11. 2010. godine sudjelovali su predstavnici Hrvatskog društva za parenteralnu i enteralnu prehranu HLZ-a, Hrvatskog društva za gerontologiju i gerijatriju (HDGG) HLZ-a, Hrvatskoga antropološkog društva te stručnjaci iz KBC-a Zagreb, Centra za gerontologiju, Zavoda za javno zdravstvo »Dr. A. Štampar«, Referentnog centra MZSS-a za zaštitu zdravlja starijih osoba, Instituta za antropologiju, Ureda Svjetske zdravstvene organizacije u Hrvatskoj i Akademije medicinskih znanosti Hrvatske – Kolegija za javno zdravstvo – Odbora za prehranu. Nakon detaljnog uvida u domaću i inozemnu medicinsku praksu i dostupnu medicinsku literaturu koja je analizirana u pripremi sastanka, na temelju relevantnih medicinskih dokaza, u prvom redu randomiziranih dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja, odlučeno je da se izrade smjernice za enteralnu nutritivnu potporu osoba starije dobi u Republici Hrvatskoj.

Tijekom studenoga 2010. godine, nakon što je izrađena »radna« verzija teksta, još jednom se stupilo u vezu sa svim članovima tima glede možebitnih nadopuna, a primjedbe dostavljene e-poštom uvrštene su u konačni tekst.

Sličan model izrade smjernica bio je primijenjen i ranije pri izradi Hrvatskih smjernica za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol-acetata u sindromu tumorske kaheksije[5] te Hrvatskih smjernica za primjenu enteralne prehrane u Crohnovoj bolesti.[6]

Funkcijske promjene u starijoj dobi

S povećanjem životne dobi događaju se mnogobrojne promjene organa i organskih sustava, čiji konačni rezultat mogu biti promjene funkcija i starenje. Zbivaju se brojne homeostatske promjene zbog kojih se organizam znatno sporije oporavlja nakon stanja stresa.[7]

Tjelesna masa u starosti često poraste zbog porasta količine masnoga tkiva, no u visokoj je dobi najčešće smanjena. Proces starenja uzrokuje značajne promjene u sastavu tijela, uključujući smanjenje mišićne mase i povećanje masnog tkiva. Sarkopenija je specifično obilježje starije dobi, a podrazumijeva gubitak mase skeletnih mišića i rezultira smanjenjem mišićne snage. Mišićna se masa s povećanjem dobi smanjuje: u žena prosječno za oko 5 kg, u muškaraca za oko 12 kg, a ukupna količina vode u tijelu smanjuje se za oko 10 do 15% u odnosu prema srednjoj životnoj dobi.[8]

Potporno tkivo također je podložno promjenama. Kosti gube mineralni sastav, što je posebice izraženo nakon menopauze, kada se ubrzava gubitak koštane mase i povećava incidencija osteoporoze. U žena starije dobi učestalost je osteoporoze nekoliko puta viša nego u muškaraca.

Koža postaje tanja, smanjuje se količina potkožnoga masnoga tkiva te koža gubi ulogu izolatora topline. Žlijezde znojnice atrofiraju pa se znojenje smanjuje. Smanjuje se i prokrvljenost kože, što je posebice izraženo u udovima, a posljedica je smanjenoga minutnog volumena srca. U starijih osoba zbivaju se i promjene regulacije topline te promjene središnjega živčanoga sustava. Sve te promjene rezultiraju smanjenjem sposobnosti odavanja, zadržavanja i čuvanja topline.[9]

Masa se srca nešto smanjuje, u miokard se odlaže pigment lipofuscin, a količina kolagena raste, posebice endokardno i epikardno. Od četvrtog desetljeća nadalje minutni volumen srca smanjuje se prosječno za 1% na godinu, a udarni za 0,7%, dok se periferni žilni otpor povećava za oko 1,2%. Frekvencija srca usporava se i srce znatno sporije razvija tahikardiju, a mogući razlog tomu jest smanjenje

elastičnosti (otvrdnuće) arterijske stijenke sa smanjenom osjetljivošću baroreceptora.

Pluća postaju manje elastična, sternokostalni zglobovi neelastični, kao i kralježnica, a rezultat toga je smanjenje širenja prsnoga koša pri disanju. Broj se alveola u starosti ne mijenja, no površina im se smanjuje na četvrtinu površine osobe od 20 godina.[10]

Sve se tri temeljne funkcije bubrega u starosti mijenjaju: regulacija količine bikarbonata, izlučivanje vodikovih iona bubrezima i obnavljanje puferskih sustava bubrezima zamjenom kationa iz urina s ionom amonijaka.[9]

Oko polovice osoba dobi od 65 godina nema nijednog zuba. To ovisi, osim o dobi i higijeni usne šupljine, i o pridruženim bolestima. Zbivaju se i promjene krvožilja i živaca usne šupljine, protok krvi kroz žlijezde slinovnice se smanjuje, pa se smanjuje izlučivanje mucina, kao i volumen sekrecije. Jezik također podliježe atrofiji. Gubi se osjet okusa čak i do 70%. U nekim se istraživanjima nalazi podatak o povezanosti između broja (manjka) zuba i snižene koncentracije hemoglobina u serumu, što se zbiva zbog smanjenog unosa bjelančevina povezanog s nedostatkom zuba i mogućnosti žvakanja mesa i njegovih prerađevina.[11,12]

Mijenja se motilitet jednjaka. U starijih osoba ne dovodi svaki zalogaj hrane do pojave peristaltičkog vala jednjaka, pa se donji sfinkter jednjaka ne otvara svakom prolazu hrane. Ukupna motorička aktivnost jednjaka nije dobro koordinirana, iako se sama ukupna motorička funkcija sa starenjem ne mijenja. Kako se događa da svaki zalogaj hrane ne dovede do pojave peristaltičkoga vala jednjaka i svaki zalogaj hrane ne prolazi, starije osobe gube želju za hranom. S povećavanjem životne dobi pH želučanog soka raste, a sekrecija želuca se smanjuje. Smanjuje se broj stanica koje sudjeluju u procesu apsorpcije i izlučivanja želučanoga soka pa se nerijetko pojavljuje atrofični gastritis. Želučani se motilitet također smanjuje, no obično ne bitno. Atrofični gastritis zahvaća i sluznicu i mišićni dio stijenke. Često postoji hipoklorhidrija ili aklorhidrija. Apsorpcijska površina sluznice tankoga crijeva smanjuje se za oko 30%, a zbog aterosklerotskih promjena prokrvljenost tankoga crijeva smanji se za oko 40%. Također se smanjuje motilitet crijeva.[13]

Nema dovoljno dokaza da se sa starenjem smanjuje apsorpcija hrane, no to se može očekivati zbog smanjenja površine sluznice. Nema ni dovoljno dokaza da se apsorpcija aminokiselina u starosti smanjuje, no apsorpcija masti je polaganija nego što je to uobičajeno. To se objašnjava time da se, vjerojatno zbog sekrecije sekretina amilaze, tripsina i lipaze, smanjene starenjem uspori apsorpcija masti. Često dolazi do divertikuloza i kolonizacije tankog crijeva patogenim i potencijalno patogenim mikroorganizmima. Opstipacija je česta u gerijatrijskoj populaciji, a pridonosi joj smanjena motorička funkcija kolona, smanjen refleks pražnjenja kolona, često smanjeno uzimanje tekućine *per os,* smanjeno uzimanje volumena hrane, a katkad i neurološke bolesti, kao i neke bolesti endokrinog sustava, primjerice hipotireoza. Zbog gubitka tonusa nutarnjeg i vanjskog analnog sfinktera može nastati i inkontinencija stolice. Osim toga smanjen je i minutni volumen srca zbog čega je smanjen mezenterijski i splanhnički protok krvi u probavnom sustavu. Bazalni se metabolizam sa starenjem smanjuje, a smanjuje se i tjelesna aktivnost.[14]

Promjene jetre obično su vakuolizacija i propadanje hepatocita, pojava masne infiltracije i smanjenje glikogena jetre. Starije osobe često imaju hipoalbuminemiju, koja se zbiva zbog smanjene sinteze albumina u hepatocitima i zbog katabolizma albumina.[15]

Vezano uz promjene endokrinog sustava, serumska razina inzulina u normalnim se uvjetima ne mijenja, no osjetljivost beta-stanica smanjuje se s porastom dobi, a tolerancija glukoze je slabija.[14]

Nutritivni status starijih osoba

Smanjen unos hrane i neadekvatna prehrana starije osobe, čak i one relativno zdrave, čine predisponiranima za supklinički nutritivni deficit. S ciljem utvrđivanja nutritivnog statusa gerijatrijske populacije provođene su velike epidemiološke studije, a procjene prevalencije djelomično se poklapaju u nekoliko istraživanja. Prema njima:

- proteinsko-energetska malnutricija relativno je rijetka u neinstitucionaliziranih starijih osoba, pa iznosi 4–5%,
- u domovima za starije i nemoćne osobe malnutricija je znatno češća i iznosi između 19 i 36%,
- hospitalizirane starije osobe najčešće su izložene malnutriciji, u otprilike 65%.[16]

Procjene prevalencije pothranjenosti ovisile su i o upotrijebljenim alatima. Primjerice, pri procjeni nutritivnog statusa pacijenata u 60 bolnica rabljeni su različiti alati, pa se tako uporabom *Subjective Global Assessmenta* došlo do podatka od 63,3% pothranjenih, a uporaba Nutritional Risk Indexa iznjedrila je podatak prema kojemu je čak 90% hospitaliziranih starijih osoba pothranjeno.[17]

Prije definiranja preporuka za prehranu osobe starije dobi treba načiniti procjenu njezina nutritivnog statusa, koja je posebno važna za kliničku primjenu. Očito je da samo na osnovi podataka o količini i sastavu hrane nije moguće procijeniti adekvatnost prehrane pojedine osobe, već je za tu svrhu potrebno provesti izravna mjerenja stanja uhranjenosti. Za to nam služe ponajprije antropometrijske, kliničke i biokemijske metode.

Antropometrijski pokazatelji u procjeni stanja uhranjenosti starijih osoba

Antropometrija je važna komponenta u procjeni stanja uhranjenosti starijih osoba. Na neinvazivan način ova metoda pruža informaciju o količini potkožnoga masnog tkiva i mišićnoj masi tijela, kao i o promjenama tjelesnih dimenzija do kojih dolazi sa starenjem. Antropometrijska procjena stanja uhranjenosti, osim određivanja trenutačnog stanja, omogućuje i jednostavno praćenje djelotvornosti prehrambenih intervencija koje su u starosti često potrebne.[18]

Među raznim antropometrijskim obilježjima pri procjeni stanja uhranjenosti starijih najčešće se rabe tjelesna masa i indeks tjelesne mase (BMI), kao i opsezi udova i trupa te kožni nabori.[18–20] Ta su se obilježja odavno pokazala i uspješnim pretkazateljima ishoda pri praćenju stanja uhranjenosti starijih u dužem razdoblju te su stoga uključena i u različite alate kao što je npr. minimalna procjena stanja uhranjenosti (MNA, *Mini Nutritional Assessment*).[21,22] Osnovne antropometrijske mjere koje se preporučuju za procjenu stanja uhranjenosti starijih osoba jesu visina, težina i iz njih izveden BMI, visina koljena, opsezi nadlaktice i potkoljenice te kožni nabori na nadlaktici i leđima.[18,21,23] Visina koljena nužna je kao pokazatelj visine tijela kada je do potonje potrebno doći neizravno – procjenom. Opseg nadlaktice zajedno s kožnim naborima na nadlaktici i na leđima pokazatelji su količine potkožnoga masnog tkiva na ruci i na trupu, a opseg potkoljenice važna mjera gubitka količine mišićnog tkiva zbog smanjene tjelesne aktivnosti. Smanjene vrijednosti opsega potkoljenice i nadlaktice bolje su povezane s pothranjenošću nego što je to BMI, a veza je izraženija u stanju bolesti.[24] S obzirom na to da se u procjeni rizika

za zdravlje vrlo važnom pokazala i raspodjela masnoga tkiva u tijelu, u uporabu je uvedena procjena središnjeg oblika pretilosti pri čemu se rabe opseg struka i omjer opsega struka i bokova.[25]

Od svih antropometrijskih obilježja indeks tjelesne mase u najširoj je uporabi za opću procjenu uhranjenosti, i to kao pokazatelj i smanjene i prekomjerne tjelesne mase. Na temelju toga indeksa Svjetska zdravstvena organizacija[26] i američki Nacionalni institut za zdravlje[27] definirali su kategorije uhranjenosti (mršavost (BMI < 18,5), normalna, odnosno primjerena masa (BMI 18,5–24,99), prvi stupanj prekomjerne mase (BMI 25,0–29,99), drugi stupanj prekomjerne mase (BMI 30,0–39,99) i treći stupanj prekomjerne tjelesne mase (BMI ≥ 40). Pri tome se spomenute granične vrijednosti odnose na cijeli raspon odrasle dobi i ne postoje posebne upute za starije, iako u novije vrijeme mnogi nalaze da granične vrijednosti koje su valjane za srednju dob nisu odgovarajuće i za stariju, a posebno ne za duboku starost.[25,28–30] Kritike se napose odnose na kategoriju prekomjerne mase od 25,0 do 29,99 kg/m^2 jer se uvidjelo da su u starijih osoba te vrijednosti indeksa povoljne i da ne nose rizik od povišene smrtnosti.[31]

Antropometrija starijih osoba – gerontoantropometrija – ima svoje specifičnosti. Pri mjerenju starijih osoba potrebno je posvetiti osobitu pozornost tehnici kako bi se smanjile pogrješke koje su veće kod starijih nego kod mlađih odraslih. Stanovit broj osoba starije životne dobi ne može surađivati pri antropometriji, što je važan preduvjet uspješnosti te metode. Osim toga, neka antropometrijska obilježja ne mogu se mjeriti na standardan način jer se sa starenjem javljaju i specifičnosti u stavu i morfološkoj građi tijela. Nadalje, određen broj starijih osoba slabije je pokretan, ne može samostalno stajati i u kretanju je vezan uz kolica ili je nepokretan i u krevetu. U takvim se slučajevima rabe posebne tehnike mjerenja antropometrijskih osobina koje su razvili Chumlea i suradnici (1987),[23] a preporučuje ih i Svjetska zdravstvena organizacija.[18] One, između ostaloga, omogućuju procjenu visine i težine osoba kojima se ta obilježja ne mogu izravno izmjeriti. Pri tome se rabe dobno specifične regresijske jednadžbe koje su, međutim, specifične za populaciju iz koje su izvedene te je nuždan oprez pri njihovu izboru.

Alati za procjenu nutritivnog stanja starijih osoba – NRS 2002, MUST, MNA

Nutritivni status osoba starije dobi može se procijeniti uz pomoć brzih metoda probira ili detaljnim i opsežnim metodama vrednovanja metaboličke ugroženosti. Svrha je takvih probira otkriti pothranjenost, a potom, ako je potrebno, uključiti nutritivnu potporu. Ishod je nutritivne potpore prevencija i poboljšanje gubitka mentalne ili tjelesne funkcije, smanjenje broja komplikacija vezanih uz bolest ili njezino liječenje, skraćeno vrijeme liječenja i oporavka te smanjenje troškova.

Sve osobe starije od 65 godina trebale bi se podvrgnuti rutinskoj procjeni nutritivnog statusa jednom na godinu. Zbog ograničenja financijskih i kadrovskih resursa zdravstvenih sustava diljem Europe metoda procjene mora biti brza uz primjerenu osjetljivost i specifičnost. Vrijeme potrebno za provođenje procjene ne bi smjelo premašivati 5 minuta.[32]

Primjer brze metode probira je NRS-2002, koju preporučuje Europsko društvo za kliničku prehranu i metabolizam (ESPEN). Ova je metoda korisna za procjenu stanja bolesnika starije dobi pri primitku u bolnicu.[33] Osim brzog otkrivanja nutritivno ugroženih osoba ta metoda omogućuje i procjene mogućega daljnjeg pogoršanja stanja ovisno o pratećim bolestima te reevaluaciju bolesnika u kojih se pri primitku nutritivna ugroženost nije mogla procijeniti.

Procjena nutritivnog statusa (NRS 2002) – prikaz alata

INICIJALNI PROBIR	DA	NE
1. Je li bolesnikov BMI manji od 20,5?		
2. Je li bolesnik u posljednja tri mjeseca nenamjerno izgubio na tjelesnoj masi?		
3. Primjećuje li bolesnik smanjen unos hrane u posljednjem tjednu?		
4. Je li bolesnik teško bolestan (npr. intenzivna njega)?		

- Ako je odgovor na barem jedno pitanje »da«, potrebno je provesti finalni probir.
- Ako je odgovor na sva pitanja »ne«, kod bolesnika je potrebno jednom na tjedan ponoviti probir.

FINALNI PROBIR			
Odstupanje u nutritivnom statusu (od normale)		Težina bolesti (povećane potrebe, stresni metabolizam)	
Odsutan 0 bodova	Normalan nutritivni status	Odsutan 0 bodova	Normalne nutritivne potrebe
Blaga pothranjenost 1 bod	Gubitak tj. težine >5% u 3 mjeseca ili unos 50–75% normalnih dnevnih potreba u posljednjem tjednu	Blago 1 bod	Fraktura kuka,* kronični bolesnici s akutnim komplikacijama: ciroza jetre,* KOPB* hemodijaliza, dijabetes, onkološki bolesnici prototip težine bolesti
Umjerena pothranjenost 2 boda	Gubitak tj. težine >5% u 2 mjeseca ili ITM 18,5–20,5 + loše opće stanje ili unos 25–50% normalnih dnevnih potreba u posljednjem tjednu	Umjereno 2 boda	Velika abdominalna operacija,* moždani udar,* teška pneumonija, hematološka, onkološka bolest
Teška pothranjenost 3 boda	Gubitak tj. težine >5% u 1 mjesecu ili ITM <18,5 + loše opće stanje ili unos 0–25% normalnih dnevnih potreba u posljednjem tjednu	Teško 3 boda	Ozljeda glave,* transplantacija koštane srži Bolesnik u jedinici intenzivnog liječenja (APACHE>10)
Bodova:		+ bodova	
Zbroj bodova:			
Dob: ako bolesnik ima više od 70 godina, dodati 1 bod			= Ukupan zbroj

* dijagnoze koje studija direktno podupire

- Ukupan zbroj ≥3 bolesnik je u nutritivnom riziku i kod njega je potrebno početi s nutritivnom potporom.
- Ukupan zbroj <3 potrebno je svaki tjedan ponoviti probir.

Ako se bolesnik priprema za veliku operaciju, tada bi bilo potrebno razmisliti o preventivnome nutritivnom planu, pri čemu bi se smanjio/izbjegao povezani rizični status u kojem se bolesnik nalazi.

Brza metoda za procjenu nutritivnog statusa (*Mini Nutritional Assessment* – MNA®) validirana je metoda za brzu procjenu nutritivnog stanja u osoba starije dobi u bolnicama

i domovima za starije i nemoćne, kao i u osoba koje žive samostalno.[34,35] Zbog posvemašnje zastupljenosti u literaturi koja se bavi problematikom prehrane osoba starije dobi, ovaj alat treba promatrati kao najutjecajniji. Rezultati procjene nutritivnog stanja razlikuju se ovisno o uvjetima u kojima se provodi MNA. Čini se da je ovaj alat najpogodniji kod osoba koje žive neovisno u zajednici. U domovima za starije i u bolnicama suradljivost ispitanika je značajno manja i veća je vjerojatnost pojave raznih smetnja pri izvođenju procjene.[36] Metoda MNA nije pogodna za procjenu bolesnika s demencijom ili bolesnika s perkutanom endoskopskom gastrostomom. Procjenjuje se da se metoda MNA ne može provoditi u približno 40% institucionaliziranih bolesnika, no u tim situacijama pri provođenju može značajno pridonijeti medicinsko osoblje.

MNA ima za cilj evaluirati rizik od malnutricije kako bi se osigurala rana nutritivna intervencija ako je potrebna. MNA je metoda koja se sastoji od dva dijela, a sadržava jednostavna mjerenja i kratka pitanja. Prvi je dio kratki probir koji se može provesti u manje od 5 minuta, a po potrebi se procjena može proširiti na sveobuhvatniju metodu što ukupno ne premašuje 10–15 minuta. Provode se osnovna antropometrijska mjerenja (tjelesna masa, tjelesna visina, opseg nadlaktice i potkoljenice), opća procjena (7 pitanja vezanih uz gubitak tjelesne mase, način života, uzimanje lijekova i pokretljivost), pitanja o prehrambenom unosu (8 pitanja vezanih uz broj obroka, unos hrane i vode i mogućnost samostalnog hranjenja) i samoprocjena bolesnika (kako bolesnik doživljava svoj nutritivni i zdravstveni status).[34,35,37]

Treći predloženi alat, univerzalni obrazac za procjenu malnutricije (*Malnutrition Universal Screening Tool* – MUST), razvijen je u Velikoj Britaniji pod okriljem Britanskog društva za parenteralnu i enteralnu prehranu.[38] Iako je ponajprije načinjen za uporabu u populaciji starijih osoba, primjenjuje se i u bolničkoj populaciji. Algoritam procjene sadržava pet koraka, a pokazatelji koji su uključeni u procjenu jesu BMI, informacija o gubitku tjelesne mase i utjecaj stupnja uznapredovalosti bolesti.

Važan dio procjene nutritivnog statusa čini i evaluacija oralnog unosa hrane, što omogućuje prepoznavanje niskog unosa energije i raznih nutrijenata. Za to se rabe razne metode poput 7-dnevnog dnevnika prehrane i 24-satnog prisjećanja. Međutim te su metode vezane uz suradljivost ispitanika. Stoga je u institucijama prikladnija uporaba protokola hranjenja uz bilježenje količine pojedene hrane. Takve protokole potrebno je pratiti barem tri dana zaredom.[32]

Laboratorijski biljezi za procjenu stanja uhranjenosti također mogu biti korisni u gerijatrijskoj populaciji, a najčešće upotrebljavan parametar je serumski albumin. On služi kao dobar prognostički pokazatelj, međutim na njegovu serumsku razinu utječe niz procesa poput akutnih i kroničnih upalnih stanja. Nadalje, sam proces starenja, kao i disfunkcija jetre i bubrega mogu uzrokovati niže vrijednosti albumina u serumu. Dodatni nedostatak ovoga pokazatelja jest dugi poluvijek od 18 dana. Posebice u hospitaliziranih bolesnika snižene vrijednosti serumskog albumina rijetko su odraz samo nutritivnog statusa. Ipak, niska razina albumina može biti dobar pretkazatelj rizika od pojave malnutricije.[39] Alternativni parametri za procjenu nutritivnog statusa jesu transferin, prealbumin (transtiretin) i bjelančevina koje veže retinol. Poluvijek života tih spojeva kraći je, ali još nije jasno jesu li oni osjetljiviji i specifičniji od albumina, a nedvojbeno je da su teže dostupni i skuplji za određivanje.

Mjerenje mikronutrijenata u serumu nije dio rutinske svakodnevne prakse i izvodi se tek kad se posumnja na nedostatak pojedinih nutrijenata. Također, trošak mjerenja ovih pokazatelja nije zanemariv. Nadalje, novija su ispitivanja pokazala da podaci o nenamjernom gubitku tjelesne mase i antropometrijski parametri značajno bolje koreliraju s komplikacijama u gerijatrijskoj populaciji nego serumski albumin i transtiretin.[40]

Status mikronutrijenata u starijih osoba

Veliko europsko epidemiološko istraživanje Euronut-SENECA, u kojem je sudjelovalo 1005 osoba starih između 74 i 79 godina, procijenilo je da 23,8% ispitivane muške te 46,8% ispitivane ženske populacije ima nizak unos barem jednog od navedenih nutrijenata: kalcija, željeza, retinola, beta-karotena, vitamina B1, B6 te vitamina C. Deficit vitamina B12 uočen je u 23,8% sudionika istraživanja, a deficit vitamina D u 36% sudionika te 47% sudionica. U institucionaliziranih starijih osoba prevalencija nedostatka mikronutrijenata pokazala se višom nego u neinstitucionaliziranih starijih osoba. Posebice se to odnosi na vitamin B1, B6, B12, folnu kiselinu, vitamin C, vitamin E te selen.[41]

Najčešći deficiti koji pogađaju oboljele starije osobe jesu nedostatak bjelančevina, željeza, cinka, selena, vitamina B1, B6, B12 i vitamina D.[42]

Prevalencija preniskih koncentracija vitamina B12 u krvi varira između 10% (ako se koncentracija vitamina B12 od 150 do 200 pg/ml smatra normalnom) i 43% (ako se za starije osobe poželjnom smatra koncentracija od 300 do 350 pg/ml).[43]

Prevalencija nedostatka folne kiseline u starijih osoba varira od 4 do 50%, a institucionalizirane starije osobe češće su pogođene deficitom.[44]

Klinička očitovanja lošega nutritivnog statusa u starijih osoba

Starenje je praćeno promjenama koje mogu narušiti uzimanje hrane, njezinu probavu i metabolizam. Gubitak tjelesne mase i anoreksija čest su i težak klinički problem u starijih osoba. Anoreksija i gubitak tjelesne mase (koji je u velikoj mjeri rezultat sarkopenije, odnosno gubitka mišićne mase) starije osobe čine podložnijima pojavi malnutricije i kaheksije, posebice kada obole. Proteinsko-energetska malnutricija može rezultirati teškim posljedicama. Naime, pothranjene starije osobe imaju veći rizik od smrtnosti, smanjenu funkciju imunosnog sustava, podložnije su infekcijama, prijelomima bedrene kosti, padovima, anemiji, edemima, slabljenju kognitivnih funkcija, nastanku dekubitusa te im je smanjena kvaliteta života. Nadalje, važno je naglasiti da je prevalencija kroničnih bolesti među starijim osobama visoka, a pothranjenost se u takvim slučajevima može povezati sa slabijim ishodom liječenja, povećanim rizikom od komplikacija te znatno dužim trajanjem hospitalizacije.[45]

Također, uočeno je da se epizode sepse javljaju znatno češće u jako pothranjenih hospitaliziranih starijih osoba.[46]

Nedostatak vitamina D vodi razvitku osteomalacije, rahitisa i miopatije. Povezan je sa smanjenom gustoćom koštane mase, narušenom pokretljivošću, povećanim rizikom od padova te vjerojatno povećanim rizikom od nastanka dijabetesa, kardiovaskularnih bolesti i reumatoidnog artritisa. Nedostatak folne kiseline uzrokuje makrocitnu anemiju i povišenu razinu homocisteina, a povezan je s povećanim rizikom od kolorektalnog karcinoma i slabljenja kognitivnih funkcija te depresije.[41]

Već umjereno snižena razina vitamina B12 povezana je s bolestima krvožilnog sustava te neurodegenerativnim poremećajima poput depresije i narušenih kognitivnih sposob-

nosti. Nadalje, manjak vitamina B12 povezan je s razvojem i napretkom depresije, posebice ako nedostatak vitamina B12 prati i nedostatak folne kiseline.[43]

Preporučeni unos makronutrijenata i mikronutrijenata u starijih osoba

Fiziološke promjene koje prate proces starenja utječu na nutritivne potrebe starijih osoba.

Potrebe za energijom mogu se primjerice smanjiti za čak 25%. Uzroci su višestruki. Naime, organizam u starosti za osnovne funkcije troši energiju znatno manjim intenzitetom. Nadalje, većina odraslih osoba svakog desetljeća života gubi 2–3% mišićne mase, a tijelo troši manje energije za održavanje tjelesnih masnoća nego za održavanje mišićne mase. Na kraju, zahvaljujući znatno slabijoj tjelesnoj aktivnosti, starije osobe trebaju i troše znatno manje energije u svome svakodnevnom životu.

Kod zdravih starijih osoba, posebice u odsutnosti bolesti bubrega i jetre, preporuke za dnevni unos bjelančevina nisu bitno različite od preporuka za odrasle osobe. Bjelančevine bi dnevno trebale osiguravati 12–15% ukupno unesene energije, odnosno, preporučeni dnevni unos (RDA) iznosi 0,8 g/kg tjelesne mase. Ova je vrijednost minimalna količina koja je potrebna kako bi se izbjegao progresivni gubitak mišićne mase. Međutim, postoje snažni dokazi prema kojima bi unos bjelančevina u starijih trebao biti i viši od ovoga. Rezultati brojnih istraživanja pokazuju da veći unos bjelančevina može poboljšati mišićnu masu te snagu starijih osoba, njihov imunosni status, cijeljenje rana, zdravlje kostiju pa čak i vrijednosti krvnog tlaka. Zabrinutost zbog potencijalno neželjenog djelovanja velikog unosa bjelančevina na zdravlje kostiju, kardiovaskularni sustav, bubrežne te neurološke funkcije, s obzirom na nedostatak pouzdanih znanstvenih dokaza, za sada je neutemeljena. Štoviše, čini se da se svi navedeni poremećaji popravljaju s većim unosom bjelančevina te se dnevni unos do 1,5 g/kg bjelančevina (15–20% ukupno unesene energije) drži razumnim ciljem za starije osobe. U posebnim okolnostima, primjerice, kada zbog kataboličkih procesa dolazi do izrazitoga gubitka mišićne mase, potrebe za bjelančevinama još su veće.[47]

Unos prehrambenih masnoća preporučuje se ograničiti na 30% ukupnog energetskog unosa ili manje. RDA esencijalnih masnih kiselina može se ostvariti unosom svega 9–10 g esencijalnih masnih kiselina na dan (otprilike 2–3% ukupnog energetskog unosa). Važno je napomenuti da smanjenje unosa masti na manje od 20% ukupnoga dnevnog energetskog unosa može negativno utjecati na kvalitetu prehrane.

RDA-vrijednosti za ugljikohidrate, i jednostavne i složene, nisu utvrđene, niti je neki šećer definiran kao esencijalan. Trenutačno postoji konsenzus oko preporučenog unosa ugljikohidrata, a prema njemu, preferira se unos koji će osigurati 55–60% ukupnoga dnevnog energetskog unosa. S obzirom na to da se podnošenje ugljikohidrata smanjuje sa starenjem, oni bi u najvećoj mogućoj mjeri trebali biti složeni.

Prehrambena su vlakna polisaharidne komponente biljnih namirnica. Topljiva vlakna (primjerice pektin, fruktooligosaharidi) služe kao supstrat bakterijskoj mikroflori te se razgrađuju do kratkolančanih masnih kiselina – acetata, butirata, propionata – nutrijenata važnih za održavanje crijevne sluznice. Topljiva prehrambena vlakna mogu se i apsorbirati te osigurati do 5% potreba organizma za energijom. Netopljiva vlakna (primjerice celuloza, hemiceluloza, lignin) ulaze u probavni sustav i izlaze iz njega gotovo neprom-ijenjena. Također mogu apsorbirati vodu, a pripisuje im se laksativno djelovanje, jer sprječavaju konstipaciju (začep) i osiguravaju redovito pražnjenje crijeva. Odgovarajući unos vlakana važan je u prevenciji i liječenju bolesti srca, dijabetesa tipa II, divertukuloze i začepa, dakle u stanjima koja nerijetko pogađaju starije te je stoga preporučljivo obratiti pozornost na sadržaj vlakana u prehrani, dodacima prehrani ili enteralnim pripravcima za starije osobe. Prema podacima ispitivanja NHANES III *(The National Health and Nutrition Examination)*, dnevni unos prehrambenih vlakana u muškaraca starijih od 70 godina iznosi svega 50% preporučenog unosa, a u žena iznad 70 godina 65% preporučenog unosa.[48]

Prema općim preporukama dnevni unos tekućine trebao bi iznositi oko 30 ml/kg tjelesne mase. Možemo računati i tako da bi trebalo osigurati 100 ml/kg za prvih 10 kg, 50 ml/kg za idućih 10 kg i 15 ml/kg na ostalu tjelesnu težinu. Važno je voditi računa da se i pothranjenim osobama osigura barem 1500 ml tekućine na dan, osim kada je to kontraindicirano i kada je potrebno ograničiti unos tekućine. Procjena ravnoteže tekućina ključna je za dijagnozu određenih nespecifičnih tegoba i promjena u ponašanju koja se mogu javiti kod starijih pacijenata. Također, dehidracija i neravnoteža elektrolita može pridonijeti nekim poremećajima koje je teško dijagnosticirati.[49]

Preporučen unos makronutrijenata za gerijatrijsku populaciju prikazan je u tablici 1.

Tablica 1. *Preporučen unos makronutrijenata za gerijatrijsku populaciju (Width, Mary; Reinhard, Tonia. Clinical Dietitian's Essential Pocket Guide, The: Essential Pocket Guide, 1st ed. 2009)*
Table 1. *Recommended macronutrient intake for geriatric population*

Nutrijent – Jedinica /Nutrient – Unit	Muškarci/Males; 51+	Žene/Females; 51+
Energija/Energy, kcal	2204	1978
Ugljikohidrati /Carbohydrates, g	130	130
Bjelančevine/Proteins, g	56	46
Ukupne masnoće /Total fat, g	RDA nije definiran /RDA not defined; 20–35%	RDA nije definiran /RDA not defined; 20–35%
Linolna kiselina /Linoleic acid, g	14	11
α-linoleinska kiselina /α-linolenic acid, g	1,6	1,1
Zasićene masnoće /Saturated fat	< 10%	< 10%
Kolesterol/Cholesterol, g	<300	<300
Prehrambena vlakna /Nutritive fibers, g	30	21

I dok se kod starijih osoba potrebe za energijom smanjuju u usporedbi s potrebama u odrasloj dobi, potrebe za mikronutrijentima ostaju jednake ili se čak povećavaju. Zbog toga je, kao i zbog već nabrojenih čimbenika neadekvatnog unosa hrane, gerijatrijska populacija posebno izložena riziku od nedostatka mikronutrijenata.

Preporučen unos mikronutrijenata za gerijatrijsku populaciju prikazan je u tablici 2.

Preporuke u svezi s uzimanjem pripravaka vitamina, minerala i drugih tvari podrijetlom iz hrane u starijih osoba

Što se tiče uzimanja vitaminsko-mineralnih dodataka prehrani, službeni stav *American Medical Association,* a i autorâ ovih preporuka jest da zdrave starije osobe, koje u

Tablica 2. *Preporučen unos mikronutrijenata za gerijatrijsku populaciju (Width, Mary; Reinhard, Tonia. Clinical Dietitian's Essential Pocket Guide, The: Essential Pocket Guide, 1st Edition. 2009)*

Table 2. *Recommended micronutrient intake for geriatric population (Width, Mary; Reinhard, Tonia. Clinical Dietitian's Essential Pocket Guide, The: Essential Pocket Guide, 1st Edition. 2009)*

Nutrijent – Jedinica /Nutrient – Unit	Muškarci/Males				Žene/Females			
	DRI		UL		DRI		UL	
	51–70 godina/years	70+ godina/years	51–70 godina/years	70+ godina/years	51–70 godina/years	70+ godina/years	51–70 godina/years	70+ godina/years
Vitamin A, µg	900	900	3,000	3,000	700	700	3,000	3,000
Vitamin D, µg	15	15	50	50	10	10	50	50
Vitamin E, mg	15	15	1,000	1,000	15	15	1,000	1,000
Vitamin K, µg	190	190	ND	ND	120	120	ND	ND
Vitamin B6, mg	1,7	1,7	100	100	1,5	1,5	100	100
Vitamin B12, µg	2.4	2.4	ND	ND	2,4	2,4	ND	ND
Biotin, µg	30	30	ND	ND	30	30	ND	ND
Kolin/Choline, mg	550	550	3,500	3,500	425	425	3,500	3,500
Folna kiselina/Folic acid, µg	400	400	1,000	1,000	400	400	1,000	1,000
Niacin, mg	16	16	35	35	14	14	35	35
Pantotenska kiselina /Pantothenic acid, mg	5	5	ND	ND	5	5	ND	ND
Riboflavin, mg	1,3	1,3	ND	ND	1,1	1,1	ND	ND
Tiamin/Thiamine, mg	1,2	1,2	ND	ND	1,1	1,1	ND	ND
Krom/Chromium, µg	30	30	ND	ND	20	20	ND	ND
Bakar/Copper, µg	900	900	10,000	10,000	900	900	10,000	10,000
Fluor/Fluorine, mg	4	4	10	10	3	3	10	10
Jod/Iodine, µg	150	150	1,100	1,100	150	150	1,100	1,100
Željezo/Iron, mg	8	8	45	45	8	8	45	45
Magnezij/Magnesium, mg	420	420	350	350	320	320	350	350
Mangan/Manganese, mg	2,3	2,3	11	11	1,8	1,8	11	11
Molibden/Molybdenum, mg	45	45	2,000	2,000	45	45	2,000	2,000
Nikal/Nickel, mg	ND	ND	1	1	ND	ND	1	1
Fosfor/Phosphorus, mg	700	700	4,000	3,000	700	700	4,000	3,000
Selen/Selenium, µg	55	55	400	400	55	55	400	400
Natrij/Sodium, mg	<2,400	<2,400	ND	ND	<2,400	<2,400	ND	ND
Vanadij/Vanadium, mg	ND	ND	1,8	1,8	ND	ND	1,8	1,8
Cink/Zinc, mg	11	11	40	40	8	8	40	40

DRI – dnevni preporučen unos/dietary reference intakes; UL – gornja granica unosa/upper limit of intake; ND – nije definirano/not defined

svakodnevnoj prehrani jedu raznovrsne namirnice i nemaju dokazani nedostatak vitamina i/ili minerala, ne trebaju redovito uzimati vitaminsko-mineralne dodatke prehrani. Ako zbog smanjene potrošnje hrane ili poremećaja apsorpcije hranjivih tvari takve osobe uzimaju dodatke prehrani, preporučuje se uzimati pripravke koji po svojem sastavu osiguravaju do 150% RDA za pojedine nutrijente. U tom slučaju dobro je obratiti pozornost na deklaraciju kako bi se provjerile količine pojedinih nutrijenata i sastav dodataka prehrani.

Danas je poznat povoljan učinak omega-3 masnih kiselina na smanjenje razine triglicerida u krvi kada se uzimaju u višoj dozi (3–4 g/dan) te njihovo antiaritmičko djelovanje odnosno djelovanje na prevenciju nagle smrti u bolesnika koji su preboljeli infarkt miokarda (kada se uzimaju u dozi od 1 g/dan).[50,51] Neka su epidemiološka istraživanja pokazala da povećan unos omega-3 masnih kiselina usporava razvitak staračke demencije te smanjuje rizik od nastanak Alzheimerove bolesti, ali i ublažava simptome u onih koji imaju te bolesti.[52]

Brojna su klinička ispitivanja također pokazala da uzimanje vitamina B12 i folne kiseline uspješno smanjuje razinu homocisteina te posljedično umanjuje rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti. I dok je u odraslih osoba učinak folne kiseline na razinu homocisteina i veći nego učinak vitamina B12, u starijih se osoba zbog značajne prevalencije deficita vitamina B12 preporučuje kombinacija folne kiseline i vitamina B12. Također, zbog prethodno navedenih posljedica nedostatka vitamina B12, koji je u starijoj populaciji relativno čest, preporučuje se u toj dobi redovita kontrola razine vitamina B12, a možda bi se moglo razmisliti i o davanju vitamina B12 svim osobama starijim od 50 godina, no to se u ovom trenutku ne preporučuje.[43]

Utjecaj uzimanja vitamina B12 i B6 u svrhu primarne i sekundarne prevencije kroničnih bolesti povezanih sa starenjem, ispitivan je u više istraživanja. Prema reviziji objavljenoj u siječnju 2011. godine uzimanje navedenih vitamina možda bi moglo biti korisno u prevenciji moždanog udara, depresije te eventualno makularne degeneracije, ali ne i u prevenciji kardiovaskularnih bolesti i kognitivnih poremećaja u starijih osoba.[53]

Narušena funkcija bubrega zbog starenja može smanjiti bubrežnu hidroksilaciju 25-hidroksivitamina D do aktivnog 1,25-dihidroksivitamina D. Također, do 50% starijih osoba nema odgovarajuću količinu vitamina D zbog nedovoljne izloženosti suncu, stanjene kože te zbog smanjenog unosa

mesa, mlijeka i mliječnih proizvoda. Koštana masa smanjuje se s godinama života, a rizik od osteoporoze i prijeloma kostiju raste. Uzimanje kombinacije vitamina D i kalcija može smanjiti gubitak koštane mase u kralježnici te vratu bedrene kosti i incidenciju nevertebralnih prijeloma u starijih osoba.[54] Oralni unos 700–800 IU vitamina D na dan dovoljan je za smanjenje rizika od prijeloma bedrene kosti, kao i nevertebralnih prijeloma kod starijih osoba.[55]

Znanstveno nije dokazano da uzimanje vitamina s antioksidacijskim djelovanjem ima korisne učinke u prevenciji kardiovaskularnih bolesti i karcinoma te na smanjenje ukupne smrtnosti, pa se smatra da uzimanje ovih vitamina u starijih osoba nije opravdano.[56]

Nutrijenti koji uneseni u prevelikim količinama mogu biti toksični za starije osobe jesu vitamin A, cink i željezo. Stoga je potrebno obratiti pozornost da se ne prekoračuju preporučene dnevne doze navedenih tvari.

Smjernice za planiranje obroka[57–59]

Potaknuto svjetskom prehrambenom politikom i aktivnostima vezanim za njezin razvoj, Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske na prijedlog Nacionalnog vijeća za zdravstvo još je 1996. godine poduprlo izradu Nacionalne prehrambene politike.

U tu svrhu izradilo je i nacrte Hrvatske prehrambene politike. Pozivajući se na preporuke WHO-a i FAO-a, u svoje je prioritetne ciljeve uvrstilo i osiguranje prehrane za socijalno ugrožene i vulnerabilne skupine pučanstva u koje svakako pripadaju i osobe starije životne dobi, kojih prema popisu stanovništva od 2001. godine ima 693 540 čime se Republika Hrvatska svrstava u skupinu zemalja sa starim pučanstvom.

Poznata je činjenica da u Republici Hrvatskoj ne postoji značajnija pothranjenost pučanstva zbog nedostatka hrane. Međutim, sve su prisutniji specifični prehrambeni deficiti u smislu neodgovarajuće kvalitete hrane, a koji kao odraz svjetske gospodarske recesije na naše prilike postaju sve izraženiji zbog slabijeg ekonomskog stanja, poglavito kada je riječ o starijim osobama.

Jednako tako, u Republici Hrvatskoj trenutačno ne postoje smjernice vezane uz prehranu starijih osoba, kao ni definirani energetski i nutritivni zahtjevi za pojedine obroke već se rabe preporuke iz dostupne svjetske literature.

Dosadašnja istraživanja koja se temelje na rezultatima dobivenim tijekom Znanstveno-istraživačkog projekta Ministarstva znanosti i tehnologije pod nazivom »Registar zdravstvenih potreba starijih ljudi za institucijskom skrbi« od 2003. godine, kao i rezultatima dobivenim tijekom rutinskih analiza gotovih obroka hrane iz domova za starije osobe, pokazuju da postoje manja odstupanja u energetskoj vrijednosti obroka, ali i u međusobnom odnosu nutritivnih komponenata.

Prigodom slaganja dnevnog obroka za starije osobe potrebno je:

1. procijeniti zdravstveno stanje osobe te njezinu tjelesnu aktivnost, temeljem koje će se odrediti izbor hrane i način prehrane te osobe,
2. osigurati dovoljan unos tekućine (7–8 dl) u obliku vode, čaja, negaziranih napitaka na bazi voća,
3. izraditi jelovnike primjerene populaciji starijoj od 65 godina,
4. osigurati dovoljan unos energije putem obroka pravilno raspoređenih tijekom dana,
5. uravnotežiti dnevne obroke tako da je omjer unosa bjelančevina, masti, ugljikohidrata i vlakana u preporučenim omjerima,
6. zbog nemogućnosti starijih osoba da unesu dovoljne količine energije osnovnim obrocima, uvesti najmanje tri međuobroka,
7. međuobroke temeljiti na lakoprobavljivoj kašastoj i tekućoj hrani, uključujući svježe voće i proizvode na bazi voća, a eventualno i vitaminskim i mineralnim pripravcima te drugim dodacima prehrani, ovisno o potrebama starije osobe,
8. provoditi trajni nadzor nad cjelodnevnom prehranom i kvalitetom obroka osoba starije životne dobi.

Tablica 3. *Smjernice za energetsku raspodjelu obroka*
Table 3. *Guidelines for energy distribution in meals*

Vrsta obroka/Type of meal	% dnevnih potreba/daily requirements
Zajutrak/Breakfast	25
Međuobrok/Snack	15
Ručak/Lunch	30
Međuobrok/Snack	10
Večera/Dinner	20

Obogaćivanje hrane

U specifičnim situacijama, kada je potrebna dodatna količina energije ili pojedinih makronutrijenata, može se posegnuti za pojedinim namirnicama bogatim energijom ili bjelančevinama poput nekih ulja, vrhnja, mlijeka s visokim udjelom masti, maslaca, sladova, meda. Također, postoje i komercijalni modularni pripravci koji se sastoje od jedne vrste makronutrijenta (ugljikohidrata, bjelančevina ili masti) u obliku praha ili tekućine. Većina takvih pripravaka nema okusa i može se umiješati u hranu poput mlijeka, jogurta, umaka, juha i slično. Nekoliko provedenih istraživanja pokazalo je da se na taj način može povećati unos energije i bjelančevina.[60,61] Međutim često opažan nedostatak mikronutrijenata u starijoj dobi puno je teže nadoknaditi sličnim dodacima.[62] Učestali međuobroci, slatkog ili slanog okusa mogu biti praktičan i učinkovit dodatak nutritivnoj potpori pothranjenih osoba starije dobi. Male obroke vrlo dobro prihvaćaju i dementne osobe.[32]

Oralni enteralni pripravci

Većina istraživanja koja su proučavala nutritivnu potporu u osoba starije dobi uključivala je uporabu enteralnih pripravaka. Nedavno objavljena meta-analiza pokazala je nižu stopu smrtnosti i manje komplikacija u pothranjenih hospitaliziranih starijih bolesnika koji su uzimali oralne enteralne pripravke. Najbolji rezultati primijećeni su u osoba starijih od 75 godina, koje su uzimale dodatnih 400 kcal/dan, osoba u lošem općem stanju i u izrazito pothranjenih osoba.[63]

Sukladno ESPEN-ovim smjernicama za enteralnu prehranu u gerijatrijskoj populaciji, enteralni pripravci povećavaju unos energije i nutrijenata te mogu poboljšati nutritivni status. Oralno primijenjeni enteralni pripravci indicirani su u pothranjenih osoba starije dobi ili osoba koje su izložene riziku od malnutricije. Preporučljivo ih je primijeniti rano kod potvrđenoga nedostatnog unosa hrane, nenamjernoga gubitka tjelesne mase od 5% u 3 mjeseca ili 10% u 6 mjeseci ili kada je BMI ispod vrijednosti 22 kg/m^2.[64]

Kada se promišlja primjena oralnih enteralnih pripravaka, važno je slijediti neka opća pravila. Većini bolesnika bit će potrebno propisati dodatne pripravke tijekom određenog razdoblja, obično tijekom jednog do tri mjeseca kako bi se mogli evaluirati učinci takve potporne terapije. U početku se mogu javiti teškoće pri prihvaćanju pripravaka te je po-

trebno motivirati osobu i ponuditi različite okuse ako postoje određene preferencije. Preporučljivo ih je uzimati između obroka, a u određenim situacijama i prije spavanja.

Većina pripravaka kreće se u kalorijskom rasponu koji osigurava 1 – 1,5 kcal po mililitru. Dostupni su i visokokalorični pripravci (1,5–2 kcal/ml) koji osiguravaju visok unos energije u manjem volumenu te pripravci s dodanim prehrambenim vlaknima koji su posebno pogodni za starije osobe sklone konstipaciji. Za bolesnike s izraženom hipoproteinemijom dostupni su pripravci s visokim udjelom bjelančevina. Kao realan cilj za unos kalorija enteralnim pripravcima valja postaviti postizanje dodatnog unosa 400 – 600 kcal.[32,49]

Oralne nutritivne pripravke propisuju liječnici obiteljske medicine po preporuci specijalista, bilo kod detektirane ili prijeteće malnutricije ili kod bilo kojeg kliničkog stanja kod kojeg može biti koristan takav oblik nutritivne potpore.

Smjernice za prehranu osoba starije dobi – zaključci:

1. Osobama starijim od 65 godina treba rutinski procijeniti nutritivni status jednom na godinu, a osobama starijim od 75 godina po potrebi i češće od jednom na godinu. Procjenu provodi izabrani liječnik u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, odnosno nutritivni timovi (liječnik, medicinska sestra, nutricionist, farmaceut) u bolnicama i domovima za starije i nemoćne.
2. Za procjenu nutritivnog statusa osoba starije dobi preporučuju se validirane metode – NRS 2002 za hospitaliziranu populaciju, MNA za domove umirovljenika i opću populaciju te MUST za sve osobe starije dobi.
3. Prigodom antropometrijskih mjerenja treba uzeti u obzir odrednice geroantropometrije. Opseg potkoljenice važna je mjera gubitka količine mišićnog tkiva zbog smanjene tjelesne aktivnosti. Smanjeni opseg potkoljenice i nadlaktice bolje su povezani s pothranjenošću nego što je to BMI, a povezanost je izraženija u bolesnih. Granična vrijednost BMI koja upućuje na rizik od pohranjenosti za osobe starije dobi jest 22 kg/m^2. Vrijednosti indeksa tjelesne mase od 25,0 do 29,99 kg/m^2 ne smatraju se nepovoljnima jer ne nose rizik od povećane smrtnosti. Uz BMI, za procjenu uhranjenosti starijih osoba preporučuju se dodatna antropometrijska obilježja (visina koljena, opsezi nadlaktice i potkoljenice te kožni nabori na nadlaktici i leđima), i to posebno kod nemogućnosti izravnog mjerenja visine i težine starije osobe.
4. Energetski unos niži je u osoba starije dobi. Dnevne energetske potrebe smanjuju se za 10% u dobi od 51 do 75 godina, a nakon toga smanjuju se za još 10% po desetljeću.
5. Omjer makronutrijenata koji služi kao orijentir za planiranje dnevne prehrane kreće se u rasponu od 10 do 35% energije iz bjelančevina, 20–35% energije iz masti i 45 – 65% energije iz ugljikohidrata. Kod bolesti koje zahtijevaju promjene omjera makronutrijenata valja korigirati zadane omjere.
6. Udjeli mikronutrijenata u prehrani osoba starije dobi propisani su DRI-vrijednostima u ovisnosti o dobi. Posebnu pozornost potrebno je posvetiti mogućem nedostatku kalcija, vitamina D, B12 i folne kiseline.
7. Pripremu i planiranje obroka potrebno je prilagoditi fiziološkim promjenama u osoba starije dobi te bolestima koje nose specifične promjene vezane uz prehranu. Dnevni raspored obroka potrebno je uskladiti s energetskim udjelima propisanim preporukama.
8. Potrebno je osigurati dostatnu količinu tekućine. Količinu vode u pravilu računamo tako da se u prosjeku osigura oko 30 ml/kg vode na dan, odnosno da se osigura 100 ml/kg za prvih 10 kg, 50 ml/kg za idućih 10 kg i 15 ml/kg na ostalu tjelesnu težinu. Važno je voditi računa da se i pothranjenim osobama osigura barem 1500 ml tekućine na dan, osim kada je to kontraindicirano i kada je potrebno ograničiti unos tekućine.
9. Oralno primijenjeni enteralni pripravci indicirani su u pothranjenih osoba starije dobi ili osoba koje su izložene riziku od malnutricije. Preporučuje se primijeniti ih rano kod potvrđenog nedostatnog unosa hrane, nenamjernoga gubitka tjelesne mase od 5% tijekom 3 mjeseca ili 10% tijekom 6 mjeseci ili kada je BMI ispod 22 kg/m^2.

LITERATURA

1. *Murgić J, Jukić T, Tomek-Roksandić S, Ljubičić M, Kusić Z.* The ageing of Croatian population. Coll Antropol 2009;33(2):701–5.
2. *Duraković Z, Mišigoj-Duraković M.* Anthropology of aging. Encyclopaedia of life support system (EOLSS). Oxford: Eolss Publishers; 2006.
3. *Mahan LH, Escott-Stump S.* Krause's Food, Nutrition & Diet Therapy. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2004.
4. Basics in Clinical Nutrition. U: Sobotka, ur. 1. izd. Prag: ESPEN; 2004.
5. *Krznarić Ž, Juretić A, Šamija M i sur.* Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol-acetata u sindromu tumorske kaheksije. Liječ Vjesn 2007;129:381–6.
6. *Krznarić Ž, Kolaček S, Bender DV i sur.* Hrvatske smjernice za primjenu parenteralne prehrane u bolesnika s Crohnovom bolesti. Liječ Vjesn 2010;132(1–2):1–7.
7. *Duraković Z, Mišigoj-Duraković M.* Does chronological age reduce working ability? Coll Anthropol 2006;30:213–9.
8. *Sieber CC.* Nutrition in the elderly, pathophysiology – sarcopenia. e-SPEN. Eur e-J Clin Nutr Metabol 2009;suppl 4:e77–e80.
9. *Duraković Z, ur.* Gerijatrija – Medicina starije dobi. Zagreb: CT poslovne informacije; 2007.
10. *Žuškin E, Mustajbegović J, Schachter NE i sur.* Respiratory findings in a nursing home population. Arc Gerontol Geriat 2007;44:153–61.
11. *Lamya M, Mojonb P, Kalykakisa G, Legranda R, Butz-Jorgensen E.* Oral status and nutrition in the institutionalized elderly. J Dentistry 1999;27:443–8.
12. *Leischker AH, Kolb GF, Felschen-Ludwig S.* Nutritional status, chewing function and vitamin deficiency in geriatric inpatients. Eur Geriatr Med 2010;1:207–12.
13. *Bhuttoa A, Morleya JE.* The clinical significance of gastrointestinal changes with aging. Curr Opin Clin Nutr Metabol Care 2008;11: 651–60.
14. *Stanga Z.* Basics in clinical nutrition: Nutrition in the elderly. e-SPEN. Eur e-J Clin Nutr Metabol 2009;4:e289–e299.
15. *Timchenko NA.* Aging and liver regeneration.Trends Endocrinol Metab 2009;20(4):171–6.
16. *Tanvir Ahmed, Nadim Haboubi.* Assessment and management of nutrition in older people and its importance to health. Clin Interven Aging 2010;5:207–16.
17. *Pablo AM, Izaga MA, Alday LA.* Assessment of nutritional status on hospital admission: nutritional scores. Eur J Clin Nutr 2003;57:824–31.
18. *WHO.* Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series no. 854. Geneva: WHO; 1995.
19. *Chumlea WC, Vellas B, Guo SS.* Malnutrition or healthy senescence. Proc Nutr Soc 1998;57:593–8.
20. *Omran ML, Morley JE.* Assessment of protein energy malnutrition in older persons, part I: History, examination, body composition, and screening tools. Nutrition 2000;16:50–63.
21. *Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ.* Assessing the nutritional status of the elderly: the Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. Nutr Rev 1996;54 Suppl:59–65.
22. *Guigoz Y.* The Mini Nutritional Assessment (MNA(R)): Review of the literature – What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006;10:466–87.
23. *Chumlea WC, Roche AF, Mukherjee D.* Nutritional assessment of the elderly through anthropometry. Columbus: Ross Laboratories; 1987.
24. *Chumlea WC, Guo SS, Vellas BJ, Guigoz Y.* Techniques of assessing muscle mass and function (sarcopenia) for epidemiological studies of the elderly. J Gerontol 1995;50A:45–54.
25. *Price GM, Uauy R, Breeze E, Bulpitt CJ, Fletcher AE.* Weight, shape, and mortality risk in older persons: Elevated waist-hip ratio, not high body mass index, is associated with a greater risk of death. Am J Clin Nutr 2006;84:449–60.

26. *WHO.* Obesity: Preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO Consultation. Technical Report Series no. 894. Geneva: WHO; 2000.
27. *National Institutes of Health.* NIH Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: The evidence report. Obes Res 1998;6(Suppl):51S–209S
28. *Cook Z, Kirk S, Lawrenson S, Sandford S.* Use of BMI in the assessment of undernutrition in older subjects: Reflecting on practice. Proc Nutr Soc 2005;64:313–7.
29. *Zamboni M, Mazzali G, Zoico E i sur.* Health consequences of obesity in the elderly: A review of four unresolved questions. Int J Obes Rel Metab Disord 2005;29:1011–29.
30. *Tomek-Roksandić S.* Antropometrijske osobine stogodišnjaka. Doktorska disertacija. Zagreb: Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu; 2009.
31. *Chapman IM.* Obesity in old age. Front Horm Res Basel, Karger 2008; 36:97–106.
32. *Bauer JM.* Nutrition in the elderly, nutritional screening and assessment – Oral refeeding. e-SPEN. Eur e-J Clin Nutr Metabol 2009;4: e72–e76
33. *Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z.* Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. Clin Nutr 2003;22: 321–36.
34. *Donini LM, Savina C, Rosano A i sur.* MNA predictive value in the follow-up of geriatric patients. J Nutr Health Aging 2003;7:282–93.
35. *Guigoz Y, Vellas B.* The Mini Nutritional Assessment (MNA) for grading the nutritional state of elderly patients: presentation of the MNA, history and validation. Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme 1999;1:3–11.
36. *Bauer JM, Vogl T, Wicklein S, Trogner J, Muhlberg W, Sieber CC.* Comparison of Mini Nutritional Assessment, subjective global assessment and nutritional risk screening (NRS 2002) for nutritional screening and assessment in geriatric hospital patients. Z Gerontol Geriatr 2005;38: 322–7.
37. http://www.mna-elderly.com, pristupljeno 2. 3. 2011.
38. *Weekes CE, Elia M, Emery PW.* The development, validation and reliability of a nutrition screening tool based on the recommendations of the British Association for Parenteral and Enteral Nutrition (BAPEN). Clin Nutr 2004;23:1104–12.
39. *Sullivan DH.* What do the serum proteins tell us about our elderly patients? J Gerontol Bio Sci Med Sci 2001;56:71–4.
40. *Sullivan DH, Bopp MM, Roberson PK.* Protein-energy undernutrition and lifethreatening complications among the hospitalized elderly. J Gen Intern Med 2002;17:923–32.
41. *Tanvir Ahmed, Nadim Haboubi.* Assessment and management of nutrition in older people and its importance to health. Clin Intervent Ag 2010:5 207–216.
42. *Walter O.* Seiler, MD. Clinical pictures of malnutrition in ill elderly subjects. Nutrition 2001;7:496–498.
43. *Wolters M, Ströhle A, Hahn Al.* Cobalamin: a critical vitamin in the elderly. Prevent Med 2004;39:1256–66.
44. *Rampersaud GC, Kauwell GP, Bailey LB.* Folate a key to optimizing health and reducing disease risk in the elderly. J Am Coll Nutr 2003; 22:1–8.
45. *Conte C, Cascino A, Bartali B, Donini L, Rossi-Fanelli F, Laviano A.* Anorexia of Aging. Curr Nutr Food Sci 2009;5:9–12.
46. *Potter J, Klipstein K, Reilly JJ, Roberts M.* The nutritional status and clinical course of acute admissions to a geriatric unit. Age Ageing 1995;24:131–6.
47. *Wolf R, Miller SL, Miller KB.* Optimal protein intake in the elderly. Clin Nutr 2008;27:675e684
48. *Lichtenstein AH, Rasmussen H, Yu WW, Epstein SR, Russell RM.* Modified MyPyramid for older adults. J Nutr 2008;138:5–11.
49. *Zeno Stanga.* Basics in clinical nutrition: Nutrition in the elderly. e-SPEN. Eur e-J Clin Nutr Metabol 2009;4:e289–e299.
50. *Reiner Ž, Tedeschi-Reiner E, Štajminger G.* Uloga omega-3 masnih kiselina iz riba u prevenciji kardiovaskularnih bolesti. Liječ Vjesn 2007;129:350–5.
51. *Reiner Ž.* Uloga prehrane u prevenciji i terapiji kardiovaskularnih bolesti. Medicus 2008;17:93–103.
52. *Cole GM, Ma Q-L, Frautschy SA.* Omega-3 fatty acids and dementia. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. (u tisku).
53. *Buhr G, Bales CW.* Nutritional supplements for older adults: review and recommendations – Part II. J Nutr Elder 2010;29(1):42–71.
54. *Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE.* Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age and older. N Engl J Med 1997;337:670–6.
55. *Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B.* Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2005; 293(18):2257–64.
56. *Buhr G, Bales CW.* Nutritional supplements for older adults: review and recommendations-part I. J Nutr Elder 2009;28(1):5–29.
57. *xxx.* Hrvatska prehrambena politika. Zagreb: Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske i Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 1999.
58. Državni zavod za statistiku. Popis stanovništva 2001. godine. Zagreb: 2002.
59. *National Academy of Sciences.* Dietary Reference intakes: Macronutrients. Institute of Medicine. Food Nutr Board 2001.
60. *Odlund Olin A, Armyr I, Soop M i sur.* Energy-dense meals improve energy intake in elderly residents in a nursing home. Clin Nutr 2003; 22:125–31.
61. *Barton AD, Beigg CL, MacDonald IA, Allison SP.* A recipe for improving food intakes in elderly hospitalized patients. Clin Nutr 2000; 19:451–4.
62. *Stratton RJ.* Should food or supplements be used in the community for the treatment of disease-related malnutrition? Proc Nutr Soc 2005;64: 323–33.
63. *Milne AC, Avenell A, Potter J.* Meta-analysis: protein and energy supplementation in older people. Ann Intern Med 2006;144:37–48.
64. *Volkert D, Berner YN, Berry E i sur.* ESPEN guidelines on enteral nutrition: geriatrics. Clin Nutr 2006;25:330–59.

RAZVOJ INTERVENTNE DIJAGNOSTIKE U REFERENTNOM CENTRU ZA PEDIJATRIJSKU KARDIOLOGIJU RH – RETROSPEKTIVNA STUDIJA 1996–2009.

THE DEVELOPMENT OF INTERVENTIONAL CATHETERISATION IN THE REFERRAL CENTRE FOR PEDIATRIC CARDIOLOGY OF THE REPUBLIC OF CROATIA – A RETROSPECTIVE STUDY 1996–2009

IVAN MALČIĆ, HRVOJE KNIEWALD, DALIBOR ŠARIĆ, ZDRAVKA GJERGJA, ANDREA DASOVIĆ-BULJEVIĆ, DARKO ANIĆ, DRAŽEN BELINA, VIŠNJA IVANČAN, MARIJA VIDAKOVIĆ*

Deskriptori: Srčane bolesti – dijagnoza, liječenje; Prirođene srčane greške – liječenje; Kateterizacija srca – statistika i brojčani podaci, trend; Hrvatska; Retrospektivne studije

Sažetak. Cilj našeg rada jest prikazati porast broja intervencijskih kateterizacija srca u zadnjih 14 godina u Referentnom centru za pedijatrijsku kardiologiju RH u odnosu na broj dijagnostičkih kateterizacija. Od siječnja 1996. do prosinca 2009. godine u našem je Centru invazivnoj dijagnostici podvrgnuto 2379-ero djece, 51% muške i 49% ženske, sa srednjom dobi u trenutku invazivne dijagnostike 4,1±3,8 godina (1 dan – 20,5 godina). U tom je razdoblju kod ukupno 22,27% (2379/530) djece učinjen neki interventni zahvat na srcu. Broj se interventnih kateterizacija godišnje povećavao od 20/160 (12,5%) 1996. do 60/182 (32,9%) 2007. godine. Neke su interventne metode uvedene prije 1996. godine (balonska atrioseptostomija po Rashkindu, dilatacija pulmonalne stenoze, biopsija miokarda), a ostale su uvedene kako slijedi: dilatacija kritične aortne stenoze u novorođenčeta, kao i aortne stenoze u veće djece od 1996. godine, transkatetersko zatvaranje Botallova duktusa od 1997. godine, transkatetersko zatvaranje defekta interatrijskog septuma od 2000. godine i balonska dilatacija nativne koarktacije i rekoarktacije od 2003. godine. Od 530 interventnih kateterizacija u studiranom razdoblju bilo je 140 atrioseptostomija (26,4%), 80 dilatacija pulmonalne valvule (15,1%), 36 dilatacija aortne valvule u veće djece (6,8%), 9 dilatacija kritične aortne stenoze (1,7%), 58 dilatacija koarktacije (10,9%) – od čega 32 nativne i 26 rekoarktacija, 133 (25,1%) zatvaranja Botallova duktusa (4 PFM spiralom, 68 Cookovom spiralom i 61 Amplatzerovim kišobranom). Od 2000. godine defekt interatrijskog septuma tipa ostium secundum zatvorili smo u 37 bolesnika, od čega u 14 bolesnika Cardioseal-STARflex sustavom (37,83), a u 23 bolesnika Amplatzerovim sustavom (62,16%). Biopsiju miokarda radili smo u 37 bolesnika (7%) od čega kod petorice dva puta, a kod svake smo biopsije izvadili 4–5 uzoraka endomiokarda (većinom iz lijeve klijetke). Hi^2-testom utvrdili smo stalni trend porasta broja kateterizacija u odnosu na prosječan broj ($p<0,05$) osim za 1997. i 1998. godinu kada je značajno niži od prosjeka. Utvrđen je pozitivan trend porasta broja interventnih kateterizacija ($p<0,005$). Nađeno je da se udio interventnih prema dijagnostičkim kateterizacijama od 1996. do 2009. statistički značajno povećao ($p<0,05$). Zaključujemo da je u promatranom razdoblju vidljiv blag porast ukupnog broja kateterizacija te intenzivniji porast broja interventnih kateterizacija, osobito nakon 1999. godine.

Descriptors: Heart diseases – diagnosis, therapy; Heart efects, congenital – therapy; Heart catheterization – statistics and numerical data, trends; Croatia; Retrospective studies

Summary. The goal of our study was to show an increase in the number of interventional heart catheterisations in the last 14 years in the Referral Centre for Pediatric Cardiology of the Republic of Croatia. From January 1996 to December 2009 2379 children (51% male and 49% female) underwent invasive diagnostic procedures (mean age 4.1+3.8 years, range 1 day–20.5 years). In that period in 22.27% (2379/530) of the children a certain interventional procedure was performed. The number of interventional catheterisations increased from 20/160 (12.5%) in 1996 to 70/224 (31.25%) in 2009. Some interventional procedures were introduced before 1996 (Rashkind BAS, dilatation of pulmonary valve stenosis and myocardial biopsy), while other methods were introduced in the following order: dilatation of critical aortic stenosis in newborns and other ages from 1996, ductus Bottali closure from 1997, interatrial septal defect closure from 2000, native coarctation and recoarctation of the aorta from 2003. Of 530 interventional catheterisations involved in the study during the period of 14 years, there were 140 atrioseptostomias (26.4%), 80 pulmonary valve dilatations (15.1%), 58 aortic valve dilatations in older children (6.8%), 9 dilatations of critical aortic stenosis (1.7%), 58 dilatations of coarctation (10.9%) (of which 32 native and 26 recoarctations), 133 ductus Botalli closures (25.1%) (4 with PFM coils, 68 with Cook coils and 61 with Amplatzer Duct occluder). From 2000 interatrial septal defects were closed in 37 patients, 14 of which were closed with Cardioseal-STARflex system (37.84%) and 23 with Amplatzer device (62.16%). Myocardial biopsy was performed in 37 patients (7%) with 4–5 endomyocardial samples per patient (mainly from the left ventricle) so that we had 120 heart samples in total for further analysis. Hi^2-test determined a constant rise in catheterisations in relation to the mean number ($p<0.05$) except for the years 1997 and 1998 when it was significantly lower than the average. A positive trend in the increase of

* **Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Referentni centar za pedijatrijsku kardiologiju RH** (prof. dr. sc. Ivan Malčić, dr. med.; Hrvoje Kniewald, dr. med.; prim. dr. Dalibor Šarić, dr. med.; Zdravka Gjergja, dr. med.; Marija Vidaković, dr. med.), **Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za neonatologiju, KBC Zagreb** (mr. sc. Andrea Dasović-Buljević, dr. med.), **Klinika za kardijalnu kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Darko Anić, dr. med.; Dražen Belina, dr. med.), **Klinika za anesteziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (dr. sc. Višnja Ivančan, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. I. Malčić, Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: ivan.malcic@hotmail.com

Primljeno 12. lipnja 2010., prihvaćeno 22. prosinca 2010.

interventional catheterisations was determined ($p<0.005$). The share of interventional catheterisations compared to diagnostic catheterisations was found to have statistically significantly increased ($p<0.05$) from 1996 to 2009. We conclude that in the observed period there is a slight increase in the overall number of catheterisations and a more intense increase of interventional catheterisations, particularly after 1999.

Liječ Vjesn 2011;133:241–249

Zahvaljujući novim dijagnostičkim metodama, osobito napretku u dijagnostici ultrazvukom, povećava se broj interventnih, a smanjuje broj dijagnostičkih kateterizacija srca kod djece.[1] Takvom trendu pridonio je s jedne strane razvoj neinvazivnih metoda kojima se može s visokom vjerojatnosti definirati stanje velikog broja prirođenih srčanih grješaka (izračunavanje intrakardijalnih pretoka radionuklidnim metodama ili UZ s doplerom, prikaz anatomskih odnosa drugim slikovnim metodama).[2] S druge strane razvoj tehnologije koja omogućava intervenciju u srcu: transezofagealna ehokardiografija,[3] proizvodnja sofisticiranoga medicinskog pribora posebno za djecu, kao i razvoj svijesti o timskom radu u pedijatrijskoj kardiologiji i kardijalnoj kirurgiji, uključujući i hibridnu kardiologiju.[4] U skladu s razvojem u drugim centrima za pedijatrijsku kardiologiju u svijetu, i u našem Centru raste broj interventnih, a smanjuje se broj dijagnostičkih kateterizacija srca. Osim ukupnog porasta broja interventnih kateterizacija u odnosu na dijagnostičke, spušta se i dobna skupina u kojoj se intervencijski zahvat može učiniti.[5] Daljnja je tendencija u centrima koji prednjače u znanju i mogućnostima interventna kateterizacija već tijekom fetalnog života.[6]

Cilj

Cilj je ovog rada prikazati odnos dijagnostičkih i interventnih kateterizacija srca otkada je počeo intenzivniji razvoj interventne kateterizacije srca u Hrvatskoj (od 1996. do 2009.).

Bolesnici i metode

Studirano je razdoblje od 1. siječnja 1996. do 31. prosinca 2009. godine (14 godina). Uključeni su svi bolesnici koji su u tom razdolju kateterizirani, bilo dijagnostički bilo interventno, neovisno o spolu i dobi. U analizu su uključene tri osnovne interventne metode koje su uvedene prije 1996. godine (balonska atrioseptostomija po Rashkindu, balonska dilatacija pulmonalne valvule i biopsija miokarda), a zatim transluminalna dilatacija kritične aortne stenoze u novorođenčeta te dilatacija aortne stenoze poslije novorođenačke dobi (od 1996. godine), transkatetersko zatvaranje Botallova duktusa (od 1997. godine), transkatetersko zatvaranje defekta interatrijskog septuma (od 2000. godine) i transkateterska dilatacija nativne koarktacije i rekoarktacije balonom (od 2003. godine). Ovo smo razdoblje izabrali zato što smo 1996. godine počeli s dilatacijom kritične aortne stenoze u novorođenčeta, a 1997. s rutinskim zatvaranjem Botallova duktusa pa smatramo da je time i kod nas počela suvremena era interventne dijagnostike u pedijatrijskoj kardiologiji.

Statističke metode

U obradi podataka koristili smo se rezultatima deskriptivne statistike i hi^2-testom za ocjenu trendova u pojedinim razdobljima.

Rezultati istraživanja

Od 1996. do 2009. godine učinjeno je 2379 kateterizacija srca u djece obaju spolova (51% m. i 49% ž.) od čega je bilo 530 interventnih zahvata (22,3%), bez razlike prema dobi i spolu. Srednja dob u trenutku invazivne dijagnostike bila je 4,1±3,8 godina (1 dan – 20,5 godina). Redoslijed uvođenja pojedinih interventnih metoda naveden je u tablici 1.

Broj interventnih kateterizacija prema vrsti i njihov relativni odnos tijekom zadanog razdoblja prikazani su u tablici 2. Učinjeno je ukupno 140 balonskih atrioseptostomija (26,4%), dilatirano je 80 pulmonalnih stenoza (15,1%), 36 aortnih zalistaka adultnog tipa (6,8%), 9 dilatacija u djece s kritičnom aortnom stenozom (1,7%), dilatirano je 58 koarktacija (10,9%) od čega 32 nativne i 26 rekoarktacija, transkateterski je zatvoren Botallov dukus u 133-je djece (25,1%) (od toga 4 PMF spiralom, 68 spiralom tipa Cook i 65 Amplatzerovim okluderom), zatvoreno je 37 atrijskih septalnih defekata tipa ostium secundum (7%) (od toga 14 Cardioseal-STARflex sustavom, a 61 Amplatzerovim kišobranom) i učinjena je biopsija miokarda u 37 bolesnika (7%).

Tablica 1. *Kronologija uvođenja intervencijskih vještina u hrvatsku pedijatrijsku kardiologiju*

Table 1. *Chronology of installation of interventional skills in Croatian pediatric cardiology*

Prije 1996. godine: Before 2006	Balonska atrioseptostomija / Balloon atrioseptostomy Balonska dilatacija pulmonalne valvule / Balloon dilatation of pulmonary valve Biopsija miokarda / Myocardial biopsy
1996. godine:	Transkateterska dilatacija kritične aortne stenoze u novorođenčeta te dilatacija aortne stenoze poslije novorođenačke dobi. / Balloon valvuloplasty of critical aortic stenosis in newborn and balloon dilatation of aortic valve after newborn age
1997. godine:	Transkatetersko zatvaranje Botallova duktusa / Transcatheter closure of ductus Botalli
2000. godine:	Transkatetersko zatvaranje defekta interatrijskog septuma / Transcatheter closure of atrial septal defect
2003. godine:	Dilatacija balonom nativne koarktacije i rekoarktacije / Balloon dilatation of native coarctation and recoarctation

Tablica 2. *Vrste interventne kateterizacije u apsolutnim brojevima i relativnom odnosu*

Table 2. *Types of interventional catheterisations in absolute numbers and relative rate*

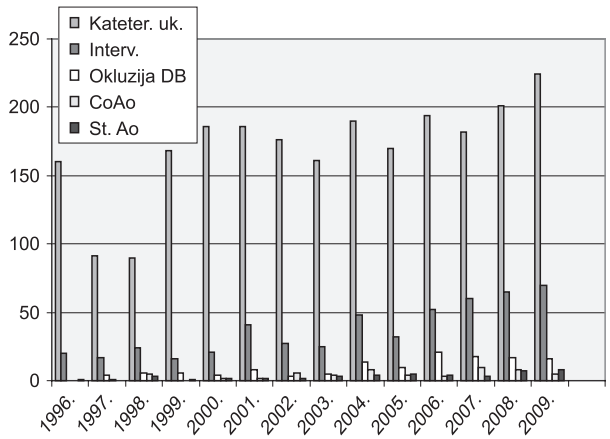
Naziv interventnog zahvata / Interventional procedure	N	%
BAS (balonska atrioseptostomija) BAS (balloon atrioseptostomy)	140	26,4
Dilatacija pulmonalne valvule Pulmonary valve dilatation	80	15,1
Dilatacija aortne valvule (adultna) Aortic valve dilatation (adults)	36	6,8
Dilatacija kritične aortne stenoze Critical aortic stenosis dilatation	9	1,7
Dilatacija koarktacije Dilatation of coarctation	58 (32 nativnih i 26 rekoarktacija) / 58 (32 native, 26 reconstructions)	10,9
Zatvaranje Botallova duktusa Closure of ductus Botalli	133 (4 pfm, 68 Cook coil, 61 Amplatzerov okluder)	25,1
Zatvaranje ASD II Atrial septal defect closure	37 (14 Cardioseal, 23 Amplatzer)	7
Biopsija miokarda/Myocardial biopsy	37	7
Ukupno / Total	530	100

Tablica 3. *Broj kateterizacija srca i broj interventnih kateterizacija te njihov relativni postotak u odnosu na očekivani broj intervencija na temelju broja intervencija u prethodnoj godini, a u razdoblju od 14 godina (1996–2009)*

Table 3. *Number of heart catheterisations and number of interventional catheterisations and their relative percentage based on an estimated number of interventions in the previous year, in the period of 14 years (1996–2009)*

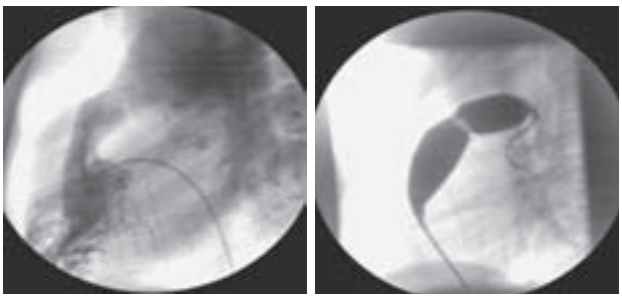
Godina Year	Broj kateterizacija srca/ Number of heart catheterisations	Broj intervencija/ Number of interventions	Postotni udio intervencija u broju izvršenih kateterizacija/ Percentage of interventions in the overall number of catheterisations	Očekivani broj intervencija na temelju broja intervencija u prethodnoj godini/ Estimated number of interventions based on the number of interventions in the previous year
1996.	160	20	12,50%	–
1997.	91	17	18,68%	11
1998.	90	24	26,67%	17
1999.	168	16	9,52%	45
2000.	186	21	11,29%	18
2001.	186	41	22,04%	21
2002.	176	27	15,34%	39
2003.	161	25	15,53%	25
2004.	190	48	25,26%	30
2005.	170	32	18,82%	43
2006.	194	52	26,80%	37
2007.	182	60	32,97%	49
2008.	201	65	32,34%	66
2009.	224	70	31,25%	72

Broj se interventnih kateterizacija povećavao od 20/160 (12,5%) 1996. godine do 70/224 (31,3%) 2009. godine. Relativno najveći broj učinjen je 2007. godine, 60/182 (32,97%) i 2008 godine, 65/201 (32,34%) (tablica 3, grafikon 1). U većine bolesnika učinjena je samo jedna intervencija (97%), a 12 bolesnika (3%) imalo je 2 intervencije tijekom iste kateterizacije; u dvoje istodobno zatvaranje Botallova duktusa i defekta interatrijskog septuma, u četvero istodobnu dilataciju koarktacije i aortne valvularne stenoze, u dvoje istodobna dilatacija aortne i pulmonalne valvule, u četvero istodobna dilatacija pulmonalne valvule i zatvaranje Botallova duktusa. Tablicu 3. i grafikon 1. uzeli smo kao polazište za statističku analizu. Broj atrioseptostomija i dilatacija pulmonalne valvule (slika 1) uglavnom se ustalio i ne varira značajno od godine do godine, ali se povećava broj okluzija Botallova duktusa transkateterskim putem te broj dilatacija aortne valvule i koarktacije (prikazano na grafikonu 1). Prvo zatvaranje Botallova duktusa učinili smo 1997. godine u četiri bolesnika PFM spiralom (slika 2). Poslije toga smo sve do 2003. godine imali relativno malen broj bolesnika u kojih smo Botallov duktus zatvorili Cookovom spiralom. Riječ je bila o duktusima uskog promjera koji su podlijegali kriterijima za zatvaranje spiralom, a duktuse široka promjera preporučili smo za kardiokirurško zatvaranje. Učestalije zatvaranje duktusa počelo je 2004. godine (14 bolesnika) kada smo u zatvaranje uveli Amplatzerov »kišobran«, a najveći broj duktusa zatvoren je 2006. godine (21 dijete). Dalje je ukupan prosjek zatvaranja duktusa 15–20 na godinu. Zatvaraju se svi duktusi, osim kod nedonošćadi. Metoda je postala rutinska i komplikacija nije bilo, a u vrlo malom broju bolesnika nalaze se rezidualni pretoci koji se nakon nekog vremena zatvore. Duktus je uspješno zatvoren u 133 bolesnika (25,1%), PFM spiralom u 4, Cookovom spiralom u 68 i Amplatzerovim okluderom u 61 djeteta.



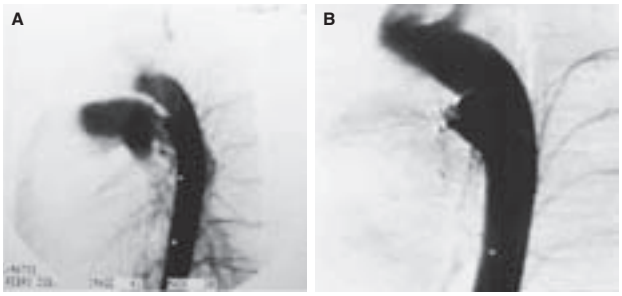
Grafikon 1. *Grafički prikaz ukupnog broja kateterizacija u odnosu na broj interventnih kateterizacija te prikaz udjela okluzije Botalla duktusa, dilatacije koarktacije i dilatacije aortne valvule*

Graph 1. *Graphic display of overall number of catheterisations compared to the number of interventional catheterisations and a display of shares of ductus Botalli occlusion, coarctation dilatation and aortic valve dilatation*



Slika 1. *Angiografski prikaz kongenitalne stenoze pulmonalne valvule i trenutak dilatacije balonom. Jasno se vidi usjek u balonu na mjestu stenoze.*

Figure 1. *Angiographic display of congenital stenosis of pulmonary valve and the moment of balloon dilatation. Indentation in the balloon is clearly seen at the place of stenosis.*



Slika 2. *Prikaz okluzije Botallova duktusa PMF spiralom. A: Angiografski prikaz otvorenog Botallova dukstusa injekcijom kontrasta u aortu. B. Stanje nakon umetanja PMF spirale. Spirala je okludirala duktus i smjestila se u ampuli Botallova duktusa.*

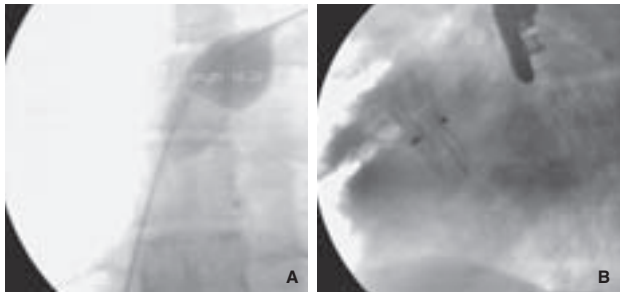
Figure 2. *Display of a ductus Botalli occlusion with a PMF spiral. A: Angiographic display of an open ductus Botalli with an injection of contrast into the aorta. B: Condition after the insertion of the PMF spiral. The spiral occluded the ductus and settled in the ampula of the ductus Botalli.*

Prvu dilataciju kritične aortne stenoze uspješno smo učinili 1996. godine. Broj se dilatacija povećao poslije 2003.

godine i najviši je bio 2009. godine (osam). Aortnu valvulu dilatirali smo u 45 bolesnika, od čega kod 9 kritičnu aortnu stenozu (1,7%), a 36 aortnu stenozu kod veće djece (6,8%). S povećanim iskustvom i mogućnostima te s utvrđivanjem kriterija za dilataciju u literaturi postupno se i progresivno povećava broj bolesnika u kojih se nekirurškim putem prati razvoj aortne stenoze. Kod novorođenčadi s displazijom aortne valvule limitirani smo u postupku dilatacije zbog potrebe za ranom operacijom po Rossu u slučaju pretjeranog stupnja insuficijencije poslije dilatacije. Zato smo nekolicinu bolesnika uputili u inozemne centre koji imaju osposobljen kardiokirurški s*tand by.*

Prvo zatvaranje defekta interatrijskog septuma učinili smo u veljači 2000. godine. U samom smo početku imali komplikaciju (migracija kišobrana u lijevi atrij), pa je taj incident usporio razvoj ove metode. Ipak, ona se dalje razvija zajedno s razvojem transezofagealne ehokardiografije. U opisanom razdoblju zatvorili smo defekt prema kriterijima ASD II u 37 bolesnika, u 14 Cardioseal-STARflex sustavom i u 23 Amplatzer kišobranom (slika 3). Danas se uvriježilo stanje po kojem svaka dva mjeseca zatvarano defekt u 6–7 bolesnika.

Dilatacija prve nativne koarktacije u novorođenčeta učinjena je 2003. godine (slika 4). Već sljedeće godine pristupili smo dilataciji u pet bolesnika s rekoarktacijom. Zbog kontroverznih izvješća iz literature i traženja kriterija zastali smo nekoliko godina, da bi se broj ipak stalno povećavao. Najveći broj koarktacija dilatiran je 2007. godine (10 pacijenata). Od ukupno 58 intervencija (10,9%), na nativnu koarktaciju otpadaju 32 (55,18%), a na rekoarktaciju 26 (44,82%) bolesnika.



Slika 3. *Zatvaranje defekta interatrijskog septuma tipa ostium secundum Amplatzerovim kišobranom. A. Mjerenje defekta »sizing« balonom (16,28 mm). B. Amplatzerov kišobran zatvorio je defekt. Vidi se transezofagealna sonda.*

Figure 3. *Closing of the defect of interatrial septum type ostium secundum with an Amplatzer occluder. A: measuring of the defect with a »sizing« balloon (16.28 mm) B: Amplatzer occluder has closed the defect. A transesophageal probe is seen.*

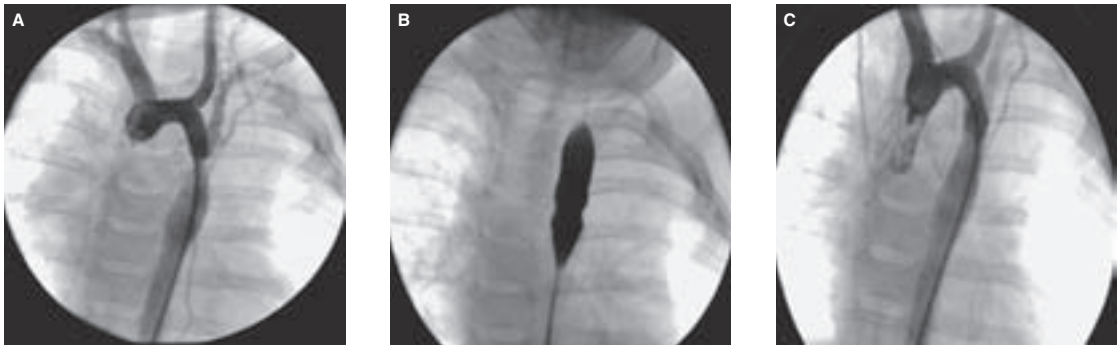
Biopsiju miokarda učinili smo u 37 bolesnika (7%). Kod svih je bila indikacija kardiomiopatija (dilatacijska ili restrikcijska), a u 4 bolesnika aritmogena displazija desne klijetke. Pri svakoj su biopsiji uzeta najmanje 4 uzorka endomiokarda za daljnju analizu (svjetlosna mikroskopija, imunohistologija, imunohistokemija, elektronska mikroskopija). Rezultati biopsije miokarda dosada su u našoj literaturi opsežno prikazani.[66]

Ako isključimo balonsku atrioseptostomiju i dilataciju pulmonalne valvule, metode koje su se uvriježile još prije 1996. godine i koje čine 41,5% intervencija, broj intervencija u studiranom razdoblju povećao se na račun zatvaranja Botallova duktusa (25%), dilatacije aortne valvule (8,5% (adultna 6,8%, kritična-neonatalna 1,7%), i dilatacije koarktacije aorte 10,9%, što ukupno čini 44,5% intervencija. Na zatvaranje ASD II (7%) i biopsiju miokarda (7%) otpada 14% (vidi tablicu 2.). Prema grafikonu 2, broj kateterizacija, a tako i broj interventnih kateterizacija u razdoblju od 1996. do 2009. pokazuje trend porasta.

Trendove porasta ili pada kateterizacija ili interventnih kateterizacija te njihov međusobni odnos u razdoblju od 1996. do 2009. godine analizirali smo hi^2-testom.

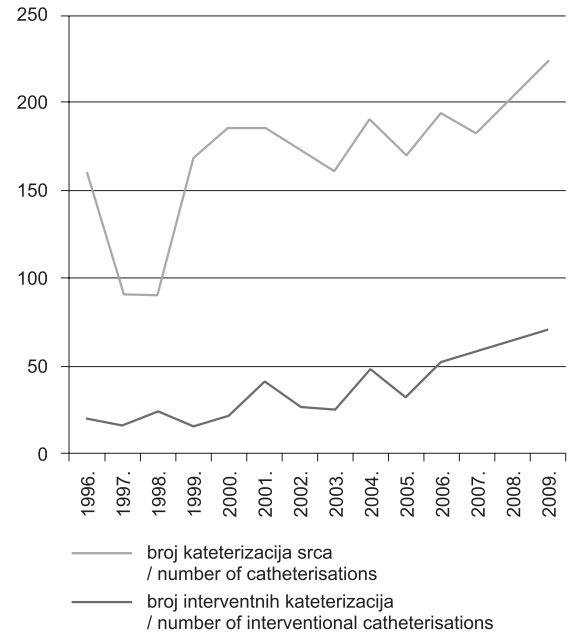
Kako bismo utvrdili je li opaženi trend promjena u broju kateterizacija u razdoblju od 1996. do 2009. statistički značajan, provjerili smo odstupa li broj kateterizacija po godinama značajno od prosječnog broja kateterizacija u navedenom razdoblju (grafikon 2). Test je pokazao da se broj kateterizacija po godinama statistički značajno razlikuje od prosječnog (hi^2=108,06, d.f.=13, p<0,005). U 1997. (hi^2= 36,71, d.f.=1, p<0,005) i 1998. godini (hi^2=37,65, d.f.=1, p<0,005) broj intervencija bio je značajno manji od prosjeka, dok je u 2008. (hi^2=5,65, d.f.=1, p<0,05) i 2009. (hi^2=17,15, d.f.=1, p<0,005) taj broj značajno veći. U ostalim godinama broj kateterizacija nije značajno odstupao od prosječnog (grafikon 3). Dakle, broj se dijagnostičkih kateterizacija u većini promatranih godina nije značajno mijenjao; značajni pad nalazimo u 1997. i 1998. godini, dok se trend porasta primjećuje nakon 2008. godine.

Provjerili smo i odstupa li broj interventnih kateterizacija po godinama značajno od prosječnog broja interventnih kateterizacija (grafikon 4). Test je pokazao statistički značajno odstupanje u navedenom razdoblju (hi^2=124, d.f.=13, p<0,005). Na grafikonu 4. jasno je vidljiv trend porasta broja interventnih kateterizacija u promatranom razdoblju.



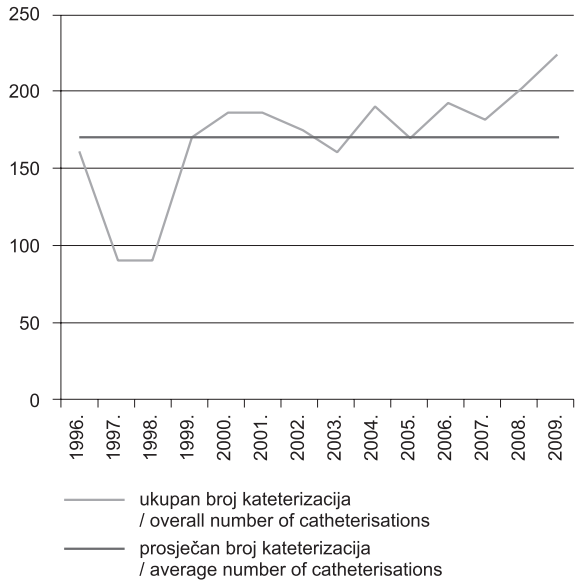
Slika 4. *Angiografski prikaz teške nativne cirkumskriptne koarktacije u novorođenčeta (A), Trenutak dilatacije balonom (B) i stanje neposredno nakon dilatacije (C). Jasno se vidi uspjeh dilatacije. Postdilatacijski se gradijent na istmusu ne mjeri.*

Figure 4. *Angiograohic display of severe native circumscript coarctation in a newborn (A), the moment of balloon dilatation (B) and the condition immediately after dilatation (C). Dilatation success is clearly seen. Postdilatation gradient on isthmus is not measured.*



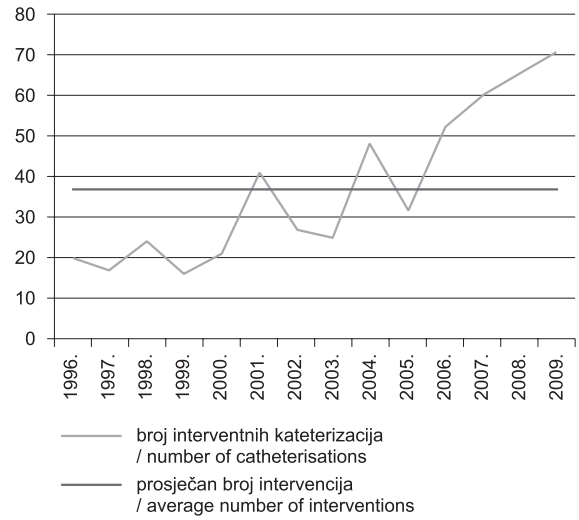
Grafikon 2. *Trend porasta broja kateterizacija i broja interventnih kateterizacija u razdoblju od 1996. do 2009. godine*

Graph 2. *An increase in the number of catheterisations and number of interventional catheterisations from 1996 to 2009*



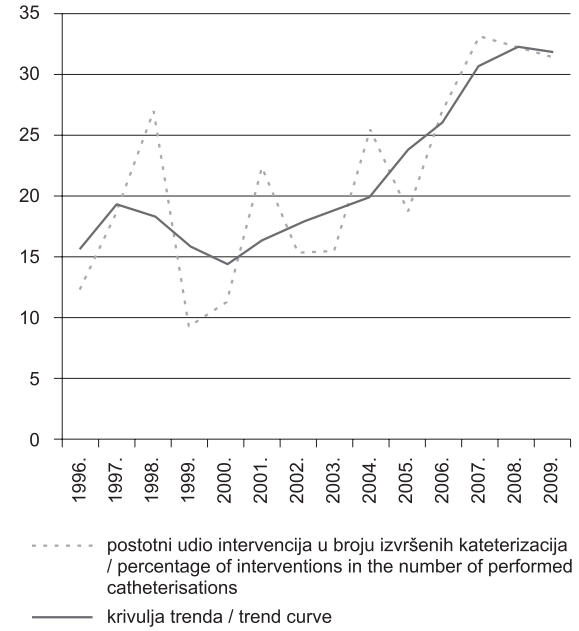
Grafikon 3. *Odnos ukupnog broja kateterizacija srca u odnosu na prosječni broj kateterizacija srca*

Graph 3. *Relation between the overall number of heart catheterisations and the average number of heart catheterisations.*



Grafikon 4. *Odnos ukupnog broja interventnih kateterizacija srca u odnosu na prosječni broj interventnih kateterizacija u razdoblju od 1996. do 2009.*

Graph 4. *Relation between the overall number of interventional heart catheterisations and the average number of interventional heart catheterisations from 1996 to 2009.*



Grafikon 5. *Prikaz postotnog udjela intervencija u ukupnom broju izvršenih kateterizacija i ukupna krivulja trenda u postotku interventnih kateterizacija srca u razdoblju od 1996. do 2009.*

Graph 5. *Display of percentage of interventions in the overall number of performed catheterisations and the overall trend curve in the percentage of interventional catheterisations form 1996 to 2009*

Kako bismo utvrdili je li opaženi porast broja interventnih kateterizacija u ispitivanom razdoblju od 2006. do 2009. ponajprije posljedica porasta ukupnog broja dijagnostičkih kateterizacija ili govori o realnom porastu, testirali smo mijenja li se udio interventnih kateterizacija u ukupnom broju dijagnostičkih kateterizacija, također primjenom hi^2-testa. Teoretske frekvencije za pojedinu godinu izračunali smo na osnovi udjela intervencija u ukupnom broju kateterizacija u prethodnoj godini (tablica 3). Utvrđeno je da se udio interventnih kateterizacija u odnosu na dijagnostičke u razdoblju od 1996. godine do 2009. godine statistički značajno mijenjao (hi^2=87,15, d.f.=25, p<0,005). Do statistički značajnog pada broja interventnih kateterizacija u odnosu na prethodnu godinu došlo je 1999. godine (hi^2= 18,69, d.f.=1, p<0,005). Statistički značajan porast broja interventnih kateterizacija u odnosu na prethodnu godinu zabilježen je 2001. godine (hi^2=19,05, d.f.=1, p<0,005) i ponovno 2004. godine (hi^2 =10,8, d.f.=1, p<0,005) te 2006. godine (hi^2=6,08, p<0,01). U ostalim godinama udio interventnih kateterizacija u dijagnostičkim kateterizacijama

nije se značajno mijenjao u odnosu na prethodnu godinu (grafikon 5).

Na kraju možemo zaključiti da je u promatranom razdoblju vidljiv blag porast broja dijagnostičkih kateterizacija te nešto intenzivniji porast broja interventnih kateterizacija. Udio interventnih kateterizacija u dijagnostičkim kateterizacijama pokazuje pad u 1999. godini, no nakon tog razdoblja pokazuje rastući trend.

Rasprava

Prva intrakardijalna, nekirurška intervencija učinjena je 1966. godine kada su Rashkind i Miller bez torakotomije, a s pomoću balonskog katetera učinili prvi palijativni zahvat kod transpozicije velikih krvnih žila formiranjem defekta interatrijskog septuma. Ova metoda poslije je poprimila globalni naziv balonska atrioseptostomija po Rashkindu (BAS), pa je i njezina kratica dio svakodnevice pedijatrijskih kardiologa u tercijarnoj zdravstvenoj zaštiti diljem svijeta. Otvoren je put daljnjim razmišljanjima o interventnoj kateterizaciji jer ovaj interventni zahvat dramatično poboljšava konačan ishod brojnih drugih srčanih grješaka.[7]

Iako prva sugestija za dilataciju pulmonalne valvule balonom dolazi još prije pedesetak godina,[8] ova je metoda stvarno uvedena u uporabu za sve dobne skupine prije 25–30 godina.[9] Već su prvi rezultati bili odlični i objavljuju se uspjesi s vrlo malo morbiditeta i mortaliteta,[10] a prema svim izvješćima iz literature ne razlikuju se od kardiokirurške valvulotomije.[11] Iako su prvi kriteriji za balonsku dilataciju pulmonalne valvule bili određeni hemodinamskim gradijentom koji je iznosio više od 50 mmHg, danas se dopušta primjena metode i u pacijenata s hemodinamskim gradijentom većim od 35 mmHg ako elektrokardiografski postoje i znakovi hipertrofije desne klijetke.[12] Kod veće djece cijeli je postupak moguće učiniti u lokalnoj anesteziji, a kod male djece s teškom ili kritičnom pulmonalnom stenozom radi se u općoj anesteziji.[13] Kod teških stenoza nerijetko je potrebno koristiti tehniku dvostrukim balonima osobitih rubova i mogućnosti postizanja visokih tlakova [14,15] i drugih tehnoloških poboljšanja, a osobito za perifernu dilataciju pulmonalnih arterija. Rijetke su komplikacije kao što je disrupcija pulmonalnog prstena, oštećenje stijenke pulmonalne arterije, oštećenje trikuspidalne valvule s konzekutivnom insuficijencijom, kao i kardiovaskularni kolaps zbog prolazne opstrukcije plućne arterije tijekom samog akta dilatacije.[16] Neke rane rezultate dilatacije pulmonalne valvule objavili smo i u domaćoj literaturi[17] poslije čega se metoda uvriježila kao najčešća poslije balonske atrioseptostomije.

Intenzivniji razvoj interventne dijagnostike u našoj pedijatrijskoj kardiologiji započeo je sredinom devedesetih godina. Prema prikazanim rezultatima postoji stalan porast broja kateterizacija i tek nešto intenzivniji porast broja interventnih kateterizacija u odnosu na ukupni broj kateterizacija srca. Uzimajući u obzir činjenicu da su uvjeti za razvoj ovih metoda u okviru naših mogućnosti bili uvijek limitirani neželjenim čimbenicima, od materijalnih ograničenja do kadrovskih teškoća, smatramo da nismo u značajnijem zaostatku za razvijenim svijetom, barem što se tiče mogućih spoznaja i težnja. Kako se u literaturi rijetko objavljuju metaanalize ovakvog tipa, to smo bili prisiljeni tražiti usmena izvješća iz drugih centara. Kada smo tražili samo aproksimativno mišljenje, dobivali smo izvješća o vrlo visokom postotku interventnih kateterizacija u odnosu na dijagnostičke (Berlin, Linz, Bonn, Varšava 60–65%, Budimpešta 45–50%), a kada smo zatražili egzaktna izvješća, onda se pokazalo da je 2009. godine u *Deutsches Herzzentrum Muenchen* obavljeno 48% interventnih kateterizacija u odnosu na ukupan broj (A. Eicken). Detaljnom analizom vidimo da se samo unatrag dvije do tri godine i ondje broj intervencija kretao u odnosu na ukupni broj kateterizacija od 30 do 35%, upravo na razini koju smo i mi u svojem radu postigli od 2007. godine nadalje (tablica 3). Iz analize naših rezultata i spoznaja koje smo stekli u kontaktu s drugim centrima jasno je da se relativni broj kateterizacija srca može povećati tako da se smanji broj dijagnostičkih kateterizacija na osnovi povećane senzitivnosti u dijagnostici neinvazivnim metodama (ultrazvuk srca, doplerska analiza, radionuklidne metode, CT, MSCT). Takav se rezulat postiže uskom suradnjom s kardijalnim kirurzima, porastom njihova povjerenja i evaluacijom vrijednosti svih metoda adekvatnim analizama.[18,19] Time se postiže tek jedan od glavnih ciljeva u našoj struci, racionalizacija diijagnostičkog postupka.[20]

Prvo transkatetersko zatvaranje Botallova duktusa učinjeno je 1967. godine.[21] Poslije toga nekoliko je autora razvilo vlastite sustave između 1980. do 90 godine,[22–25] pa se publiciraju radovi koji opisuju primjenu različitih metoda zatvaranja Botallova duktusa i uspoređuju rezultati zatvaranja.[26] Nalazi se da je za zatvaranje srednje širokih i vrlo širokih duktusa najbolja transkateterska metoda primjena Amplatzerovih *duct occludera,* a za duktuse malog i srednjeg promjera preporučuje se primjena *PFM DuctOcclud* spirala koje se mogu unijeti u duktus aortnim ili pulmonalnim pristupom.[27] Neki se autori zalažu za transpulmonalno zatvaranje *Gianturco coilom* kako se ne bi oštetila femoralna arterija.[28] Od komplikacija se spominje mogućnost nepravilne aplikacije i otplovljavanja okludera u descendentnu aortu, odnosno femoralnu arteriju, nemogućnost otpuštanja ili povećana brzina u descendentnoj aorti nakon okluzije.[29] Osim spomenutih neželjenih pojava opisuju se rijetko i ozbiljnije komplikacije, kao što je npr. moguća mehanička hemoliza poslije ugradnje Amplatzerova »kišobrana«.[30] Mi smo se u svojem radu koristili trima vrstama pristupa. Prve smo duktuse zatvorili 1997. godine PFM spiralama (PFM AG, Koeln, Njemačka) jer su nam tada one bile najdostupnije. Poslije smo većinu malih duktusa zatvarali Cookovim spiralama, od 2004. godine smo za velike i srednje velike duktuse rabili Amplatzerov »kišobran«, a za male duktuse Cookove spirale. I naša su iskustva sa zatvaranjem pozitivna u više od 90% bolesnika, a u manjeg broja bolesnika odustajemo jer je duktus premalen ili prevelik i nalazimo rekanalizaciju. Prednost je metode i u tome što se zahvatu mogu podvrći i djeca koja teško podnose kardiokiruršku operaciju iz drugih razloga.

Povijest razvoja transkateterskog zatvaranja defekta interatrijskog septuma tipa ostium secundum seže u 1974. godinu kada su King i Mills pokušali razviti svoj sustav.[31] Neovisno je 1977. godine Rashkind uz balon za atrioseptostomiju i čep za duktus razvio i disk za zatvaranje septuma secunduma, takozvani *Rashkind ASD Occluding Device*,[32] ali zbog brojnih nedostataka nikada nije postao dio uobičajene prakse. Ipak ova su iskustva potaknula razvoj takozvanog *Chlamsell ASD Occlusion Device* (USCI Angiographics, Billerica, MA).[33] Ovo je prvi sustav koji je odobren od FDA upotrijebljen za zatvaranje strogo odabranih pacijenata s ASD II, ali bez većih uspjeha. No, zahvaljujući tom sustavu, nastali su noviji koji se razvijaju tijekom posljednjeg desetljeća 20. stoljeća i ostavljaju u literaturi brojna izvješća o velikim uspjesima transkateterskog zatvaranja defekta interatrijskog septuma. To su: *Cardioseal-STARflex* (NMT Medican Inc., Boston, MA), *Sideris Button* (Pediatric Cardiology Custom Medical Devices, Atena, Grčka),

Helex sustav (W. L. Gore $ Associates, Flugstaff, AZ) i *Amplatzer ASD occlusion device* (AGA Medical Corp., Golden Valley, MN). Rabe se u mnogim zemljama i imaju dozvolu FDA (Federal Drug Agency, SAD) ili u Europi (CE, Certification Europe, EMEA).[34–38] I početak 21. stoljeća donio je razvoj dodatnih sustava kao što je *Atrial Septal Defect Occluding System* (ASDOS, Sulzer Osypka, Rheinfelden, Njemačka,[39] *Angel Wings device* (Microvena Corp., White Bear Lake, MN), a najnoviji je sustav *Solysafe* (»Swissimplant«), razvijen na osnovi multicentrične studije Švicarske, Njemačke i Švedske.[40] I mi smo u dosadašnjem radu rabili dva od svih spomenutih sustava, a to su Cardioseal-STARflex i Amplatzerov. Počeli smo sa zatvaranjem defekata 2000. godine u veljači i već kod prvog zatvaranja smo imali dislokaciju sustava koja je završila kirurškom intervencijom. Ovaj nam je početni neuspjeh smanjio entuzijazam, ali smo intenzivnije zatvaranje počeli ponovno i do konca 2009. godine uspješno i bez rezidua ili komplikacija zatvorili defekt interatrijskog septuma u 37 bolesnika, od čega 14 sustavom Cardioseal-STARflex, a 23 Amplatzerovim sustavom. I dalje nastavljamo tempom koji uključuje 6 bolesnika svaka dva mjeseca, pa računamo da ćemo svake godine u budućnosti zatvoriti tridesetak defekata. Prema epidemiološkim studijama koje smo učinili[41] godišnje se i ne očekuje veći broj defekata na razini ovalnog otvora koji imaju kriterije za zatvaranje. U isključne kriterije spadaju otvoreni *foramen ovale* kod odraslih, defekt sinus venosus, defekt ostium primum, ASD II koji zauzima više od 50% širine ukupnog interatrijskog septuma i mali defekti koje ne želimo zatvarati samo radi ekskluzivnosti. Sve defekte prije zatvaranja ispitujemo, mjerimo, procjenjujemo transezofagealnom ehokardiografijom, a veličinu L-D pretoka mjerimo radiokardiografski.[42]

Tek dvadesetak godina nakon prve uspješne balonske dilatacije aortne valvule[43,44] i kritične aortne stenoze[45] perkutana dilatacija aortne valvule prihvaćena je kao metoda izbora u liječenju aortne valvularne stenoze u svim dobnim skupinama, od novorođenačke dobi do mladenaštva, u prvom redu zahvaljujući brojnim studijama koje detaljno opisuju rezultate ove metode.[46–48] Iako se u literaturi još uvijek raspravlja za metodu i protiv nje,[49] ona je postala uvriježena u svim tercijarnim kardiološkim pedijatrijskim centrima kao metoda izbora u palijativnom rješavanju teške aortne stenoze.[50] Vremenski slijed koji se već danas nalazi u literaturi iznosi čak 12–16 godina.[51,52] Najveći problem u postavljanju indikacija i izvođenju samog zahvata jest takozvana kritična aortna stenoza kod male djece ili kod novorođenčadi. Za kritičnu aortnu stenozu treba ispuniti kliničke i ehokardiografske kriterije ili postojanje transvalvularnoga gradijenta iznad 70 mmHg. Gradijent nije jedini kriterij zato što zbog teške aortne valvularne stenoze miokard tako oslabi da svojom kontraktilnosti ne može uopće stvoriti dostatni gradijent.[53] Iako većina studija opisuje kritičnu aortnu stenozu samo u novorođenčadi (prvih 28 dana nakon rođenja), neki autori tu ubrajaju i malu dojenčad do tri mjeseca života.[54] Tehnika dilatacije kritične aortne stenoze i naši prvi rezultati opisani su u ref. 55. Smatramo da smo dobrim odabirom balona u odnosu na širinu aortnog prstena pridonijeli dobrom ishodu postupka. Naime, kvocijent balon/aortni prsten nikada nije iznosio više od 1, a prema našim nalazima 0,77 – 0,87. U većini novijih radova raspravlja se o važnosti točnog omjera aortne valvule i odabira balona.[56] Iako neoprezan odabir širokog balona može biti razlogom stečene teške aortne insuficijencije, on je opasniji zbog istodobnog oštećenja mitralnog prstena, što uzrokuje dodatnu insuficijenciju i mitralne valvule. Prema našemu mišljenju, za razvoj teške aortne insuficijencije ipak je odgovorna anatomija aortnog ušća (prolaps, avulzija, displazija), a ne samo preveliki balon. Čini se da oba čimbenika valja uzeti u razmatranje kod pripreme bolesnika za dilataciju. U svakom slučaju, oni centri koji se odluče za perkutanu dilataciju kritične aortne stenoze trebali bi imati mogućnosti rane kardiokirurške intervencije. Kod starije djece u koje je indikacija za dilataciju postavljena na osnovi drugih kriterija (klinički simptomi sa sinkopalnim krizama, teške elektrokardiografske i ehokardiografske promjene lijeve klijetke, visoki transvalvularni gradijent) u duljem vremenskom slijedu uzrokuju restenozu aortnog ušća, a ovisno i o mogućoj progresivnoj aortnoj insuficijenciji, obično stječu kriterije za operaciju po Rossu u dobi mladenaštva.[57,58]

Biopsija miokarda uvedena je rano u odraslih radi dijagnoze miokarditisa, antraciklinske kardiomiopatije i odbacivanja transplantata, a izvješćuje se malen broj komplikacija. Na tisuću biopsija spominje se devet perforacija srca, aritmije poslije zahvata i jedna koronarna fistula, te po jedan pneumotoraks i hematotoraks.[59] Svi autori ističu da je biopsija smislena samo ako je moguća dobra analiza biopta te ako se rabe dallaski kriteriji u svjetlosnoj mikroskopiji i molekularnogenetička analiza kod sumnje na miokarditis.[65] I mi smo opisali dijagnostičku vrijednost biopsije miokarda i suvremenu analizu biopta u dijagramu dijagnostičkog toka primarnih i drugih kardiomiopatija u djece. U istom smo radu opisali tehniku biopsije, važnost dallaskih kriterija i drugih metoda za analizu biopta, potrebu rebiopsije i dosege analize molekularnogenetičkim metodama.[60] Posebno smo opisali vrijednost i analizu biopta miokarda u dijagnosticiranju i evaluaciji nekih aritmogenih kardiomiopatija.[61]

Perkutana transkateterska balonska angioplastika koarktacije aorte prvi je put kao alternativa kardiokirurškoj korekciji u djece objavljena ranih osamdesetih godina.[63] Ipak, ima tek nekoliko prospektivnih randomiziranih kontroliranih studija koje uspoređuju ishod bolesti kirurškom korekcijom ili balonskom dilatacijom nativne koarktacije.[64] Godine 2008 pojavila se velika studija koja daje prednost balonskoj dilataciji nativne koarktacije pred kardiokirurškim pristupom.[65] Autori su analizirali rezultate istraživanja čak 104-ju publiciranih članaka o ishodu koarktacije aorte pri čemu su 4 004 bolesnika bila podvrgnuta kardiokirurškoj operaciji, a 959-ero djece balonskoj angioplastici. Statističkim prikazom vjerojatnosti perioperativne smrtnosti, uspješnosti zahvata, malih i velikih komplikacija, rekoarktacije i pojave aneurizme kod balonske angioplastike i kirurške korekcije, posebno za neonatuse, djecu i adolescente, dolazi se do zaključka da balonska angioplastika aorte ima prednost pred kardiokirurškom korekcijom. Ipak, valja se osloniti na analizu odlučivanja zbog velike varijabilnosti morfologije koarktacije, tako da je isključivost pogrešan stav.[66] Mi smo u svojoj praksi počeli s dilatacijom nativne koarktacije aorte u dojenčadi i male djece do druge godine života 2003. godine. Do konca 2009. godine dilatirali smo ukupno 58 koarktacija (10,9% u odnosu na ukupni broj intervencija), od čega u trideset dvoje djece nativnu koarktaciju (novorođenčad i mala djeca do druge godine života), a u 26 bolesnika radili smo dilataciju rekoarktacije. Neposredni ishod postupka u svih je bolesnika završio uspješno i bez većih komplikacija, a analiza ishoda u vremenskom slijedu u tijeku je. Naše je mišljenje i iskustvo da se valja čuvati isključivosti i da se kod odlučivanja o postupku valja ravnati prema morfološkim nalazima, dobi, tehnološkim mogućnostima i iskustvu. Dopunu problemu koarktacije čini i moguće ugrađivanje endovaskularnih sten-

tova. Ova je metoda u našoj pedijatrijskoj kardiologiji u začetku.

Postoji niz drugih interventnih metoda za koje je potrebno ostvariti bolje tehničke i tehnološke mogućnosti te steći još dodatna znanja i vještine: ugradnja stentova, transkateterska implantacija zalistaka, zatvaranje fistula i fenestracija kod Fontanove operacije te intervencije u udaljenim dijelovima kardiovaskularnog sustava (v. Galeni).[74]

Na osnovi gornje metaanalize može se zaključiti da je u Referentnom centru za pedijatrijsku kardiologiju RH u stalnom porastu broj dijagnostičkih i interventnih kateterizacija srca te da je taj omjer vrlo blizu razine u drugim razvijenim centrima za pedijatrijsku kardiologiju u Europi. U ukupnom broju terapijskih postupaka za djecu kardiopate danas otpada na interventnu dijagnostiku više od 30% bolesnika (150:70). Daljnji razvoj ove struke zamišljamo tako da smanjimo broj dijagnostičkih kateterizacija uzimajući u obzir visoku senzitivnost neinvazivnih dijagnostičkih metoda i veće povjerenje kardiokirurškog tima prema pedijatrijskim kardiolozima, a potom uvođenjem novih, već provjerenih metoda u interventnu kardiologiju. Krajnji nam je cilj dovesti omjer dijagnostičkih i interventnih kateterizacija na razinu od 50% jer smatramo da je to gornji realni broj u objektivnoj ocjeni stanja u našim uvjetima. Preduvjet za takav razvoj jest svakako potpora medicinskih vlasti koje u pedijatrijskoj kardiologiji moraju raspoznati javnozdravstveni problem, ostvarenjem laboratorija za kateterizaciju srca koji zadovoljava kriterije Europskog društva za pedijatrijsku kardiologiju te daljnji razvoj znanstvenog rada s metaanalizama i epidemiološkim studijama koje trebaju biti argumenti svim čimbenicima odgovornima za razvoj ove struke. Naime, uspješan razvoj pedijatrijske kardiologije nedvojbeno značajno utječe na pad perinatalnog i neonatalnog mortaliteta u našoj zemlji.

LITERATURA

1. *Sutherell JS, Hirsch R, Bekman RH.* Pediatric interventional cardiology in the United States is dependent off-label use of medical devices. Congenital Heart Dis 2010;5:2–7.
2. *Ellis AR, Miulvihill D, Bradley SM, Hlavacek AM.* Utility of computed tomographic angiography in the preoperative planning for initial and repeat congenital cardiovascular surgery. Cardiol Young 2010;29:1–7.
3. *Remadevi KS, Francis E, Kumar RK.* Catheter closure of atrial septal defects with deficient vena cava under transesophageal echo guidance. Catheter Cardiovasc Interv 2009;73:90–6.
4. *Kpodonu J, Raney A.* The cardiovascular hybrid room a key component for hybrid interventions and image guides surgery in the emerging speciality of cardiovascular hybrid surgery. Cardiovasc Thorac Surg 2009; 9:688–92.
5. *Bergersen L, Gauvreau K, Jenkins KJ, Lock JE.* Adverse event rates in congenital cardiac catheterisation: a new understanding of risks. Congenital Heart Dis 2008;3:90–105.
6. *Satomi G, Yasukochi S, Imai T i sur.* Interventional treatment for fetus and newborn infant with congenital heart disease. Pediatr Int 2001; 43:553–7.
7. *Rashkind WJ, Miller WW.* Creation of an atrial septal defect without thoracotomy; a palliative approach to complete transposition of the great arteries. JAMA 1966;196:991–2.
8. *Rubio-Alvarez V, Limon R, Soni J.* Valvulotomias intracardias por medio de un cateter. Arch Inst Cardiol Mex 1953;23:183–92.
9. *Kan JS, White RI, Jr, Mitchell SE, Gardner TJ.* Percutaneous balloon valvulolasty: a new method for treating congenital pulmonary valve stenosis. N Engl J Med 1982;307:540–2.
10. *McCrindle BW.* Independent predictors of long-term results after balloon pulmonary valvuloplasty. Valvuloplasty and angioplasty of Congenital Anomalies (VACA) Registry Investigetors. Circulation 1994; 89:1751–9.
11. *O'Connor BK.* Intermediate-term effectiveness of balloon valvuloplasty for congenital aortic stenosis. A prospective follow-up study. Circulation 1991;84:732–8.
12. *Frantz EG, Silverman NH.* Doppler ultrasound evaluation of valvar pulmonary stenosis from multiple transducer positions in children requiring pulmonary valvuloplasty. Am J Cardiol 1088;61:844–9.
13. *Ali Khan MA, Al Yousef S, Huhta JC, Bricker JT, Mullins CE, Sawyer W.* Critical pulmonary valve stenosis in patients less than 1 year of age: treatment with percutaneous gradational balloon pulmonary valvuloplasty. Am Heart J 1989;117:1008–14.
14. *Mullins CE, Nihill MR, Vick GW 3rd i sur.* Double balloon technique for dilatation of valvular or vessel stenosis in congenital and acquired heart disease. J Am Coll Cardiol 1987;10(1):107–14.
15. *Gentles TL, Lock JE, Perry SB.* High pressure balloon angioplasty for branch pulmonary artery stenosis: early experience. J Am Coll Cardiol 1993;22(3):867–72.
16. *Berger RM i sur.* Tricuspid valve regurgitation as a complication of pulmonary balloon valvuloplasty or transcatheter closure of patent ductus arteriosus in children < or = 4 years of age. Am J Cardiol 1993; 72,976:7.
17. *Marinović B, Šesto M.* Nekirurško liječenje pulmonalne valvularne stenoze balonskom valvuloplastikom u djece. Liječ Vjesn 1987;109:334–7.
18. *Malčić I.* Evaluacija dijagnostičkih testova i tokova; od šuma do dijagnoze, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Osobitosti kliničkih medicinskih istraživanja, urednici. D. Ivančević, I. Bakran, Medicinska naklada, Zagreb, 2002, str. 20–24.
19. *Malčić I, Ivančević D.* Databases and decision system for diagnosis of congenital heart disease. G. T. Meester and F. Pinciroli (eds), Databases for Cardiology, Development in Cardiovascular Medicine, Cluwer Academic Publishers, Dordrecht/Boston/London 1990;115:273–88.
20. *Malčić I.* Racionalizacija dijagnostičkog postupka u djece s prirođenim greškama srca sa shuntom slijeva nadesno, doktorska disertacija. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1986.
21. *Portsmann W, Wierny L, Warneke H.* Closure of the persistent ductus arteriosus without thoracotomy. Gr Med Mon 1967;12:259–61.
22. *Rashkind WJ, Mullins CE, Hellebrand WE, Tait MA.* Nonsurgical closure of patent ductus arteriosus: clinical application of the Rashkind PDA occluder system. Circulation 1987;75:538–92.
23. *Rao PS, Sideris EB, Haddad J i sur.* Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus with adjustable buttoned device. Initial clinical experience. Circulation 1993;88:119–26.
24. *Hijazi ZM, Geggel RL.* Transcatheter closure of large patent ductus arteriosus (≥4 mm) with Gianturco coils: immediate and mid-term results. Heart 1996;76:269–73.
25. *Masura J, Walsh KP, Thanopoulous B i sur.* Catheter closure of moderate-to large–sized patent ductus arteriosus using the new Amplatzer Duct Occluder: immediate and short-term results. J Am Coll Cardiol 1998;31:878–82.
26. *Godart F, Rey Ch, Devos P, Breviere GM, Francart Ch.* Trancatheter occlusion of moderate to large patent arterial duct, having a diameter above 2,5 mm, with the Amplatzer Duct Occluder. Comparisons with the Rashkind, buttoned device, and coils in 116 consecutive patients. Cardiol Young 2003;13:413–9.
27. *Friedberg M, Khoury A, Schwartz Y, Braver Y, Lorber A.* Percutaneous transcatheter occlusion of the patent arterial duct using the PFM Duct-Occlud Coil via trans-aortic and transpulmonary approach. Cardiol Young 2002;12:465–9.
28. *Anil SR, Sivakumar K, Kumar RK.* Coil occlusion of small patent arterial duct without arterial access. Cardiol Young 2002;12:51–6.
29. *Al-Ata J, Arfi AM, Hussain A, Kouatli AA, Jalal MO.* The efficacy and safety of the Amplatzer ductal occluder in young children and infants. Cardiol Young 2005;15:279–85.
30. *Godart F, Rodes J, Rey Ch.* Severe haemolysis after transcatheter closure of a patent arterial duct with the new Amplatzer duct occluder. Cardiol Young 2000;10:265–7.
31. *King TD, Mills NL.* Non operative closure of atrial septal defect. Surgery 1974;75:383–8.
32. *Rashkind WJ, Causo CC.* Transcatheter closure of atrial septal defect in children. Proc Assoc Pediatr Cardiol 1977;13:49.
33. *Lock JE, Rome JJ, Davis R i sur.* Trancatheter closure of atrial septal defects. Experimental studies. Circulation 1989;79:1091–9.
34. *Latson LA, Benson LN, Hellenbrand WE, Mullins CE, Lock JE.* Transcatheter closure of ASD – early results of multicenter trial of the Bard Clamshell septal occluder. Circulation (Suppl) 1991;84:2161.
35. *Carminati M, Giusti S, Hausdorf G i sur.* A European multicentric experience using the CardioSeal and Starflex double umbrella device to close interatrial communication holes within the oval fossa. Cardiol Young 2000;10:519–26.
36. *Hausdorf G, Kaulitz R, Paul T, Carminati M, Lock J.* Transcatheter closure of atrial septal defect with a new flexible, self-centering device (the STARflex Occluder). Am J Cardiol 1999;84:1113–6,A10.
37. *Bjoernstad PG, Masura J, Thaulow E i sur.* Interventional closure of atrial septal defects with the Amplatzer device: first clinical experience. Cardiol Young 1997;7:277–83.
38. *Rao PS, Berger F, Rey Ch i sur.* Results of transvenous occlusion of secundum atrial septal defects with the fourth generation buttoned device: comparison with first, second and third generation device. International Buttoned Device Trial Group. J Am Coll Cardiol 200;36: 583–92.

39. *Hausdorf G, Schneider M, Franzbach B, Kampmann C, Kargus K, Goeldner B.* Transcatheter closure of secundum atrial septal defects with the atrial septal defect occlusion system (ASDOS): initial experience in children. Heart 1996;75:83–8.
40. *Ewert P, Soederberg B, Daehnert I i sur.* ASD and PFO Closure with the Solysafe Septal Occluder – Results of a Prospective Multicenter Pilot Study. Catheterisation and cardiovascular interventions. 2008;71: 398–402.
41. *Dilber D, Malčić I.* Spectrum of congenital heart defects in Croatia. Eur J Pediatr 2010;169;543–50.
42. *Malčić I, Senečić I, Težak S, Ivančević D, Kniewald H.* Radioangioscintigraphy and Doppler Echocardiography in the Quantification of Left-to-Right Shunt. Pediatr Cardiol 21;240–3:2000.
43. *Lababidi Z.* Aortic balloon valvuloplasty. Am Heart J 1983;106–751–2.
44. *Lababidi Z, Wu JR, Walls JT.* Percutaneous balloon aortic valvuloplasty results in 23 patients. Am J Cardiol 1984;53:194–7.
45. *Lababidi Z, Weinhaus L.* Successful balloon valvuloplasty for neonatal critical aortic stenosis. Am Heart J 1986;112:913–6.
46. *Rocchini AP, Beekman RH, Ben Sachar G i sur.* Balloon aortic valvuloplasty, results of the valvuloplasty and angioplasty congenital anomalies registry. Am J Cardiol 1990;65:784–9.
47. *Moore P, Egito E, Mowrey H i sur.* Midterm results of balloon dilatation congenital aortic stenosis: predictors of success. Am J Cardiol 1996; 27:1257–63.
48. *Jindal RC, Saxena A, Juneja R i sur.* Long-term results of balloon aortic valvulotomy for congenital aortic stenosis in children and adolescents. J Heart Valve Dis 2000;9:623–8.
49. *Thomson JDR.* Management of valvar aortic stenosis in children. Heart 2004;90:5–6.
50. *Balmer C, Beghetti M, Faschnacht M, Friedli B, Arbenz U.* Balloon aortic valvoplasty in pediatric patients: progressive aortic regurgitation is common. Heart 2004;90:77–81.
51. *Reich O, Tax P, Marek J i sur.* Long term results of percutaneous balloon valvoplasty of congenital aortic stenosis: independent predictors of outcome. Heart 2004;90:70–6.
52. *Borghi A, Agnoletti G, Valsecchi O, Carminati M.* Aortic balloon dilatation for congenital aortic stenosis: report of 90 cases (1986–98). Heart 1999;82:e10.
53. *Beekman RH, Rocchini AP, Andes A.* Balloon valvuloplasty for critical aortic stenosis in the newborn: influence of the new catheter technology. JACC 1991;17:1172–76.
54. *Bulock FA, Joffe HS, Jordean SC, Martin RP.* Balloon dilatation (valvoplasty) as first line treatment for severe stenosis of the aortic valve in early infancy: medium term results and determinants of survival. Br Heart J 1994;72:300–53.
55. *Malčić I, Šarić D, Dasović-Buljević A, DiSessa Th, Uhlemann F.* Transluminalna balonska valvuloplastika u novorođenčadi i dojenčadi s kritičnom aortnom stenozom. Liječ Vjesn 127;279–84:2005
56. *McCrindle BW.* For the valvuloplasty and angioplasty of congenital anomalies (VACA) Registry Investigators. Independent predictors of immediate results of percutaneous balloon aortic valvotomy in childhood. Am J Cardiol 1996;77:286–92.
57. *Dalshaug GB, Caldrone ChA, Camp Ph.* Aortic valve disease and the Ross operation. eMed J 2003;8:1–14.
58. *Elkins RC, Magovern GJ, Buckley MJ, Cooley DA, Kouchoukos NT.* Symposium: Ross Operation – history, indications, results, concerns. Contempor Surg 1999;54:306–18.
59. *Pophal SG, Sigfusson G, Booth KL i sur.* Complications of endomyocardial biopsy in children. J Am Coll Cardiol 1999;34/7: 2105–10.
60. *Billingham ME.* The safety and utility of endomyocardial biopsy in infants, children and adolescents. J Am Coll Cardiol 1990;1:443–4.
61. *Malčić I, Jelašić D, Šarić D i sur.* Dijagnostička vrijednost biopsije miokarda i suvremena analiza bioptata u dijagramu dijagnostičkog toka primarnih i drugih kardiomiopatija u djece. Liječ Vjesn 2004;126: 227–34.
62. *Malčić I, Buljević B, Kaltebrunner W, Jelašić D, Mustapić Ž.* Trajna spojna kružna tahikardija (PJRT) i dilatacijska kardiomiopatija. Liječ Vjesn 2007;129:66–9.
63. *Singer MI, Dorsey TJ.* Transluminal aortic balloon angioplasty for coarctation of the aorta in the newborn. Am Heart J 1982;103(1):131–2.
64. *Hernandez-Gonzales M, Solorio S, Conde-Carmona I i sur.* Intraluminal aortoplasty vs. Surgical aortic resection in congenital aortic coarctation. A clinical random study in pediatric patients. Arch Med Res 2003;34:305–10.
65. *Wong D, Benson LN, Van Arsdel GS, Karamlou T, McCrindle BW.* Balloon angioplasty is preferred to surgery for aortic coarctation. Cardiol Young 2008;18:79–88.
66. *Detsky AS, Naglie G, Krahtn MD, Naimark D, Redelmeier DA.* Primer on medical decision analysis: Part 1 – Getting started. Med Decis Making 1997;17:123–5.
67. *Giroud JM, Zahn EM, Ringewald J, Suh EJ.* Innovation in Interventional Cardiology. Cardiol Young 2009;19,43–7.

* * *

Vijesti
News

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

raspisuje

NATJEČAJ

za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora u 2011. godini

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora, prihvaćenog 20. rujna 2005. godine, prijedlozi podružnica i stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora za odličja i priznanja Zbora dostavljaju se Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvo za odličja i priznanja, najkasnije **do 31. listopada 2011. godine**, s ispunjenim upitnikom za predlaganje odličja. Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi neće se uzeti u razmatranje.

Odličja i priznanja bit će prihvaćena i objavljena na 120. redovitoj godišnjoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora 25. veljače 2012. godine.

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

Izvorni radovi
Original articles

ALAT ZA OCJENU RADA U CILJU POBOLJŠANJA KVALITETE U BOLNICAMA: PRVA ISKUSTVA U PROVOĐENJU PROGRAMA PATH U HRVATSKIM BOLNICAMA

PERFORMANCE ASSESSMENT TOOL FOR QUALITY IMPROVEMENT IN HOSPITALS (PATH): FIRST EXPERIENCES IN CROATIA

JASNA MESARIĆ, SLAVKA BOGDAN, VESNA BOSANAC, MARTIN BOŽIĆ, DUBRAVKA ČVORIŠĆEC, BORIS GRDINIĆ, SANJA KRAPINEC, LJILJANA KUCLJAK-ŠUŠAK, DARKO LABURA, MIRJANA LONČARIĆ-KATUŠIN, VIŠNJA MIHALIĆ-MIKULJAN, IVAN MIHALJEVIĆ, ANTO OREŠKOVIĆ, RADMIR RAKUN, BORIS RUŽIĆ, LEA SOKOLIĆ, NEDA STRIBER, KATA ŠAKIĆ, IVAN ŠKLEBAR, DAVOR ŠTIMAC, ANITA VIDOVIĆ, MIRJANA VRKLJAN-RADOŠEVIĆ, DRAŽEN ZEKANOVIĆ, OZREN POLAŠEK*

Deskriptori: Bolnice – standardi; Osiguranje kvalitete zdravstvene zaštite – metode; Pokazatelji kvalitete zdravstvene zaštite – statistički podaci; Hrvatska

Sažetak. PATH (Performance Assessment Tool for Quality Improvement in Hospitals), projekt Regionalnog ureda Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za Europu pruža bolnicama sveobuhvatan i standardiziran alat za vrednovanje vlastitih rezultata i razvoj mjera za unapređenje kvalitete. Program PATH pokrenut je 2008. godine i u Hrvatskoj, a od 2009. godine provodi se u bolnicama koje su se dobrovoljno odlučile u njega uključiti. U ovom radu prikazujemo prva iskustva probne faze uspostavljanja programa PATH, utemeljena na podacima koji su prikupljani u 22 hrvatske bolnice. Analiza prvih rezultata upozorila je na postojanje izraženih razlika među bolnicama, koje su se na primjeru postotka carskih rezova kretale od najmanje 1,1% do najviše 21,4% zabilježenih carskih rezova u pojedinim bolnicama tijekom razdoblja prikupljanja podataka. Stopa smrtnosti infarkta miokarda kretala se od 1,9 do 21,4%, dok se smrtnost moždanog udara kretala od 12,5 do 45,5%. Najviši postotak prijavljenih ubodnih ozljeda za liječnike iznosio je 16,2% osoblja tijekom jedne godine, 6,1% za medicinske sestre i 4,6% za spremačice. Ovo istraživanje upućuje na postojanje mnogih problema i ograničenja u prikupljanju pokazatelja na bolničkoj razini, njihovoj analizi i stvaranju preporuka za unapređenje kvalitete koje se moraju uzeti u obzir prilikom usporedbe bolnica na nacionalnoj ili međunarodnoj razini.

Descriptors: Hospitals – standards; Quality assurance, health care – methods; Quality indicators, health care – statistics and numerical data; Croatia

Summary: PATH (Performance Assessment Tool for Quality Improvement in Hospitals), a project of the World Health Organization (WHO) for Europe offers hospitals a comprehensive and standardized tool (a set of indicators) to evaluate their own performance and development of measures for quality improvement. PATH Program was launched in Croatia in 2008, and it was conducted in 2009 in hospitals that have voluntarily decided to be involved. Here we present the results of the first phase of pilot experience of establishing the program, based on data collected in 22 Croatian hospitals. Analysis of the first results indicated the existence of marked differences among the hospitals that have taken the example of the percentage of cesarean sections ranging from 1.1% to 21.4%. The mortality rate of myocardial infarction ranged from 1.9 to 21.4%, while the mortality of stroke ranged from 12.5 to 45.5%. The highest percentage of needle-stick injuries reported for physicians was 16.2% of entire hospital staff in one year, 6.1% for nurses and 4.6% for the supportive staff. The result suggests the existence of many problems and limitations in data collection at hospital level, limitations in their analysis and creates recommendations for quality improvements, which must be taken into account when hospitals are compared on the national or international level.

Liječ Vjesn 2011;133:250–255

* **Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, bolnička transfuzijska jedinica pri KB Merkur** (doc. dr. sc. Jasna Mesarić, dr. med.), **Specijalna bolnica za rehabilitaciju Lipik** (Slavka Bogdan, dr. med.), **Opća bolnica Vukovar** (mr. sc. Vesna Bosanac, dr. med.), **Opća bolnica Vinkovci** (Martin Božić, dr. med.), **Klinički bolnički centar Zagreb** (prof. dr. sc. Dubravka Čvorišćec, dr. med.), **Opća bolnica Pula** (Boris Grdinić, dr. med.), **Opća bolnica »Dr. Tomislav Bardek«, Koprivnica** (Sanja Krapinec, dr. med.), **Opća bolnica Virovitica** (Ljiljana Kucljak-Šušak, dr. med.), **Psihijatrijska bolnica Ugljan** (Darko Labura, dr. med.), **Opća bolnica Karlovac** (prim. Mirjana Lončarić-Katušin, dr. med.), **Specijalna bolnica za produženo liječenje Duga Resa** (Višnja Mihalić-Mikuljan, dr. med.), **Klinički bolnički centar Osijek** (prof. dr. sc. Ivan Mihaljević, dr. med.), **Psihijatrijska bolnica »Sveti Ivan« (**Anto Orešković, dr. med.), **Psihijatrijska bolnica Lopača** (Radmir Rakun, dr. med.), **Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«** (prof. dr. sc. Boris Ružić, dr. med.), **Sveučilišna klinika »Vuk Vrhovac«** (dr. sc. Lea Sokolić, dipl. ing.), **Klinika za dječje bolesti Zagreb** (Neda Striber, dr. med.), **Klinička bolnica Sveti Duh** (prof. dr. sc. Kata Šakić, dr. med.); **Opća bolnica Bjelovar** (prim. mr. sc. Ivan Šklebar, dr. med.), **Klinički bolnički centar Rijeka** (prof. dr. sc. Davor Štimac, dr. med.), **Kalos – specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju, Vela Luka** (Anita Vidović, dr. med.), **Opća bolnica Gospić** (Mirjana Vrkljan-Radošević, dr. med.), **Opća bolnica Zadar** (mr. sc. Dražen Zekanović, dr. med.), **Katedra za javno zdravstvo, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu** (dr. sc. Ozren Polašek, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. J. Mesarić, Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Bolnička transfuzijska jedinica pri KB Merkur, Petrova 3, 10000 Zagreb; e-mail: jasna.mesaric@mef.hr.

Primljeno 14. listopada 2010., prihvaćeno 11. svibnja 2011.

Kvaliteta zdravstvene zaštite imperativ je razvijenih zdravstvenih sustava i područje je od prioritetne važnosti svih sudionika u pružanju i korištenju zdravstvene zaštite.[1] Uz programe vladina sektora u svijetu postoje brojne nevladine inicijative, organizacije i programi u cilju mjerenja kvalitete, njezina unapređenja, poimanja kvalitete i razvoja kulture kvalitete.[2–4]

Jedna od takvih inicijativa jest projekt PATH (engl. *Performance Assessment Tool for Quality Improvement in Hospitals*) koji je 2003. godine pokrenuo Regionalni ured Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za Europu, s ciljem izrade alata za ocjenu rada u svrhu unapređenja kvalitete u bolnicama, razvoja sustava mjerenja i praćenja kvalitete zdravstvene skrbi, posebice u zemljama središnje i istočne Europe.[5]

PATH je osmislila i izradila skupina međunarodnih stručnjaka u području kvalitete u zdravstvu na temelju znanstvenih spoznaja o pokazateljima kvalitete (engl. *indicators*) i danas se primjenjuje u više od 20 zemalja.[5,6] Konceptualni model programa PATH čini šest međusobno povezanih dimenzija kvalitete: klinička djelotvornost, ekonomičnost, odgovorno upravljanje, usmjerenost osoblju, sigurnost i bolesnik u središtu. PATH sadržava skup pokazatelja koji su temeljeni na znanstvenim spoznajama i usklađeni su s pokazateljima ostalih projekata u području mjerenja i poboljšanja kvalitete uključujući *The Health Care Quality Indicator Project,* OECD-a (engl. *Organization for Economic Cooperation and Development*); *Patient Safety Indicators*, AHRQ-a (engl., *Agency of Health Care Research and Quality*) i projekta SiMPatIE (engl., *Safety Improvement for Patients in Europe*).[2–4]

PATH je prvobitno bio namijenjen bolnicama jer se u njima u većini Europskih zemalja troši više od polovine sveukupnoga zdravstvenog proračuna.[7] Iskustva su pokazala da je PATH primjenjiv i za ostale zdravstvene ustanove. PATH pruža sveobuhvatan i standardiziran alat za procjenu rada, vrednovanje vlastitih rezultata i pokretanje aktivnosti za unapređenje kvalitete primjenom najbolje prakse i učenja na nacionalnoj i međunarodnoj razini. Poticaj za daljnji razvoj programa PATH bila je Povelja o zdravstvenim sustavima iz Tallinna iz 2008. godine kojom su zemlje članice SZO-a između ostalog potvrdile važnost neprekidnog unapređivanja kvalitete zdravstvene skrbi i ekonomičnosti zdravstvenih usluga, pridonoseći time jačanju zdravstvenih sustava.[8]

Inicijativom i kao rezultat međunarodne suradnje Hrvatskog društva za poboljšanje kvalitete zdravstvene zaštite Hrvatskoga liječničkog zbora, a uz potporu Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH te ureda SZO-a u Hrvatskoj i Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu, program PATH se od 2009. godine provodi i u Hrvatskoj.

Cilj ovog rada bio je prikazati prva iskustva provedbe programa PATH u Hrvatskoj, uz prikaz nekih od pokazatelja kvalitete iz programa PATH kao dokaza o mogućnosti provedbe programa PATH u hrvatskim bolnicama.

Materijali i metode

Ustroj istraživanja i uzorak

Ovo istraživanje zasnivalo se na podacima koje su poslali bolnički koordinatori onih bolnica koje su odlučile sudjelovati u programu PATH'09. Ukupno 22 bolnice, uključujući dva klinička bolnička centra, dvije kliničke bolnice, jednu sveučilišnu kliniku, Kliniku za dječje bolesti, deset općih bolnica, tri psihijatrijske i tri specijalne bolnice sudjelovale su u prikupljanju podataka. Popis uključenih bolnica u vrijeme kad se provodilo ovo istraživanje nalazi se u zahvalama.

Uključivanje bolnice bilo je dobrovoljno, temeljem pozivnog pisma upućenog ravnateljima svih bolnica. Uključivanje je zahtijevalo registraciju bolnice prema kolaborativnom centru SZO-a u Krakowu, a ravnatelj bolnice trebao je imenovati bolničkog koordinatora za program PATH. Bolnički koordinator bio je zadužen za organizaciju prikupljanja podataka, motiviranje i informiranje medicinskog osoblja na razini bolnice te komunikaciju s koordinatorom programa PATH u Hrvatskoj. Ravnatelji bolnica potpisali su službeni obrazac SZO-a za registraciju bolnice i pristanak na sudjelovanje u provedbi ovog projekta.

Kriterij za uključivanje bolnice bio je odabir najmanje jednog pokazatelja iz ponuđene skupine pokazatelja PATH'09, uključujući ove pokazatelje: stopa carskog reza; stopa smrtnosti od akutnog infarkta miokarda u bolnici unutar 30 dana; stopa smrtnosti od moždanog udara u bolnici unutar 30 dana; stopa poslijeoperacijskog tromboembolijskog incidenta (plućna embolija i duboka venska tromboza); dnevna kirurgija (artroskopija koljena, ingvinalna hernija, tonzilektomija i/ili adenoidektomija, varikozne vene i kolecistektomija; duljina boravka u bolnici zbog moždanog udara, akutnog infarkta miokarda, frakture kuka, ugradnje srčane premosnice, ingvinalne hernije, tonzilektomije, kolecistektomije i varikoznih vena; prijavljene ubodne ozljede; samoprocjena bolnice bez duhanskog dima i profilaktička primjena antibiotika kod operacije kolorektalnog karcinoma, endoproteze kuka i histerektomije (tablica 1).

Ustroj projekta PATH

Koordinacija i razvoj programa PATH odvijaju se putem radionica na dvije razine. Prva je na razini zemlje uključene u PATH, a provodi se jednom na mjesec u svrhu stručne i tehničke pomoći za uspostavljanje programa. Ove radionice koordinira koordinator programa PATH u Hrvatskoj i u njihovu radu sudjeluju bolnički koordinatori, biostatističar i drugi zainteresirani poput predstavnika stručnih društava, stručnjaka iz pojedinih područja medicinske djelatnosti pokazatelja kvalitete, predstavnika Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i ostalih zainteresiranih strana.

Druga je razina međunarodna, uz dvije radionice na godinu, a u njoj sudjeluju koordinatori programa PATH iz uključenih zemalja i predstavnici SZO-a. Svrha je ovih međunarodnih radionica rasprava o organizacijskim aktivnostima programa, analiza povezanosti s postojećim drugim inicijativama kvalitete, prikaz rezultata, izmjena iskustava i razvoj strategije daljnjih aktivnosti programa i novih pokazatelja.

Istraživani pokazatelji (indikatori) programa PATH'09

Za svaki pokazatelj upotrijebljene su postojeće opisne liste koje se određuju i razvijaju na međunarodnoj razini (opisne liste dostupne su na stranici projekta, http://www.pathqualityproject.eu/). Svaka opisna lista sadržava naziv i radnu definiciju pokazatelja, kao i logički temelj za uporabu koji uključuje opravdanost, snage i ograničenja, dimenziju kvalitete koju obuhvaća, povezanost s drugim pokazateljima, opis brojnika i nazivnika, jasno definirane kriterije za uključivanje i isključivanje, stratifikaciju, uputu za interpretaciju i cilj pokazatelja, informacije vezane za prikupljanje i izvor podataka, razdoblje za prikupljanje te sve ostale relevantne informacije i pregled aktualne literature iz područja dotičnog pokazatelja.

Tablica 1. *Prikaz pokazatelja kvalitete u programu PATH'09 prema dimenziji kvalitete i vrsti pokazatelja*
Table 1. *The PATH'09 sets of indicators according to the dimensions of quality and type of indicator*

Pokazatelj Indicator	Dimenzija kvalitete Dimensions of quality	Vrsta pokazatelja Type of indicator
Stopa carskog reza Cesarean section rate	Klinička djelotvornost, bolesnikova sigurnost, ekonomičnost, odgovorno upravljanje, usmjerenost bolesniku Clinical effectiveness, Patient safety, Efficiency, Responsive governance, Patient centeredness:	Mjerenje procesa Process measure
Stopa smrtnosti od akutnog infarkta miokarda u bolnici unutar 30 dana Patient based AMI 30 day in-hospital mortality rate	Klinička djelotvornost, sigurnost Clinical effectiveness, Safety	Mjerenje ishoda Outcome measure
Stopa smrtnosti od moždanog udara u bolnici unutar 30 dana Patient based stroke 30 day in-hospital mortality rate	Klinička djelotvornost, sigurnost Clinical effectiveness, Safety	Mjerenje ishoda Outcome measure
Stopa poslijeoperacijskoga tromboembolijskog incidenta (plućna embolija i duboka venska tromboza) Post-operative pulmonary embolism and deep vein thrombosis rate	Klinička djelotvornost, sigurnost Clinical effectiveness, Safety	Mjerenje ishoda Outcome measure
Dnevna kirurgija (artroskopija koljena, ingvinalna hernija, tonzilektomija i/ili adenoidektomija, kolecistektomija, varikozne vene) Day surgery rate (Tracer conditions: knee arthroscopy, inguinal hernia, tonsillectomy and/or adenoidectomy, cholecystectomy, varicose veins)	Ekonomičnost, klinička djelotvornost, usmjerenost bolesniku Efficiency, Clinical effectiveness, Patient orientation	Mjerenje procesa Process measure
Trajanje liječenja u bolnici zbog moždanog udara, akutnog infarkta miokarda, frakture kuka, ugradnje srčane premosnice, ingvinalne hernije, tonzilektomije, kolecistektomije i varikoznih vena Length of stay (Tracer conditions: Stroke, Acute Myocardial Infarction (AMI), Hip fracture, Coronary Artery Bypass Graft, Inguinal hernia, Tonsillectomy, Cholecystectomy, Varicose veins)	Ekonomičnost Efficiency	Mjerenje ishoda Outcome measure
Prijavljene ubodne ozljede Needle–stick injures	Sigurnost (zdravstveno osoblje) Safety (staff orientation)	Mjerenje ishoda (usmjerenost osoblju) Outcome (staff oriented)
Samoprocjena za bolnice bez duhanskog dima Smoke free hospital audit	Odgovorno upravljanje, usmjerenost bolesniku, usmjerenost osoblju Responsive governance, Patient centeredness, Staff orientation	Mjerenje procesa Process measure
Profilaktička primjena antibiotika kod operacije kolorektalnog karcinoma, endoproteze kuka, histerektomije Prophylactic antibiotic use (Tracer conditions: Colorectal cancer surgery, Hip replacement, Hysterectomy)	Klinička učinkovitost, sigurnost Clinical Effectiveness, Safety	Mjerenje procesa Process measure

Tablica 2. *Uključeni pokazatelji kvalitete, razdoblja njihova prikupljanja i naputak vezan za način i metodologiju prikupljanja podataka*
Table 2. *Included indicators, sampling frame and other remarks on the indicators*

Pokazatelj Indicator	Razdoblje prikupljanja podataka Observation period	Naputak Comments
C1. Stopa carskog reza C1. Cesarean section rate	Travanj 2006., 2007., 2008. i 2009. godine April 2006–2009	Kriteriji isključivanja: porod prije 37. tjedna gestacije, smrt fetusa, višestruka trudnoća, stav zatkom, poprečni položaj fetusa Exclusion criteria: Delivery before the 37th week of gestation, fetal death, multiple gestation, breech procedure, abnormal presentation
C2. Stopa poslijeoperacijskog tromboembolijskog incidenta (plućna embolija i duboka venska tromboza) C2. Post-operative pulmonary embolism and deep vein thrombosis rate	Travanj 2009. godine April 2009	Kriteriji isključivanja: svi slučajevi otprije poznate duboke venske tromboze, ginekološke operacije, duljina boravka u bolnici kraća od 2 dana Exclusion criteria: pre-existing deep vein thrombosis or pulmonary embolism, gynecological operation, length of stay less than two days
C3. Stopa smrtnosti od akutnog infarkta miokarda u bolnici unutar 30 dana C3. Patient based AMI 30 day in-hospital mortality rate	Travanj 2006., 2007., 2008. i 2009. godine April 2006–2009	–
C4. Stopa smrtnosti od moždanog udara u bolnici unutar 30 dana C4. Patient based stroke 30 day in-hospital mortality rate	Travanj 2006., 2007., 2008. i 2009. godine April 2006–2009	–
C5. Dnevna kirurgija C5. Day surgery rate	Travanj 2006., 2007., 2008. i 2009. godine April 2006–2009	Kriterij uključivanja: zahvat planiran za dnevnu kirurgiju (bez boravka bolesnika u bolnici preko noći) Inclusion criteria: procedure performed with the intent of day-surgery (no overnight stay)
C6. Samoprocjena za bolnice bez duhanskog dima C6. Smoke free hospital audit	Lipanj 2009. godine June 2009	Upitnik European Network of Smoke Free Hospitals European Network of Smoke Free Hospitals Survey
C7. Prijavljene ubodne ozljede C7. Needle–stick injures	2006.–2009. godine 2006–2009	Provedeno za zdravstvene radnike Reported needlestick injuries for healthcare workers
C8. Trajanje liječenja C8. Length of stay	Travanj 2006., 2007., 2008. i 2009. godine April 2006–2009	Provedeno za četiri odabrane dijagnoze Four selected diagnoses only

Temeljem opisne liste za svaki su pokazatelj definirani osnovni podaci za prikupljanje. Liste za prikupljanje podataka mogu se proširiti i nadopunjavati dodatnim podacima ako za to postoji potreba, ali je važno da se tijekom izmjena i dalje očuva integritet informacija koje se dobivaju, kako bi se u konačnoj fazi omogućila međunarodna usporedba rezultata. Zainteresirani mogu dobiti primjerke obrazaca za prikupljanje podataka od prvog autora ovog rada.

Prikupljanje podataka

Prikupljanje podataka provedeno je retrospektivno za mjesec travanj tijekom 2006–2009. godine za većinu uključenih pokazatelja (tablica 2).

Za prikupljanje podataka na razini bolnica bili su zaduženi bolnički koordinatori. Njihova je zadaća bila organizirati prikupljanje podataka, unijeti ih u za to predviđene obrasce i zatim ih poslati putem elektroničke pošte na adresu osobe zadužene za obradu podataka. Kako bi se osigurala anonimnost, svaka je bolnica dobila svoju zaporku. Zatim je provedeno spajanje svih dostavljenih dokumenata te provjera i čišćenje podataka, kako bi se izradio dokument sa svim podacima i pristupilo analizi podataka.

Statistička analiza

Svaki pokazatelj prvo je bio analiziran deskriptivnim statističkim metodama. Podaci su prikazani kao apsolutni i relativni brojevi u slučaju kategorijskih varijabla, dok su zbog male veličine uzorka u nekim slučajevima za analizu numeričkih varijabla rabljene neparametrijske analitičke metode. Kao mjera središnje tendencije uzet je medijan, a kao mjera varijabilnosti podataka uzet je interkvartilni raspon (IKR). U analizi ubodnih ozljeda izračunana je kumulativna incidencija, koja je izračunana kao broj prijavljenih ubodnih ozljeda izražena na 100 zaposlenika tijekom godine dana.

Kategorijske varijable bile su analizirane hi-kvadrat testom, dok su u analizi numeričkih varijabla upotrijebljeni Mann-Whitneyev test (usporedba dviju skupina podataka), Kruskal-Wallisov test (usporedba više skupina numeričkih podataka) i Spearmanov rang-test (korelacije između numeričkih varijabla). U analizi trenda rabila se linearna regresija i analiza varijance. Analiza podataka provedena je s pomoću statističkog programa R,[9] s razinom statističke značajnosti postavljenom na $P<0,05$.

Tablica 3. *Prikaz odabranih pokazatelja prema zaporkama bolničkih ustanova uključenih u program PATH u Hrvatskoj tijekom 2009. godine. Zaporke pokazatelja nalaze se u tablici 2.*

Table 3. *Breakdown of the collected indicators across the institutions involved in PATH programme in Croatia in 2009. Indicators codes are shown in Table 2.*

Zaporka bolnice Hospital code	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	Ukupno Total
B01	+	+	+	+	+	+	+	+	8
B02	+	–	+	+	–	–	+	+	5
B03	–	–	–	–	–	+	+	–	2
B04	+	–	+	+	–	–	–	–	3
B05	–	–	–	–	–	+	+	+	3
B06	+	–	+	+	–	–	+	–	4
B07	+	–	–	–	–	+	+	–	3
B08	+	–	–	–	–	–	+	–	2
B09	–	–	–	–	–	–	+	–	1
B10	–	–	–	–	–	–	+	–	1
B11	+	–	+	+	–	+	+	+	6
B12	–	–	–	–	–	+	+	–	2
B13	–	–	–	–	–	+	+	–	2
B14	+	–	–	+	–	–	+	–	3
B15	+	–	–	+	–	–	+	–	3
B16	+	+	+	+	–	–	+	–	5
B17	+	–	+	–	–	–	+	–	3
B18	+	+	+	+	–	+	+	–	6
B19	–	–	–	–	–	+	–	–	1
B20	+	–	+	+	–	+	+	+	6
B21	–	–	–	–	–	+	+	–	2
B22	–	–	–	–	+	+	+	–	3
Ukupno Total	13	3	9	10	2	12	20	5	74

Pokazatelji: C1. Stopa carskog reza, C2. Stopa poslijeoperacijskog tromboembolijskog incidenta (plućna embolija i duboka venska tromboza), C3. Stopa smrtnosti od akutnog infarkta miokarda u bolnici unutar 30 dana, C4. Stopa smrtnosti od moždanog udara u bolnici unutar 30 dana, C5. Dnevna kirurgija, C6. Samoprocjena za bolnice bez duhanskog dima, C7. Prijavljene ubodne ozljede, C8. Trajanje liječenja. / Indicators; C1. Cesarean section rate, C2. Post-operative pulmonary embolism and deep vein thrombosis rate, C3. Patient based AMI 30 day in-hospital mortality rate, C4. Patient based stroke 30 day in-hospital mortality rate, C5. Day surgery rate, C6. Smoke free hospital audit, C7. Needle–stick injures, C8. Length of stay

Rezultati

U analizi podataka upotrijebljeni su pokazatelji dobiveni iz ukupno 22 bolnice. Najveći broj bolnica sudjelovao je u prikupljanju podataka vezanih za pokazatelj prijavljene ubodne ozljede (20/22), koje su pratili pokazatelji stopa carskog reza (13/22), samoprocjena bolnice bez duhanskog dima (12/22) i stopa smrtnosti od moždanog udara (10/22) (tablica 3).

Analiza pokazatelja stopa carskog reza zasnivala se na ukupno 7,370 uključenih poroda, od kojih je njih 897 (12,1%) završeno carskim rezom. Detaljna podjela prema bolnici i analiza tijekom četiriju istraživanih godina upozorila je na vrlo velike razlike među bolnicama, s postotkom carskih rezova koji se kretao od 1,1% do 21,4%. Tijekom istraživanog razdoblja zabilježeno je znatno povećanje udjela carskih rezova na cijelom uzorku, s 10,9% 2006. godine, 11,4% 2007. godine, 11,4% 2008. godine na 14,9% 2009. godine, što je značilo da je udio carskih rezova u razdoblju 2006.–2009. godine porastao 37%. Postotak prvorođene djece koja su rođena carskim rezom iznosio je 18%, dok je samo 34% trudnica nakon carskog reza imalo vaginalni porod. Medijan dobi trudnica iznosio je 30,0 godina (interkvartilni raspon 7,0 godina). Porodna težina pokazivala je blagi porast tijekom istraživanog razdoblja, s medijanom porođajne težine od 3480 g 2006. godine, 3500 g 2007. godine, 3535 g 2008. godine i 3520 g 2009. godine, što nije bila statistički značajna promjena trenda ($\beta=0,09$; $P=0,686$).

Analiza pokazatelja stopa poslijeoperacijskoga tromboembolijskog incidenta (plućna embolija i duboka venska tromboza) uputila je na postojanje samo jednog zabilježenog slučaja, zbog čega ovaj pokazatelj nije bio detaljnije analiziran.

Pokazatelj stopa smrtnosti od infarkta miokarda pokazivao je također velike razlike među bolnicama, sa smrtnosti od infarkta miokarda koja se kretala od 1,9% do 21,4%. Na razini cijelog uzorka nije zabilježeno statistički značajno

povećanje postotka smrtnih ishoda tijekom istraživanog razdoblja (β=0,03; P=0,469). Podjela po spolu nije pokazala postojanje statistički značajnih razlika u smrtnosti (χ^2=2,51; P=0,113), s napomenom da je među muškarcima zabilježeno 7,2% smrtnih ishoda, a među ženama 10,8%. Podjela po dobi pokazala je statistički značajno veću smrtnost među bolesnicima koji su bili stariji od 65 godina (11,4% u usporedbi s 4,2% kod onih koji su bili mlađi od 65 godina; χ^2=10,18; P=0,001).

Stopa smrtnost od moždanog udara također je bila obilježena vrlo velikim razlikama među bolnicama, a kretala se od 12,5% do 45,5% slučajeva koji su bili uključeni u analizu. Nije zabilježena statistički značajna razlika u učestalosti smrtnog ishoda muškaraca i žena (χ^2=0,28; P=0,594), dok je dob starija od 65 godina bila povezana sa statistički značajno većom smrtnošću (13,1% za mlađe od 65 godina i 25,3% za starije od 65 godina; χ^2=12,41; P<0,001).

Pokazatelj trajanja liječenja analiziran je za četiri dijagnoze: akutni infarkt miokarda, moždani udar, totalnu endoprotezu kuka i ugradnju srčane premosnice. Medijan trajanja liječenja akutnog infarkta miokarda iznosio je 10 dana (IKR 6 dana). Analiza trenda pokazala je statistički značajno smanjenje prosječnog trajanja hospitalizacije tijekom istraživanog razdoblja (β=–0,16; P<0,001). Medijani trajanja liječenja iznose 10,0 (IKR 6,0) za 2006. godinu, 10,0 (7,0) za 2007. godinu, 10,0 (5,0) za 2008. godinu i 9,0 (6,0) za 2009. godinu. Trajanje liječenja moždanog udara također je bilo obilježeno velikim razlikama između bolnica. Medijan trajanja liječenja iznosio je 9 dana (IKR 9 dana). Trajanje liječenja nije se razlikovalo prema spolu (P=0,495), niti se razlikovalo među bolesnicima mlađim i starijim od 65 godina (P=0,921).

Pokazatelj samoprocjena bolnice bez duhanskog dima odnosio se na ispunjavanje upitnika ENSH (engl. *European Network Smoke free Hospital*), čiji je rezultat samo jedan brojčani pokazatelj za pojedinu bolnicu. Ovaj pokazatelj kretao se od 85 do 138, što je upućivalo na velik raspon stanja vezanog uz pušenje u pojedinim bolnicama.

Pokazatelj prijavljene ubodne ozljede analiziran je za pet skupina radnika, među kojima su najčešće bile zahvaćene medicinske sestre (stopa incidencije od 3,2 ubodne ozljede na 100 zaposlenika tijekom godine dana), zatim liječnici s 2,4, tehničari s 2,3, spremačice s 2,2, a najmanje ozljeda prijavili su ljekarnici, samo 0,9. Najviše stope incidencije (koje se mogu promatrati i kao postotak ozljeda izražen u jednoj godini) prijavljenih ubodnih ozljeda za liječnike iznosio je 16,2%, za medicinske sestre 6,1% i 4,6% za spremačice.

Samo dvije bolnice prikupljale su podatke za pokazatelj o provođenju kirurških zahvata u dnevnoj kirurgiji, ali zbog metodoloških razlika u načinu prikupljanja podataka ovi podaci nisu detaljnije analizirani. Pokazatelj profilaktička primjena antibiotika nije odabrala nijedna bolnica u probnoj fazi programa PATH'09.

Tijekom prikupljanja podataka i rasprave o prvim rezultatima, bolnički koordinatori iznijeli su probleme s kojima su se susretali. Glavni problemi bili su nepostojanje bolničkih informacijskih sustava i prikupljanje podataka iz papirnate medicinske dokumentacije, te nedostatak osoblja. Analiza podataka također je bila obilježena metodološkim problemima, koji su uključivali 1) teškoće u jedinstvenoj identifikaciji bolesnika i mogućnost da je jedan bolesnik bio uključen u više bolnica; 2) osobitosti bolnica koje su otežavale ili onemogućavale njihovu izravnu usporedbu.

Rasprava

Programi u području mjerenja i poboljšanja kvalitete, uključujući i PATH, zasnivaju se na spoznaji da se kvaliteta zdravstvene zaštite može procijeniti, mjeriti i poboljšati, a najbolji alat u tome su pokazatelji kvalitete.[1,2,10] Ovaj rad prikazuje prva iskustva u primjeni programa PATH u hrvatskim bolnicama i prve preliminarne rezultate nekih od pokazatelja kvalitete rada bolnica.

U probnoj fazi uspostavljanja programa PATH u hrvatskim bolnicama (PATH'09) kriterij za uključivanje bolnice bio je odabir najmanje jednog od ponuđenih pokazatelja s ciljem da opterećenje prikupljanja podataka ostane unutar prihvatljive razine. U ovoj fazi programa aktivnosti su bile usmjerene primarno na razvoj kulture mjerenja kvalitete i kvalitetu prikupljanja podataka, a ne na opseg odabranih pokazatelja. Za većinu pokazatelja podaci su prikupljani na razini bolesnika, što je posebice bilo važno kod pravilne primjene kriterija uključivanja i isključivanja. Zbog toga je gotovo potpuno bila onemogućena uporaba postojećih podataka koji se šalju u Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje i Hrvatski zavod za javno zdravstvo koji se u pravilu prikazuju kao agregirani podaci i često su ograničeno upotrebljivi u detaljnijim analizama bolničkog rada i tumačenju razlika između bolnica. Osim toga, podaci koji se rabe u PATH-u imaju vrlo detaljne uvjete uključivanja i isključivanja, čime se postiže dodatno metodološko poboljšanje (npr. uključivanje samo onih carskih rezova koji zadovoljavaju uvjet da se ne provode u hitnom postupku, da dijete nije u poprečnom položaju i slično). Međutim, ovo je bila i jedna od glavnih prednosti programa PATH, jer su bolnički koordinatori imali zadatak osigurati primjereno provođenje prikupljanja podataka na razini bolesnika, što je dio jednog od glavnih ciljeva mjerenja kvalitete – primjena kvalitetnog prikupljanja podataka, koja su neizostavna sastavnica bilo kojeg oblika unapređenja rada bolnice i upravljanja bolnicom.

Pokazatelji prijavljene ubodne ozljede i stopa carskog reza bili su pokazatelji koje je odabrao najveći broj bolnica. Razlog tomu je najvjerojatnije to što se podaci o ovim pokazateljima, ali drugačijim opsegom podataka prikupljaju u okviru već postojećih inicijativa. Nasuprot tomu, pokazatelj stopa dnevne kirurgije odabrale su samo dvije od ukupno 22 bolnice. Prikupljanje podataka o pokazatelju dnevne kirurgije bilo je obilježeno mnogim metodološkim problemima, posebice vezanim uz definiranje dnevne kirurgije i prikazivanje zahvata koji se izvode u dnevnoj kirurgiji. U našoj praksi postojećeg sustava obračunavanje i plaćanje usluga iz područja dnevne kirurgije nije dorečeno. Ovakva situacija rezultira time da se dio izvršenog rada dnevne kirurgije iskazuje u drugom obliku, kako bi se mogao bolje naplatiti. S obzirom na iskazano zanimanje bolnica ovaj pokazatelj bio bi bolje obuhvaćen ako bi ga bolnice mogle prikazati na temelju medicinskih kriterija učinjenog postupka, a ne financijskog, kako se najčešće prikazuje. No, ovaj pokazatelj ujedno je i najbolji primjer kako rezultati i opažanja pri mjerenju vlastitog rada mogu biti poticaj za sustavne promjene u cilju unapređenja kvalitete. Treba naglasiti da pri odabiru pokazatelja kvalitete treba uzeti u obzir upravo onaj pokazatelj, odnosno ono područje za koje postoji najveći potencijal unapređenja kvalitete.

Neke od osobitosti uočenih problema, prije svega onih koji se odnose na kvalitetu prikupljanja i prikazivanja podataka mogu znatno izmijeniti rezultat i dati krivu predodžbu tijekom vrednovanja. Stoga je u provedbi mjerenja kvalitete potrebno vrlo pažljivo promisliti o prikupljanim pokaza-

teljima, analizirati okruženje i ograničenja odabranog pokazatelja kako bi se izbjegle metodološke pogreške i omogućila najveća iskoristivost prikupljenih podataka. Jedan od najvećih napredaka u prikupljanju podataka očekujemo završetkom procesa informatizacije. Kada svi relevantni klinički podaci budu digitalizirani, moći će se vrlo jednostavno dobiti svi potrebni podaci, što će omogućiti dugotrajnije i cjelovito praćenje pokazatelja kvalitete zdravstvene zaštite, što je mnogo bolje od povremenoga ručnog prikupljanja podataka koje je provođeno u ovom radu.

Literaturni podaci o učinkovitosti indikatora kvalitete kao alatu u strategiji poboljšanja kvalitete zdravstvene zaštite, uključujući 21 studiju, upućuju na to da je primjena indikatora u svakodnevnoj praksi najučinkovitija kada su osigurana povratna izvješća o vlastitim rezultatima u kombinaciji s edukacijom radnika.[11]

Ovo istraživanje pokazalo je da je program PATH proveden i u hrvatskim bolnicama te sukladno iskustvima drugih zemalja naša su iskustva pokazala da je PATH koristan alat za razvoj prije svega kulture kvalitete, povećanje svijesti o nedostacima u infrastrukturi za prikupljanje podataka, ali i na mogućnosti i potrebu za bolju uporabu postojećih podataka. Sve zabilježene spoznaje važan su doprinos raspravi o provedbi unapređenja kvalitete temeljem mjerenja vlastitog rada kao neizostavne sastavnice akreditacije zdravstvenih ustanova. Ovo je od posebnog značenja u procesima koje provodi Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu s ciljem vrednovanja rada zdravstvenih ustanova i provedbe procesa akreditacije.

PATH se nastavlja uključujući skup pokazatelja kvalitete obuhvaćenih u probnoj fazi programa, ali i novih pokazatelja, tijekom 2010. i planira provoditi tijekom 2011. godine, a kao jedan od prioriteta u okviru dvogodišnjeg ugovora o međunarodnoj suradnji između SZO-a i Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske. Kako se u PATH uključuje sve više bolnica, očekuje se i daljnji napredak provedbe ovog programa koji ostaje jedna od dosada najvećih nevladinih sustavnih inicijativa u području kvalitete u zdravstvu.

Najvažniji doprinos ovog rada jest prikaz rezultata i iskustava stečenih provedbom standardiziranog alata (pokazatelja kvalitete) za ocjenu rada bolnice u cilju unapređenja kvalitete. Mjerenje vlastitog rada, preispitivanje vlastitih rezultata i njihovo prevođenje u aktivnosti za unapređenje kvalitete jedan je od prvih koraka u pripremi bolnice prema akreditacijskom postupku. Pri tome su ovakvi međunarodni projekti korisna aktivnost jer u konačnici imaju za cilj provedbu međunarodne usporedbe i vrednovanja rada bolnice. Također, ovaj rad služi i prikazu početnog stanja u sustavu zdravstva, koje je naizgled obilježeno vrlo velikom varijabilnošću kliničkog procesa i velikim razlikama u ishodima liječenja. Provedba sličnih istraživanja u budućnosti moći će postaviti temeljne uvjete za provedbu mjera vrednovanja kvalitete, a time i prijedloga mjera za poboljšanje i njihove provedbe.

Zaključak

U radu je analizirana probna faza uspostavljanja programa PATH'09 Regionalnog ureda Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za Europu. Rezultati su utemeljeni na podacima prikupljenima u 22 bolnice diljem Hrvatske. Spoznaje stečene u probnoj fazi uspostavljanja alata za mjerenja rada bolnice u cilju unapređenja kvalitete govore u prilog njegovoj primjenjivosti i u hrvatskim bolnicama. Potrebno je uložiti dodatne napore za obrazovanje osoblja, promidžbu programa, shvaćanje kvalitete i mjerenje kvalitete vlastitog rada kako bi se omogućila primjena mjera unapređenja kvalitete zdravstvene zaštite u njezinu punom opsegu.

Zahvale

Zahvaljujemo na potpori svim ravnateljima bolnica koje su bile uključene u probnu fazu uspostavljanja programa PATH'09: Klinički bolnički centar Osijek, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Klinički bolnički centar Rijeka, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Opća bolnica »Dr. Tomislav Bardek« Koprivnica, Opća bolnica Bjelovar, Opća bolnica Gospić, Opća bolnica Karlovac, Opća bolnica Pula, Opća bolnica »Sveti Duh«, Opća bolnica Vinkovci, Opća bolnica Virovitica, Opća bolnica Vukovar, Opća bolnica Zadar, Psihijatrijska bolnica Lopača, Psihijatrijska bolnica »Sveti Ivan«, Psihijatrijska bolnica Ugljan, Specijalna bolnica Kalos Vela Luka, Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Lipik, Specijalna bolnica za produženo liječenje Duga Resa i Sveučilišna klinika »Vuk Vrhovac«. Nadalje, zahvaljujemo medicinskom osoblju navedenih bolnica koje je pomoglo u prikupljanju podataka te predstavnicima ureda SZO-a u Hrvatskoj, Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi na potpori u provođenju programa PATH. Program PATH u Hrvatskoj provodi se uz djelomičnu financijsku potporu Svjetske zdravstvene organizacije.

Nijedan od autora nije u sukobu interesa. Stavovi izraženi u ovom radu osobni su stavovi pojedinih autora, a ne njihovih matičnih ustanova.

LITERATURA

1. *Eldar R.* Vrsnoća medicinske skrbi. Zagreb: Medicinska naklada; 2003.
2. *Freeman T.* Using performance indicators to improve health care quality in the public sector: a review of the literature. Health Serv Manag Res 2002;15:126–37.
3. *Mattke S, Epstein AM, Leatherman S.* The OECD Health Care Quality Indicators Project: history and background. Int J Qual Health Care 2006;18:1–4.
4. *Kazandjian VA, Matthes N, Wicker KG.* Are performance indicators generic? The international experience of the Quality Indicator Project. J Eval Clin Proc 2003;9:265–76.
5. *Vellard J, Champagne F, Klazinga N, Kazandijan V, Arah OA, Guisset AL.* A performance assessment framework for hospitals: the WHO regional office for Europe PATH project. Int J Qual Health Care 2005; 17:487–96.
6. *Grone O, Skau JK, Frolich A.* An international review of projects on hospital performance assessment. Int J Qual Health Care 2008;20: 162–71.
7. *McKee M, Healy J, ur.* Pressures for change. In hospitals in a changing Europe. Buckingham: Open University; 2002, str. 49.
8. www. euro.who/int/healthsystems/Conference/
9. *R Development Core Team.* R: A language and environment for statistical computing. Beč: Foundation for Statistical Computing; 2005. dostupno na adresi http://www.R-project.org; datum pristupa 21.12. 2009.
10. *Berwick DM, James B, Coye MJ.* Connection between quality measurement and improvement. Med Care 2003;41 (Suppl 1):130–138.
11. *de Vos M, Graafmans W, Kooistra M, Meijboom B, Van Der Voort P, Westert G.* Using quality indicators to improve hospital care: a review of the literature. Int J Qual Health Care 2009;21(2):119–29.

ANTEROGRADNA SKROTALNA SKLEROTERAPIJA U LIJEČENJU VARIKOKELE

ANTEGRADE SCROTAL SCLEROTHERAPY FOR THE TREATMENT OF VARICOCELE

ANTONIO PLEŠNAR*

Deskriptori: Varikokela – kirurgija; Skleroterapija – metode; Sklerozantne otopine – terapijska primjena

Sažetak. Operacija varikokele najčešća je operacija kod muške neplodnosti. Varikokela se nalazi u 15% muške populacije, a od toga je 40% neplodno. Liječenje varikokele nije potrebno osim ako ona uzrokuje patološki spermiogram, jake boli pri radu ili hodanju te u djece s III. stupnjem varikokele i s malim volumenom sjemenika. Liječenje je operativno ili radiološkom embolizacijom. Operacija varikokele poboljšava sjemensku analizu, a i začeće od 20 do 60%. Anterogradnu sklerozaciju preporučilo je Europsko urološko udruženje. U petogodišnjem razdoblju na našem odjelu bilo je 15 pacijenata operirano anterogradnom sklerozacijom. Šest pacijenata operirano je zbog boli u funikulusu, a devet zbog oligoastenozoospermije. Operacija je trajala 20 minuta. Zahvat se može učiniti u lokalnoj anesteziji i pogodan je za ambulantno liječenje. Ovaj je kirurški zahvat siguran i učinkovit pristup izlječenju varikokele.

Descriptors: Varicocela – surgery; Sclerotherapy – methods; Sclerosing solutions – therapeutic use

Summary. Varicocelectomy is the most commonly performed operation for the treatment of male infertility. Varicocele is found in approximately 15% of general male population and in 40% of men with infertility. The treatment of varicocele is not necessary unless the varicocele causes pathological spermiogram, difficulties and intense testicular volume at work and walking, also in children with varicocele grade III. and small testicular volume. Treatment is operative or radiological embolisation. Varicocelectomy results in significant improvement in semen analysis, and reported pregnancy rates after varicocelectomy vary from 20% to 60%. Antegrade sclerosation has been recommended by the European Urological Association. In the period of five years in our department 15 patiens were operated with antegrade sclerosation. Six were operated on account of pain in funiculus and nine because of oligoasthenozoospermia. Patients were operated at the age of 20–54 years. Operation lasted about 20 minutes. The procedure can be perfomed under local anesthesia, and it is suitable for outpatient treatment. This medical procedure including advanced techniques of varicocelectomy provides a safe, effective approach to cure of varicocele.

Liječ Vjesn 2011;133:256–259

Pod varikokelom se razumijeva izrazito proširenje vena spermatičkog pleksusa kao posljedica patoloških promjena u venskoj drenaži sjemenika. Značenje varikokele poznato je već tisuću godina. Tako je već rimski liječnik Celzo u prvom stoljeću opisao ovu bolest. Ambrois Paré, najpoznatiji kirurg u 16. stoljeću opisao je abnormalnost krvnih žila skrotuma, a 1871. godine Bourgery ju opisuje kao zanimljivu bolest. Britanski kirurg Barfield u 19. je stoljeću povezao varikokelu i neplodnost.[1] Varikokela se najčešće javlja u vrijeme puberteta i pretežno je na lijevoj strani. Na desnoj strani znak je patoloških promjena retroperitoneuma ili tumora bubrega. Samo je u 2% slučajeva bilateralna. Na nastajanje varikokele utječe kut pod kojim lijeva vena testisa ulazi u bubrežnu venu, izostanak zalistaka koji bi spriječili vraćanje venske krvi te povišen tlak u bubrežnoj veni. Prema veličini varikokele se dijele na malene (I. stupanj), srednje (II. stupanj) te velike (III. stupanj). Većina urologa smatra da se varikokelom može smatrati stanje kada su vene u promjeru široke 3 mm ili više. Za potvrdu dijagnoze potrebno je učiniti kolorni doplerski ultrazvuk, a u obzir dolaze i druge metode kao što su venografija ili CT kada se sumnja na bolesti u trbušnoj šupljini koje sekundarno uzrokuju varikokelu. Varikokela I. stupnja primjećuje se samo pri napinjanju ili nošenju teških predmeta. Srednje i velike mogu se dijagnosticirati već i inspekcijom kao izvijugane, izdužene i proširene vene testisa. Varikokela je često bez simptoma te se najčešće otkriva prilikom obrade neplodnosti. Bolesnici se katkad žale na osjećaj težine ili bol u mošnji. Pri opipu mošnja je nalik na vreću glista. Na koži skrotuma mogu se javiti crvenilo i ojedine. Varikokela se nalazi u 15% muške populacije, a u 40% muškaraca koji imaju teškoće s fertilitetom.[2] Katkad muškarci s velikom varikokelom (II.–III. stupnja) uopće nemaju smanjenu plodnost, a katkad oni s vrlo malenom varikokelom (I. stupnja) imaju značajno umanjenu kvalitetu sjemena. Zbog toga se teško može predvidjeti utjecaj varikokele na kvalitetu i broj spermija. Nije poznat točan mehanizam kojim varikokela oštećuje strukturu spermija, njihovu funkciju i proizvodnju, ali se pretpostavlja da ima veze s temperaturom u skrotumu i testisu.[3] Liječenje varikokele nije potrebno osim ako varikokela izaziva patološki spermiogram, jake boli, smetnje pri radu i hodanju te kod djece s III. stupnjem i malim volumenom sjemenika. Metoda liječenja je operativna ili radiološka embolizacija testikularne vene.[4] Nakon operacije varikokele kod prosječno 60–70% bolesnika spermiogram se popravlja za 20–60%.[5] Budući da spermatogeneza traje 72 dana, prvi rezultati povećanja plodnosti mogu se očekivati tek 3–4 mjeseca nakon kirurškog zahvata.[6]

Metode

U kirurškom liječenju rabe se otvoreni zahvati (Palomo, Ivanisshevich, Narth, Kocher) s mikroskopom ili bez njega, laparoskopski pristup te anterogradna sklerozacija i retro-

* **Županijska bolnica Čakovec, Urologija** (mr. sc. Antonio Plešnar, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. A. Plešnar, Županijska bolnica Čakovec, Urologija, I. G. Kovačića 1e, 40000 Čakovec, e-mail: antonio.plesnar@ck.t-com.hr

Primljeno 7. svibnja 2010., prihvaćeno 1. ožujka 2011.

PRISTUP NA SKROTUM / ACCESS TO SCROTUM



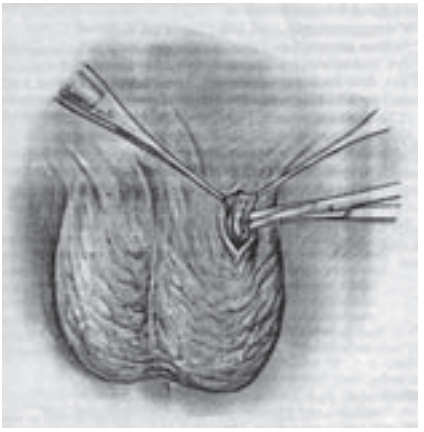
Slika 1. *Jedan poprečni prst lateralno od korijena penisa*
Figure 1. *One finger width laterally from the root of penis*

PRISTUP NA FUNIKULUS / ACCESS TO FUNICULUS



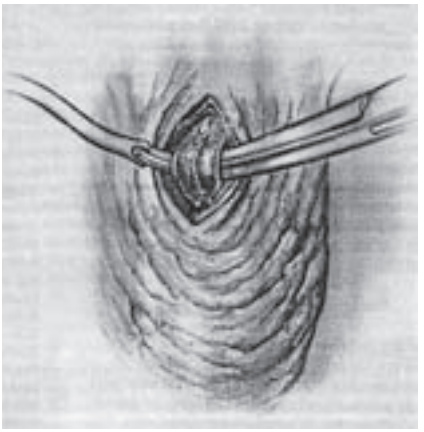
Slika 2. *Incidira se koža skrotuma u duljini 1 do 2 cm*
Figure 2. *Scrotal skin incission is 1–2 cm in length*

PREPARACIJA FUNIKULUSA / PREPARATION OF FUNICULUS



Slika 3. *Oštro i tupo prepariranje funikulusa*
Figure 3. *Sharp and blunt preparation of funiculus*

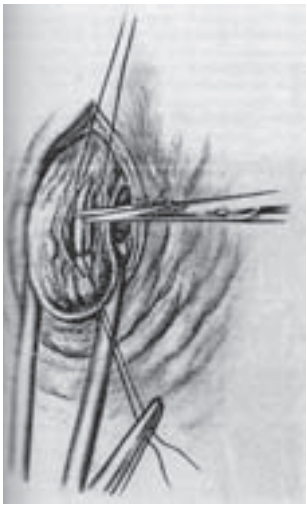
IZOLACIJA FUNIKULUSA / ISOLATION OF FUNICULUS



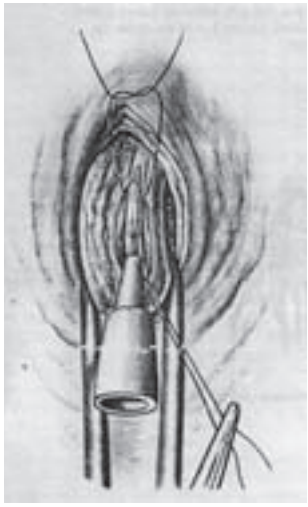
Slika 4. *Izolacija i otvaranje fascije funikulusa*
Figure 4. *Isolation and opening the fascia of funiculus*

gradna sklerozacija. Anterogradnu sklerozaciju uveo je Tauber 1984. godine.[7] S obzirom na težnju minimalno invazivnoj kirurgiji s brzim oporavkom pacijenta metoda izbora liječenja je anterogradna sklerozacija v. testikularis.[8] Taj kirurški zahvat brz je i jeftin s vrlo malo komplikacija, a što je najbitnije može se i ambulantno učiniti za razliku od drugih operativnih pristupa. Nakon tog zahvata pacijenti mogu odmah otići kući. Pacijent je već radno sposoban nakon drugog ili trećeg postoperativnog dana. Kirurški zahvat najčešće se radi u lokalnoj anesteziji. Funikulus se s kožom skrotuma obuhvati palcem i kažiprstom jedan poprečni prst od korijena penisa te se incidira skrotumu u dužini od 2 cm (slika 1).[9] Prepariranjem i mobilizaciom funikulus se odvoji od okolnog tkiva i izolira se gumicom (slika 2. i 3).[9] Ispreparira se najveća tortuozna vena pampinoznog pleksusa. Vena se distalno podveže, a potom se uvede igla 24 G (slika 4).[9] U venu se mogu injicirati 3 ml kontrastnog sredstva te se rendgenskom snimkom dodatno verificira stupanj varikokele i prolaz kontrasta. Nakon toga se injicira 1 ml zraka (air block) kako bi se rendgenski vizualiziralo dokle dolazi sklerozantno sredstvo, a i time olakšala skleroterapija i flebografija.[11] Potom se injicira i sklerozantno sredstvo Aetoxysclerol 3% 3 ml, koji može sklerozirati i kolateralne varikozne vene. Osim Aetoxysclerola danas se mogu rabiti i pjene STS (sodium tetradecil sulfat ili 5% morrhuate sodium).[12] Pošto se injicira sklerozantno sredstvo, igla se izvadi, a proksimalni se dio vene podveže. Rana se zatvori po slojevima. Komplikacije ove operacije su rijetke. Potencijalne komplikacije kod svih vrsta operacija varikokele jesu stvaranje hidrokele, zatim atrofija testisa kao pogreška kod podvezivanja testikularne vene.[8] Tablica 1. i tablica 2. pokazuju uspješnost i komplikacije kod različitih oblika liječenja varikokele.[8,13–21] U odnosu na kirurške zahvate (ingvinalni pristup, mikroskopski ingvinalni pristup, retroperitonealno podvezivanje, laparoskopski pristup) gdje se razvoj hidrokele može očekivati u <5% – <10%, kod anterogradne sklerozacije nije u literaturi opisana komplikacija. Najčešće komplikacije jesu hematom skrotuma, eritem kože skrotuma, a teža komplikacija koja se može dogoditi jest atrofija testisa u 0,3 – 2%.

IZOLACIJA VENE U PAMPINIFORMNOM PLEKSUSU – UVOĐENJE IGLE U IZOLIRANU VENU / VEIN ISOLATION IN PLEXUS PAMPINIFORMIS – NEEDLE INTRODUCTION INTO ISOLATED VEIN



Slika 5. *Izolacija vene iz masnog tkiva u funikulusu*
Figure 5. *Isolation of a vein from the adipose tissue in the funiculus*



Slika 6. *Uvođenje tanje igle u venu*
Figure 6. *Phasing thinner needle in a vein*

STAVLJANJE SKLEROZANTNOG SREDSTVA – PODVEZIVANJE VENE / PLACING SOLUTION FOR SCLEROSATION – VEIN LIGATION



Slika 7. *Aethoxysclerol 3%*
Figure 7. *Aethoxysclerol 3%*



Slika 8. *Proksimalno i distalno podvezivanje vena*
Figure 8. *Proximal and distal vein ligation*

Rezultati

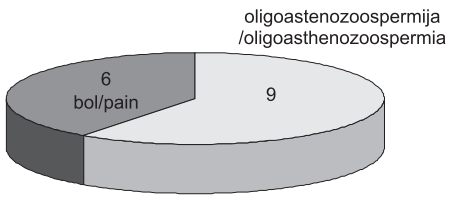
U petogodišnjem razdoblju (2004.–2009.) na Urološkom odsjeku Županijske bolnice Čakovec bilo je operirano petnaest pacijenata anterogradnom sklerozacijom v. testikularis. Varikokela je kod svih pacijenata bila lijevostrana. Kriteriji za kirurško liječenje bili su stupanj varikokele uz postojanje kliničkih simptoma. Prije operacije kod pacijenata

Tablica 1. *Komplikacije kod liječenja varikokele*
Table 1. *Complications of treatment varicocele*

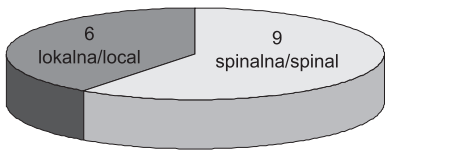
Pristup Access	Hidrokela Hydrocele	Povratak ili neuspjeh zahvata Recurrence or failure of procedure
Otvoreni ingvinalni/subingvinalni Open inguinal/subinguinal	3% – 9%	15%
Mikroskopski ingvinalni/subingvinalni Microscopic inguinal/subinguinal	<1%	1% – 3%
Retroperitonealno podvezivanje arterije i vene / Retroperitoneal ligation of artery and vein	7,2%	2%
Retroperitonealno podvezivanje vene bez arterije / Retroperitoneal ligation of vein without artery	<7,2%	11%
Laparoskopski / Laparoscopic	3% – 9%	15%
Embolizacija / Embolization	0%	10% – 25%

Tablica 2. *Učestalost komplikacija kod različitih pristupa liječenju varikokele*
Table 2. *Recurrence and complication rates associated with treatment for varicocele*

Pristup Access	Neuspjeh zahvata Treatment failure	Učestalost komplikacija Complication rate
Anterogradna skleroterapija[8] Anterograde sclerotherapy	9%	0,3% – 2,2%; testikularna atrofija; skrotalni hematom; eritem skrotuma 0.3% – 2.2%; testicular atrophy; scrotal hematoma; scrotal erythema
Retrogradna skleroterapija[14] Retrograde sclerotherapy	9,8%	Reakcija na kontrast; bol u bokovima; tromboflebitis; perforacija krvne žile Reaction to contrast; flank pain; thrombophlebitis; blood vessel perforation
Retrogradna embolizacija[15 i 16] Retrograde embolization	3,8% – 10%	Bol s tromboflebitisom; krvareći hematom; infekcija; perforacija vene; hidrokela; radiološke komplikacije; retroperitonealna hemoragija; fibroza; opstrukcija uretera Pain with thrombophlebitis; bleeding hematoma; infection; vein perforation; hydrocele; radiological complications, retroperitoneal hemorrhage; fibrosis, ureteral obstruction
Otvorene operacije / Open surgeries		
Skrotalni pristup Scrotal access	0%	Testikularna atrofija; oštećenje arterije s rizikom od devaskularizacije i gangrene testisa Testicular atrophy; arterial damage with risk of testicular devascularization and gangrene
Ingvinalni pristup[17] Inguinal access	13,3%	Moguće nepodvezivanje testikularne vene Possibly not ligated testicular vein
Visoko podvezivanje[18] High ligation	29%	5 – 10% incidencija hidrokele 5 – 10% incidence of hydrocele
Mikrokirurški[19 i 20] Microsurgical	0,8% – 4%	Postoperativna hidrokela; oštećenje arterije; skrotalni hematom Postoperative hydrocele; arterial damage; scrotal hematoma
Laparoskopski[21] Laparoscopic	3% – 7%	Oštećenje testikularne vene i limfnih putova; oštećenje crijeva, živaca i krvnih žila; plućna embolija; peritonitis; krvarenje; bol u leđima; pneumoskrotum Damage to testicular vein and lymph paths; damage to intestines, nerves and blood vessels; pulmonary embolism; peritonitis; hemorrhage; back pain; pneumoscrotum



Grafikon 1. *Razlog operacije varikokele*
Graph 1. *Reason for operations varicocele*



Grafikon 2. *Vrsta anestezija*
Graph 2. *Type of anesthesia*

je učinjen UZ abdomena i kolorni doplerski ultrazvuk sjemenika. Operacija je izvedena u lokalnoj ili spinalnoj anesteziji. Šestero je bilo operirano zbog boli u lijevom funikulusu i sjemeniku. Devetero bolesnika operirano je zbog oligoastenozoospermije (grafikon 1). Pacijenti su bili operirani u dobi od 20 do 54 godine. Kod šest pacijenata zahvat je učinjen u lokalnoj anesteziji, dok je devet pacijenata operirano u spinalnoj anesteziji (grafikon 2). Zahvat je trajao oko 20 minuta i postoperativno bio bez komplikacija. Pacijenti operirani u lokalnoj anesteziji pušteni su nakon zahvata kući, a oni u spinalnoj anesteziji otpušteni su drugi dan. Pacijenti koji su bili operirani zbog boli u funikulusu i sjemeniku sedam dana nakon zahvata nisu više imali boli, dok su pacijenti s oligoastenozoospermijom nakon 3 mjeseca imali 20% poboljšan spermiogram. Nakon 3 mjeseca kod svih pacijenata ponovljen kolorni doplerski UZ i nije se više nalazilo varikoznih proširenja v. testikularis. Od devet pacijenata pet je nakon šest mjeseci začelo dijete.

Rasprava i zaključak

Za sada ne postoje lijekovi kojima bi se učinkovito liječila varikokela. U većini osoba s varikokelom nije potrebno liječenje. Pacijenti koji su podvrgnuti operaciji varikokele zbog slabije pokretljivosti spermija imaju statistički poboljšanu fertilizaciju.[10] Anterogradna sklerozacija etablirana je operacija i preporučilo ju je kao jednu od metoda liječenja Europsko urološko udruženje.[11] Operativna tehnika za iskusnog urologa relativno je laka, a kao operativni pristup postoji već 28 godina. S obzirom na to da se zahvat može učiniti u lokalnoj anesteziji pogodan je za ambulantno liječenje. Sve to pridonosi skraćenju vremena kirurškog zahvata, ali i nepotrebnoga bolničkog liječenja. Metoda je izbora liječenja recidivne varikokele nakon prethodno učinjenog kirurškog ili radiološkog zahvata. Zahvat je osobito pogodan za deblje pacijente. Budući da se radi o lakšoj operaciji s vrlo rijetkim komplikacijama, pacijenti se već nakon dva dana mogu vratiti na posao. Blago crvenilo i osjetljivost oko kirurškog reza nestaju za nekoliko dana. Pacijenti koji su operirani zbog boli u skrotumu već nakon nekoliko dana nemaju boli. S obzirom na to da razvoj spermija traje prosječno 72 dana, potrebno je da prođu 3–4 mjeseca da bi se procijenio učinak zahvata na oporavak kvalitete i količine spermija.

Naši rezultati pokazuju da je anterogradna sklerozacija varikokele učinkovita i ravnopravna otvorenoj operaciji, a u odnosu na otvorenu operaciju traje kraće i ima manje komplikacija, a pacijenti mogu biti ambulantno operirani i time biti vrlo brzo radno sposobni.

Napomena

Rad je prezentiran na 4. Urološkom kongresu u Splitu 2009. godine.

LITERATURA

1. *Sheynkin YR.* Hystory and Evolution of Varicocelectomy – from antiquity to fertility. Hum Reprod 2006;19:100–12.
2. *Gorelick J, Goldstein M.* Loss of fertility in men with varicocele. Fertil Steril 1993;59:613–16.
3. *Saypol DC, Howards SS, Turner TT.* Influence of surgical induced varicocele on testicular blood flow, temperature, and histology in adult rats and dogs. J Clin Invest 1981;68:39.
4. *Thomas AJ, Gesinger MA.* Current management of varicoceles. Urol Clin N Amer 1990;893–907.
5. *Pasqalotto FF, Lucon AM, Hallak J, Goes PM, Saldahana LB, Arap S.* Induction of spermatogenesis in azoospermic men after varicocele repair. Hum Reprod 2003;181:108–12.
6. *Chan PT, Goldstein M.* Medical backgrounder on varicocele. Drugs Today 2002;38(1):59–67.
7. *Tauber R, Johansen N.* Die antegrade skrotale Verodung zur Behandlung der Testisvarikozele. Urologe 1993;A32:320–6.
8. *Tauber R, Johansen N.* Anterograde scrotal sclerotherapy for the treatment of varicocele: Technique and late results. J Urol 1994;151:386–90.
9. *Hohenfellner R, Fichtner J, Stein R.* Ausgewahlte Urologische Op.-Techniken, Step-by-Step. Stuttgart: Thieme; 1997, str. 517–22.
10. *Ismail MT, Sedor J, Hirsch IH.* Are sperm motionparameters influenced by varicocele ligation? Fertil Steril 1999;71:886–90.
11. *Ficarra V, Porcaro AB, Righetti R i sur.* Anterograde scrotal sclerotherapy in the treatment of varicocele: a prospective study. Br J Urol 2002; 89:264–8.
12. *Long L, Xin-Qiao Z, Yan-Hao L.* Digital Subtraction Angiography-Guided Percutaneous Transcatheter Foam Sclerotherapy of Varicocele: A Novel Tracking Technique. Am J Radiol 2009;193:978–80.
13. *Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters SA.* Campbell-Walsh Urology, 9. izd. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007, str. 3797.
14. *Sigmund G, Bahren W, Gall H, Lenz M, Thron W.* Idiopathic varicoceles: feasbillity of percutaneous sclerotherapy. Radiology 1987;164 (1):161–8.
15. *Seyferth W, Jecht E, Zeitler E.* Percutaneous sclerotherapy of varicocele. Radiology 1981;139(2):335–40.
16. *Lenk S, Fahlenkamp D, Gliech V, Lindeke A.* Comparison of different methods of treating varicocele. J Androl 1994;15(supp):34S–37S.
17. *Iwanissevich O.* Left varicocele due to reflux; experience with 4,470 operative cases in forty-two years. J Int Coll Surg 1960;34:742–55.
18. *Palomo A.* Radical cure of varicocele by a new technique; preliminary report. J Urol 1949;61:604–7.
19. *Goldstein M, Gilbert BR, Dicker AP, Dwosh J, Gnecco C.* Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. J Urolog 1992;148(6):1808–11.
20. *Jungwirt A, Gogus C, Hauser G, Gomahr A, Schmeller N, Aulitzky Wand Frick J.* Clinical outcome of microsurgical subinguinal varicocelectomy in fertile men. Andrologia 2001;33(2):71–4.
21. *Miersch WD, Schoeneich G, Winter P, Buszello H.* Laparoscopic varicocelectomy: indication, technique and surgical results. Br J Urol 1995; 76(5):636–8.

Klinička zapažanja
Clinical observations

LAPAROSKOPSKO ODSTRANJENJE ŽUČNOG MJEHURA U BOLESNIKA S VENTRIKULOPERITONEALNIM KATETEROM

LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY IN PATIENTS WITH VENTRICULOPERITONEAL SHUNT

ALEKSANDRA SMILJANIĆ, VIŠNJA NESEK ADAM, VIVIANA MRŠIĆ, ZORAN ČALA, MARKO KOVAČEVIĆ, ANA MARKIĆ*

Deskriptori: Laparoskopska kolecistektomija; Ventrikuloperitonejski kateter; Pneumoperitoneum, artificijelan; Intrakranijski tlak; Kolecistitis – kirurgija

Sažetak. Razvojem i usavršavanjem laparoskopske kirurgije i poznavanjem njezinih patofizioloških posljedica na organizam, proširile su se indikacije za laparoskopske kirurške zahvate te se danas laparoskopska tehnika rabi kao terapijska i dijagnostička metoda. Iako se službeno ne smatra kontraindikacijom, ugrađeni ventrikuloperitonealni kateter nosi povišen perioperacijski rizik od laparoskopskih kirurških zahvata zbog mogućnosti povišenja intrakranijalnog tlaka tijekom pneumoperitoneuma. Od 1992. godine kada je učinjena prva laparoskopska kolecistektomija u Hrvatskoj, u Klinici za kirurgiju KB »Sveti Duh« laparoskopskom tehnikom operirana su tri bolesnika s ugrađenim ventrikuloperitonealnim kateterom. U sva tri bolesnika operacija i poslijeoperacijski tijek protekli su bez komplikacija. U ovom članku dajemo prikaz spomenutih triju slučajeva i kraći pregled literature.

Descriptors: Cholecystectomy, laparoscopic; Ventriculoperitoneal shunt; Pneumoperitoneum, artificial; Intracranial pressure; Cholecystitis – surgery

Summary. Because of development of laparoscopic surgery and by knowing of its pathophysiological effects on organism, indications for laparoscopic surgery have become more extensive, so this method is today used for therapeutic and diagnostic procedures. Although ventriculoperitoneal shunt is not normally considered a contraindication for laparoscopic surgery, pneumoperitoneum is described as a cause of raised intracranial pressure. Since 1992 when the first laparoscopic cholecystectomy was done at the University Department of Surgery of Sveti Duh Clinical Hospital in Zagreb, three patients with implanted ventriculoperitoneal shunt were managed successfully laparoscopically. In all three patients, there were no complications during and after the surgery. In this paper we present our experience of three cases and short review of the literature.

Liječ Vjesn 2011;133:260–262

Laparoskopska kirurgija danas je jedna od nezamjenjivih i široko prihvaćenih kirurških tehnika. Usavršavanjem opreme, poznavanjem patofizioloških učinaka ugljikova dioksida (CO_2) i pneumoperitoneuma (PNP) smanjuje se broj kontraindikacija za ovu vrstu kirurgije. Ventrikuloperitonealni kateter (VP) u početcima laparoskopske kirurgije smatrao se kontraindikacijom za izvođenje laparoskopskih kirurških zahvata ponajprije zbog straha od povišenja intrakranijalnog tlaka[1,2] i potencijalne smrtonosne hernijacije mozga. Danas u literaturi postoje podaci o uspješnosti izvođenja laparoskopskih operacija i kod bolesnika s ugrađenim VP kateterom.[3,4] Međutim ti bolesnici i danas čine skupinu bolesnika povišenog operacijskog rizika zbog mogućnosti oštećenja funkcije katetera i povišenja intrakranijalnog tlaka (IKT) tijekom pneumoperitoneuma te je stoga važno njihovo perioperacijsko zbrinjavanje. U ovom članku autori daju pregled triju laparoskopski uspješno operiranih bolesnika s ugrađenim VP kateterom i kraći pregled literature.

Bolesnici i metode

Prikaz bolesnika br. 1

Tridesetogodišnjemu muškarcu kojemu je 9 godina prije laparoskopskoga kirurškog zahvata dijagnosticiran i kirurškim putem liječen astrocitom hipotalamičke regije ugrađen je ventrikuloperitonealni kateter godinu dana prije operacije žučnog mjehura. Neurološkim prijeoperacijskim pregledom ustanovljeno je da uz redovitu terapiju antiepilepticima bolesnik nema neuroloških ispada i epileptičkih napadaja. Zbog UZV dokazane kolelitijaze i povremenih boli, ali bez laboratorijskih pokazatelja akutne upale, kod bolesnika je izvršeno laparoskopsko odstranjenje žučnog mjehura uobičajenim europskim načinom s pomoću triju troakara.[5] Tijekom laparoskopskoga kirurškog zahvata prikazan je VP kateter postavljen slobodno u trbušnu šupljinu bez okolnih priraslica (slika 1). Suphepatično je postavljen dren koji je odstranjen nakon 24 sata.

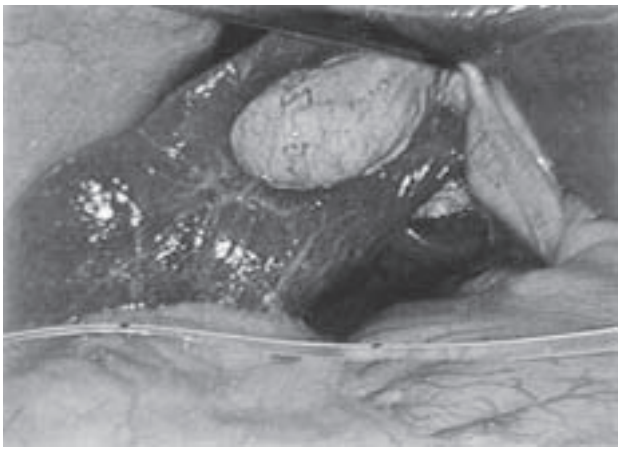
Prikaz bolesnika br. 2

Dvije godine prije laparoskopskog zahvata u 44-godišnjeg muškarca učinjena je kraniotomija zbog subarahnoidalnog krvarenja iz stražnje donje cerebelarne arterije i po-

* **Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, KB Sveti Duh, Zagreb** (Aleksandra Smiljanić, dr. med.; prim. dr. sc. Višnja Nesek Adam, dr. med.; Viviana Mršić, dr. med.; Marko Kovačević, dr. med.; Ana Markić, dr. med.), **Klinika za kirurgiju, KB Sveti Duh, Zagreb** (prof. dr. sc. Zoran Čala, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. sc. V. Nesek Adam, Žerjavićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: tihomir.adam@zg.htnet.hr

Primljeno 25. svibnja 2010., prihvaćeno 17. siječnja 2011.



Slika 1. *Ventrikuloperitonejski kateter postavljen slobodno u trbušnu šupljinu bez vidljivih okolnih priraslica*
Figure 1. *Ventriculoperitoneal catheter placed freely in the abdominal cavity without visible nearly adhesions*

stavljen mu je VP kateter. Neurološkim prijeoperacijskim pregledom ustanovljeno je da uz redovitu terapiju antiepilepticima bolesnik nema neuroloških ispada i epileptičkih napadaja, no zbog učestalih glavobolja učinjen mu je kontrolni CT mozga koji je pokazao uredan intrakranijalni status. Kod bolesnika je izvršeno laparoskopsko odstranjenje žučnog mjehura zbog kroničnih tegoba vezanih uz žučne kamence. Suphepatično je postavljen dren koji je odstranjen nakon 24 sata.

Prikaz bolesnika br. 3

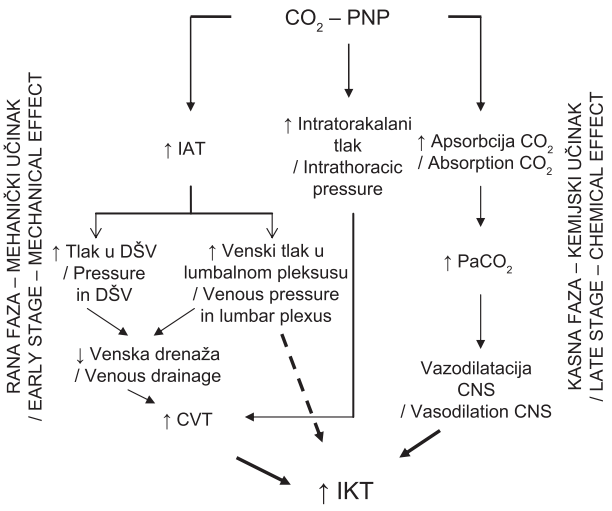
Dvadesetosmogodišnja bolesnica s anamnezom kraniocerebralne ozljede i ugrađenim VP kateterom zbog hidrocefalusa, 4,5 godina prije laparoskopskog zahvata, podvrgnuta je odstranjenju žučnog mjehura zbog kamenaca koji su otkriveni nekoliko mjeseci nakon ozljede mozga. Prijeoperacijskom neurološkom obradom ustanovljena je pareza desne noge, epilepsija i psihomotorna usporenost. Nakon odstranjenja žučnog mjehura suphepatično je postavljen dren koji je odstranjen nakon 24 sata.

U ovom radu prikazana su tri bolesnika podvrgnuta laparoskopskom odstranjenju žučnog mjehura zbog simptomatske kolelitijaze bez znakova akutne upale s prethodno ugrađenim ventrikuloperitonealnim kateterom. U sva tri bolesnika za uspostavljanje pneumoperitoneuma rabila se »zatvorena« tehnika uz pomoć Veressove igle i konstantan protok CO_2 2 l/min prilikom insuflacije. Radni tlak PNP-a iznosio je 10–12 mmHg. Na samom početku kirurškog zahvata prikazan je distalni kraj katetera koji je bio uredno prohodan i postavljen slobodno unutar trbušne šupljine bez vidljivih priraslica. Bolesnici su premedicirani sa 7,5 mg midazolama peroralno. Za uvod u anesteziju upotrijebljen je natrij-tiopental u dozi od 3 do 5 mg/kg i fentanil 1,5 μg/kg. Trahealna intubacija potpomognuta je rokuronijumom (n=1) 0,6 mg/kg i vekuronijumom (n=2) 0,1 mg/kg. Nakon indukcije kod svih bolesnika primijenjen je cefuroksim (Ketocef®, Pliva, Hrvatska) u dozi od 1,5 g kao antibiotska profilaksa iako nijedan bolesnik nije imao kliničke i laboratorijske znakove akutnog upalnog procesa žučnog mjehura. Anestezija je održavana kombinacijom izoflurana i zraka u 50%-tnome kisiku, uz dodavanje fentanila i mišićnih relaksansa po potrebi. Bolesnici su mehanički ventilirani uz održavanje ET-CO_2 između 30–35 mmHg. Nakon završetka kirurškog zahvata neuromuskularna je blokada prekinuta davanjem neostigmina 2,5 mg i atropina 1 mg. Bolesnici su probuđeni, ekstubirani u operacijskoj sali te premješteni u prostoriju za postanestezijski nadzor gdje su praćeni tijekom dva sata uz nadomjesnu terapiju kisikom na masku. Intraoperacijski monitoring uključivao je EKG, neinvazivno mjerenje krvnog tlaka, saturaciju arterijske krvi kisikom (SaO_2), tlak ugljikova dioksida na kraju izdisaja (ET-CO_2) te visinu radnog tlaka pneumoperitoneuma. Praćeni su klinički znakovi povišenog intracerebralnog tlaka: bradikardija sa smanjenjem broja otkucaja više od 20/min uz pojavu hipertenzije za više od 20 mmHg. Značajna hiperkapnija definirana je kao povišenje ET-CO_2 iznad 40 mmHg unatoč mehaničkoj hiperventilaciji i desuflaciji CO_2.

U sva tri bolesnika kirurški je zahvat protekao uredno i bez komplikacija. Prosječno trajanje operacije bilo je 58±9,2 minute. Intraoperacijski nije bilo kliničkih znakova povišenja intrakranijalnog tlaka. Poslijeoperacijski tijek kod svih bolesnika protekao je uredno, bez infekcija ili neuroloških komplikacija uz intaktan VP kateter. Tijekom prijeoperacijske pripreme i nakon operacije učinjena je neurološka kontrola radi procjene i praćenja neurološkog statusa. Zbog ponavljanih glavobolja kod jednog je bolesnika učinjen prijeoperacijski kontrolni CT mozga koji je bio uredan. Neurološki status ostao je nepromijenjen nakon kirurškog zahvata kod svih bolesnika u odnosu na prijeoperacijski nalaz. Drugi poslijeoperacijski dan bolesnici su otpušteni kući.

Rasprava

Kod velikog broja kirurških zahvata upotreba laparoskopije kao minimalno invazivne tehnike smanjuje morbiditet i mortalitet u odnosu na otvorene zahvate. Specifične prednosti laparoskopskih zahvata kod bolesnika s ugrađenim ventrikuloperitonealnim kateterom uključuju manje stvaranje intraabdominalnih priraslica, bolju preglednost i kontrolu funkcije VP katetera te izbjegavanje kontakta VP katetera s kožom. Izbjegavanjem kontakta katetera s kožom smanjuje se rizik od onečišćenja s površine kože koje se smatra jednim od glavnih uzroka infekcija katetera.[1] Međutim unatoč svim prednostima laparoskopske kirurgije, zbog nedovoljno razjašnjenog učinka PNP-a na funkciju katetera te uz poznat učinak PNP-a na povišenje IKT-a, ti su se bolesnici dugo smatrali kontraindikacijom za laparoskopske kirurške zahvate. Poznato je da PNP izaziva povišenje IKT-a. Prema nekim autorima povišenje nastaje i kod insuflacije trbušne šupljine helijem (He) i dušikovim oksidulom (N_20),[6] što upućuje na činjenicu da je mehaničko djelovanje glavni čimbenik koji pridonosi povišenju IKT-a. Rosenthal i sur.[7] smatraju da do povišenja IKT-a dolazi u dvije faze (slika 2). U ranoj fazi do porasta IKT-a dolazi zbog izravnoga mehaničkog djelovanja PNP-a na vensku cirkulaciju, dok je kasna faza vezana uz kemijski učinak insufliranog plina na arterijsku cirkulaciju (slika 2). Povišeni intraabdominalni tlak (IAT) izaziva pritisak na donju šuplju venu te dovodi do smanjenja venske drenaže iz središnjega živčanog sustava (SŽS) i lumbalnog pleksusa povećavajući tlak cerebralnog protoka.[8] Halverson i sur.[8] u svom su istraživanju pokazali da postoji linearno povišenje IKT-a i centralnoga venskog tlaka (CVP) s povišenjem IAT-a. Zabilježili su povišenje IKT-a s početnih 14 mmHg prije insuflacije na 30 mmHg kod IAT-a od 15 mmHg, upućujući na činjenicu da tijekom PNP-a dolazi do poremećaja u venskoj drenaži iz lumbalnog pleksusa s posljedičnim povišenjem IKT-a. Povišeni IAT mogao bi teoretski onemogućiti anterogradni tijek cere-



CVT – centralni venski tlak/central venous pressure;
DŠV – donja šuplja vena/inferior vena cava;
IKT – intrakranijski tlak/intracranial pressure

Slika 2. *Učinak pneumoperitoneuma na intrakranijski tlak*
Figure 2. *Effect of pneumoperitoneum on intracranial pressure*

brospinalnog likvora kroz kateter, a tkivna apsorpcija insufliranog ugljikova dioksida mogla bi u kasnijoj fazi dovesti do moždane vazodilatacije inducirane hiperkapnijom i kritičnog povišenja intrakranijalnog tlaka sa spaciokompresivnim sindromom uz hernijaciju mozga.[1,7]

Na ovo se nadovezuje i Monroe-Kellijeva hipoteza koja objašnjava vezu između povišenoga centralnog venskog i intrakranijalnog tlaka. Prema toj hipotezi, ako dođe do povećanja jednog od 4 intrakranijalna odjeljka SŽS-a (krvožilni, parenhimski, koštani ili likvorski), nema dovoljno vremena da preostali prostori kompenziraju promjenu volumskih odnosa unutar lubanje, te dolazi do stvaranja povišenog intrakranijalnog tlaka.[7,9]

Normalan intracerebralni tlak kreće se u rasponu od 1 do 15 mmHg s maksimalnom tolerancijom porasta tlaka do 20–25 mmHg. Svi kateterski sustavi za ventrikuloperitonealnu drenažu funkcioniraju na principu jednosmjerne valvule koja kod povišenja tlaka iznad određene, zadane vrijednosti drenira likvor u peritonej i sprječava retrogradni tijek cerebrospinalnog likvora i plinova. Valvule su testirane na povratni tlak od 300 mmHg.[10–12] Jedna od mogućnosti za praćenje funkcije drenažnog mehanizma intraoperacijski jest i vizualna detekcija curenja likvora iz katetera i prikaz na monitoru tijekom kirurškog zahvata.

J. Ravaoherisoa i sur.[3] zaključili su na osnovi monitoringa funkcije katetera transkranijalnim doplerom tijekom laparoskopije da kratkotrajni zahvati s radnim tlakom do 15 mmHg i blagim Trendelenburgovim položajem do 15° ne nose rizik od kritičnog povišenja intrakranijalnog tlaka. S obzirom na to da transkranijalni dopler mjeri i minimalne promjene cerebralne hemodinamike, ova metoda može biti iskorištena kao zamjena za invazivni monitoring kod bolesnika s ugrađenim VP kateterom.[3]

Do sada nijedno istraživanje nije pokazalo klinički značajno povišenje intrakranijalnog tlaka kod bolesnika s ventrikuloperitonealnim kateterom u odnosu na zdravu populaciju podvrgnutu laparoskopskomu kirurškom zahvatu. Nije bilo ni izvješća o pneumocefalusu ili oštećenju valvula katetera tijekom laparoskopskih zahvata.

Zaključak

Iz prikaza naših slučajeva, kao i onih sporadičnih iz literature, možemo zaključiti da bolesnici s ranije postavljenim ventrikuloperitonealnim kateterom mogu biti podvrgnuti laparoskopskom odstranjenju žučnog mjehura zbog simptomatske kolelitijaze bez znakova akutnog upalnog procesa, i to bez opasnosti od povećanja broja operacijskih i poslijeoperacijskih komplikacija, kao i produženja trajanja samog zahvata. Za sada ne postoji nijedan dokaz da invazivni monitoring intrakranijalnog tlaka i rizici koje on nosi imaju prednost pred praćenjem kliničkih znakova povišenog intrakranijalnog tlaka.

LITERATURA

1. *Jackman S, Weingart J, Kinsman S, Docimo S.* Laparoscopic surgery in patients with ventriculoperitoneal shunts: safety and monitoring. J Urol 2000;164:1352–4.
2. *Halverson A, Buchanan R, Jacobs L i sur.* Evaluation of mechanism of increased intracranial pressure with insufflations. Surg Endosc 1998;12: 266–9.
3. *Ravaoherisoa J, Meyer P, Afriat R i sur.* Laparoscopic surgery in a patient with ventriculoperitoneal shunt: monitoring of shunt function with transcranial Doppler. Br J Anaesth 2004;92:434–7.
4. *Wang YM, Liu YC, Ye XD, Chia YY, Liu K.* Anesthetic management of laparoscopic surgery in a patient with a ventriculoperitoneal shunt. Acta Anesthesiol Sin 2003;41:85–8.
5. *Čala Z.* Laparoscopic cholecystectomy: an original three-trocar technique (letter). W J Surg 1995;20:117–8.
6. *Schöb OM, Allen DC, Benzel E i sur.* A comparison of the pathophysiologic effects of carbon dioxide, nitroux oxide and helium pneumoperitoneum on intracranial pressure. Am J Surg 1996;172:248–53.
7. *Rosenthal RJ, Hiatt RJ, Phillips EH, Hewitt W, Demetriou AA, Grode M.* Intracranial pressure. Effects of pneumoperitoneum in a large-animal model. Surg Endosc 1997;11:376–80.
8. *Halverson AL, Barret WL, Iglesias AR, Lee WT, Garber SM, Sackier JM.* Decreased cerebrospinal fluid absorption during abdominal insufflation. Surg Endosc 1999;13:797–800.
9. *Collure DW, Bumpers HL, Luchette FA, Weaver WL, Hoover EL.* Laparoscopic cholecystectomy in patients with ventriculoperitoneal shunts. Surg Endosc 1994;9:409–10.
10. *Popa F, Grigorean VT, Onose G, Popescu M, Strambu V, Sandu AM.* Laparoscopic treatment of abdominal complications following ventriculoperitoneal shunt. J Med Life 2009;2:426–36.
11. *Li G, Dutta S.* Perioperative management of ventriculoperitoneal shunts during abdominal surgery. Surg Neurol 2008;70:492–5.
12. *Kincaid MS, Lam MA.* Anaesthesia for neurosurgery. U: Barash G. Paul, Cullen F. Bruce, ur. Clinical Anesthesia. Philadelphia: Lippincott W&W; 2009, str. 1006–7.

PREKOMJERNA DNEVNA POSPANOST KAO MOGUĆI SUICIDALNI EKVIVALENT U OSOBE OBOLJELE OD DEPRESIVNOG POREMEĆAJA

EXCESSIVE DAYTIME SLEEPINESS – AS POSSIBLE SUICIDAL EQUIVALENT IN PEOPLE WITH DEPRESSIVE DISORDER

ELVIRA KOIĆ, SLAĐANA ŠTRKALJ-IVEZIĆ, MIROSLAV VENUS, NADA JOHN*

Deskriptori: Hipersomnija – etiologija; Depresivni poremećaj – dijagnoza, psihologija, liječenje; Suicid – psihologija, prevencija

Sažetak. U ovom radu je prikazan slučaj pacijentice oboljele od atipične depresije, s prekomjernom dnevnom pospanošću, koja je predstavljala suicidalni ekvivalent. Pacijenti koji pate od depresivnosti i poremećaja spavanja mogu imati i povećan rizik za suicidalnost, pa na njih treba obratiti povećanu pozornost. Područje suicida kao sredstva za rješavanje nesvjesnih mentalnih konflikata i bijega od prepreka iz stvarnosti, uključuje i spavanje i dnevnu pospanost koji mogu predstavljati oblik »privremenog samoubojstva«. Autori preporučuju hipersomniju i druge poremećaje spavanja tretirati kao potencijalni rizični faktor za suicidalno ponašanje.

Descriptors: Disorders of excessive somnolence – etiologija; Depressive disorder – diagnosis, psychology, therapy; Suicide – psychology, prevention and control

Summary. This paper presents the case of a patient suffering from atypical depression, with excessive daytime sleepiness, which was a suicidal equivalent. Patients who suffer from depression and sleep disorders can have an increased risk of suicidality, and to them should pay increased attention. Field of suicide as a means of resolving conflicts and unconscious mental escape from the reality of the obstacles, including sleep and daytime sleepiness, which may represent a form of »temporary suicide«. The authors recommend that hypersomnia, daytime sleepiness in depressed patients and other sleep disorders should be treated as a potential risk factor for suicidal behavior.

Liječ Vjesn 2011;133:263–268

Poremećaji spavanja pogađaju gotovo već svaku treću osobu i sve su češći. Mogu biti uzrokovani patološkim abnormalnostima središnjega živčanog sustava, poput narkolepsije i idiopatske insomnije ili hipersomnije; deficitom u kvaliteti i kvantiteti spavanja, npr. zbog apneje u snu (sleep apnea) ili loše higijene spavanja; poremećaja u prirodnim cirkadijalnim ritmovima, npr. zbog smjenskog rada, »*jet lag*-a« ili lijekova koji utječu na pospanost svojim terapeutskim efektima ili nuspojavama.[1] Na dnevnu pospanost žali se 0,5 do 5% odraslih osoba, a u 5–10% onih koji potraže liječničku pomoć zbog poremećaja spavanja dijagnosticira se primarna hipersomnija.[2] Hipersomniju kao simptom koji je dio sindroma neke tjelesne ili psihičke bolesti treba razlikovati od primarne hipersomnije (ICD-10-F51.1; DSM-IV – 307.44) koja nije posljedica nekoga fiziološkog učinka psihoaktivne tvari, općega zdravstvenog stanja ili drugoga psihičkog poremećaja.[3] Također je potrebno isključiti komorbiditet u obliku npr. bolesti ovisnosti, drugoga psihičkog poremećaja ili nuspojava lijekova.[4] Dijagnoza se postavlja nakon kliničkog intervjua, prema kriterijima Međunarodne klasifikacije bolesti[5] uz uporabu specifičnih subjektivnih skala procjene kvalitete spavanja, kakva je npr. Epworthova ljestvica pospanosti (Epworth sleepiness scale),[6] »The Pittsburgh Sleep Quality Index«,[7] »Oxford Sleep Resistance«, »Osler Test« ili »Stanford hypnotic susceptibility scale«. Za objektivnu evaluaciju metodološki je potrebno voditi dnevnik spavanja, provesti polisomnografska ispitivanja, test multiple latencije te test održavanja nesanice.[8]

Prema definiciji, pojam primarne hipersomnije označava epizode produženoga noćnog spavanja, od devet do dvanaest sati tijekom 24 sata s teškim jutarnjim buđenjem, uz tzv. »opijenost spavanjem« ili epizode nenamjernoga dnevnog spavanja (jedan sat ili duže), koje traju svakog dana tijekom barem mjesec dana, a uzrokuju značajne smetnje u nekom važnom području djelovanja (socijalnom, radnom ili osobnom) jer se osoba nakon takvog spavanja ne osjeća odmornom niti osjeća povećanu budnost. Osobe se rjeđe žale na iznenadne »napadaje« spavanja, a više na pojačanu pospanost posebno kada su u okruženju koje nije podražajno (npr. dok slušaju, čitaju, tijekom dulje vožnje). Ako razdoblja pretjerane pospanosti traju barem tri dana i javljaju se nekoliko puta na godinu u razdoblju od najmanje dvije godine, radi se o *povratnoj* hipersomniji. Između tih perioda trajanje spavanja i dnevna budnost su normalni. Primarna hipersomnija obično počinje između 15. i 30. godine, s postupnim razvojem tijekom nekoliko tjedana ili mjeseci, kroničnog je i stabilnog tijeka, a pospanost se javlja bez obzira na dužinu noćnog spavanja.[9] Uočeno je da je primarna hipersomnija izraz »hypo-arousala«, a ona druga, vezana uz psihijatrijske bolesti – izraz »pojačane pobudljivosti« i dulje latencije spavanja. Neurobiološka objašnjenja ovakvih stanja uključuju tuberomamilarni sklop hipotalamusa, gdje su smješteni neuroni koji sintetiziraju histamine i projiciraju se u široka područja moždane kore, uključeni u kontrolu budnosti, tjelesne temperature i unošenje hrane.[10] Klasični lijekovi iz skupine antihistaminika (i neki neuroleptici i antidepresivi) uzrokuju smirenje upravo blokiranjem histaminskih H1-receptora u mozgu. Neuropatološke promjene

* **Opća bolnica Virovitica** (prim. mr. sc. Elvira Koić, dr. med.), **Psihijatrijska bolnica Vrapče, Zagreb** (doc. dr. sc. Slađana Štrkalj-Ivezić, dr. med.), **Zavod za javno zdravstvo »Sveti Rok«, Virovitica** (mr. sc. Miroslav Venus, dr. med.), **Opća bolnica Dubrovnik** (prim. Nada John, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. mr. sc. E. Koić, Opća bolnica Virovitica, Odjel psihijatrije, Gajeva 21, 33000 Virovitica, e-mail: elvirakoic@gmail.com

Primljeno 1. rujna 2010., prihvaćeno 1. lipnja 2011.

u Alzheimerovoj bolesti jako su izražene i u tuberomamilarnom području pa takvi bolesnici također imaju poremećaje spavanja.[11] Ako osoba provodi 18–20 sati spavajući, postavlja se sumnja u razvoj tzv. Kleine-Levinova sindroma, koji se manifestira povratnim razdobljima pospanosti, te dezinhibiciju npr. u obliku agresivnih ispada, kompulzivnog hranjenja s posljedičnim porastom tjelesne težine, nekritičnu hiperseksualnost, neprikladne seksualne postupke i javno samozadovoljavanje u muškaraca (rjeđe u žena). Osoba je razdražljiva, depresivna, smetena, javljaju se osjećaj depersonalizacije i povremene halucinacije.[12,13] Hipersomnija je prisutna i kod tzv. »dugospavača«, osoba kojima jednostavno treba veća količna spavanja od prosječne, ali oni ne pokazuju pretjeranu dnevnu pospanost kada zadovolje svoju potrebu za noćnim spavanjem.[14] Dijagnostički i terapijski postupci produživanja spavanja tijekom 10–14 dana obično razjasne pospanost i otkriju npr. insomniju koja često koegzistira, pa uzrokuje nedostatno noćno spavanje, kraće od sedam sati i tzv. »dug sna«, koji se neko vrijeme može nadoknaditi dužim spavanjem u slobodne dane ili dane odmora, međutim nakon toga nastupa kronični umor i druge smetnje.[13] Tijekom životnog vijeka potreba se za dužinom spavanja mijenja pa je potrebno sve manje sna i sanjanja za oporavak, a i buđenja su ranija. Novorođenče tijekom 24 sata proživljava do 12 faza izmjene spavanja i budnosti, pri čemu ne postoji ritam vezan uz ciklus dan – noć, dok starije osobe spavaju 5–6 sati, što je povezano s ciklusom dan – noć. Zbog toga su u starijoj dobi učestalija i nenamjerna dnevna drijemanja.[15] Postoje i spolne razlike, pa se npr. žene češće žale na hipersomniju u nekim periodima menstrualnog ciklusa.[16] U odnosu prema narkolepsiji, osobe s primarnom hipersomnijom obično imaju duže i isprekidanije noćno spavanje, veće teškoće pri buđenju, trajniju dnevnu pospanost (nasuprot jasnije odijeljenim »napadajima spavanja« kod narkolepsije), duže i manje odmarajuće epizode dnevnog spavanja te malo ili nimalo snova tijekom dnevnog drijemanja. Za razliku od njih, u osobe s narkolepsijom razvijaju se katapleksija, ponavljano umetanje elemenata REM-sna u prijelaznom razdoblju između spavanja i budnosti, npr. halucinacije vezane uz spavanje i paralizu spavanja, kraću latenciju spavanja, tj. veću fiziološku pospanost, kao i prisutnost višekratnih REM-razdoblja na početku spavanja.[17] Parasomnije također mogu biti obilježene pojačanom dnevnom pospanošću.[18–20] Osobe s primarnom hipersomnijom žale se i na povratne glavobolje vaskularnog tipa, reaktivnost perifernoga vaskularnog sustava (Raynaudov fenomen) i povremene omaglice ili nesvjestice.[21,22]

U odnosu prema drugim oblicima hipersomnije, kao simptom psihičkih poremećaja, prekomjerna dnevna pospanost općenito se smatra jednim od glavnih simptoma u umjerenom i teškom depresivnom poremećaju, kao posljedica deprivacije spavanja ili siromašne kvalitete spavanja, a može biti indikator i faktor rizika od razvoja depresije.[23] Prema kriterijima DSM IV, poremećaji spavanja sadržani su i u definiciji posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP), u obliku ponovnog pojavljivanja simptoma u obliku noćnih mora (kriterij B) i povišene uzbudljivosti koja dovodi do teškoća usnivanja i održavanja sna (kriterij D). Nesanica, nemiran san i snovi vezani uz traumatsko iskustvo subjektivni su, različitih arhitektura spavanja i varijabilnosti, no smatraju se karakterističnima za taj poremećaj, premda se diskutira i o komorbiditetu. Dolazi do patofizioloških promjena u REM-spavanju (povećana REM-gustoća, anksiozni snovi, teškoće u prisjećanju sna, povišen prag za REM).[24]

Posebno je interesantan odnos između poremećaja spavanja kao što su nesanica i prekomjerna pospanost i suicidalnih ideacija, koje su često asocirane u okviru depresivnog poremećaja. Prema studiji Chellapa i Arauio iz 2006. g., depresivni pacijenti s nesanicom imali su veći stupanj suicidalnih ideacija nego oni s hipersomnijom, i to u obliku aktivnih misli o suicidu, specifičnih planova i prethodnih pokušaja suicida.[25] Poremećaje spavanja svakako treba uzeti u obzir u procjeni suicidalnog rizika tijekom liječenja depresivnih poremećaja,[26] a posebno pri liječenju apneje u snu. Naime, uočeno je da povišena razina suicidalnosti nestaje nakon liječenja.[27]

Višestruka je važnost razumijevanja, pravilnoga kliničkog evaluiranja i tretiranja poremećaja spavanja, a posebno hipersomnije, jer loše mentalno, motorno i kognitivno funkcioniranje kod kuće, na poslu ili u školi negativno utječe na kvalitetu života pacijenta, snizuje samopoštovanje, jača doživljaj nerazumijevanja i odbacivanja, što postaje i rizični faktor za razvoj suicidalnosti.[28,29]

Cilj je ovog rada prikaz bolesnice s manifestnim simptomom poremećaja spavanja u obliku prekomjerne dnevne pospanosti – hipersomnijom, koja je liječena prvo zbog atipične depresije bez suicidalnosti, a potom zbog psihotične depresije s izraženom suicidalnošću, a bez hipersomnije. Uz to je zbog promjena u ritmu spavanja i budnosti došlo i do tjelesnog iscrpljenja. Za razvoj hipersomnije postojali su i različiti psihodinamski razlozi u specifičnim okolnostima aktualnoga životnog trenutka.

Prikaz bolesnice

Bolesnica K. K., u dobi je od 52 godine, radnica u industriji obrade metala, udana, majka odraslog sina, koji živi sa svojom obitelji. Do prije četiri godine nije bila psihijatrijski liječena. Rođena je kao najstarija od sedmero djece u obitelji poljoprivrednika. Ima dva brata i tri sestre, a jedan je brat poginuo prije 13 godina u prometnoj nesreći. Ne sjeća se duševnih bolesti u obitelji. Sebe opisuje kao živahno i »zločesto« dijete. Nakon završetka osnovne škole radila je s roditeljima u poljoprivredi do udaje. Sina je rodila s 18 godina, u Njemačkoj, gdje su živjeli dvije godine. U 28. godini života rodila je još jednog sina, koji je umro iznenadnom smrću neutvrđena uzroka u dobi od četiri mjeseca života. Potom je ponovno rodila u 33. godini života, dijete koje je umrlo nakon dva tjedna. Nakon povratka iz Njemačke prvo se zaposlila kao spremačica, a potom u industriji obrade metala, u ljevaonici gdje radi na brusilici. Ostvarila je ukupno oko 25 godina radnog staža. Zbog promjene vlasnika tvrtke strahuje od otkaza. Razlog prve hospitalizacije bio je depresivni poremećaj uz neobjašnjenu hipersomniju koju pokazuje unatrag pola godine prije prijma, s epizodama drijemanja, tj. prekomjerne dnevne pospanosti i nemogućnosti jutarnjeg buđenja. Tijekom razgovora nakon dolaska na prvo liječenje, u kolovozu 2004. godine, navodi kako je zadovoljna u braku. Suprug je dijabetičar i ona je do tada vodila potpunu brigu za njegovu prehranu i primjenu inzulinske terapije. Bila je zabrinuta jer se u to vrijeme više nije mogla buditi kako bi mu aplicirala inzulin. Najveći joj je problem bila prekomjerna dnevna pospanost. Usnivala je bez problema, nije se budila tijekom noći, nije mjesečarila, nisu se događali automatski ili abnormalni pokreti. Činilo joj se da zaspi u gotovo svim situacijama »osim hodanja«. Radno mjesto je takvo da ona stoji za bučnim strojem, prvo se saginje i uzima odljevak metala, izbrusi ga, što traje od 3 do 15 minuta, ovisno o kvaliteti odljeva, nakon toga odlaže izbrušeni proizvod kraj sebe. Mora biti jako koncentrirana

kako bi uredno obavila posao. Negirala je halucinacije u periodu buđenja, i sve do dva mjeseca prije prijma, nije gubila posturalni tonus. Tada je oko devet sati ujutro zaspala za strojem i ozlijedila desnu šaku, nakon čega se javila liječniku obiteljske medicine, koji je pri drugom posjetu zaključio da je anksiozno-depresivna, ordinirao antidepresiv fluoksetin u dozi od 20 mg i anksiolitik alprazolam 0,25 mg po potrebi. Nakon toga je primijetila da više ne može plakati, što je smatrala početnim poboljšanjem psihičkog stanja. Kod prijma se nije žalila na probleme prosnivanja, niti usnivanja. Odlazila je spavati oko 23 sata, a budila se uz pomoć budilice oko pet sati, uz probleme s razbuđivanjem, 10-ak minuta, tijekom kojih se osjeća budnom ali smetenom i kao paralizirana. Od početka te godine, s promjenom vlasnika tvrtke, promijenilo se i radno vrijeme, koje je počinjalo sat ranije (od šest sati ujutro, a ne kao posljednje tri godine u sedam sati). Postepeno je počela osjećati neodređene glavobolje i sniženo raspoloženje. Često je plakala, sve joj je smetalo, postala je bezvoljna, razdražljiva, nezainteresirana za okolna zbivanja, počela je izbjegavati ljude i prestala se družiti kao do tada. Teško se koncentrirala na zadane sadržaje, osjećala je neku težinu u nogama koja je uzrokovala da se sporo kreće, općenito je funkcionirala slabije nego inače. Osjećala je kao da je nešto vuče da nestane, da utone i da se nekamo izgubi. Na direktno je pitanje negirala postojanje suicidalnih misli, ali joj se ta ideja nije činila stranom, premda bez pokušaja i bez plana realizacije. Apetit joj se povećao prema prije, pa je i dobila na težini. Postala je pesimistična. Urednih je navika, ne puši, negira konzumaciju alkohola i drugih psihoaktivnih sredstava. Menstrualni ciklus uredan, uz povremena obilnija krvarenja i promjene vezane uz preklimaks. Ne zna za reakcije preosjetljivosti, niti za traume glave. Suradljiva je i pristaje na sve predložene aktivnosti, uz verbaliziranje želje za povratak na posao. Vanjskim je izgledom neupadna, uredne vremenske i prostorne orijentacije, uredna misaonog tijeka, adekvatna kontakta, snižena osnovnog raspoloženja. Negira i obmane osjetila, nije heteroagresivna, niti autodestruktivna. Negirala je bračne i obiteljske probleme. Ostavlja dojam kroničnog umora i iscrpljenosti. Somatski i neurološki bez akutnih zbivanja.

Tijekom boravka učinjena je osnovna laboratorijska obrada, rendgenogram srca i pluća, pregled kod okulista, internista, neurologa, CT mozga, ultrazvučni ginekološki pregled i ultrazvučni pregled štitnjače, rendgenogram sele turcike, elektroencefalogram i EEG nakon neprospavane noći. Svi su nalazi bili u granicama normale. Nalazi psihologijske egzaminacije upućivali su na prosječnu inteligenciju (verbalni IQ 96; neverbalni IQ 98), uz diskretnu mentalnu deterioraciju od 7%. Iz EPQ *(The Eysenck Personality Questionnaire)* proizlazi da je blago introvertirana, emocionalno labilna, smanjene empatije, teže se uklapa. Povišena je mogućnost za nastanak ovisnosti i asocijalne oblike ponašanja, kao i mogućnost za razvoj suicidalnih misli. Neurotske su smetnje na razini visokih. Dominiraju depresivni simptomi i narušeno samopoštovanje. Povišene rezultate pokazuje na ljestvicama depresivnosti, anksioznosti, fobične, hipersenzitivne, hipohondrijske, impulzivne i paranoidne tendencije te kardiovaskularnu konverziju.

U terapiji je povišena doza fluoksetina na 40 mg/dan, a kako je nastupilo objektivno vidljivo kliničko poboljšanje, raspoloženja i budnosti bez prekomjerne pospanosti – otpuštena je kući nakon tri tjedna boravka. Međutim tjedan dana nakon otpusta bolesnica se vraća kroz sustav hitne službe, zbog pojave slušnih obmana osjetila u obliku fonema, osjećaja da je stalno netko prati i nadgleda, depersonalizacije i derealizacije, posebno u periodu nakon buđenja, te produbljenoga depresivnog raspoloženja, i dalje bez prekomjerne pospanosti. Tijekom tog drugog boravka, zbog akutnoga psihotičnog stanja, uvedena je u tretman flufenazinom, u dozi do 7,5 mg/dan. Ovaj boravak nasilno prekida suprug, koji dolazi u alkoholiziranom stanju i protivno savjetu liječnika prisiljava je da napusti bolničko liječenje, pa nastavlja ambulantno, izvanbolničko praćenje. Nakon tri mjeseca, zbog naglašenoga digitalnog tremora i akatizije, terapija je promijenjena i uveden je olanzapin u dozi od 10 mg, a nakon sljedećih mjesec dana u dozi od 20 mg/dan. Nakon uspostave remisije i nestanka osjećaja praćenja, doze održavanja bile su olanzapin 10 mg/dan, paroksetin 20 mg/dan i diazepam 5 mg po potrebi. U međuvremenu je tvrtka u kojoj je radila otišla u stečaj, a za nju je, nakon dvije godine bolovanja, započet i dovršen proces umirovljenja. U praćenju u sljedećih godinu dana psihotične epizode više se nisu pojavljivale, ali je i dalje povremeno imala sporadične atake hipersomnije, no one više nisu značajno remetile svakodnevno funkcioniranje. Također, sve je češće dolazilo do nehotičnog samoozlijeđivanja, a nakon pola godine remisije počinje sve češće izražavati suicidalne misli, sve do trenutka kada pokušava suicid ingestijom alkohola i medikamenata koje je imala kod kuće. Nakon oporavka u jedinici intenzivne njege, javlja amneziju za počinjeno i negira pokušaj i suicidalnu namjeru. Mjesec dana nakon toga, drugi put pokušava suicid na isti način. Od tada je u programu intenzivnog ambulantnog praćenja i redovite procjene suicidalnog rizika, uz olanzapin u dozama od 5 mg/d te diazepam 5 mg/dan po potrebi i venlafaksin u dozama od 75 mg/dan.

Rasprava

Dakle, u prikazane bolesnice razvila se depresivna epizoda atipične depresije s hipersomnijom (hipersomnija – bez suicidalnih ideacija) i epizoda psihotične depresije sa suicidalnim idejama (bez hipersomnije – sa suicidalnim idejama), ali i poremećaj spavanja izazvan promjenom radnog vremena.

Postavljaju se pitanja vezana uz diferencijalnodijagnostička određenja, koja su bitna u terapijskom pristupu. Naime nakon isključenja organskih uzroka hipersomnije bitno je procijeniti je li hipersomnija bila simptom depresije s velikim psihodinamskim značenjem i povezana sa suicidalnošću ili se radilo o primarnoj hipersomniji i depresiji u komorbiditetu.[30] Svjesno, budno stanje zapravo je niz stanja svijesti i stupnjeva budnosti – od pospanosti i opuštene budnosti do pojačane budnosti i usmjerene pozornosti. Spavanje jednostavno postoji kako bi se tijelo i um odmorili. Normalno spavanje karakteriziraju bihevioralne i psihološke promjene.[31] Zato je važno razlikovati primarnu hipersomniju od hipersomnije kao jednog od simptoma psihičke bolesti.[32] Tako se u prikazane bolesnice razvila hipersomnija kao najupadljiviji simptom depresije atipične kliničke slike. Uz to, s promjenama radnog vremena koje je počinjalo ranije došlo je i do promjena u ritmovima odlaska na spavanje i vremena buđenja, zbog čega se razvio i tzv. »dug sna« koji nije uspjela nadoknaditi, a što je poremećaj spavanja druge vrste, izvan depresije i ulazi u komorbiditet.[33] To je pojava koju često iskuse osobe u smjenskom radu. Katkad je teško usnuti, loša je kvaliteta prosnivanja, a rascjepkano spavanje i prerano buđenje dovode do smanjenja dnevne učinkovitosti, jer je smanjeno vrijeme potrebno za oporavak i obnovu tijela, misli i osjećaja. Osoba koja pati od poremećaja spavanja osjeća se loše tijekom cijelog dana, ank-

siozna je i kronično iscrpljena, što dovodi do osjećaja zbunjenosti, dezorijentacije, memorijskih oštećenja, mrzovolje, teškoća koncentracije, što značajno snižava kvalitetu života. Produženo noćno spavanje i otežano buđenje dovode do otežanog ispunjavanja jutarnjih obaveza, a postupno do smetnja u socijalnim odnosima, ali i na radnome mjestu ili u školi, jer se pospanost može pogrešno shvatiti kao znak dosađivanja ili lijenosti.[34] Trajna dnevna pospanost može dovesti i do automatskih ponašanja (obično onog koje je svakodnevno utvrđeno, niske složenosti) koje osoba izvodi bez kasnijeg sjećanja da ga je obavila. Na primjer, osoba se može zateći kako je vozila nekoliko kilometara dalje od nekog mjesta misleći da se još nalazi u njemu, a da pritom nije bila svjesna te »automatske« vožnje, ali i doći u opasnost prilikom vožnje ili rada za strojem, što se dogodilo i prikazanoj bolesnici, pa je upravo prekomjerna dnevna pospanost bila osnovni razlog njezina javljanja na liječenje.[35] Za epizode dnevnog spavanja kod hipersomnije tipično je da se ne javljaju REM i san. Noćna polisomnografija pokazuje normalno do produženo trajanje spavanja, kratku latenciju spavanja koja je obično kraća od 10 minuta, normalnu do produžene kontinuiranosti spavanja te normalan raspored spavanja s brzim pokretima očiju (REM) i spavanja bez brzih pokreta očiju (NREM). Neke osobe s ovim poremećajem mogu imati povećanu količinu sporovalnog spavanja. Nisu prisutna REM-razdoblja unutar 20 minuta od započinjanja spavanja, smetnje spavanja vezane uz disanje, ni učestali pokreti ekstremiteta koji prekidaju spavanje. Test multiple latencije spavanja (MSLT) pokazuje pretjeranu fiziološku dnevnu pospanost, koja se obično vidi po srednjim vrijednostima latencije spavanja od 5 do 10 minuta.[36] Rutinska ispitivanja EEG-a izvedena tijekom razdoblja hipersomnije pokazuju općenito usporenje pozadinskog ritma i paroksizmalna izbijanja theta-aktivnosti, a. REM-razdoblja na početku spavanja mogu se uočiti tijekom simptomatskih razdoblja. Diferencijalnodijagnostički, osobe s povratnim Kleine-Levinovim sindromom imaju nespecifične nalaze na neurološkom pregledu, uključujući oslabljene duboke tetivne reflekse, dizartriju i nistagmus.[12] Kod prikazane bolesnice nisu uočene promjene u nalazu EEG. Ona nije pokazivala ni poremećaj spavanja vezan uz disanje, poput epizoda noćne apneje, stanki u disanju ili glasnog hrkanja. Premda se u posljednje vrijeme udebljala nekoliko kilograma, nije bila adipozna, niti je imala orofaringalne anatomske abnormalnosti, nije patila od hipertenzije niti drugih kardiovaskularnih bolesti. Međutim, pokazivala je kliničku sliku atipične depresije, a kasnije se razvila i psihotična epizoda. Ona nije imala uvid u svoje stanje i nije mogla povezati svoje osjećaje i hipersomniju sa suicidalnim idejama koje je negirala i nakon dva ozbiljna pokušaja suicida. Uočeno je da je pokušaj suicida uslijedio nakon smanjenja učestalosti pojavljivanja epizoda hipersomnije i povećane frekvencije akcidentnih ozljeda. To je bila dodatna potvrda za povezivanje hipersomnije kao ponašanja bliskog suicidalnom, tj. kao ekvivalenta suicidalnosti. Potvrda takvog razmišljanja nalazi se u pshodinamskim tumačenjima dinamike spavanja. Promjene u konzistenciji spavanja kod insomnije ili hipersomnije (somnolencije) dolaze iz dvije kategorije: jedne su asocirane s lezijama središnjega živčanog sustava (hipotalamusa), a druge su psihogenog porijekla, svjesni ili nesvjesni pokušaj bijega od ozbiljnih emocionalnih problema ili čuvaju budnost u situacijama hitnosti ili dubokih emocionalnih promjena. Spavanje nije samo smanjenje opće biološke aktivnosti pojedinca, već temeljna psihobiološka zaštita od psihičke i fizičke iscrpljenosti, koja pomaže u održavanju ravnoteže. Naime, hipotalamus kao važan vegetativni centar ima ulogu u kontroli metabolizma vode i ugljikohidrata, stabilizira tjelesnu temperaturu, kardijalnu, respiratornu i gastrointestinalnu funkciju, proizvodi emocije straha, anksioznosti, ljutnje, utječe na normalni ritam spavanja. U bliskoj je vezi s korteksom, talamusom, bazalnim ganglijima, mezencefalonom, moždanim deblom. Kortikalna aktivnost ne prestaje ni tijekom spavanja i sanjanja. Poremećaji spavanja rezultat su poremećaja u integraciji tog kompliciranog mehanizma.[37] Noćna regresija povezana je s privremenim uskraćivanjem i negiranjem realiteta i blokiranjem motoričke aktivnosti, kao obrambeni mehanizam između opasne kolizije nagona i okolnog svijeta koji može biti opasan instinktualnim zahtjevima pojedinca. Spavanje može tako biti svojevrstan bijeg od stvarnosti.[38] Prema Freudovim teorijama nesvjesnoga, represije, regresije i snova, spavanje je akt koji reproducira intrauterino postojanje, ispunjavanje uvjeta odmora, topline i odsutnosti pobuđivanja. Tako mnogi ljudi u snu zauzimaju »fetalni stav«. Um se potpuno povlači iz okolnog svijeta i prestaje imati interese u njemu. Libido se vraća na točku primitivnog narcizma, a ego u stanje halucinatornog ispunjenja želje. U neurotičnih osoba, u sumračnim stanjima i somnambulizmu, poremećaji spavanja imaju cilj izbjeći neugodnu stvarnost ili neprihvatljiv instinktualni nagon.[39] U neneurotičnih pojedinaca vanjsko ili unutrašnje pobuđivanje osjeta, poput vanjske iritacije, događaja iz prethodnog dana ili neugodnih visceralnih osjeta mogu dovesti do poremećaja spavanja. Kod neurotičnih poremećaji su dominantno uzrokovani dubokom represijom – potiskivanjem emocija koje mogu kreirati konflikt i napetost, a koje žele izbjeći. Ta je napetost uglavnom posljedica relativne slabosti snage ega za potiskivanje nagona, a potiskivanje stvara napetost koja u konačnici dovodi do nesanice ili pospanosti. Najčešće se potiskuju seksualne želje, želje za svemoći, za smrću ili osjećaj krivnje koji iz toga proizlazi, te incestuozne masturbatorne fantazije potisnutih infantilnih želja. Dnevne rezidue su povezane s represijom instinktivnih želja koje se s većom snagom javljaju noću prije usnivanja ili u snovima.[40] Snažni potisnuti agresivni impulsi i posljedična krivnja prevladavaju u melankoliji, maničnoj depresiji i nekim neurozama. Pospanost je pokušaj suzdržavanja od impulsa za ubijanjem ili se ostvaruje putem snova. Sve je to materijal za psihoterapijski i psihoanalitički pristup liječenju hipersomnije.[41] Poznato je da su katkad tijekom psihoanalitičkog tretmana pacijenti pospani ili čak zaspe, maksimalno usporavajući motilitet, kako bi se obranili od agresivnih impulsa i spriječili se u ispunjenju neprijateljskih želja. Spavanje se može i nesvjesno izbjegavati zbog želje ili očekivanja svojevrsne kazne, a san je iskušenje i kažnjavanje istodobno, ne samo kao ubod savjesti nego i iskušenja kojih je danju bilo previše. Anksioznost koja proizvodi nesanicu može biti odgovorna za pospanost kod osobe koja se boji da će se probuditi nesposobna za otpor napasti i agresivnim željama u stvarnosti.[40]

Odnos smrti i sna je složen, pa tako nesanica može značiti izraziti strah od smrti, a hipersomnija samoubojstvo zbog straha od zabranjenih impulsa. Ovaj strah od smrti može biti povezan i s iskustvom smrti iz djetinjstva, povezanim sa spavanjem, koje je mogao shvatiti kao kaznu za nešto što se nije smjelo učiniti. Dezintegracija ega u spavanju gotovo da je sinonim za psihološku smrt. Snovi i spavanje dio su promišljanja filozofa, religije, umjetnika i znanstvenika tijekom stoljeća, kao veza između uma i tijela, između ovog i drugog svijeta, a važnost im je povijesno varirala u skladu s tehnološkom sofisticiranosti i kulturnom klimom. Primitiv-

na su društva posebno cijenila i tumačila snove i njihova značenja, a Stari Grci i Rimljani također su im pridavali veliku važnost. Oneiroi su bili tamni krilati duhovi snova, koji su se svake noći pojavljivali iz špilja Erebosa, zemlje vječne tame. Jedni su bili izvor proročkih snova poslanih od božanstava, a drugi lažnih i bez smisla. *Hypnos* je personifikacija sna, a rimski ekvivalent mu je *Somnus*, brat blizanac Thanatosa – boga smrti. O snovima je pjevao Shakespeare, a potom su podcjenjivani sve do metapsiholoških konstrukata koje je postavio Freud.[43] San kao ekvivalent smrti ravan je fantazijama regresije u utrobu, što je rješenje sukoba, olakšanje. Oralne agresivne fantazije također imaju snažan utjecaj, pa npr. obilan ručak izaziva pospanost, a depresivna je nesanica u svezi s fantazijama progona. Prihvaćanje tih oralnih potreba može dovesti do prekomjernog spavanja, a odbijanje prihvaćanja do nesanice. Ovdje se nalazi i podloga za znatan placebni učinak medikamenata koji služe uvođenju u san, a slično je i kod ovisnika o drogama, koji se tako štite od nesvjesnih agresivnih impulsa.[39]

Svaka je emocionalna situacija povezana s nekom fiziološkom reakcijom, a ponovljeni ili dugotrajni emotivni poremećaji mogu izazvati psihosomatske reakcije i stanja. Stoga je svaku promjenu potrebno što ranije uočiti i tretirati, i psihoterapijski, i psihofarmakološki.[44] Preporučuje se higijena spavanja, kognitivno-bihevioralna terapija, odmak od poslova i uvjeta koji mogu povećavati pospanost (dosadne jednolične radnje, toplina), redoviti poslijepodnevni odmor, sportske aktivnosti, povremena uporaba kratkodjelujućih hipnotika, agonista benzodiazepinskih receptora (npr. zaleplon, zolpidem) za regulaciju ritmova budnosti i spavanja, SSSRI antidepresiva i stabilizatora raspoloženja u slučaju kliničke potvrde depresivnog poremećaja te antipsihotika ako se razviju psihotične epizode. Također se, uz oprez, mogu rabiti i psihostimulansi (metilfenidate, modafinil), a što se još istražuje.[45,46]

Zaključak

Pretjerana dnevna pospanost može imati različite etiološke razloge, stoga je vrlo važan oprez pri diferencijalnodijagnostičkom razmatranju jer to određuje pristup tretmanu. Hipersomnija tako može biti simptom kod atipične depresije. Depresivni poremećaji povezani su s povećanim rizikom od suicidalnog ponašanja, stoga ih je u cilju smanjivanja suicidalnog ponašanja važno procjenjivati kao faktore rizika. Iskustvo liječenja s prikazanom pacijenticom potaknulo je naše promišljanje o povezanosti hipersomnije sa suicidalnošću. Područje suicida kao sredstva za rješavanje nesvjesnih mentalnih konflikata i bijega od zapreka iz stvarnosti uključuje i spavanje i dnevnu pospanost (poluhipnagogno stanje) koji mogu biti oblik »privremenog samoubojstva«. Katkad je pospanost u direktnoj svezi s dnevnim sadržajima, pa tako tijekom nekog oblika igre nestaje, a pojavljuje se prilikom svakodnevnih poslova koji se »moraju« učiniti, no najčešće su u svezi sa snažnim emocijama i neosviještenim, često ambivalentnim konfliktima koje sadržavaju (npr. banalni strah od dojma koji će se ostaviti, briga o sposobnosti za izvršenje nekog zadatka, adaptacija na nove uvjete, potreba za promjenom ponašanja i organizacije života, skrbi za članove obitelji). Sve dok postoji snaga ega za potiskivanje ili bolje – za sublimaciju tih nagona, nema ni simptoma. Oni se pojavljuju kada se slome postojeće obrane, a ne pronađu novi modeli reagiranja.

Stoga bi u svakodnevnoj praksi bilo nužno kod pojave poremećaja spavanja, posebice kod hipersomnije, obratiti pozornost na procjenu suicidalnog rizika jer i ona može biti jedan od faktora rizika od suicidalnosti.

Napomene

Za ovaj prikaz dobiven je informirani pristanak bolesnice.

Prikazani slučaj bolesnika je dio istraživanja prediktivnog modela za suicidalnost, u okviru znanstvenog projekta »Prediktivni modeli u zdravstvu«, broj 108-0982560-0257, odobrenog u prosincu 2006. godine, od Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske, kojem je voditelj doc. dr. sc. Zdenko Sonicki, dr. med., Sveučilište u Zagrebu.

LITERATURA

1. *Schwartz JRL.* Pharmacologic Management of Daytime Sleepiness. J Clin Psychiatr 2004;65(suppl 16):46–9.
2. *Young TB.* Epidemiology of Daytime Sleepiness: Definitions, Symptomatology, and Prevalence. J Clin Psychiatr 2004;65(suppl 16):12–6.
3. *American Psychiatric Association.* Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV. 4. Washington: Am Psych Assoc; 1994, str. 629–673.
4. *Sareen J, Enns MW, Cox BJ.* Potential for Misuse of Sedatives. Am J Psychiatr 2004;161(9):1722–3.
5. The International Classification of Sleep Disorders-2, Revised. Diagnostic and Coding Manual. Criteria for the Diagnosis of Idiopathic Hypersomnia. Chicago: American Academy of Sleep Medicine; 2001, str. 46–49.
6. *Johns MW.* A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. Sleep 1991;14(6):540–5.
7. *Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ.* The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res 1989;28(2):193–213.
8. *Wetizenhoffer AM.* Hypnotic susceptibility revisited. Am J Clin Hypn 1980;22:130–46.
9. *Američka psihijatrijska udruga.* DSM-IV. Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, 4. izd., međunarodna verzija. Jastrebarsko: Naklada Slap; 1996, str. 573–578.
10. *Siegel JM.* The neurotransmitters of sleep. J Clin Psychiatr 2004;65 (suppl 16):4–7.
11. *Arnulf I, Zeitzer JM, File J, Farber N, Mignot E.* Kleine-Levin syndrome: a systematic review of 186 cases in the literature. Brain 2005; 128(Pt 12):2763–76.
12. *Justo LP, Calil HM, Prado-Bolognani SA, Muszkat M.* Kleine-Levin syndrome: interface between neurology and psychiatry. Arq Neuropsiquiatr 2007;65(1):150–2.
13. *Michael A, Grandner BA, Daniel F, Kripke MD.* Self-reported sleep complaints with long and short sleep: a nationally representative sample. Psychosom Med 2004;66:239–41.
14. *Dogramji K.* Assessment of excessive sleepiness and insomnia as they relate to circadian rhytm sleep disorders. J Clin Psychiatr 2004;65 (suppl 16):17–22.–604.
15. *Redline S, Kirchner HL, Quan SF, Gottlieb DJ, Kapur V, Newman A.* The effects of age, sex, ethnicity, and sleep-disordered breathing on sleep architecture. Arch Intern Med 2004;23;164(4):406–18.
16. *Chen YY, Kawachi I, Subramanian SV, Acevedo-Garcia D, Lee YJ.* Can social factors explain sex differences in insomnia? Findings from a national survey in Taiwan. J Epidemiol Comm Health 2005;59(6): 488–94.
17. *Khatami R, Landolt HP, Achermann P i sur.* Challenging sleep homeostasis in narcolepsy-cataplexy: implications for non-REM and REM sleep regulation. Sleep 2008;1;31(6):859–67.
18. *Petit D, Touchette E, Tremblay RE, Boivin M, Montplaisir J.* Dyssomnias and parasomnias in early childhood. Pediatrics 2007;119(5):1016–25.
19. *Shin YK, Hong SC, Ihn YK, Jeong JH, Han JH, Lee SP.* A case of a patient with both chorea and restless legs syndrome. J Korean Med Sci 2008;23(3):533–6.
20. *Mold JW, Goodrich S, Orr W.* Associations between subjective night sweats and sleep study findings. J Am Board Fam Med 2008;21(2): 96–100.
21. *Ohayon MM.* Prevalence and risk factors of morning headaches in the general population. Arch Intern Med 2004;12;164(1):97–102.
22. *Fava M.* Daytime Sleepiness and Insomnia as Correlates of Depression. J Clin Psychiatr 2004;65(suppl 16):27–32.
23. *Chellappa SL, Araújo JF.* Excessive daytime sleepiness in patients with depressive disorder. Rev Bras Psiquiatr 2006;28(2):126–9.
24. *Pillar G, Malhotra A, Lavie P.* Post-traumatic stress disorder and sleep – what a nightmare! Sleep Med Rev 2000;4(2):183–200.

25. *Chellappa LS, Araujo JF.* Excessive daytime sleepiness in patients with depressive disorder. Rev Bras Psiquiatr 2006;28(2):126–9.
26. *Brown GK, Beck AT, Steer RA, Grisham JR.* Risk factors for suicide in psychiatric outpatients: a 20-year prospective study. J Consult Clin Psychol 2000;68:371–7.
27. *Krahn LE, Miller BW, Bergstrom LR.* Rapid resolution of intense suicidal ideation after treatment of severe obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med 2008;4(1):64–5.
28. *Doghramji PP.* Recognizing sleep disorders in a primary care setting. J Clin Psychiatr 2004;65(suppl 16):23–26.
29. *Lieberman JA.* The differential diagnosis of fatigue and executive dysfunction in primary care. J Clin Psychiatr 2003;64(suppl 14):40–3.
30. *Bassetti C, Aldrich MS.* Idiopathic hypersomnia. A series of 42 patients. Brain 1997;120(8):1423–35.
31. *Roth T.* Characteristics and determinants of normal sleep. J Clin Psychiatr 2004;65(suppl 16):8–11.–602.
32. *Guilleminault C, Phillips R, Dement WC.* A syndrome of hypersomnia with automatic behavior. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1975; 38(4):403–13.
33. *Anderson KN, Pilsworth S, Sharples LD, Smith IE, Shneerson JM.* Idiopathic hypersomnia: a study of 77 cases. Sleep 2007;1;30(10):1274–81.
34. *Davison CH.* Psychological and psychodynamic aspects of disturbances in the sleep mechanism. Psychoanalyt Quart 1945;14:478–97.
35. *Nagera H.* Sleep and its disturbances approached developmentally. Psychoanalyt Stud Child 1966;21:393–447.
36. *Hodoba D.* Poremećaji spavanja i budnosti i njihovo liječenje. Medicus 2002;11(2):193–206.
37. *Anders TF.* An overview of recent sleep and dream research. Psychoanal. Contemp Sci 1974;3:449–69.
38. *Willey MM.* Sleep as an escape mechanism. Psychoanal Rev 1924;11: 181–3.
39. *Freud S.* The Interpretation of Dreams. London: Allen & Unwin; 1915.
40. *Stanley W, Jackson SW.* The history of Freud's concepts of regression. J Am Psychoanalyt Assoc 1969;17:743–84.
41. *Doghramji K.* Treatment strategies for sleep disturbance in patients with depression. J Clin Psychiatr 2003;64(suppl 14):24–9.
42. *Valsh JK.* Pharmacologic Management of Insomnia. J Clin Psychiatr 2004;65(suppl 16):41–45.
43. *Shakespeare W.* San Ivanjske noći. Zagreb: Sysprint; 2000.
44. *Stores G.* Clinical diagnosis and misdiagnosis of sleep disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2007;78(12):1293–7.
45. *Morin CM.* Cognitive-behavioral approaches to the treatment of insomnia. J Clin Psychiatr 2004;65(suppl 16):33–40.
46. *Ali M, Auger RR, Slocumb NL, Morgenthaler TI.* Idiopathic hypersomnia: clinical features and response to treatment. J Clin Sleep Med 2009;5;5(6):562–8.

* * *

Vijesti
News

AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE

raspisuje

NATJEČAJ
za dodjelu nagrada

Nagrada »Ante Šercer«

• autoru iz Hrvatske za najbolji znanstveni rad objavljen u 2010. godini

Nagrada »Borislav Nakić«

• autoru iz Hrvatske mlađem od 35 godina za najbolji znanstveni rad objavljen u 2010. godini

Kandidate mogu predlagati:

1. kolegiji AMZH
2. glavni odbor AMZH
3. znanstveno-nastavna vijeća zdravstvenih fakulteta
4. Hrvatski liječnički zbor i njegova strukovna društva

Prijedlozi trebaju sadržavati:

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

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

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

Natječajni rok traje od 15. svibnja do 31. kolovoza 2011.

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

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

LIRAGLUTID U LIJEČENJU ŠEĆERNE BOLESTI TIPA 2

LIRAGLUTIDE IN THE TREATMENT OF DIABETES TYPE 2

BRANKO NOVAK, ŽELJKO METELKO*

Deskriptori: Peptid-1 sličan glukagonu – analozi i derivati, farmakologija, terapijska primjena, način uporabe i doziranje; Šećerna bolest, tip 2 – farmakoterapija; Antidijabetici – terapijska primjena

Sažetak. Šećerna bolest tipa 2 najraširenija je metabolički poremećaj i u Hrvatskoj i u ostalim razvijenim zemljama te većini zemalja u razvoju. Kronične komplikacije šećerne bolesti značajno pridonose morbiditetu u populaciji i na njihovo se liječenje i zbrinjavanje troši i velik udio zdravstvenog proračuna. Dosadašnje mogućnosti liječenja tipa 2 šećerne bolesti pokazuju ograničene rezultate u smislu postizanja smanjenja učestalosti kroničnih komplikacija i njihovih posljedica. Napredak medicinskih znanosti omogućuje bolje shvaćanje etiologije i patogeneze šećerne bolesti te omogućava i razvoj novih skupina lijekova. Liraglutid je predstavnik jedne od novih skupina lijekova za liječenje šećerne bolesti, koji pokazuje velike prednosti pred dosadašnjom terapijom.

Descriptors: Glucagon-like peptide 1 – analogs and derivatives, pharmacology, therapeutic use, administration and dosage; Diabetes mellitus, type 2 – drug therapy; Hypoglycemic agents – therapeutic use

Summary. Diabetes type 2 is the most frequent metabolic disorder in Croatia, and also in all developed countries as well as in most of the countries in development. Chronic complications of diabetes are significant contributors to the morbidity in the population, and their management consumes a considerable amount of financial health resources. Previous treatment possibilities showed limited results in reducing the frequency of chronic complications and their consequences. Advancement in medical knowledge provides better understanding of etiology and pathogenesis of diabetes type 2, allowing as well a development of the new categories of drugs. Liraglutide is a representative of a new drug class which shows significant advantages over former medications.

Liječ Vjesn 2011;133:269–276

Šećerna bolest tipa 2 kao epidemiološki i terapijski problem

Šećerna bolest tipa 2 najraširenija je metabolički poremećaj u Hrvatskoj i procjenjuje se da će pogoditi oko 9,2% stanovništva u dobi od 20 do 79 godina u godini 2010,[1] a troškovi zbog dijabetesa iznosit će oko 10% ukupnih zdravstvenih troškova.[2]

Najdojmljivija osobina šećerne bolesti je povišenje razine glukoze u krvi. Glikemija se u zdravih ljudi mijenja u vrlo uskom rasponu ne prelazeći 7,8 mM/L poslije jela.[3] Uzroci hiperglikemije u tipu 2 šećerne bolesti jesu nesuprimirana hepatalna produkcija i lučenje glukoze, smanjen utok glukoze u mišiće te smanjenje lučenja inzulina.[4,5]

Hiperglikemija je neposredno povezana s razvojem mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti i važan je čimbenik rizika od makrovaskularnih komplikacija. Rizik od razvoja mikrovaskularnih komplikacija javlja se već uz vrijednosti glikoziliranog hemoglobina koje su tek nešto više od normalnih i raste progresivno s porastom hiperglikemije.[6] Rezultati meta-analiza upućuju na to da rizik od smrtnosti zbog vaskularnih bolesti raste uz porast glukoze u krvi u 120. minuti oralnog testa opterećenja glukozom (OGTT) u osoba koje nemaju šećernu bolest,[7] što upućuje na važnost postprandijalnih porasta glukoze kao čimbenika rizika. Iz rezultata velikih kliničkih studija zna se da se zadovoljavajućom regulacijom glikemije može značajno smanjiti rizik od razvoja kroničnih komplikacija šećerne bolesti.[8–12] Studija UKPDS pokazala je da dulje razdoblje relativno dobre regulacije pridonosi smanjenju učestalosti komplikacija čak i kada se s vremenom regulacija pogorša.[12] Isto tako je upozoreno na progresivnu prirodu gubitka beta-stanica i inzulinske sekrecije u tipu 2 šećerne bolesti.[13]

Progresivna priroda šećerne bolesti tipa 2 i postupna potreba za dodavanjem novih lijekova, kao i nesposobnost dosadašnjih terapijskih pristupa da zaustave progresivno zatajivanje beta-stanica uzrok su stalnog traženja novih terapijskih mogućnosti.

Inkretini – funkcija u normalnoj fiziologiji

Već je više od stotinu godina poznat učinak ekstrakta iz crijeva na egzokrinu funkciju gušterače,[14] a ubrzo nakon toga počelo se razmišljati i o mogućem utjecaju čimbenika iz crijevnog ekstrakta (»sekretina«) na endokrinu funkciju gušterače.[15] Inkretinski efekt (učinak bolje sekrecije inzulina nakon oralne stimulacije glukozom nego nakon intravenske stimulacije) uočen je prije više od četrdeset godina.[16] Učinku inkretina u zdravih se osoba pripisuje 50–70% inzulinske sekrecije nakon oralne stimulacije.[17] Inkretinski je efekt potenciran dvama crijevnim hormonima – GIP-om *(gastric inhibitory peptide*, koji se naziva i *glucose-dependent insulinotropic peptide)* i GLP-1 *(glucagone-like-pep-*

* **KB Merkur – Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma »Vuk Vrhovac«** (mr. sc. Branko Novak, dr. med.; prof. dr. sc. Željko Metelko, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. B. Novak, KB Merkur – Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma »Vuk Vrhovac«, Zajčeva 19, 10000 Zagreb, bnovak@idb.hr

Primljeno 1. ožujka 2010., prihvaćeno 30. ožujka 2011.

tide 1), koji se luče iz stanica crijeva nakon što u njega dospiju nutrijenti.

GIP je polipeptid sastavljen od 42 aminokiseline koji luče K-stanice proksimalnog dijela tankog crijeva kao odgovor na podražaj glukozom i mastima. GLP-1 luče L-stanice distalnog dijela tankog crijeva. Oba polipeptida nakon sekrecije razgradi enzim DPP-IV (dipeptidil-peptidaza tipa 4) u roku od 1 do 2 minute.[18] GIP snažno potiče lučenje inzulina ovisno o glukozi. Smatra se da u zdravih osoba njegovo djelovanje najviše pridonosi ukupnom inkretinskom efektu.[19]

GLP-1 se počne lučiti vrlo brzo nakon jela, brže nego što nutrijenti dospiju do crijeva, te se smatra da u sekreciji ulogu imaju i živčani i humoralni signali.[20] U zdravih osoba infuzija GLP-1 dovodi do stimulacije izlučivanja inzulina u skladu s razinom glukoze u krvi.[21,22]

In vitro pokusi pokazuju da GLP-1 ima višestruko djelovanje na beta-stanice. Pod utjecajem glukoze pojačava transkripciju gena za inzulin[18] te potiče diferencijaciju progenitornih stanica otočića u stanice koje luče inzulin ili glukagon.[22,23] Djelovanje GLP-1 na alfa-stanice očituje se inhibicijom sekrecije glukagona, što pridonosi efektu sniženja razine glukoze u krvi.[21]

Svojstvo GLP-1 da uspori pražnjenje želuca također pridonosi efektu regulacije glikemije.[24] Osim toga GLP-1 (i njegovi agonisti) djeluju na smanjenje apetita i unosa kalorija te pridonose smanjenju težine, što je dodatni mehanizam u glukoregulaciji. Smatra se da su učinci na apetit dijelom posredovani i usporenjem pasaže kroz želudac, ali postoji i direktni efekt GLP-1 na hipotalamički centar za sitost.[18]

GLP-1 ima i mnogobrojne druge ekstrapankreatične metaboličke učinke. Pod njegovim utjecajem smanjuje se produkcija glukoze u jetri i pojačava sinteza glikogena, povećava metabolizam glukoze u mišićima te regulira metabolizam glukoze i masti u adipocitima.[18,25,26]

Osim toga poznato je da se receptori za GLP-1 nalaze i na brojnim drugim organima, a poznati su i neki od učinaka GLP-1 na te organe i sustave.

GLP-1-receptori smješteni su u miokardu, pa se moglo i očekivati da GLP-1 djeluje na kardiovaskularni sustav. Pro-

Tablica 1. *Lijekovi u liječenju šećerne bolesti tipa 2*
Table 1. *Medications in the treatment of type 2 diabetes mellitus*

Lijek (skupina) / Drug (class)	Djelovanje Action	Prednosti Advantages	Nedostaci Disadvantages
Nebetacitotropni lijekovi / Non-beta-cytotrophic drugs			
metformin	smanjuje inzulinsku rezistenciju /reduces insulin resistance	smanjuje inzulinemiju, ne pogoduje porastu težine, nema hipoglikemija / decreases insulinemia, does not favour weight gain, no hypoglycemia	kontraindiciran u oštećenju jetre i bubrega, gastrointestinalne nuspojave / contraindicated in hepatic and renal impairment, gastrointestinal adverse effects
tiazolidindioni /thiazolidinediones	smanjuju inzulinsku rezistenciju / reduce insulin resistance	nema hipoglikemija, smanjuju inzulinemiju / no hypoglycemia, decrease insulinemia	kardijalna dekompenzacija, mogući porast broja kardiovaskularnih incidenata / heart failure, possible increase in cardiovascular events
inhibitori alfa-glukozidaze / alpha-glucosidase inhibitors	usporavaju resorpciju glukoze / slow glucose reabsorption	nema hipoglikemija ni sistemskih učinaka / no hypoglycemia or systemic effects	gastrointestinalne nuspojave / gastrointestinal adverse effects
Betacitotropni lijekovi / Beta-cytotropic drugs			
sulfonilureje / sulfonylureas	pojačava sekreciju inzulina / increase insulin secretion	značajan učinak na pad glikemije / significant efficacy for glycemic lowering	porast tjelesne težine, hipoglikemije / body weight gain, hypoglycemia
meglitinidi (repaglinid, nateglinid) / meglitinides (repaglinide, nateglinide)	pojačavaju sekreciju inzulina / increase insulin secretion	dobar postprandijalni učinak, manja vjerojatnost hipoglikemija nego uz sulfonilureje / good postprandial effect, less likelihood for hypoglycemia than with sulfonylureas	slabiji učinak na glikemije natašte / less effect on fasting glycemia
inkretini (eksenatid, liraglutid) / increatins (exenatide, liraglutide)	pojačava sekreciju inzulina ovisno o razini glukoze u krvi / increase glucose-dependent insulin secretion	nema hipoglikemija, smanjuju apetit i tjelesnu težinu / no hypoglycemia, reduce appetite and body weight	gastrointestinalne nuspojave, pankreatitis?, parenteralna primjena / gastrointestinal adverse effects, pancreatitis?, parenteral administration
inhibitori DPP-IV / DPP-IV inhibitors	pojačavaju djelovanje endogenih inkretina / increase action of endogenous incretins	nema hipoglikemija, neutralni u odnosu na tjelesnu težinu / no hypoglycemia, neutral regarding body weight	pankreatitis? / pancreatitis?
Inzulinski pripravci / Insulin preparations			
humani inzulinski pripravci i inzulinski analozi / human insulin preparations and insulin analogues	nadomještaju manjkavu inzulinsku sekreciju / replace defective insulin secretion	najbolja učinkovitost / best efficacy	porast tjelesne težine, hipoglikemije, parenteralna primjena / body weight gain, hypoglycemia, parenteral administration

vedeno je nekoliko studija na ljudima koje su te učinke i dokazale.

U bolesnika s akutnim infarktom miokarda liječenih primarnom angioplastikom pokazano je da 72-satna infuzija GLP-1 dana periinfarktno poboljšava kontraktilnost miokarda na mjestu infarkta, značajno poboljšava globalnu funkciju lijevog ventrikula te smanjuje hospitalnu smrtnost.[27]

U drugoj je studiji pokazana djelotvornost GLP-1 primijenjenog u kontinuiranoj infuziji 48 sati perioperativno u bolesnika predviđenih za elektivno aorto-koronarno premoštenje. Studija je bila randomizirana i dvostruko slijepa, provedena na 20 ispitanika sa šećernom bolesti tipa 2. Osim bolje glukoregulacije, u bolesnika koji su primali GLP-1 uočen je bolji hemodinamski oporavak i manja potreba za inotropnim, vazoaktivnim i antiaritmijskim liječenjem.[28]

Treća je studija pokazala učinak dugotrajnog liječenja infuzijama GLP-1 na bolesnike s težim stupnjem srčanog popuštanja (NYHA III i IV). Primjena infuzija GLP-1 rezultirala je značajnim poboljšanjem funkcije lijeve klijetke, funkcionalnog statusa bolesnika i boljom kvalitetom života.[29]

Kako su receptori za GLP-1 prisutni i na endotelnim stanicama, ispitan je i učinak GLP-1 na endotelnu funkciju. U studiji je kao model poslužilo mjerenje postishemijske vazodilatacije brahijalne arterije, a provedena je u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti i tipom 2 šećerne bolesti te u zdravih. U bolesnika je zabilježeno značajno povećanje vazodilatacije nakon primjene GLP-1, dok je u zdravih taj učinak izostao.[30]

O utjecaju GLP-1 na krvni tlak postoje kontroverzni podaci. U nekim animalnim studijama došlo je do porasta tlaka, vjerojatno zbog centralnog učinka na simpatički živčani sustav.[31,32]

Kliničke studije na ljudima pokazale su međutim da postoji povoljan učinak koji se očituje malim ali ipak signifikantnim sniženjem sistoličkog tlaka u studijama s liraglutidom[33] i eksenatidom.[34]

Na živčanom sustavu uočeno je antiapoptotsko djelovanje na živčane stanice.[18]

Lijekovi u liječenju šećerne bolesti

Lijekovi koji se danas rabe u liječenju šećerne bolesti tipa 2 mogu se podijeliti u tri osnovne skupine: betacitotropni lijekovi, nebetacitotropni lijekovi i inzulinski pripravci.

U tablici 1. prikazane su skupine lijekova, s njihovim djelovanjem, prednostima i nedostacima.

Inkretini u tipu 2 šećerne bolesti

Iako i GIP i GLP-1 imaju izražen inzulinotropni učinak, samo je GLP-1 smatran potencijalnim kandidatom za lijek u liječenju šećerne bolesti tipa 2. Razlog je tomu s jedne strane smanjenje inzulinotropnog učinka GIP-a u tipu 2 šećerne bolesti,[35,36] a s druge pojačan odgovor glukagona postprandijalno nakon primjene GIP-a.[37]

Liraglutid u tipu 2 šećerne bolesti

Liraglutid je analog humanoga GLP-1 s 97% homologije. Produljenje djelovanja i otpornost na DPP-IV postignuti su zamjenom jedne aminokiseline (lizina argininom na poziciji 34) te dodatkom acilnog ostatka palmitina na poziciju 26. Osim otpornosti na DPP-IV, tako promijenjena molekula ima svojstvo nekovalentnog vezanja na albumin u intersticiju i plazmi te se djelovanje produljuje i na taj način,[38] a vezanjem na albumin smanjuje se i bubrežna eliminacija liraglutida.[39]

Nakon supkutane aplikacije apsorpcija je spora i maksimalna koncentracija u plazmi postiže se za 9–12 sati, a poluvrijeme eliminacije iznosi 11–15 sati.[40]

Zbog spore apsorpcije i eliminacije jedna dnevna doza dovoljna je za postizanje učinka tijekom 24 sata.

Prema preporukama Europske agencije za lijekove (EMEA) liraglutid je indiciran za liječenje šećerne bolesti tipa 2 u osoba kojih glikemija nije regulirana:

- u kombinaciji s metforminom ili sulfonilurejom, ako uz maksimalne tolerabilne doze metformina ili sulfonilureje nije postignuta zadovoljavajuća regulacija glikemije,
- u kombinaciji s metforminom ili sulfonilurejom i tiazolidindionom u kojih nije postignuta zadovoljavajuća regulacija glikemije unatoč dvojnoj terapiji.

Liječenje liraglutidom počinje se dozom od 0,6 mg koju nakon tjedan dana treba povisiti na 1,2 mg. Početak liječenja nižom dozom potrebno je zbog mogućih gastrointestinalnih nuspojava. U pojedinih bolesnika dozu je potrebno dodatno povisiti na 1,8 mg, što je i najviša preporučena dnevna doza.

Liraglutid se aplicira jednom na dan u bilo koje doba dana i bez obzira na obrok.[41]

Liraglutid je razvijen i ispitan u Novo Nordisku.

Kliničke studije treće faze LEAD *(Liraglutide Effect and Action in Diabetes)* bile su podijeljene u 6 skupina (LEAD-1 do LEAD-6), a ukupno je sudjelovao 4801 bolesnik s tipom 2 šećerne bolesti čija glikemija nije bila regulirana standardnom oralnom terapijom.

U ispitivanju LEAD-1 ispitivanju uspoređen je dodatak liraglutida u tri doze (0,6, 1,2 ili 1,8 mg) glimepiridu u odnosu na placebo ili dodatak rosiglitazona u dozi od 8 mg. Studija je trajala 26 tjedana i bila je dvostruko slijepa i randomizirana. Randomizirana su bila ukupno 1042 bolesnika u dobi od prosječno 56 godina i sa BMI 30 kg/m^2. Pri ulasku u studiju HbA1c bio je 8,5% , dvije trećine bolesnika bile su na kombiniranoj oralnoj terapiji, a trećina na monoterapiji.

Na kraju studije liraglutid je u sve tri doze bio značajno uspješniji u sniženju HbA1c od placeba i od rosiglitazona. U bolesnika na 1,8 mg liraglutida i na placebu zabilježen je manji pad težine (0,2 i 0,1 kg), dok su oni na liraglutidu 1,2 i 0,6 mg te na roziglitazonu dobivali na težini (0,7/0,3 i 2,1 kg). Porast težine u bolesnika na roziglitazonu bio je statistički značajan u odnosu na sve ostale skupine. Bolesnici liječeni s 1,2 i 1,8 mg liraglutida postizali su HbA1c niži od 7% u 35% i 42% slučajeva, što je bilo značajno više nego u bolesnika bilo na roziglitazonu (22%) bilo na placebu (8%).

Najčešće nuspojave bile su hipoglikemije (<10%), mučnina (<11%) te povraćanje (<5%) i proljev (<4%). Raniji izlazak iz studije bio je češći u grupama na placebu i roziglitazonu (27% i 16%) nego u grupama na liraglutidu (11%, 14% i 9 % za 0,6, 1,2 i 1,8 mg liraglutida).[42]

Studija LEAD-2 trajala je 26 tjedana kao dvostruko slijepa, a nakon toga je bila produljena još 18 mjeseci u »open-label« periodu. U toj je studiji bolesnicima nereguliranim na metforminu ili kombinaciji metformina i drugog oralnog antidijabetika dodan liraglutid (0,6; 1,2 ili 1,8 mg) na metformin, a uspoređivano je s monoterapijom metforminom ili kombiniranom terapijom metformin i glimepirid. Randomiziran je 1091 bolesnik. Prosječna je dob bila 57 (29–79) godina, BMI 31 kg/m^2, trajanje šećerne bolesti 7

godina, a HbA1c 8,4%. Na kraju studije liraglutid se pokazao uspješnijim u snižavanju HbA1c u odnosu na placebo u sve tri doze (–0,7%, –1% i –1% u odnosu na +0,1%), a u snižavanju HbA1c u odnosu na glimepirid jednako uspješnim u dozama od 1,2 i 1,8 mg. Bolesnici na liraglutidu izgubili su tijekom studije 1,8 do 2,8 kg ovisno o dozi liraglutida, dok su bolesnici na glimepiridu dobili 1 kg. Bolesnici na liraglutidu postigli su ciljne vrijednosti ADE za HbA1c (7%) u 42,4% (uz 1,8 mg liraglutida) i 35,3% (uz 1,2 mg liraglutida), što je bilo usporedivo s glimepiridom, a statistički značajno više nego placebo. Najčešća je nuspojava bila mučnina koja je bila znatno češća u ispitanika koji su primali liraglutid (11–19% prema 3–4% u grupama s glimepiridom ili placebom). Povraćanje se javljalo u 5–7% ispitanika koji su primali liraglutid (1% kod glimepirida/placeba), dok je proljeva bilo u 8–15% ispitanika na liraglutidu (4% u skupinama placebo/glimepirid). Gastrointestinalne nuspojave ovisne su o dozi i smanjuju se tijekom vremena. Hipoglikemije su kod ispitanika koji su uzimali liraglutid bile rijetke (3%), jednako rijetke kao i u ispitanika na placebu. U grupi ispitanika koja je uzimala glimepirid bile su mnogo češće (17%). Od ostalih učinaka zapaženo je sniženje sistoličkog tlaka za 2–3 mmHg (u usporedbi s povišenjem od 0,4 mmHg u grupi na glimepiridu, što je značajna razlika).[43]

U studiji LEAD-3 ispitivan je učinak liraglutida (1,2 mg i 1,8 mg na dan) kao monoterapije u usporedbi s glimepiridom (8 mg na dan). Randomizirano je 746 bolesnika, prethodno liječenih dijetom i tjelovježbom (36,5%) ili monoterapijom (63,5%) – uključujući sulfonilureju, metformin, meglinide, inhibitore alfa-glukozidaze ili tiazolidindione do polovične doze od najviše dopuštene. Ispitanici su bili u dobi od 18 do 80 godina, s početnim HbA1c 8,3% u grupama na liraglutidu i 8,4% u grupi na glimepiridu. BMI bio je na početku studije 33 kg/m^2. Nakon 52 tjedna grupe na liraglutidu imale su značajno veće smanjenje HbA1c (–0,84% s 1,2 mg i –1,14% s 1,8 mg liraglutida u odnosu na 0,51% u grupi s 8 mg glimepirida). Isto je tako značajno veći udio ispitanika liječenih liraglutidom postigao ciljne vrijednosti HbA1c niže od 7% (42,8% na 1,2 mg i 50,9% na 1,8 mg liraglutida u odnosu na 27,8% ispitanika na glimepiridu). Obje grupe ispitanika koji su uzimali liraglutid gubile su na težini (oko 2 kg), dok su ispitanici koji su uzimali glimepirid dobili 1 kg. U studiji nije bilo teških hipoglikemija. Blažih hipoglikemija (GUP manji od 3,1 mmol/l) bilo je 12% u ispitanika na 1,2 mg liraglutida i 8% u ispitanika na 1,8 mg liraglutida, dok ih je u grupi na glimepiridu bilo 24%. Najčešća nuspojava bila je mučnina, koja se pojavila u 27,5% i 29,3% ispitanika na liraglutidu (1,2 odnosno 1,8 mg), a u 8,5% ispitanika u grupi koja je uzimala glimepirid. U dva je bolesnika zabilježen pankreatitis (u jednoga nakon 197 dana uzimanja 1,2 mg liraglutida, a u drugoga nakon 333 dana uzimanja 1,8 mg liraglutida). Oba su se oporavila, a jedan je i nastavio studiju.[44]

U studiji LEAD-4 ispitivan je liraglutid (u dozi od 1,2 i 1,8 mg) u odnosu na placebo kao dodatak kombinaciji metformina i rosiglitazona. Randomizirana su ukupno 533 bolesnika, prosječne dobi 55 godina i BMI 33 kg/m^2. Studija je trajala 26 tjedana. Na početku studije HbA1c bio je 8,5% (u grupi na 1,2 mg liraglutida), 8,6% (u grupi na 1,8 mg) te 8,4% (u grupi na placebu). Na kraju studije HbA1c u obje je grupe na liraglutidu snižen za 1,2%, što je bilo značajno više nego u grupi ispitanika na placebu (–0,5%). Značajno je više bolesnika na liraglutidu postiglo ciljne vrijednosti HbA1c niže od 7% (57,5%/1,2 mg liraglutida i 53,7%/1,8 mg liraglutida u odnosu na 28,1% uz placebo). Ispitanici na liraglutidu gubili su na težini ovisno o dozi (–1,0 kg i –2,0 kg), dok su ispitanici na placebu dobili na težini 0,6 kg. Ispitanici na liraglutidu imali su i značajan pad sistoličkog tlaka u odnosu na placebo (5,6 mmHg u grupi na 1,2 mg i 4,5 mmHg u grupi na 1,8 mg). Zabilježen je i malen ali statistički značajan porast pulsa u grupama na liraglutidu u odnosu na placebo i početak studije (2 otkucaja/min i 3 otkucaja/min u grupama na 1,2 i 1,8 mg liraglutida u odnosu na –0,5 otkucaja/min uz placebo). Značajno je poboljšanje zabilježeno i u mjerama funkcije beta-stanica (omjer proinzulin/inzulin, razina C-peptida i HOMA-B-indeks funkcije beta-stanica) u grupama na liraglutidu. Došlo je do pada inzulinske rezistencije u sve tri grupe bez značajnih razlika među grupama. Najčešće nuspojave bile su gastrointestinalne smetnje (mučnina, povraćanje, proljev) značajno češće u grupama na liraglutidu (45%:56%:19%). Mučnina se pojavila na početku studije u 29% ispitanika na 1,2 mg liraglutida i 40% na 1,8 mg liraglutida, a tijekom studije postupno se smanjivala te je na kraju bila prisutna podjednako učestalo kao i kod placeba. Nije bilo slučajeva pankreatitisa. Hipoglikemije su bile blaže, a bilo ih je više u grupama na liraglutidu (7,9% i 9,0% u odnosu na 5,1% uz placebo).[45]

Studija LEAD-5 usporedila je učinkovitost liraglutida u odnosu na glargin, dodanog na dvostruku terapiju oralnim hipoglikemicima (metformin i glimepirid) u nereguliranih bolesnika. Randomiziran je 581 ispitanik. Ispitanici su bili raspoređeni da uzimaju liraglutid 1,8 mg, glargin ili placebo (u omjeru 2:2:1). Grupe liraglutid/placebo bile su dvostruko slijepe, a glargin je zbog potrebe titracije bio »open-label«. Studija je trajala 26 tjedana, a ispitanici su bili prosječne dobi 57 godina, trajanja šećerne bolesti 9 godina. BMI je na početku studije bio 30 kg/m^2, a HbA1c 8,3% u obje grupe ispitanika. Na kraju studije liraglutid se pokazao značajno uspješnijim u snižavanju HbA1c i u odnosu na glargin i u odnosu na placebo (–1,33% prema –1,09% prema –0,24%). Značajno je veći broj bolesnika postigao ciljne vrijednosti HbA1c niže od 7% uz liraglutid nego uz glargin ili uz placebo (53,1%–45,8%–15,5%).

Tjelesna se težina u ispitanika koji su primali liraglutid značajno više smanjila unutar grupe (–1,8 kg u odnosu na početnu) i u odnosu na placebo (gdje je smanjena za 0,42 kg u odnosu na početnu) i u odnosu na glargin (gdje je na kraju studije porasla za 1,6 kg). Na kraju ispitivanja bila je između ispitanika na liraglutidu i na glarginu prosječna razlika od –3,4 kg u korist liraglutida.

U ispitanika na liraglutidu zabilježen je pad sistoličkoga tlaka za 4 mmHg na kraju studije, u placebnoj grupi za 1,4 mmHg, a u ispitanika koji su primali glargin tlak je porastao za 0,54 mmHg. Navedene razlike bile su značajne između glargina i liraglutida.

Glavna nuspojava liraglutida bila je mučnina (14% ispitanika u odnosu na 3,5% uz placebo i 1,3% uz glargin). Učestalost mučnine smanjivala se tijekom studije. U 10% ispitanika na liraglutidu pojavio se proljev, a u 7% povraćanje (što je bilo značajno više nego u ispitanika na placebu i na glarginu). Značajan porast kalcitonina na početku studije zabilježen je i u grupi na liraglutidu i u grupi na glarginu u odnosu na placebo, a vrijednosti kalcitonina na kraju studije u obje su grupe bile unutar granica referentnih vrijednosti.[46]

Liraglutid je uspoređen i s eksenatidom u studiji LEAD-6. Sudjelovali su bolesnici sa šećernom bolesti tipa 2 neregulirani glikemija na terapiji metforminom, sulfonilurejom ili

kombinacijom metformina i sulfonilureje. U studiji su randomizirana 464 ispitanika, a studija je trajala 26 tjedana. Bolesnici su bili prosječne dobi 57 godina, trajanja šećerne bolesti 8 godina, BMI 33 kg/m^2, a HbA1c 8,2%. Ispitanicima je na postojeću terapiju (metformin, sulfonilureja ili kombinacija) dodan liraglutid 1,8 mg jednom na dan ili eksenatid 10 mg 2x na dan. Doza je održavana tijekom studije, a u slučaju hipoglikemija bilo je dopušteno jedino sniziti dozu sulfonilureje.

Nakon 26 tjedana došlo je do značajnog pada HbA1c u obje grupe ispitanika. Pad je bio signifikantno veći u grupi ispitanika koji su uzimali liraglutid (–1,12% prema –0,79%; p<0,0001). Uz liraglutid je veći udio ispitanika uspio postići ciljne vrijednosti HbA1c niže od 7% (54% prema 43%; p=0,0015). U obje grupe ispitanika došlo je do pada tjelesne težine (za 3,24 kg u ispitanika na liraglutidu i za 2,87 kg u ispitanika na eksenatidu).

Od nuspojava bile su najčešće mučnina i dispepsija. Mučnina je u početku studije bila podjednako prisutna u obje skupine uz pad učestalosti tijekom vremena, da bi u 26. tjednu bila prisutna u 3% ispitanika na liraglutidu i 9% ispitanika na eksenatidu.

U jednog je ispitanika tijekom liječenja liraglutidom ustanovljen kronični pankreatitis, ali je liječenje nastavljeno jer ispitivač nije smatrao da je događaj povezan s uzimanjem liraglutida.

Teških hipoglikemija nije bilo u grupi bolesnika koji su uzimali liraglutid, a pojavile su se dvije u grupi koja je primala eksenatid (oba su bolesnika imali u terapiji i sulfonilureju).

Blagih je hipoglikemija bilo u obje grupe (u 26% ispitanika na liraglutidu i 34% ispitanika na eksenatidu), a bile su značajno češće ako su ispitanici uzimali i sulfonilureju.[47]

Provedeno je i nekoliko metaanaliza unutar ispitivanja LEAD.

U prvoj je metaanalizi utvrđen utjecaj liraglutida na HbA1c, glukozu natašte, tjelesnu težinu i sistolički tlak, u ovisnosti o tome je li liraglutid uziman kao zamjena za drugu, već uzimanu oralnu terapiju, je li dodan na već postojeću oralnu terapiju ili je dodan bolesnicima liječenim dijetom/tjelovježbom. Utvrđeno je da je liraglutid uspješniji u redukciji HbA1c i glukoze natašte ako se doda na već postojeću terapiju nego ako se njime zamijeni već uzimana peroralna terapija. S druge strane, bez obzira na koji je način dodan u liječenje, sniženje krvnog tlaka i tjelesne težine u prvom je redu ovisilo o tome koliko su ti parametri bili povišeni na početku liječenja.[48]

U drugoj je metaanalizi utvrđeno da primjena liraglutida u dozi od 1,8 mg daje veću vjerojatnost postizanja ciljnog HbA1c <7% nego bilo kojeg komparatora (66% uz liraglutid, 18–54% uz placebo/ostale lijekove). I vjerojatnost postizanja kompozitnog »end-pointa« (HbA1c<7%, sistolički tlak niži od 130 mmHg, a da ne dođe do porasta tjelesne težine) bila je znatno viša nego kod placeba ili drugih lijekova (26% prema 3–16%).[49]

U trećoj je metaanalizi istražen utjecaj liraglutida na sistolički krvni tlak. Prosječno sniženje sistoličkog tlaka iznosilo je 2,5 mmHg i nastupilo je unutar 2 tjedna od početka liječenja, te se zadržalo 26 tjedana. Sniženje krvnog tlaka ovisilo je o ishodišnim vrijednostima te je u osoba s tlakom između 140 i 190 mmHg iznosilo i do 11,4 mmHg.[50]

U četvrtoj metaanalizi uspoređen je utjecaj liraglutida i glimepirida na glikemijsku regulaciju tijekom studije u odnosu na početnu funkciju beta-stanica. Utvrđeno je da je liraglutid uspješan u redukciji HbA1c bez obzira na ishodišnu funkciju beta-stanica, ali je najbolji učinak bio u bolesnika s najbolje očuvanom funkcijom beta-stanica na početku studije.[51]

Peta metaanaliza uspoređivala je utjecaj liječenja liraglutidom na funkciju beta-stanica u studijama LEAD 1–5. Utvrđen je značajan porast funkcije beta-stanica (28–34%) mjereno HOMA-B-indeksom u svim grupama liječenim liraglutidom u dozi od 1,8 mg.[52]

Navedene metaanalize publicirane su kao sažeci na kongresu Europske udruge za proučavanje dijabetesa *(European Association for Study of Diabetes* – EASD) 2008. godine te kongresu Američke udruge za dijabetes *(American Diabetes Association* – ADA) 2009. godine.

Liraglutid je pokazao i određene povoljne učinke na markere kardiovaskularnog rizika. U studiji koja je trajala 14 tjedana i koja je bila provedena radi utvrđivanja uspješnosti i sigurnosti liječenja liraglutidom u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti bili su praćeni i markeri kardiovaskularnog rizika: adiponektin, leptin, C-reaktivni protein (hs-CRP), interleukin 6 (IL-6), čimbenik nekroze tumora alfa (TNF-alfa), inhibitor aktivatora plazminogena (PAI-1) te B-tip natriuretskog peptida (BNP). Utvrđeno je da je u grupama bolesnika liječenih liraglutidom došlo do značajnog sniženja koncentracije PAI-1 i BNP-a te do pada razine hs-CRP-a koji nije bio statistički značajan, ali je bio ovisan o dozi. Promjene u razinama ostalih markera rizika nisu utvrđene.[53]

Liraglutid u liječenju pretilosti

Ispitivana je učinkovitost liraglutida i u liječenju pretilosti. Studija je bila dvostruko slijepa i kontrolirana placebom u odnosu na liraglutid, a otvorena u usporednom kraku s orlistatom. Studija je trajala 20 tjedana, a randomizirano je bilo 564-ero bolesnika obaju spolova, u dobi od 18 do 65 godina i s indeksom tjelesne mase 30–40 kg/m^2. Obje su se skupine pridržavale hipokalorijske dijete s deficitom od 500 kcal na dan uz pojačanu tjelesnu aktivnost. Ispitivana skupina aplicirala je jednu od četiri moguće doze liraglutida (1,2; 1,8, 2,4 ili 3,0 mg) ili placebo. Poredbena skupina u usporednom kraku uzimala je orlistat kapsule 3x na dan u dozi od 120 mg.

Ispitanici svih četiriju podskupina koji su uzimali liraglutid izgubili su znatno više na težini od onih koji su aplicirali placebo (–2,8 kg u skupini na placebu; –4,8/–5,5/–6,3/–7,2 kg). Ispitanici koji su uzimali orlistat izgubili su 4,1 kg, što je značajno manje od ispitanika na 2,4 i 3,0 mg orlistata. Gubitak težine veći od 5% početne težine bio je prisutan u znatno većem udjelu bolesnika na bilo kojoj dozi liraglutida u odnosu na placebo, dok je u odnosu na orlistat bio značajno veći samo u skupini koja je aplicirala 3,0 mg liraglutida.

Učestalost predijabetesa značajno je smanjena u bolesnika koji su aplicirali 1,8, 2,4 ili 3,0 mg liraglutida u odnosu na placebo (u odnosu na orlistat nije rađena komparacija).

Najčešća nuspojava uz liraglutid bila je mučnina. Porast kalcitonina, a ni slučajevi pankreatitisa nisu zabilježeni.[54]

Liraglutid u usporedbi sa sitagliptinom

Uspoređena je i učinkovitost liraglutida u odnosu na sitagliptin u nereguliranih bolesnika tipa 2 koji nisu bili zadovoljavajuće regulirani metforminom. Studija je bila otvorena (ali maskirana za statističare) i trajala je 26 tjedana. Bilo je randomizirano 665 bolesnika u dobi od 18 do 80 godina i sa BMI manjim od 45 kg/m^2 te vrijednosti HbA1c 7,5–10,0%. Ispitanici su uz metformin primali liraglutid

(1,2 ili 1,8 mg) ili sitagliptin (100 mg jednom na dan). Razina HbA1c znatno je više smanjena uz liraglutid (–1,5% uz 1,8 mg i –1,24% uz 1,2 mg) nego uz sitagliptin (–0,90%). Ispitanici su uz liraglutid osim toga gubili i više na težini (–3,38 kg uz 1,8 mg i –2,86 kg uz 1,2 mg) nego uz sitagliptin (–0,96 kg). Najčešća nuspojava liraglutida bila je i u ovoj studiji mučnina.[55]

Liraglutid i nuspojave liječenja

U navedenim studijama LEAD, kao i u kliničkim studijama druge faze najčešća je nuspojava bila mučnina. Javljala se na početku liječenja i bila je ovisna o dozi, da bi se njezina učestalost smanjivala tijekom liječenja. Osim mučnina od gastrointestinalnih nuspojava bilo je i proljeva te povraćanja, ali znatno manje nego mučnina.

Hipoglikemije su uvijek interesantne kao nuspojava kod lijekova koji se rabe u liječenju šećerne bolesti, jer su čimbenik koji ograničava postizanje dobre regulacije. Stoga su u liječenju šećerne bolesti najpoželjniji oni koji nemaju veliku učestalost hipoglikemija. U studijama s liraglutidom hipoglikemije su bile česte jedino u skupinama gdje je liraglutid kombiniran s glimepiridom, dok su inače bile rijetke.

Pankreatitis je nuspojava koja je posebno budno praćena, s obzirom na to da je u razdoblju nakon što je FDA odobrila prvi inkretinski analog – eksenatid – zabilježen određen broj slučajeva akutnog pankreatitisa u bolesnika liječenih njime.[56]

Situaciju treba sagledavati i u svjetlu činjenice da je akutni pankreatitis učestaliji u osoba s tipom 2 šećerne bolesti,[57] kao i da su u osoba s pretilosti i osoba s tipom 2 šećerne bolesti češće određene histološke promjene u tkivu gušterače u smislu kroničnog pankreatitisa.[58]

U studijama vezanim uz liraglutid do sada je objavljeno 9 slučajeva pankreatitisa (od toga 6 akutnih u ispitanika koji su primali liraglutid, 2 kronična u ispitanika koji su primali liraglutid te 1 akutni u ispitanika koji je bio na komparatoru – glimepiridu).

Ukupan broj slučajeva i izloženost premaleni su da bi se moglo ustvrditi postoji li uzrok i veza između nastanka akutnog pankreatitisa i liječenja pomoću liraglutida. Incidencija u ispitanika na liraglutidu i uspoređivanome lijeku konzistentna je s onom koja bi se očekivala u populaciji bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti.

Druga moguća skupina nuspojava na koju se obratila pažnja jesu nuspojave vezane uz štitnjaču i djelovanje na lučenje kalcitonina. U animalnim pokusima na glodavcima utvrđeno je da na C-stanicama štitnjače postoje receptori za GLP-1 i da dugotrajna primjena visokih doza liraglutida dovodi do hiperplazije C-stanica, a u nekim slučajevima i do neoplazije. Međutim na drugim skupinama pokusnih životinja, a ni na ljudskim C-stanicama štitnjače nisu utvrđeni receptori za GLP-1. U studijama s liraglutidom bilo je slučajeva porasta kalcitonina pri početku liječenja, ali su se vrijednosti vratile na početnu razinu pred kraj studije. Učestalost svih nuspojava vezanih za štitnjaču (neoplazme, struma, povišen kalcitonin) bila je slična u skupinama na liraglutidu (33,5 na 1000 bolesnik-godina izloženosti), na placebu (30,0) te na svim usporednim terapijama (21,7).[41]

Zaključak

S dolaskom inkretina dobili smo novu skupinu lijekova, koja se uvelike razlikuje od dosadašnjih opcija liječenja.

U liječenju tipa 2 šećerne bolesti koncentriramo se na dva osnovna patofiziološka poremećaja: inzulinsku rezistenciju i smanjenje lučenja inzulina.

Osnovne mjere liječenja (redukcija tjelesne težine i primjerena prehrana te pojačana tjelesna aktivnost) vrlo su uspješne u postizanju bolje inzulinske osjetljivosti (smanjenju inzulinske rezistencije). Naravno da uvijek postoji problem u postizanju bolesnikove suradljivosti, jer navedene mjere najčešće znače korjenitu promjenu stila života za te bolesnike.

Sljedeći korak u liječenju jesu lijekovi koji djeluju na inzulinsku rezistenciju i danas nam se i u toj skupini povećao broj mogućnosti liječenja. Metformin je lijek koji se rabi već više od 50 godina. Unatoč činjenici da je u tih 50 godina tijekom određenog perioda bio pod sumnjom da uzrokuje teške komplikacije (laktičnu acidozu), s vremenom se pokazalo da je lijek siguran barem kao i ostale skupine oralnih antidijabetika. Druga poluga u djelovanju na inzulinsku rezistenciju jesu tiazolidindioni. Kao skupina su u upotrebi mnogo kraće i za sada se zna za određena ograničenja kod upotrebe, a vjerojatno će trebati dulje vrijeme da se pokaže njihovo pravo mjesto i vrijednost.

Kako se navedenim lijekovima djeluje samo na inzulinsku rezistenciju, ostaje drugi patofiziološki poremećaj – smanjenje lučenja inzulina, kao posljedica progresivnoga gubitka beta-stanica. Tradicionalno se na taj mehanizam u početku liječenja nije uvijek djelovalo farmakoterapijom, jer se smanjenjem inzulinske rezistencije kompenzira manjak inzulina. Međutim uzimajući u obzir progresivnu prirodu gubitka beta-stanica u tipu 2 šećerne bolesti, znamo da u određenom trenutku treba početi djelovati i lijekovima koji pojačavaju izlučivanje inzulina (ili nadoknađivati manjak egzogenim inzulinom). Dosadašnje mogućnosti sastojale su se u primjeni preparata sulfonilureje ili meglitinida. Oboje su beta-citotropni lijekovi koji potiču sekreciju inzulina, ali neovisno o koncentraciji glukoze u krvi. Kao posljedica se mogu javiti hipoglikemije, a sam proces gubitka beta-stanica i dalje traje.

Dolaskom skupina lijekova koji se baziraju na inkretinima (inkretinski analozi i DPP-IV-inhibitori) izgleda da smo dobili ne samo novu skupinu lijekova već i prvi put »pametne« lijekove za šećernu bolest. Inkretini djeluju na sekreciju inzulina ovisno o razini glukoze u krvi i praktički nema hipoglikemija. Osim toga djeluju povoljno i na druge patofiziološke mehanizme u šećernoj bolesti: smanjuju apetit i pridonose gubitku tjelesne težine, a pridonose i »oporavku« beta-stanica, čime smo zakoračili i korak dublje u etiopatogenetskom pristupu liječenju.

Kako nam pokazuju podaci iz dosadašnjih studija, inkretini bi bili lijek izbora u bolesnika u kojih se djelovanjem na smanjenje inzulinske rezistencije ne postiže zadovoljavajuća glukoregulacija. S obzirom na njihovo djelovanje na smanjenje apetita te oporavak beta-stanica, možemo pretpostaviti da bi se uključivanjem inkretina u prvu liniju liječenja (na početku bolesti i zajedno s metforminom) mogao postići zaokret u dosada uobičajenom tijeku liječenja tipa 2 šećerne bolesti koji završava sekundarnim zatajivanjem gušterače i potrebom za inzulinskom terapijom.

LITERATURA

1. *IDF Diabetes Atlas* [*Internet*]. 4th ed. Brussels: International Diabetes Association; c.2009.: Country Summary Table; Dostupno na: http://atlas.idf-bxl.org/book/export/html/250
2. *IDF Diabetes Atlas* [*Internet*]. 4th ed. Brussels: International Diabetes Association; c.2009. : Health expenditure for diabetes, 2010 and 2030; Dostupno na: http://atlas.idf-bxl.org/sites/default/files/DM%20expenditures_7_regions.xls

3. *Home PD.* Postprandial hyperglycaemia: mechanisms and importance. Diab Obes Metab 2000;2(Suppl 1):S7–S11.
4. *Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE.* The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. J Clin Invest 1999;104:787–94.
5. *Weyer C, Bogardus C, Pratley RE.* Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. Diabetes 1999;48:2197–203.
6. *The Diabetes Control and Complications Trial Group.* The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes 1996;45:1289–98.
7. *Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyorala K, Forhan A, Eschwege E.* High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. Diabetes Care 1998;21:360–7.
8. *The Diabetes Control and Complications Trial Group.* The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977–86.
9. *The Diabetes Control and Complications Trial Group.* The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Diabetologia 1998;41:416–23.
10. *Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E i sur.* Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 1995;28: 103–17.
11. *United Kingdom Prospective Diabetes Study Group.* Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837–53.
12. *Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA.* 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577–89.
13. *UK Prospective Diabetes Study Group.* UK Prospective Diabetes Study 16: Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. Diabetes 1995;44:1249–58.
14. *Bayliss WM and Starling EH.* The mechanism of pancreatic secretion. J Physiol 1902;28:325–53.
15. *Moore B, Edie ES and Abram JH.* On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane. Biochem J 1906;1: 28–38.
16. *Elrick H, Stimmler L, Hlad Cj, Jr, Arai Y.* Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. J Clin Endocrinol Metab 1964 Oct;24:1076–1082.
17. *Nauck MA, Homberger E, Siegel EG i sur.* Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. J Clin Endocrinol Metab 1986;63:492–8.
18. *Baggio LL, Drucker DJ.* Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology 2007;132:2131–57.
19. *Drucker DJ.* Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. Diabetes Care 2003;26:2929–40.
20. *Drucker DJ, Nauck MA.* The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2006;368:1696–705.
21. *Nauck MA, Bartels E, Orskov C, Ebert R, Creutzfeldt W.* Additive insulinotropic effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1-(7-36) amide infused at near-physiological insulinotropic hormone and glucose concentrations. J Clin Endocrinol Metab 1993;76:912–7.
22. *Zhou J, Wang X, Pineyro MA, Egan JM.* Glucagon-like peptide 1 and exendin 4 convert pancreatic AR42J cells into glucagon and insulin-producing cells. Diabetes 1999;48:2358–66.
23. *Abraham EJ, Leech CA, Lin JC, Zulewski H, Habener JF.* Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 differentiation of human pancreatic islet-derived progenitor cells into insulin-producing cells. Endocrinology 2002;143:3152–61.
24. *Nauck MA, Niedereichholz U, Ettler R i sur.* Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. Am J Physiol 1997;273:E981–8.
25. *Villanueva-Peñacarrillo ML, Márquez L, González N, Díaz-Miguel M, Valverde I.* Effect of GLP-1 on lipid metabolism in human adipocytes. Horm Metab Res 2001;33:73–7.
26. *Ayala JE, Bracy DP, James FD, Julien BM, Wasserman DH, Drucker DJ.* The glucagon-like peptide-1 receptor regulates endogenous glucose production and muscle glucose uptake independent of its incretin action. Endocrinology 2009;150:1155–1164.
27. *Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG i sur.* Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. Circulation 2004;109:962–5.
28. *Sokos GG, Bolukoglu H, German J i sur.* Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycemic control and left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol 2007; 100:824–9.
29. *Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP.* Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. J Card Fail 2006;12:694–9.
30. *Nyström T, Gutniak MK, Zhang Q i sur.* Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004;287: E1209–15.
31. *Yamamoto H, Lee CE, Marcus JN i sur.* Glucagon-like peptide-1 receptor stimulation increases blood pressure and heart rate and activates autonomic regulatory neurons. J Clin Invest 2002;110:43–52.
32. *Barragan JM, Rodriguez RE, Blazquez E.* Changes in arterial blood pressure and heart rate induced by glucagon-like peptide-1-(7-36) amide in rats. Am J Physiol Endocrinol Metab 1994;266:E459–66.
33. *Zinman B, Gerich J, Buse JB i sur.* Efficacy and safety of the human GLP-1 analog liraglutide in combination with metformin and TZD in patients with type 2 diabetes mellitus (LEAD-4 Met+TZD). Diabetes Care 2009;32:1224–30.
34. *Moretto TJ, Milton DR, Ridge TD i sur.* Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naive patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Clin Ther 2008;30:1448–60.
35. *Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C i sur.* Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 Š7–36 amideĆ but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. J Clin Invest 1993;91:301–307.
36. *Vilsboll T, Krarup T, Madsbad Si sur.* Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese type II diabetic patients. Diabetologia 2002;45:1111–1119.
37. *Chia CW, Carlson OD, Kim W i sur.* Exogenous glucosedependent insulinotropic polypeptide worsens post prandial hyperglycemia in type 2 diabetes. Diabetes 2009;58:1342–1349.
38. *Knudsen LB, Agerso H, Bjenning C i sur.* GLP-1 derivatives as novel compounds for the treatment of type 2 diabetes: Selection of NN2211 for clinical development. Drugs Future 2001;26:677.
39. *Agerso H, Jensen LB, Elbrond B, Rolan P, Zdravkovic M.* The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of NN2211, a new long-acting GLP-1 derivative, in healthy men. Diabetologia 2002; 45:195–202.
40. *Elbrond B, Jakobsen G, Larsen S i sur.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of a single-dose of NN2211, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, in healthy male subjects. Diab Care 2002;25:1398–404.
41. *Victoza: European Public Assessment Report (EPAR) summary for the public* [*Internet*]. London: EMEA; 2009 July. 29 str. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/victoza/H-1026-PI-en.pdf
42. *Marre M, Shaw J, Brändle M i sur.* Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). Diabetic Med 2009;26:268–78.
43. *Nauck M, Frid A, Hermansen K i sur.* Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes. The LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes)-2 study. Diabetes Care 2009;32:84–90.
44. *Garber A, Henry R, Ratner R i sur.* Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. Lancet 2009; 373:473–81.
45. *Zinman B, Gerich J, Buse JB i sur.* Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). Diabetes Care 2009;32:1224–30.
46. *Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O i sur za Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group.* Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. Diabetologia 2009;52:2046–55.
47. *Buse JB, Rosenstock J, Sesti G i sur.* za LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). Lancet 2009;374:39–47.
48. *Zinman B, Buse J, Falahati A, Moses A, Gough S.* Liraglutide more effectively achieves a composite endpoint for A1c, SBP and weight change than other diabetes therapies. Diabetes 2009;58(suppl.1):537–P.
49. *Nauck MA, Pratley RE, Falahati A, Brett J, Holst JJ.* Adding liraglutide to existing therapy rather than substituting it for existing therapy pro-

duces greater improvement in glycemic control: evidence from a meta-analysis. Diabetes 2009;58(suppl.1):459–P.
50. *Fonseca V, Madsbad S, Falahati A, Zychma M, Plutzky J.* Once-daily human GLP-1 analog liraglutide reduces systolic blood pressure – a meta-analysis of six clinical trials (LEAD). Diabetes 2009;58(suppl.1): 545–P.
51. *Matthews DR, Falahati A,Toft AD, Meier J.* Liraglutide improves glycemic control significantly more than glimepiride in patients with higher baseline beta-cell function. Diabetes 2009;58(suppl.1):2064–PO.
52. *Matthews DR, Marre M, Le Thi TD i sur.* Liraglutide, a human GLP-1 analogue, significantly improves beta-cell function in subjects with type 2 diabetes. Diabetologia 2008;51(Suppl.1):P892 .
53. *Courrèges JP, Vilsbøll T, Zdravkovic M i sur.* Beneficial effects of once-daily liraglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue, on cardiovascular risk biomarkers in patients with Type 2 diabetes. Diabet Med 2008;25:1129–31.
54. *Astrup A, Rossner S, Van Gaal L i sur.* Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Lancet 2009; DOI:10.1016/S0140-6736(09)61375-1. Dostupno na: http://www.thelancet.com.
55. *Pratley RE, Nauck M, Bailey T i sur; 1860-LIRA-DPP-4 Study Group.* Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. Lancet 2010;24;375(9724): 1447–56.
56. *Denker PS, Dimarco PE.* Exenatide (exendin-4)-induced pancreatitis: a case report. Diabet Care 2006;29:471.
57. *Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL.* Increased Risk of Acute Pancreatitis and Biliary Disease Observed in Patients With Type 2 Diabetes. Diabet Care 2009;32:834–8.
58. *Butler AE, Galasso R, Matveyenko A, Rizza RA, Dry S, Butler PC.* Pancreatic duct replication is increased with obesity and type 2 diabetes in humans. Diabetologia 2010;53:21–6.

ALERGIJSKI INTERSTICIJSKI NEFRITIS UZROKOVAN LIJEKOVIMA

DRUG INDUCED ALLERGIC INTERSTITIAL NEPHRITIS

KREŠIMIR GALEŠIĆ, INGRID PRKAČIN, MIROSLAV TIŠLJAR, IVICA HORVATIĆ, DANICA GALEŠIĆ LJUBANOVIĆ*

Deskriptori: Intersticijski nefritis – kemijski izazvan, patologija, farmakoterapija; Akutna bubrežna insuficijencija – kemijski izazvana; Glukokortikoidi – terapijska primjena; Alergija na lijekove – komplikacije

Sažetak. Alergijski intersticijski nefritis (AIN) uzrokovan lijekovima rijedak je oblik bubrežne bolesti koji se klinički primarno manifestira akutnom bubrežnom insuficijencijom. Najčešća etiopatogeneza AIN-a reakcija je preosjetljivosti na lijekove među kojima su najzastupljeniji antibiotici. Najvažnija dijagnostička metoda u bolesnika sa sumnjom na AIN jest biopsija bubrega. Uz ukidanje uzročnog lijeka, u liječenju AIN preporučuje se primjena glukokortikoida, u dozi od 1 mg/kg/dan s postepenim snižavanjem doze, u trajanju do 3 mjeseca. U ovom radu, prikazali smo 10 bolesnika kod kojih je nakon pregleda bubrežnog bioptata s nalazom AIN-a, retrospektivno učinjena analiza kliničkih i biokemijskih podataka. Definirane su četiri različite uzročne skupine lijekova AIN-a, a najčešći su bili antibiotici. U kliničkoj prezentaciji dominirala je akutna bubrežna insuficijencija s medijanom serumskog kreatinina od 497,5 μmol/L. Svi bolesnici osim jednoga liječeni su preporučenim dozama glukokortikoida. Troje bolesnika liječeno je i hemodijalizom. U svih bolesnika došlo je do oporavka bubrežne funkcije, uz medijan serumskog kreatinina nakon tromjesečnoga glukokortikoidnog liječenja (u sedmero bolesnika) od 152 μmol/L (p=0,018).

Descriptors: Nephritis, interstitial – chemically induced, pathology, drug therapy; Acute kidney injury – chemically induced; Glucocorticoids – therapeutic use; Drug hypersensitivity – complications

Summary. The allergic interstitial nephritis (AIN) is a rare renal disorder which is commonly clinically presented with an acute renal failure. AIN is the most frequent result of the hypersensitivity related to drugs (most often antibiotics). In the patients with clinical suspicion to a drug related AIN, kidney biopsy is the most important diagnostic procedure. Except of causative drug discontinuation, AIN therapy is based on high dose glucocorticoids 1 mg/kg/day with dose tapering during consecutive 3 months. In the present work, we have shown 10 patients with drug induced AIN. We identified 4 causative drug groups among which most frequent were antibiotics. In clinical presentation of our patients acute renal failure was dominant and median of baseline serum creatinine was 497.5 μmol/L. In all patients the kidney biopsy was performed and nine patients (90%) have been treated with recommended glucocorticoid regimen, additionally, in 3 patients hemodialysis was introduced. In all patients, reduction in serum creatinine value was achieved with serum creatinine median of 152 μmol/L after a three-month glucocorticoid treatment (p=0.018).

Liječ Vjesn 2011;133:276–283

*** Odjel za nefrologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB »Dubrava«, Zagreb** (prof. dr. sc. Krešimir Galešić, dr. med.; Miroslav Tišljar, dr. med.; Ivica Horvatić, dr. med.), **Odjel za nefrologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB »Merkur«, Zagreb** (doc. dr. sc. Ingrid Prkačin, dr. med.), **Klinički zavod za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB »Dubrava«, Zagreb** (prof. dr. sc. Danica Galešić Ljubanović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. K. Galešić, Odjel nefrologije, Interna klinika Medicinskog fakulteta Sveučilšta u Zagrebu, KB »Dubrava«, Av. G. Šuška 6, 10000 Zagreb, e-mail: kresog@kbd.hr

Primljeno 19. kolovoza 2010., prihvaćeno 1. lipnja 2011.

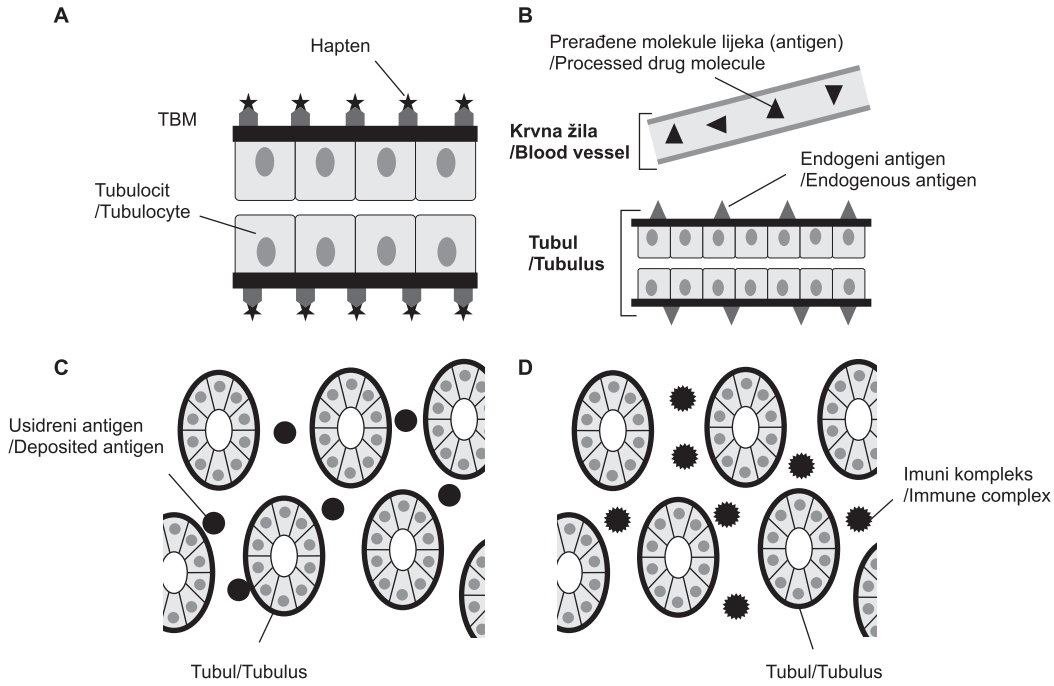
Tablica 1. *Lijekovi koji uzrokuju AIN, prilagođeno prema referenci 3*
Table 1. *List of AIN causative drugs, adapted from reference 3*

Antimikrobni lijekovi Antimicrobial drugs	Nesteroidni antireumatici Nonsteroidal antireumatics	Diuretici Diuretics	Ostali lijekovi Other drugs
Aciklovir	Azapropazon	Klortalidon	Varfarin
Ampicilin	Aspirin	Etakrinska kiselina	Alopurinol
Amoksicilin	Benoksaprofen	Furosemid	Alfa-metildopa
Aztreonam	Diklofenak	Hidroklorotiazid	Azatioprin
Karbenicilin	Diftunisal	Indapamid	Betanidin
Cefaklor	Fenklofenak	Tienilinska kiselina	Bizmutove soli
Cefamandol	Enoprofen	Triamteren	Kaptopril
Cefazolin	Flurbiprofen		Karbimazol
Cefaleksin	Ibuprofen		Klorpropamid
Cefaloridin	Indometacin		Ciklosporin
Cefalotin	Ketoprofen		Cimetidin
Cefapirin	Mefenaminska kiselina		Klofibrat
Cefradin	Meloksikam		Klozapin
Cefiksitin	Naproksen		Kiametaz
Cefotetan	Niflumična kiselina		D-penicilamin
Cefotaksim	Fenazon		Fenofibrat
Ciprofloksacin	Fenilbutazon		Soli zlata
Kloksacilin	Piroksikam		Sulfasalazin
Kolistin	Pirprofen		Griseofulvin
Kotrimoksazol	Sulindak		Mesalazin (5-ASA)
Eritromicin	Suprofen		Interferon
Etambutol	Tolemetin		Interleukin-2
Foscamet	Zomepirak		Omeprazol
Gentamicin	Aminopirin		Fenindion
Indinavir	Antipirin		Fenotiazin
Izoniazid	Antrafenin		Fenilpropanolamin
Linkomicin	Klometacin		Probenecid
Meticilin	Katefenin		Propranolol
Mezlocilin	Glafenil		Propiltiouracil
Minociklin	Metamil		Ranitidin
Nafcilin			
Nitrofurantoin			

Pojam intersticijski nefritis (IN), koji uključuje edem i staničnu infiltraciju intersticijskog odjeljka bubrega, uveo je u literaturu Councilman 1898. godine.[1] U prvoj polovici 20. stoljeća brojni autori opisuju IN kao sastavni dio histološke prezentacije kroničnog pijelonefritisa uzrokovanog bakterijskom upalom. Tek polovicom 20. stoljeća, dolazi do razlučivanja IN-a u sklopu kroničnoga bakterijskog pijelonefritisa od onog druge etiopatogeneze (npr. autoimunosne bolesti, teški metali, lijekovi). Prvi detaljni opis intersticijskog nefritisa uzrokovanog alergijskom reakcijom na lijek meticilin (penicilinski antibiotik) potječe iz 1964. godine od Grattana.[2] Osim meticilina i niz drugih antibiotika i drugih lijekova može uzrokovati alergijski intersticijski nefritis (AIN) (tablica 1).[3] Najčešće skupine lijekova koje uzrokuju AIN uz antibiotike (penicilini, cefalosporini) jesu nesteroidni antireumatici (NSAR) i inhibitori protonske pumpe. Dokazi koji govore u prilog alergijskoj prirodi IN-a uzrokovanog lijekovima jesu identificirani antigen (lijek), definirani alergijski patomehanizam te ponavljanje/pogoršanje nefritisa nakon reekspozicije verificiranom alergenu. U središtu patogeneze AIN-a nalazi se reakcija preosjetljivosti na lijek, uglavnom posredovana stanicama.[3,4] Dakle, radi se o alergijskoj reakcija tipa IV prema podjeli alergijskih reakcija koju su 1963. godine predložili Coombs i Gel. U upalnim infiltratima u intersticiju nalaze se ponajprije limfociti T, mononukleari i u malom postotku limfociti B. Većinom je prisutna subpopulacija pomagačkih limfocita T (CD4+), a u rijetkim slučajevima mogu se naći pretežito citotoksični limfociti T (CD8+). Lijekovi odnosno njihovi metaboliti (hapteni) vežući se za strukturne bjelančevine tubularne bazalne membrane, postaju antigeni i izazivaju imunosnu reakciju (slika 1).[3] Senzibilizirani pomagački limfociti T lučenjem interleukina 1, interleukina 2 i drugih citokina podupiru imunosnu reakciju s posljedičnim oštećenjem u prvom redu tubularnih stanica i intersticija bubrega.[4] U intersticiju dolazi do nakupljanja upalnih stanica: makrofaga, neutrofila, bazofila i eozinofila. Limfociti, makrofagi i aktivirane tubularne stanice luče brojne citokine, od kojih neki (transformirajući čimbenik rasta, engl. transforming growth factor-β: TGF-β, endotelin 1: ET-1, trombocitni čimbenik rasta, engl. platelet-derived growth factor-BB: PDGF-BB) snažno utječu na proliferaciju fibroblasta i povećavaju stvaranje ekstracelularnog matriksa čime dovode do fibroze intersticija.[5,6] Ovdje valja napomenuti i angiotenzin II koji također, ali posredno preko povećanog stvaranja čimbenika rasta kao što su TGF-β ili PDGF, pridonosi nastanku fibroze intersticija. Navedeni patomehanizam ključan je u fibrozi bubrega do koje može doći ako se AIN na vrijeme ne prepozna, odnosno ako se na vrijeme ne isključi uzročni lijek. U manjem postotku u upalnom se infiltratu mogu zapaziti i plazma-stanice, što podupire teoriju akcesornoga humoralnog dijela imunosnog oštećenja u AIN-u.

Na osnovi rezultata retrospektivnih studija dobiven je podatak da je otprilike 3% svih akutnih bubrežnih zatajenja uzrokovano AIN-om i da je AIN bio razlogom 1–2% svih indikacija za biopsiju bubrega.[4] Prema Hassu u starijih bolesnika s akutnom bubrežnom insuficijencijom (analiza učinjena biopsijom bubrega u 256 bolesnika) udio AIN-a bio je još veći te je iznosio 18,6%.[7] Clarkson i sur. pokazali su u retrospektivnoj analizi 2598 biopsija nativnih bubrega prevalenciju AIN-a od 2,6%, a među bolesnicima s akutnom bubrežnom insuficijencijom prevalencija je iznosila 10,3%.[8] U američkom registru nadomjesnoga bubrežnog liječenja, u populaciji bolesnika ovisnih o hemodijalizi AIN sudjeluje s 0,1%.[9]

Klinička slika nije uvijek jednaka, odnosno ovisi o vrsti uzročnog lijeka. Klasična klinička slika AIN-a uzrokovanog meticilinom očituje se trijasom akutnoga bubrežnog za-



Slika 1. *Imunopatofiziološki mehanizmi alergijskoga tubulointersticijskog nefritisa uzrokovanog lijekovima, prilagođeno prema referenci 3: A) lijek se veže za nativnu strukturu tubularne bazalne membrane (TBM) gdje se ponaša kao hapten; B) molekula lijeka strukturno je slična endogenim komponentama bazalne membrane i/ili intersticija te se protutijela nastala na molekulu lijeka vežu i na te antigene (mehanizam mimikrije); C) molekula lijeka može se vezati za TBM ili ukotviti u intersticiju gdje je prepoznata kao antigen; D) molekula lijeka potiče proizvodnju protutijela koje se veže na lijek te se nastali imunokompleksi odlažu u intersticij.*

Figure 1. *Immunopathophisiological mechanisms of drug induced AIN, adapted from reference 3: A) The drug can bind to a normal component of the tubular basement membrane (TBM) and act as a hapten, B)The drug can mimic an antigen normally present within the TBM or the interstitium and induce an immune response that will also be directed against this antigen; C) The drug can bind to the TBM or deposit within the interstitium and act as a planted (»trapped«) antigen; D)The drug can elicit the production of antibodies and become deposited in the interstitium as circulating immune complexes.*

tajenja, kožnog osipa te nalazom eozinofila u krvi i u urinu.[3,6,10] Općenito, AIN uzrokovan lijekovima klinički se očituje akutnom bubrežnom insuficijencijom, povišenom temperaturom, osipom kože, hematurijom, eozinofilijom, eozinofilurijom i rijetko artralgijama. Nisu u svih bolesnika prisutni svi navedeni simptomi i znakovi, već mogu biti prisutni u različitim kombinacijama i pojedinačno.[3,6,11] Štoviše, klasični trijas febriliteta, osipa i eozinofilije viđa se u manje od 15% bolesnika s AIN-om uzrokovanim nepenicilinskim lijekovima.[12]

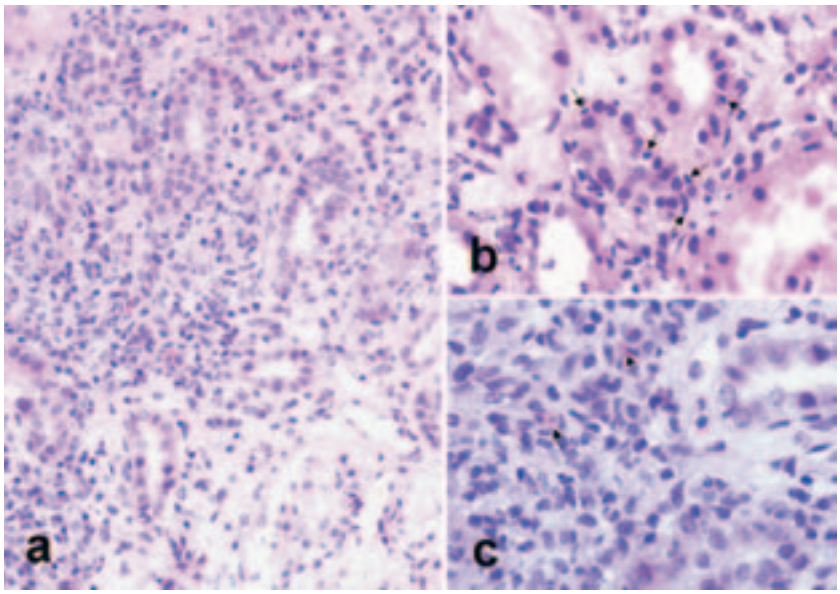
Nalazi indeksa bubrežne insuficijencije u AIN-u kao što su osmolalnost urina, frakcija ekskrecije natrija i koncentracija natrija u urinu odgovaraju uglavnom nalazima akutne tubularne nekroze (ATN).[5] Međutim u akutnoj tubularnoj nekrozi nije karakterističan nalaz eozinofila u krvi i u urinu. Eozinofilurija se definira udjelom eozinofila među leukocitima u sedimentu urina većim od 1%.[13] Specifičnost i osjetljivost eozinofilurije kao moguće neinvazivne metode procjene etiologije AIN-a ovisna je o tipu bojenja eozinofila u urinu (bojenje po Wrightu, Giemsi, Hanselu), ali svakako nije dovoljna za sigurnu potvrdu dijagnoze. Također eozinofilurija nije patognomonična za AIN jer može biti posljedica vaskularnih i glomerularnih bolesti, kao i izvanbubrežnog podrijetla.

Na renalnoj scintigrafiji galijem, u bolesnika s AIN-om dolazi do nakupljanja radiokontrasta u tubularnom epitelu, dok registracija navedenog signala nedostaje u ATN-u.[14] Specifičnost ovog testa nije velika jer negativan nalaz ne isključuje AIN-om pri čemu važnu ulogu ima određeni udio lažno negativnih nalaza. Neki bolesnici s AIN mogu pokazati pozitivan kožni test na lijek koji je izazvao alergijsku reakciju kao posljedicu hipersenzitivnosti. Međutim, nedostatak standardizacije za testiranje hipersenzitivnosti na lijek ne dopušta široku primjenu ovog dijagnostičkog testa.[15]

Bolesnici s AIN-om na ultrazvučnom nalazu imaju bubrege uredne veličine ili povećane s hiperehogenijim parenhimom.[16] Zlatni dijagnostički standard odnosno najadekvatnija afirmativna dijagnostička pretraga za AIN uzrokovan lijekovima jest biopsija bubrega.[3,5,6,16] Biopsiju bubrega potrebno je učiniti ako 3–7 dana od ukidanja uzročnog lijeka ne dođe do oporavka bubrežne funkcije.

U histološkom nalazu dominira nalaz upalnih stanica: limfocita i monocita, eozinofila, a u nekih bolesnika neutrofila i plazma-stanica u intersticiju bubrega. Često postoji i oštećenje tubula nastalo zbog infiltracije upalnih stanica (tubulitis) te manjka oksigenacije tubula zbog edema intersticija koji udaljava peritubularne kapilare od tubularnog sloja (slika 2). Glomeruli i krvne žile uredne su morfologije. U uznapredovalim stadijima bolesti obično se uz navedeno nalazi različit stupanj tubularne atrofije te intersticijske fibroze. Temeljem opisanih morfoloških oštećenja razvija se povećanje intratubularnog tlaka koji nadmašuje visinu glomerularnoga filtracijskog tlaka, što dovodi do bubrežne insuficijencije.

AIN uzrokovan meticilinom prototip je intersticijskog nefritisa uzrokovanog lijekovima uz velik broj opisanih slučajeva u literaturi.[17,18] U otprilike 50% odraslih i 15% djece nastupa oligurija, a oko 30% bolesnika zahtjeva dijalizu. Najčešći ekstrarenalni simptom jest povišena tempera-



Slika 2. *Akutni intersticijski nefritis uzrokovan lijekovima. Prisutan je gust intersticijski upalni infiltrat (a) uz žarišni tubulitis (b – strelice) te mjestimične eozinofile (c – strelice). Bojenje hemalaun-eozin, originalno povećanje 200x (a) i 400x (b i c)*

Figure 2. *Drug induced acute interstitial nephritis. Abundant interstitial inflammatory infiltrate with focal tubulitis (b – arrows) and sporadic presented eosinophiles (c – arrows). H&E staining, original magnification x200 (a) and x400 (b and c)*

tura koja se javljala u 80% bolesnika i osip u 25% bolesnika. Artralgije su rijetke. Eozinofilija je bila prisutna u 80% slučajeva.

Učestalost AIN-a uz primjenu rifampicina velika je.[19] Simptomi ovog tipa AIN-a javljaju se naglo, praćeni su povišenom temperaturom, mučninom, povraćanjem, proljevom i bolima u trbuhu te mialgijom. Vrijeme latencije nakon uzimanja rifampicina jest svega 1–2 dana, dok je u ostalih antibiotika uobičajeno 10–14 dana (nakon reekspozicije 3–5 dana). U laboratorijskim nalazima mogu se naći trombocitopenija i hemolitička anemija.

S obzirom na to da su NSAR jedni od najčešće primjenjivanih lijekova u pučanstvu, izuzetno je važno podsjetiti na mogućnost razvoja AIN-a uzrokovanog NSAR koji se obično značajno razlikuje od onog uzrokovanog drugim lijekovima. Razlike su ove: latentni period može biti i dulji od 18 mjeseci u nekih bolesnika, često izostaju znakovi sistemske i lokalne alergijske reakcije (vrućica, osip, eozinofilija, eozinofilurija), te je akutna bubrežna insuficijencija uz aktivni sediment urina (nalaz leukocita, eritrocita i granuliranih cilindara) u većine bolesnika udružena s istodobnim nalazom nefrotskog sindroma.[20] U histološkom smislu u pozadini nefrotskog sindroma nalaze se bolest minimalnih promjena ili membranska nefropatija. Pretpostavlja se da su navedene glomerularne promjene uzrokovane lokalnim djelovanjem limfokina podrijetlom iz obilnih periglomerularnih intersticijskih staničnih upalnih infiltrata, odnosno lokalnim stvaranjem leukotrijena koji posreduju lipidnu peroksidaciju.[21]

Premda AIN može biti uzrokovan svim NSAR, najčešće se javlja pri primjeni derivata propionske kiseline (ibuprofen, ketoprofen, fenoprofen, naproksen). Ovaj oblik akutnog intersticijskog nefritisa opisan je i nakon primjene koksiba.[22] AIN uzrokovan NSAR češće je rezistentan na steroide te stoga ima lošiju prognozu.[8]

Bolesnici i metode

U ovoj retrospektivnoj analizi prikazano je 10 bolesnika koji su primljeni na Odjel nefrologije KB Dubrava i KB Merkur s kliničkom slikom akutne bubrežne insuficijencije nepoznate etiologije (9 bolesnika) te akutne bubrežne insuficijencije i nefrotskog sindroma (1 bolesnik). Bolesnici su odabrani za prikaz prema nalazu biopsije bubrega, a u anamnezi bolesnika postojao je podatak o uzimanju lijeka za koji smo pretpostavili da je uzrokovao AIN. Analizirani su ovi klinički podaci: dob i spol bolesnika, postojanje febriliteta, osipa, artralgija te vrsta lijeka koji je bolesnik uzimao prije pojave akutne bubrežne insuficijencije.

Prikupljeni su ovi laboratorijski nalazi: serumski kreatinin u trenutku postavljanja dijagnoze i 3 mjeseca nakon liječenja, 24-satna proteinurija, eozinofili u krvi, leukociti u urinu. Dijagnoza akutne bubrežne insuficijencije postavljena je prema nalazu povišene koncentracije kreatinina u krvi, a prema anamnestičkim podacima i medicinskoj dokumentaciji koncentracija kreatinina prije dijagnoze akutne bubrežne insuficijencije bila je uredna. Biopsija bubrega učinjena je pod kontrolom ultrazvuka uz lokalnu anesteziju. Bubrežno tkivo analizirano je pod svjetlosnim, imunofluorescentnim i elektronskim mikroskopom. Stupanj intersticijskih infiltrata (uključujući prisutnost eozinofila), edema i intersticijske fibroze u bubregu označen je kao fokalni (zahvaćeno <50% analiziranog parenhima kore bubrega) ili difuzni (zahvaćeno >50% analiziranog parenhima kore bubrega). Također je utvrđeno postojanje tubulitisa, promjena na krvnim žilama te vrsta i stupanj glomerularnog oštećenja. Imunofluorescentnom i elektronskom mikroskopijom utvrđeno je postojanje imunih depozita te druge ultrastrukturne karakteristike. Ukupno je devetero bolesnika liječeno visokim dozama glukokortikoida, od kojih je u dvoje bila potrebna i hemodijaliza. U sedmero njih analizirane su vrijednosti serumskog kreatinina nakon tromjesečnog liječenja, dok preostalo dvoje dobivaju glukokortikoide unatrag mjesec dana te je praćenje u tijeku. Jedan bolesnik nije dobio glukokortikoide (zbog prvobitne sumnje na leptospirozu koja je poslije laboratorijski isključena), a liječen je simptomatski uz jednu akutnu hemodijalizu.

Za statističku obradu podataka primijenjen je standardni statistički paket SPSS 15.0 for Windows tvrtke SPSS Inc. Za svakog bolesnika upisivane su vrijednosti varijabla prema kodeksu atributa formiranom na temelju podataka iz kartona bolesnika. Od deskriptivnih pokazatelja upotrijebljen je medijan, najveća i najmanja vrijednost, uz koje je navedena i srednja vrijednost i standardno odstupanje. Za procjenu značajnosti razlika kvantitativnih varijabla dviju ovisnih skupina (kreatinin prije početka i nakon 3 mjeseca liječenja) primijenjen je Wilcoxonov test sume rangova.

Rezultati

Ukupno je bilo 10 bolesnika (6 muškaraca i 4 žene) s AIN-om uzrokovanim lijekovima, prosječne dobi 55,7 (raspon od 29 do 78) godina. Najvažniji klinički i laboratorijski nalazi prikazani su u tablici 2, patohistološka obilježja bubrežnih bioptata prikazana su u tablici 3, a rezultati deskriptivne statistike za dob, 24-satnu proteinuriju, kreatinin u krvi prije i nakon 3 mjeseca liječenja u tablici 4.

Najčešći klinički nalaz u prikazanih bolesnika bila je akutna bubrežna insuficijencija (u 9 bolesnika), a jedan bolesnik uz akutnu bubrežnu insuficijenciju imao je proteinuriju nefrotskog ranga. Anurija je zabilježena u dvoje bolesnika, a u još dvoje oligurija. Bolesnici su imali i ekstrarenalne simptome ili nalaze koji su upućivali na hipersenzitivnu reakciju. Osip je bio prisutan u jedne bolesnice, a povišena tjelesna temperatura u 3 bolesnika. Artralgija nije nađena ni u jednog bolesnika. Nalaz leukociturije bio je prisutan u 6 bolesnika, dok eozinofile u urinu nismo određivali. Eozinofilija je verificirana u dvoje bolesnika. Vrijednosti serumskog kreatinina na početku bolesti kretale su se od 124 do 1526 μmol/L (medijan 497,5 μmol/L). Nakon 3 mjeseca liječenja visokim dozama glukokortikoida (sedmero bolesnika), medijan kontrolnih vrijednosti serumskog kreatinina iznosio je 152 μmol/L uz raspon od 88 do 233 μmol/L što je bilo statistički značajno smanjenje uz p=0,018. U tri bolesnika koji se glukokortikoidima liječe tek mjesec dana (pod rednim brojevima 3, 7, 10) serumski kreatinin iznosi 360, 119 i 149 μmol/L.

Sedmero bolesnika imalo je patološki nalaz 24-satne proteinurije, samo jedan nefrotskog ranga (medijan 0,50 grama, raspona od 0,2 do 10 grama). U još dvoje bolesnika zbog anurije patološke su vrijednosti proteina u mokraći određene semikvantitativno. U bubrežnom bioptatu svih bolesnika nađen je obilan upalni infiltrat limfocita, monocita i rijetko plazma-stanica, i to difuzno raspoređen u 6 bioptata te fokalno u 4 bioptata. U svih bolesnika bila je prisutna infiltracija eozinofilima, što je jedno od histoloških obilježja AIN-a uzrokovanog lijekovima. Uz navedene promjene tubulitis je dokazan u svih bolesnika. U 6 bolesnika na biopsiji bubrega nađen je različit stupanj intersticijske fibroze i tubularne atrofije (u troje blagi stupanj, u troje oko 50% parenhima). Globalna glomeruloskleroza nađena je u 4 bolesnika (u dvoje difuzna te u dvoje fokalna). Imunofluorescentnom mikroskopijom u 6 bioptata nađeno je slabo (1+) nakupljanje imunodepozita, a na elektronskoj mikroskopiji u svega 1 bolesnika nađeni su sitni imuni depoziti (tablica 3). U petero bolesnika krvne žile bioptata bile su uredne morfologije, a u druge polovice nađena je blaga do umjerena angionefroskleroza. U jednog bolesnika (s nefrotskim sindromom) uz akutni intersticijski nefritis dokazana je i bolest minimalnih promjena.

Lijekovi koji su bili uzrok AIN-a jesu: amoksicilin (3 bolesnika), mesalazin (2 bolesnika), trimetoprim sa sulfametoksazolom (1 bolesnik), alopurinol (1 bolesnik), ketoprofen (1 bolesnik), diklofenak (1 bolesnik) i gentamicin (1 bolesnik).

Rasprava

U ovom radu prikazano je 10 bolesnika s dokazanim AIN-om koji su svi osim jednoga liječeni glukokortikoidima. U literaturi se kao najčešći uzročni lijekovi AIN-a spominju NSAR, antibiotici te inhibitori protonske pumpe. U prikazanom radu, u 10 bolesnika s dokazanim AIN-om nađene su četiri skupine različitih uzročnih lijekova (antibiotici, NSAR, inhibitor ksantin oksidaze, aminosalicilati). U našoj skupini bolesnika s AIN-om najčešći uzročni lijek (u njih petero) bio je antibiotik. U troje takvih bolesnika uzročni lijek bio je amoksicilin. U jednog od njih javile su se blaža azotemija i proteinurija bez popratnih kliničkih tegoba. U drugog bolesnika uz akutnu bubrežnu insuficijen-

Tablica 2. *Klinička i laboratorijska obilježja bolesnika s alergijskim intersticijskim nefritisom*
Table 2. *Clinical and laboratory features of the patients with allergic interstitial nephritis*

A	B	C	Uzročni lijek Causative drug	D	E	Eozinofili u krvi % Eosinophiles in blood %	Biuret gr/24h	Kreatinin bazalno Creatinine baseline (μmol/L)	Urin/leukociti Urinalysis leukocytes	Diureza Diuresis	Kreatinin nakon 3 mjeseca Creatinine follow up (3 months) (μmol/L)
1	41	M	mesalazin	+	–	3	0,6	436	20	uredna regular	233
2	29	Ž	mesalazin	+	–	5,5	0,5	279	30	uredna regular	209
3	71	Ž	ketoprofen	–	–	13	2+*	1526	>100	anurija anuria	** 360
4	40	M	amoksicilin	–	–	5,5	2,2	164	6	uredna regular	88
5	58	Ž	amoksicilin	–	+	7,3	0,4	580	25	oligurija oliguria	152
6	68	Ž	alopurinol	+	–	/	0,2	380	masa mass	uredna regular	179
7	35	M	trimetroprim + sulfometoksazol	–	–	2,2	3+ *	890	5	oligurija oliguria	** 119
8	78	M	diklofenak	–	–	3,9	0 *	1289	5	anurija anuria	135
9	69	M	gentamicin	–	–	6,2	0,29	559	4	uredna regular	133
10	68	M	amoksicilin	–	–	3	10	124	2	uredna regular	** 149

A – Bolesnik/Patient, B – Dob/Age, C – Spol/Gender, D – Febrilitet/Febrility, E – Osip/Rash, Z – Female
* semikvantitativna mjera proteinurije zbog anurije/oligurije / semiquantitative measure in patients with anuria/oliguria
** serumska koncentracija kreatinina mjesec dana od postavljanja dijagnoze / serum creatinine concentration 1 month after the diagnose was made

Tablica 3. *Histološka obilježja bubrežnih bioptata bolesnika s AIN-om*
Table 3. *Histological findings of the renal tissue specimen of the patients with AIN*

A	INF	Eo	T	IFTA (%)	SM	IF	EM
1	d	+	+	60	75% globalna skleroza 75% global sclerosis	slabo IgG i IgM scanty IgG and IgM	nabiranje GBM GBM wrinkling
2	d	+	+	50	ishemijske promjene u većini glomerula diffuse ishemic changes	negativna negative	nabiranje GBM GBM wrinkling
3	d	+	+	15	10% globalna skleroza 10% global sclerosis	negativna negative	uredan normal
4	d	+	+	0	uredan normal	negativna negative	uredan normal
5	d	+	+	20	uredan normal	negativna negative	uredan normal
6	d	+	+	60	50% globalna skleroza 50% global sclerosis	slabo IgG, IgM i C3 scanty	rijetki sitni imuni depoziti rare tiny immune deposits
7	f	+	+	0	uredan normal	negativna negative	uredan normal
8	f	+	+	0	uredan normal	negativna negative	potpuna skleroza glomerula global glomerulosclerosis
9	f	+	+	20	uredan normal	IgM +	nabiranje GBM GBM wrinkling
10	f	+	+	0	6% globalna skleroza 6% global sclerosis	IgM+	difuzni gubitak nožica podocita diffuse podocyte foot process effacement

A – bolesnik/patient; INF – tip intersticijskog infiltrata/interstitial nephritis type: d – difuzni/diffuse, f – fokalni/focal; Eo – prisutnost eozinofila u intersticijskom infiltratu/presence of eosinophiles in interstitial infiltrate; T – tubulitis/tubulitis; IFTA – postotak intersticijske fibroze i tubularne atrofije/percentage of the tubular atrophy and interstitial fibrosis; SM – svjetlosnomikroskopski nalaz na glomerulu/light microscopy finding of glomerulus; IF – nalaz imunofluorescencije u glomerulima/glomerular immunofluorescence finding; EM – nalaz elektronske mikroskopije glomerula/electron microscopy of glomerulus; KŽ – nalaz na krvnim žilama/blood vessels examination; GBM – glomerularna bazalna membrana/glomerular basement membrane; ANS – angionefroskleroza/angionephrosclerosis

ciju (serumski kreatinin 580 μmol/L) postojao je i osip odnosno periferna eozinofilija te oligurija. Nakon provedenog liječenja glukokortikoidima došlo je do poboljšanja bubrežne funkcije s padom serumskog kreatinina do 152 μmol/L uz oporavak diureze. U trećeg bolesnika (redni broj 10 u tablici 2. i 3) uz početnu azotemiju bila je prisutna klinička slika nefrotskog sindroma te su histološki definirana dva entiteta, bolest minimalnih promjena i AIN. Anamnestički se doznaje da je bolesnik uzimao penicilinski antibiotik (ampicilin) zbog grlobolje nakon već razvijene kliničke slike nefrotskog sindroma, što sugerira odvojene patofiziološke mehanizme renoparenhimskog oštećenja. U prilog danoj konstataciji govori histološki nalaz upalnog eozinofilnog intersticijskog infiltrata. U radu Waldmana i sur. nalaze se opisi akutne bubrežne insuficijencije u bolesnika s nefrotskim sindromom u sklopu bolesti minimalnih promjena.[23] Međutim, u navedenoj studiji, u histološkoj prezentaciji bubrežne bolesti dominiralo je teško tubularno oštećenje bez eozinofilnih intersticijskih infiltrata, a također je bila prisutna blaga do umjerena fibroza intersticija, što nije slučaj u našeg bolesnika. Od započetog liječenja glukokortikoidima očekujemo povoljan učinak na glomerularnu i intersticijsku bolest. U jednog bolesnika uzročni lijek bio je trimetoprim sa sulfametoksazolom. Bolesnik se klinički prezentirao uznapredovalom azotemijom uz oliguriju zbog čega je jednokratno provedena hemodijaliza, nakon čega je nastupio oporavak diureze i značajno poboljšanje bubrežne ekskretorne funkcije (mjesec dana nakon postavljanja dijagnoze koncentracija kreatinina u serumu iznosila je 119 μmol/L). Bolesnik nije dobio glukokortikoide zbog prvobitne sumnje na leptospirozu, a nakon njezina isključenja zbog poboljšanja laboratorijskih nalaza nastavljeno je samo simptomatsko liječenje. U još jednog bolesnika uzročni lijek AIN-a bio je antibiotik gentamicin. Nakon 3-mjesečnog liječenja glukortikoidima kod bolesnika je zabilježen vrlo dobar klinički odgovor uz gotovo normalizaciju kreatinina u

Tablica 4. *Deskriptivna statistika za dob, 24-satnu proteinuriju, serumski kreatinin prije i nakon 3 mjeseca liječenja glukokortikoidima*
Table 4. *Descriptive statistics for age, 24-hour proteinuria, serum creatinine values before and after 3 months of corticosteroids treatment*

	Dob (godine) Age (years)	24-satna proteinurija 24-hour proteinuria	Kreatinin prije početka liječenje Baseline creatinine (μmol/L)	Kreatinin poslije 3 mjeseca liječenja Follow up (3 months) creatinine (μmol/L)
Srednja vrijednost Mean value	55,70	2,03	622,70	161,29
Standardna devijacija Standard deviation	17,70	3,58	472,37	49,47
Medijan Median	63,00	,50	497,50	152,00
Minimum Minimal	29,00	,20	124,00	88,00
Maksimum Maximal	78,00	10,00	1526,00	233,00

krvi. U dvoje bolesnika kao uzročni lijek identificiran je mesalazin. U ovih bolesnika uz akutnu bubrežnu insuficijenciju i blagu proteinuriju u statusu je nađen febrilitet. U oba pacijenta u sedimentu urina nađena je značajna leukociturija. Prema podacima iz literature, incidencija AIN-a u bolesnika koji uzimaju mesalazin niska je i iznosi ispod 1%.[24–26] Razvoj i težina kliničke slike ne ovise ni o duljini primjene ni o dozi mesalazina. Ipak, u bolesnika s preegzistentnom bubrežnom bolesti koji uzimaju mesalazin, valja barem 1–2 puta na godinu kontrolirati serumski kreatinin. U prikazanih bolesnika histološki su ustanovljene ishemijske kronične glomerularne promjene, što odgovara navedenom oprezu u praćenju pacijenata koji su pod dugotrajnom terapijom aminosalicilatima.

Poznato je da alopurinol može uzrokovati jake alergijske reakcije (osip s eozinofilijom i sistemskim tegobama).[27] U jednog našeg bolesnika uz primjenu alopurinola zabilježena je akutna bubrežna insuficijencija praćena febrilitetom bez osipa i eozinofilije. U sedimentu urina bila je prisutna masa leukocita uz sterilnu urinokulturu. Nakon ukidanja lijeka i primijenjene glukokortikoidne terapije pacijent je postao afebrilan te je uslijedilo poboljšanje bubrežne funkcije. U uvodnom dijelu opisali smo zasebnosti kliničke slike i tijeka bolesti u bolesnika s AIN-om uzrokovanim s NSAR. Mnogi autori opisali su prevalentnost ovakvog oblika AIN-a u starijih osoba uz često prisutnu težu kliničku sliku te visoke vrijednosti kreatinina ili pak razvoj nefrotskog sindroma. U svojoj kliničkoj seriji imali smo dvoje pacijenata s NSAR u podlozi AIN-a. Oba su pacijenta starije životne dobi (iznad 70 godina) te je njihovo kliničko stanje (anurija) zahtijevalo liječenje hemodijalizom. U bolesnika koji je anamnestički uzimao diklofenak, nakon 3-mjesečnog liječenja glukokortikoidima došlo je do gotovo potpunog oporavka bubrežne funkcije. U bolesnice s pozitivnom anamnezom na dugotrajno uzimanje ketoprofena, nakon hemodijalize i jednomjesečnog liječenja glukokortikoidima bubrežna funkcija značajno se oporavila, ali je serumska koncentracija kreatinina još uvijek visoka uz trajan klinički nadzor i nastavak glukokortikoidne terapije.

Medijan 24-satne proteinurije iznosio je 0,5 grama, raspona od 0,2 do 10 grama, što je u skladu s dominantno tubularnim tipom proteinurije u AIN-u osim u pacijenta s nefrotskim sindromom u sklopu bolesti minimalnih promjena.

U svih bolesnika učinjena je biopsija bubrega, a histološki nalaz bubrežnog bioptata govorio je u prilog AIN-a. U većine bolesnika u bubrežnim bioptatima isticala se akutna intersticijska upala, dok su u troje zabilježene uznapredovale kronične promjene. Ni u jednog bolesnika u bioptatima nisu nađene uznapredovale kronične promjene bubrežne vaskulature niti značajnija prisutnost imunih depozita, što isključuje utjecaj hipertenzivnih promjena, odnosno uloge sistemskih (i/ili intrinzičnih) autoimunosnih bolesti posredovanih imunokompleksima u etiopatogenezi intersticijskog nefritisa. Isto tako, klinički i laboratorijski ni u jednog bolesnika nisu nađene eventualne infektivne bolesti. Imunopatogeneza AIN-a prikazana je na slici 1. gdje se vidi da su mogući antigeni u ovoj bolesti proteini tubularne bazalne membrane za koje se veže lijek kao hapten. Drugi mogući antigeni jesu bubrežni celularni proteini, a mnogi antigeni nisu još definirani[3,5] te ih nije moguće odrediti u kliničkoj praksi.

Za liječenje AIN-a uzrokovanog lijekovima vrijedi da u većine bolesnika ukidanjem uzročnog lijeka odnosno uvođenjem imunosupresivnog liječenja dolazi do djelomičnog ili potpunog oporavka bubrežne funkcije.

U našem radu skupljeni su kontrolni nalazi serumskog kreatinina u sedmero bolesnika nakon liječenja glukokortikoidima 1 mg/kg/dan tijekom 3 mjeseca, a u troje bolesnika nakon mjesec dana (jedan od njih u liječenju nije imao glukokortikoide). U svih bolesnika došlo je do poboljšanja bubrežne funkcije.

Iako se bubrežna funkcija poboljšava ili normalizira u većini slučajeva nakon prestanka uzimanja lijeka, ipak u određene skupine bolesnika (u nekim izvještajima do 40%) serumski kreatinin ostaje povišen.[12] U tom slučaju uz dijetu primjenjuju se diuretici (osobito u oliguričnih pacijenata kako bi se izbjegla njihova volumna preopterećenost) i u slučajevima težeg oštećenja bubrežne funkcije postupak hemodijalize. Ireverzibilno bubrežno oštećenje, odnosno razvoj završnog stadija bubrežne bolesti razvija se u malom postoku bolesnika. Ni u jednog prikazanog bolesnika nije bilo potrebe kroničnoga dijaliznog liječenja.

Liječenje glukokortikoidima u literaturi je praćeno svojevrsnim kontroverzama. Brojne su retrospektivne studije upozorile da primjena glukokortikoida poboljšava prognozu bolesti.[8,11,18,28,29] S druge strane, veliki broj radova ne govori u prilog kliničkoj koristi liječenja glukokortikoidima nakon promptnog ukidanja uzročnog lijeka.[30–33]

Ograničenja svih navedenih studija jesu malene serije pacijenata s AIN-om, heterogenost studija s obzirom na uzročni lijek, duljinu bubrežne insuficijencije do početka uzimanja glukokortikoida, različite doze i duljine primjene glukokortikoida, broj bolesnika s učinjenom biopsijom odnosno rebiopsijom bubrega. U navedenom kontekstu osobiti je problem nedostatak kontroliranih prospektivnih kliničkih studija. Velike zamjerke studijama koje nisu dokazale učinkovitost liječenja glukokortikoidima jesu uključivanje velikog broja pacijenata s izrazito visokom azotemijom odnosno visok udio bolesnika s AIN-om uzrokovanim s NSAR, za koje se zna da općenito gledajući imaju teži tijek bolesti i lošiju prognozu.

Prema podacima iz literature primjena glukokortikoida najdjelotvornija je do tjedan dana od početka bubrežne insuficijencije. U tom smislu često je referirana multicentrična retrospektivna studija Gonzaleza i sur. koja je uključila 61 bolesnika s AIN-om dokazanim biopsijom od kojih su 52 liječena glukokortikoidima, a 9 samo simptomatski.[34] Među dvije navedene skupine ispitanika nije postojala značajna razlika kliničkih i laboratorijskih ulaznih varijabla. Bolesnici su praćeni 18 mjeseci. U grupi bolesnika liječenih glukokortikoidima došlo je do potpunog oporavka bubrežne funkcije u nešto više od polovice ispitanika, dok je u ostalih zaostao određeni stupanj bubrežne insuficijencije. S druge strane, u grupi bolesnika koji nisu liječeni glukokortikoidima gotovo polovica bolesnika postala je ovisna o dijalizi. Među bolesnicima liječenim glukokortikoidima doza i duljina davanja glukokortikoida nisu pokazale znatniji utjecaj na ishod liječenja. Kao najvažniji faktor povoljnog ishoda liječenja (povratak serumskog kreatinina na vrijednosti prije razvoja AIN-a), Gonzalez i sur. našli su vrijeme započinjanja liječenja glukokortikoidima. Naime u bolesnika koji su započeli liječenje glukokortikoidima 2 tjedna ili više od postavljanja dijagnoze nije došlo do oporavka bubrežne funkcije, za razliku od bolesnika u kojih su glukokortikoidi uvedeni unutar 2 tjedna od postavljanja dijagnoze, a u kojih je došlo do potpunog oporavka bubrežne funkcije. Navedeno zapažanje potvrđeno je i histološkom progresijom bolesti (upalni celularni infiltrati zamijenjeni fibroznim tkivom) u 3 bolesnika s rebiopsijom bubrega u kojih su glukokortikoidi uvedeni više od 2 tjedna od postavljanja dijagnoze.

Na temelju dosadašnjih spoznaja prevladava stav da se u bolesnika s AIN-om preporučuje primjena glukokortikoida u početnoj dnevnoj dozi od 1mg/kg tjelesne težine najmanje 2 tjedna (period unutar kojeg u većine bolesnika dolazi do spontanog oporavka bubrežne funkcije) uz postupno snižavanje doze, nakon značajnijeg pada serumskog kreatinina, u ukupnom trajanju od 2 do 3 mjeseca. U najtežim oblicima AIN-a, prema nekim izvještajima, može se započeti liječenje pulsovima glukokortikoida (1 gram/dan prva tri dana) te nastaviti s nižim dozama, iako velika studija Gonzaleza i sur. nije potvrdila učinkovitost takvog pristupa. Ako na primjenu glukokortikoida nakon mjesec dana nema učinka, neki autori preporučuju primjenu ciklosporina ili mikofenolata, dok je primjena ciklofosfamida u literaturi iznimno rijetka.[35,36]

Još ne postoji suglasje kliničara na koji način i koliko dugo liječiti bolesnike ovisne o steroidima te bolesnike rezistentne na steroide (poglavito bolesnike s AIN-om uzrokovanim s NSAR), kao i bolesnike s intolerancijom glukokortikoida. Također, u bolesnika u kojih nakon ukidanja uzročnog lijeka ne dođe do oporavljanja bubrežne funkcije unutar tjedan dana, a biopsija bubrega je iz bilo kojeg razloga kontraindicirana, primjenjuje se *ex iuvantibus* liječenje glukokortikoidima.

Vrlo malen postotak bolesnika s AIN-om postaje ovisan o dijalizi, a kao mogući prediktivni faktori navedenoga nepovoljnog ishoda u literaturi se ističu visoka dob, teška bubrežna insuficijencija u početku bolesti, nastavak pada klirensa kreatinina 2 tjedna nakon ukidanja uzročnog lijeka, rezistencija na liječenje glukokortikoidima, preegzistentna kronična bubrežna bolest te nalaz uznapredovale fibroze intersticija i atrofije tubula u histološkom nalazu bubrežnog bioptata.[37,38]

U zaključku možemo reći da je AIN relativno rijedak uzrok akutne bubrežne insuficijencije, međutim ako se na vrijeme ne prepozna, odnosno ne ukine uzročni lijek i ne započne liječenje, AIN može napredovati u završni stadij kronične bubrežne bolesti. Biopsija bubrega katkad se ne mora učiniti, osobito u bolesnika u kojih nakon isključivanja pretpostavljenog uzročnog lijeka nastupi brzi (unutar tjedan dana od ukidanja) oporavak bubrežne funkcije. U liječenju su najvažniji izostavljanje uzročnog lijeka te što ranija (najbolje u prvih tjedan dana nakon nastanka AIN-a) primjena glukokortikoida koji omogućuju oporavak bubrežne funkcije i poboljšavaju prognozu bolesti. Iako je u velike većine bolesnika već nakon ukidanja uzročnog lijeka oporavak bubrežne funkcije brz i potpun, u određenog broja bolesnika to nije slučaj ni nakon primjene visokih doza glukokortikoida (ovo se poglavito odnosi na bolesnike s preegzistentnom kroničnom bubrežnom bolesti). Takvi bolesnici često dožive uobičajene komplikacije kronične bubrežne bolesti poput sekundarne arterijske hipertenzije, koje treba intenzivno liječiti. U naših bolesnika koji su liječeni glukokortikoidima došlo je do statistički značajnog pada vrijednosti serumskog kreatinina.

Kolika je stvarna uloga glukokortikoida u liječenju AIN-a trebale bi pokazati kontrolirane prospektivne kliničke studije.

LITERATURA

1. *Councilman WT.* Acute interstitial nephritis. J Exp Med 1989;III: 27–422.
2. *Grattan WA.* Hematuria and azotemia associated with administration of meticillin. J Pediatr 1964;64:285–7.
3. *Rossert J.* Drug-induced acute interstitial nephritis. Kidney Int 2001; 60:804–17.
4. *Neilson EG.* Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. Kidney Int 1989;35:1257–70.
5. *Palmer BF, Heinrich WL.* Nephrotoxicity of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents, Analgetics, and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. U: Schrier R, Gottschalk CW ur. Disease of the Kidney. Boston: Little, Brown and Co; 2001, str. 1189–209.
6. *Michel MD, Kelly CJ.* Acute interstitial nephritis. J Am Soc Nephrol 1998;9:506–15.
7. *Haas M, Spargo BH, Wit EJ, Meehan SM.* Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: A renal biopsy study of 259 cases. Am J Kidney Dis 2000;35:433–77.
8. *Clarkson MR, Giblin L, O'Conell FP i sur.* Acute interstitial nephritis: Clinical features and response to corticosteroid therapy. Nephrol Dial Transplant 2004;19:2778–83.
9. 2008 USRDS Annual data report: Prevalence of reported end-stage renal disease.
10. *Galešić K, Morović-Vergles J, Jelaković B.* Nesteroidni antireumatici i bubreg. Reumatizam 2005;52:61–6.
11. *Buysen JGM, Houthoff HJ, Krediet RT, Arisz L.* Acute Interstitial Nephritis: A Clinical and Morphological Study in 27 Patients. Nephrol Dial Transplant 1990;5:94–9.
12. *Baker RJ, Pusey CD.* The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. Nephrol Dial Transplant 2004;19:8.
13. *Corwin HL, Korbet SM, Schwartz MM.* Clinical correlates of eosinophiluria. Arch Intern Med 1985;145:1097.
14. *Linton AL, Richmond JM, Clark WF i sur.* Gallium 67 scintigraphy in the diagnosis of acute renal disease. Clin Nephrol 1985;24:84.
15. *Donna M, Murray KM, Keane WR.* Review of drug-induecd acute interstitial nephritis. Pharmacotherapy 1992;12:462–7.
16. *Ten RM, Torres VE, Milliner DS i sur.* Acute interstitial nephritis. Immunologic and clinical aspects. Mayo Clin Proc 1988;63:91–3.
17. *Nolan CM, Abernathy RS.* Nephropathy associated with methicillin therapy. Arch Intern Med 1977;137:997–1000.
18. *Galpin JE, Shinaberger JH, Stanley TM i sur.* Acute interstitial nephritis due to methicillin. Am J Med 1978;65:756–64.
19. *Covic A, Goldsmith DJ, Segal L i sur.* Rifampicin-induced acute renal failure. A series of 60 patients. Nephrol Dial Transplant 1998;13:924–9.
20. *Clive DM, Stoff JS.* Renal syndromes associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med 1984;310:563.
21. *Abraham PA, Keane WF.* Glomerular and interstitial disease induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Nephrol 1984;4:1.
22. *Rocha JL, Fernandez-Alonso J.* Acute tubulointerstitial nephritis associated with the selective COX-2 enzyme inhibitors, rofecoxib. Lancet 2001;357:1946–947.
23. *Waldman M, Crew RJ, Valeri A i sur.* Adult Minimal-Change Disease: Clinical Characteristics, Treatment, and Outcomes. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:445–53.
24. *Tadic M, Grgurevic I, Scukanec-Spoljar M i sur.* Acute Interstitial nephritis due to mesalazine. Nephrology 2005;10;103–5.
25. *Riley SA, Lloyd DR, Mani V.* Tests of renal function in patients with quiescent colitis: effects of the drug treatment. Gut 1992;33:1348–52.
26. *Schreiber S, Hamling J, Zehnter i sur.* Renal tubular dysfunction in patients with inflammatory bowel disease treated with aminosalicylate. Gut 1997;40:761–6.
27. *Markel A.* Allopurinol-induced DRESS syndrome. Isr Med Assoc J 2005 Oct;7(10):656–60.
28. *Pusey CD, Saltissi D, Bloodworth L, Raiford DJ, Christie JL.* Drug associated acute interstitial nephritis: clinical and pathological features and the response to high dose steroid therapy. Q J Med 1983;52:194–211.
29. *Handa SP.* Drug-induced acute interstitial nephritis: report of 10 cases. Can Med Assoc J 1986;135:1278.
30. *Enriquez R, Gonzales C, Cabezuelo JB i sur.* Relapsing steroid-responsive idiopathic acute interstitial nephritis. Nephron 1993;63:462–5.
31. *Koselj M, Kveder R, Bren AF, Rott T.* Acute renal failure in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. Ren Fail 1993;15:69.
32. *Bhaumik SK; Kher V, Arora P i sur.* Evaluation of clinical and histological prognostic markers in drug-inuced interstitial nephritis. Ren Fail 1966;18:97–104.
33. *Schwarz A, Krause PH, Kunzendorf U i sur.* The outcome of acute interstitial nephritis: risk factors for the transition from acute to chronic interstitial nephritis. Clin Nephrol 2000;54:179.
34. *Gonzalez E, Gutierrez E, Galeano C i sur.* Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. Kidney Int 2008;73:940.
35. *Appel GB.* The treatment of acute interstitial nephritis: More data at last. Kidney Int 2008;73:905.
36. *Preddie DC, Markowitz GS, Radhakrishnan J i sur.* Mycophenolate mofetil for the treatment of interstitial nephritis. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:718.
37. *Laberke HG, Bohle A.* Acute interstitial nephritis: Correlations between clinical and morphological findings. Clin Nephrol 1980;14:263.
38. *Kida H, Abe T, Tomosugi N i sur.* Prediction of the long-term outcome in acute interstitial nephritis. Clin Nephrol 1984;22:55.

VISCERALNA DEBLJINA

VISCERAL OBESITY

MIRKO KORŠIĆ, KRISTINA FIŠTER, DAVOR IVANKOVIĆ, JOZO JELČIĆ*

Deskriptori: Trbušna debljina – komplikacije; Kardiovaskularne bolesti – etiologija; Šećerna bolest, tip 2 – etiologija; Masno tkivo trbušne šupljine – patofiziologija; Opseg struka

Sažetak. U nekim istraživanjima visceralna debljina bolje predviđa obolijevanje i umiranje od kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa tipa 2 u usporedbi s općom debljinom mjerenom indeksom tjelesne mase. Čini se da postoji uzročno-posljedična veza između nakupljanja visceralnoga masnog tkiva i nastanka kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa tipa 2. Procjena kardiometaboličkog rizika uključuje uz tradicionalne čimbenike rizika i informacije o intra-abdominalnoj debljini. Masno tkivo nakupljeno unutar trbušne šupljine djeluje poput velike endokrine žlijezde te luči citokine odnosno adipokine koji pridonose nastanku inzulinske rezistencije i proupalnog stanja. Potkožno masno tkivo pak, čini se, djeluje kao protektivni metabolički spremnik. Od antropometrijskih metoda, opseg struka najbolje korelira s količinom visceralnoga masnog tkiva.

Descriptors: Obesity, abdominal – complications; Cardiovascular diseases – etiology; Diabetes mellitus, type 2 – etiology; Intra-abdominal fat – physiopathology; Waist circumference

Summary. Some studies indicate that visceral obesity may be a better predictor of morbidity and mortality related to cardiovascular diseases and type 2 diabetes than general obesity measured by the body mass index. A causal relationship seems to exist between the accumulation of visceral fat and occurence of cardiovascular diseases and type 2 diabetes. Assessment of cardiometabolic risk comprises information on intra-abdominal obesity, as well as traditional risk factors. Visceral fat acts as a large endocrine gland, excreting cytokines and adipokines which leads to insulin resistance and proinflammatory state, whereas subcutaneous fat may act as a protective metabolic sink. Of anthropometric measures, waist circumference seems to best correlate with visceral fat.

Liječ Vjesn 2011;133:284–287

Nepovoljni učinci debljine na zdravlje dobro su poznati te se smatraju jednim od vodećih javnozdravstvenih problema današnjice.[1] Među brojnim komorbiditetima debljine kardiovaskularne bolesti i dijabetes tipa 2 čine se posebno važnima budući da su vodeći uzrok smrti i invalidnosti.[2,3] Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, 2005. godine je u svijetu od kardiovaskularnih bolesti umrlo oko 17,5 milijuna ljudi, što je činilo 30% ukupne smrtnosti. Procjenjuje se da će 2015. godine ovaj broj porasti na gotovo 20 milijuna, čime će kardiovaskularne bolesti zadržati svoje mjesto najčešćeg uzroka smrti i invalidnosti. Dijabetes je 2005. godine odnio 2,9 milijuna života (5% ukupne smrtnosti), a procjena za 2015. godinu je 6 milijuna.[4] Predviđa se da će 2020. godine kardiovaskularne bolesti i dijabetes biti odgovorni za tri četvrtine globalnog mortaliteta.[5]

Istraživanja upućuju na postojanje uzročno-posljedične veze između količine visceralnoga masnog tkiva (tj. masnog tkiva koje se nalazi unutar trbušne šupljine, razlikovno od supkutanog odnosno potkožnoga masnog tkiva) i nastanka kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa tipa 2; govorimo o kardiometaboličkom riziku.[6] Pokazuje se da je visceralna debljina u usporedbi s tradicionalnim poimanjem debljine mjerene indeksom tjelesne mase (težina u kilogramima podijeljena s kvadratom visine u metrima) bolji prediktor obolijevanja i umiranja od kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa tipa 2.[7–10]

Visceralna debljina definira se po kriteriju Međunarodne dijabetološke federacije *(International Diabetes Federation*, IDF) kao opseg struka ≥94 cm u muškaraca odnosno ≥80 cm u žena,[11] također je u širokoj uporabi, ponajprije u Sjedinjenim Američkim Državama, NCEP ATP III *(National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel)* kriterij po kojemu se visceralnom debljinom smatra opseg struka ≥102 u muškaraca i ≥88 cm u žena.[12] Sve ove granične vrijednosti nastale su temeljem istraživanja na stanovništvu sjevernog Glasgowa u kojem je pokazano da granični indeks tjelesne mase za prekomjernu tjelesnu težinu (≥25) korespondira u muškaraca s opsegom struka od 94 cm, a u žena s 80 cm, dok granična vrijednost indeksa tjelesne mase za debljinu (≥30) odgovara opsegu struka od 88 cm za žene odnosno 102 cm za muškarce,[13] uz osjetljivost veću od 96% i specifičnost iznad 97.5%. Poslije je pokazano da ove vrijednosti opsega struka (tzv. »*action levels*«) dobro predviđaju povećani rizik od nastanka dijabetesa, dislipidemije, hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti,[14] međutim njihova prediktivna vrijednost varira među rasama i populacijama. Stoga se u literaturi naglašava potreba da se za svaku pojedinu populaciju odrede vrijednosti opsega struka koje upravo u toj populaciji odgovaraju graničnim vrijednostima indeksa tjelesne mase kojima se definira prekomjerna tjelesna težina odnosno debljina i, važnije, koje u konačnici nose povećani rizik od obolijevanja i umiranja od kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa tipa 2.[15]

INTERHEART, veliko istraživanje parova provedeno u 52 zemlje na svim kontinentima, pokazalo je da devet što protektivnih što rizičnih čimbenika objašnjava 90% rizika od akutnog infarkta miokarda u muškaraca i čak 94% u žena.[10] Kao protektivni čimbenici identificiraju se svakodnevna konzumacija voća i povrća (populacijski atributivni rizik 13,7%), umjerena konzumacija alkohola (12,2%) i tjelesna aktivnost (6,7%), a kao čimbenici rizika povećani omjer ApoB/ApoA1 (49,2%), pušenje (35,7%), psihoso-

* **Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Mirko Koršić, dr. med.; dr. sc. Jozo Jelčić, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Škola narodnog zdravlja »Andrija Štampar«** (mr. sc. Kristina Fišter, dr. med.; prof. dr. sc. Davor Ivanković, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. M. Koršić, Zavod za endokrinologiju, Interna klinika Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb

Primljeno 15. travnja 2010., prihvaćeno 24. studenoga 2010.

cijalni čimbenici (32,5%), visceralna debljina (20,1%) te hipertenzija (17,9%). Debljina mjerena indeksom tjelesne mase u tom je istraživanju bila povezana s rizikom od akutnog infarkta miokarda, no ta je veza bila slabija od one između visceralne debljine i infarkta te je postala nesignifikantna nakon uključenja visceralne debljine u multivarijatni model.

U usporedbi s antropometrijskim varijablama opseg bokova, omjer struk/bokovi i indeks tjelesne mase, opseg struka pokazuje najbolju povezanost s klasičnim čimbenicima rizika od kardiovaskularnih bolesti.[16] Najbolja korelacija nađena je s trigliceridima te nešto slabija s HDL-kolesterolom i krvnim tlakom. U istraživanju *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) na uzorku od 14.924 odrasla ispitanika, kombinacija indeksa tjelesne mase i opsega struka nije bolje predviđala kardiovaskularni rizik nego opseg struka sam, ako su obje antropometrijske mjere dodane u model kao kontinuirane varijable.[7] Slični rezultati pokazani su i u prospektivnome kohortnom istraživanju 1.346 Finaca srednje dobi koji na početku istraživanja nisu bolovali od kardiovaskularnih bolesti.[17] Nakon desetogodišnjeg praćenja i opseg struka i indeks tjelesne mase bili su povezani s rizikom od koronarnih događaja, no opseg struka poboljšavao je prediktivnu snagu indeksa tjelesne mase, dok indeks tjelesne mase nije osiguravao dodatne prediktivne informacije opsegu struka.

Opseg struka i omjer struk/bokovi povezuju se sa supkliničkom aterosklerozom[18] i s ranim zadebljanjem intime medije karotidne arterije u zdravih nepušača.[19] Postojanje značajne korelacije između opsega struka i serumskog HbA1c sugerira da postoji kontinuum metaboličkih promjena s debljanjem i prije nego što su dosegnute razine konzistentne s inzulinskom rezistencijom te, čini se, opravdava vrlo rane preventivne mjere s ciljem smanjenja rizika od nastanka dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti. Povezanost visceralne debljine i zadebljanja karotidne intime medije pronađena u tom istraživanju u okruženju je vrijednosti koje se smatraju u granicama normalnog (<1 mm), što sugerira kontinuum u smislu krvožilnih promjena sličan onomu s HbA1c. Budući da u istom istraživanju debljina karotidne intime medije nije korelirala s lipidima, glukozom, ni s visinom krvnog tlaka, iako je pokazano da oni sami često koreliraju s visceralnom debljinom, autori zaključuju da je moguće da visceralni adipozitet ima dva paralelna učinka: jedan na metaboličke čimbenike rizika, a drugi na vaskularne promjene.

Iako je dobro poznato da adipociti luče velik broj metabolički i imunosno aktivnih molekula,[20] mehanizam njihova djelovanja na endotel krvnih žila nije sasvim jasan. Čini se da mnoge molekule sudjeluju u tom procesu, primjerice angiotenzin II, TNF-α i ostali citokini, serumski protein koji veže masne kiseline te leptin i adiponektin. Uzročnoposljedična veza između visceralnog adipoziteta i kardiometaboličkih komplikacija mogla bi se temeljiti na postignutom stupnju inzulinske neosjetljivosti te povećane aktivnosti simpatičkog autonomnog živčanog sustava, renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, kao i sustava srčanoga natriuretskog peptida.[21] Klinička primjena ovih spoznaja nazire se u obliku novih farmakoterapijskih skupina lijekova, možda NPRA (engl. *type A natriuretic peptide receptor*) agonista i/ili NPRC (engl. *type C natriuretic peptide receptor*) blokatora.

Odrednice visceralne debljine slabije su istražene nego za debljinu općenito. Smatra se da su spolni hormoni jedan od čimbenika koji određuje distribuciju masnog tkiva.[6] Budući da je u žena nađena negativna korelacija između visceralne debljine i plazmatskih vrijednosti globulina koji veže spolne hormone, čini se da u žena povećana razina slobodnog testosterona dovodi do predominantnog nakupljanja masnoga tkiva u području trbuha. Starenje je još jedna važna odrednica, pogotovo u muškaraca. Linearna korelacija nađena je i u žena, međutim s tek blagim nagibom u žena prije menopauze i naglim strmim porastom poslije menopauze. Od prehrambenih navika, smatra se da konzumacija većih količina saharoze uzrokuje nakupljanje masnog tkiva u mezenteriju, što je potkrijepljeno u modelima na životinjama.[22] Također je pokazano da tjelesna aktivnost uspješno prevenira nakupljanje visceralnoga masnog tkiva i pomaže u reduciranju već postojećega visceralnog masnog tkiva, no to ne vrijedi i za supkutano masno tkivo u predjelu trbuha.

Debljina izražena indeksom tjelesne mase u porastu je u mnogim zemljama unatrag nekoliko desetljeća, no malo je istraživanja uspjelo istražiti trendove u prevalenciji visceralne debljine. U nekim takvim istraživanjima pronađen je ubrzani populacijski porast visceralne debljine u odnosu na porast debljine izražene indeksom tjelesne mase,[23–25] no ovo nije bilo univerzalno zapažanje.[26,27] U Hrvatskoj je procijenjeno da je prevalencija visceralne debljine u odrasloj populaciji 2003. godine bila 43,52%, i to po permisivnijem NCEP ATP III kriteriju.[28]

Visceralno masno tkivo i kardiometabolički rizik

Poznato je da visceralno masno tkivo djeluje poput velike endokrine žlijezde koja luči citokine odnosno adipokine koji pridonose nastanku inzulinske rezistencije i proupalnog stanja a koji povećavaju kardiovaskularni rizik.[29] Supkutano masno tkivo pak, čini se, djeluje kao protektivni metabolički spremnik. Kada unos energije premašuje potrošnju poželjno je da se razlika pohranjuje u supkutanome masnom tkivu budući da takav način pohrane viška energije štiti ostale organske sustave od štetnog nakupljanja lipida. Pokazano je da žene kod kojih se masno tkivo selektivno pohranjuje u femoralnoj regiji imaju u femoralnome masnom tkivu visoku aktivnost lipoprotein lipaze te također visoke serumske vrijednosti HDL-kolesterola. Trigliceridi iz cirkulacije mogu se i manje učinkovito pohranjivati u ove poželjne depozite pa tada dolazi do nakupljanja visceralnoga masnog tkiva odnosno povećanja količine tzv. ektopičnoga masnog tkiva, koje sa sobom nosi povećani rizik od koronarne bolesti.

Budući da visceralno, no ne i supkutano abdominalno masno tkivo povećava kardiometabolički rizik, u istraživačkoj i kliničkoj praksi poželjno bi bilo mjeriti upravo količinu visceralnog abdominalnog masnog tkiva, razlikovno od supkutanog abdominalnog masnog tkiva; dakle visceralnu debljinu. Ovo je međutim moguće tek mjerenjem impedancije ili bolje s pomoću radioloških slikovnih metoda poput kompjutorizirane tomografije ili nuklearne magnetske rezonancije, što je u mnogim okolnostima, uključujući populacijska istraživanja, izrazito nepraktično i preskupo a pri uporabi kompjutorizirane tomografije treba voditi računa i o dozama zračenja kojima se bolesnik izlaže.

Od pristupačnijih, antropometrijskih metoda, pokazuje se da opseg struka najbolje korelira s količinom visceralnoga masnog tkiva.[30–32] Nekoliko je opisanih metoda mjerenja struka u širokoj uporabi: može se mjeriti u razini pupka, na mjestu gdje je struk najtanji, neposredno iznad vrha ilijačne kriste ili pak ispod donjeg ruba rebara, kao i na sredini udaljenosti između ovih dviju točaka.[33] Mi smo skloni pri-

hvatiti preporuku za mjerenje opsega struka neposredno iznad vrha ilijačne kriste (detaljni opis na *http://www.cardiometabolic-risk.org/evaluating-cmr/clinical-tools/waist-circumference-measurement-guidelines/index.html*), međutim čini se da metoda mjerenja ne utječe bitno na povezanost između izmjerenog opsega struka i morbiditeta od kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa niti ukupnog ili kardiovaskuranog mortaliteta[33] pa je ponajprije važno da se odabrana metoda rabi dosljedno, i u kliničkoj i u istraživačkoj praksi.

Geni i visceralna debljina

Za gotovo 600 gena smatra se da bi mogli biti povezani s nastankom debljine, međutim više od polovice njih osumnjičeno je u tek jednom ili dva istraživanja koja su često provedena na malom uzorku ispitanika; tek ponavljanom replikacijom u godinama koje slijede možemo se nadati sigurnijim zaključcima o ulozi gena u nastanku debljine.[34,35]

O ulozi gena u distribuciji masti zna se još manje.[36,37] U metaanalizi 16 cjelogenomskih istraživanja povezanosti koja je provedena na podacima 38.580 sudionika i replicirana na zasebnom uzorku od 70.689 sudionika potvrđena su tek dva lokusa koja su povezana s opsegom struka – TFAP2B (engl. *transcription factor AP-2 beta*, *activating enhancer binding protein 2 beta*) i MSRA (engl. *methionine sulfoxide reductase A*) – te jedan lokus u blizini LYPLAL1 (engl. *lysophospholipase-like 1*) koji je povezan s omjerom struk/bokovi, no samo u žena.[37] TFAP2B kodira transkripcijski faktor u masnom tkivu čija pretjerana ekspresija u 3T3L1--adipocitima pojačava transport glukoze i povećava nakupljanje masti te time dovodi do preosjetljivosti na inzulin. Također se smatra da TFAP2B direktno utječe na ekspresiju adiponektina. Tako TFAP2B sudjeluje u odgovoru adipocita na pozitivnu energetsku ravnotežu, za razliku od većine drugih gena za koje se smatra da imaju ulogu u nastanku debljine koji uglavnom djeluju na razini hipotalamusa. Ne zna se kakvu ima ulogu MSRA-lokus u nastanku adipoziteta; prevladava mišljenje da on možda popravlja oksidativno oštećenje proteina enzimskom redukcijom metionin sulfoksida. LYPLAL1 kodira protein sličan lizofosfolipazi 1 koji je pojačano aktivan u masnom tkivu debelih ljudi i vjerojatno razgrađuje trigliceride. Koje se mutacije događaju na ovim lokusima i kako koja od njih utječe na povezanost lokusa s antropometrijskim mjerama visceralne debljine tek treba istražiti.

Uočeno je i da se visceralno i supkutano masno tkivo bitno razlikuju u ekspresiji nekih gena i sekreciji produkata ključnih u regulaciji masti.[38] Leptin se ponajprije luči u supkutanome masnom tkivu, dok se u visceralnome masnom tkivu preferencijalno luče adiponektin, IL-1β, IL-8 i PAI-1. U usporedbi sa supkutanim masnim tkivom, visceralno masno tkivo također luči više imunoglobulina i proteina komplementa te nekih citokina (IL-6, faktor 1 koji regulira interferon, visfatin, ligandi kemokina 2, 3, 4, 8 i 21). Smatra se da ove regionalne razlike u ekspresiji i sekreciji imaju važnu ulogu u varijabilitetu kardiometaboličkog rizika povezanom s nakupljanjem masti u različitim odjeljcima u tijelu, pogotovo u patogenom učinku visceralne masti. Čini se i da su makrofagi, koji se preferencijalno akumuliraju u visceralnome masnom tkivu, odgovorni za sekreciju medijatora upale i posljedično pridonose povećanomu kardiometaboličkom riziku.

Razlike u ekspresiji gena između visceralnoga masnog tkiva i masnog tkiva u drugim odjeljcima intenzivno se istražuju, i u svijetu i u Hrvatskoj.

LITERATURA

1. *Jelčić J, Koršić M.* Debljina, medicinski i javnozdravstveni problem. Liječ Vjesn 2009;131:279–85.
2. *World Health Organization: 2007.* Fact sheet No 317 – CVD. Dostupno s http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html. Pristupljeno 6. lipnja 2009.
3. *Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis za 2006.* godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2007.
4. *World Health Organization: 2006.* Fact sheet No 311 – Obesity and overweight. Dostupno s http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html. Pristupljeno 6. lipnja 2009.
5. *World Health Organization.* Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation. WHO Technical report series. Geneva: WHO; 2002.
6. *Matsuzawa Y.* The role of fat topology in the risk of disease. Int J Obes 2008;32:S83–S92.
7. *Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R.* Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. Am J Clin Nutr 2004; 79:379–84.
8. *Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S i suradnici.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364: 937–52.
9. *Koster A, Leitzmann MF, Schatzkin A i sur.* Waist circumference and mortality. Am J Epidemiol 2008;167:1465–75.
10. *Olinto MT, Nacul LC, Gigante D i sur.* Waist circumference as a determinant of hypertension and diabetes in Brasilian women: a population-based study. Publ Health Nutr 2004;7:629–35.
11. *Alberti KG, Zimmet P, Shaw J.* Metabolic syndrome – a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med 2006;23:469–80.
12. *National Institutes of Health.* Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults – the evidence report. Obesity Res 1998;6(Suppl 2):51S–209S.
13. *Lean ME, Han TS, Morrison CE.* Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. Br Med J 1995;311:158–61.
14. *Han TS, van Leer EM, Seidell JC i sur.* Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. Br Med J 1995;311:1401–5.
15. *Eckel RH.* Obesity research in the next decade. Int J Obes 2008;32: S143–S151.
16. *Reeder BA, Senthilsevan A, Després JP i sur.* The association of cardiovascular disease risk factors with abdominal obesity in Canada. Canadian Heart Health Surveys Research Group. Can Med Assoc J 1997; 157(Suppl 1):S39–S45.
17. *Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J i sur.* Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. Eur Heart J 2002;23:706–13.
18. *Lee CD, Jacobs Jr DR, Schreiner PJ i sur.* Abdominal obesity and coronary artery calcification in young adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. Am J Clin Nutr 2007; 86:48–54.
19. *Maher V, O'Dowd M, Carey M i sur.* Association of central obesity with early Carotid intima-media thickening is independent of that from other risk factors. Int J Obes 2009;33:136–43.
20. *Bouchard C.* How much progress have we made over the last few decades? Int J Obes 2008;32:S2–S7.
21. *Sarzani R, Salvi F, Dessi-Fulgheri P i sur.* Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in humans. J Hypertens 2008;26:831–43.
22. *Keno Y, Matsuzawa Y, Tokunaga K i sur.* High sucrose diet increases visceral fat accumulation in VMH-lesioned obese rats. Int J Obes 1991;15:205–11.
23. *Liese AD, Doring A, Hense HW, i suradnici.* Five year changes in waist circumference, body mass index and obesity in Augsburg, Germany. Eur J Nutr 2001;40:282–8.
24 .*McCarthy HD, Ellis SM, Cole TJ.* Central overweight and obesity in British youth aged 11–16 years: cross sectional surveys of waist circumference. BMJ 2003;326:624.
25. *Lissner L, Bjorkelund C, Heitmann BL i sur.* Secular increases in waist-hip ratio among Swedish women. Int J Obes Relat Metab Disord 1998;22:1116–20.
26. *Berg C, Rosengren A, Aires N i sur.* Trends in overweight and obesity from 1985 to 2002 in Goteborg, West Sweden. Int J Obes Relat Metab Disord 2005;29:916–24.
27. *Visscher TL, Seidell JC.* Time trends (1993–1997) and seasonal variation in body mass index and waist circumference in the Netherlands. Int J Obes Relat Metab Disord 2004;28:1309–16.
28. *Fišter K, Kolčić I, Musić Milanović S i sur.* The prevalence of overweight, obesity and central obesity in six regions of Croatia: Results

from the Croatian Adult Health Survey. Coll Antropol 2009;33(Suppl 1):25–9.
29. *Després JP, Arsenault BJ, Cote M i sur.* Abdominal obesity: the cholesterol of the 21st century? Can J Cardiol 2008;24(Suppl D):D7–D12.
30. *Rankinen T, Kim SY, Pérusse L i sur.* The prediction of abdominal visceral fat level from body composition and anthropometry: ROC analysis. Int J Obes Relat Metab Disord 1999;23:801–9.
31. *Pouliot MC, Després JP, Lemieux S i sur.* Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. Am J Cardiol 1994;73:460–8.
32. *Onat A, Avci GS, Barlan MM i sur.* Measures of abdominal obesity assessed for visceral adiposity and relation to coronary risk. Int J Obes Relat Metab Disord 2004;28:1018–25.
33. *Ross R, Berentzen T, Bradshaw AJ i sur.* Does the relationship between waist circumference, morbidity and mortality depend on measurement protocol for waist circumference? Obes Rev 2008;9:312–25.
34. *Centers for Disease Control and Prevention.* HuGE Navigator. Dostupno s http://hugenavigator.net. Pristupljeno 4. prosinca 2009.
35. *Clement K, Sorensen TI, urednici.* Obesity: Genomics and postgenomics. New York: Informa Healthcare USA; 2008.
36. *Yang W, Kelly T, He J.* Genetic epidemiology of obesity. Epidemiol Rev 2007;29:49–61.
37. *Lindgren CM, Heid IM, Randall JC i sur.* Genome-wide association scan meta-analysis identifies three loci influencing adiposity and fat distribution. PLoS Genet 5(6):e1000508
38. *Williams G, Fruehbeck G, ur.* Obesity: Science to practice. Chichester: Wiley-Blackwell; 2009.

* * *

Vijesti
News

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

6. HRVATSKI KONGRES O ALZHEIMEROVOJ BOLESTI
s međunarodnim sudjelovanjem

Hotel Zora, Primošten, Hrvatska
10.–13. listopada 2012.

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

Kongresni servis: Studio Hrg d.o.o., Hrvatske bratske zajednice 4, 10000 Zagreb,
tel.: +385 /0/1 6110 449, fax: +385 /0/1 6110 452
e-mail: kongres@studiohrg.hr, www.alzheimer2012.com

OBAVIJEST

STATUT HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA
I PRAVILNIK O RADU STRUČNIH DRUŠTAVA
NA ENGLESKOM JEZIKU
MOŽETE NAĆI NA NAŠIM WEB STRANICAMA:
www.hlz.hr



Pregled
Review

ULOGA OKSIDACIJSKOG STRESA I ŽELJEZA U PATOFIZIOLOGIJI ROZACEJE

THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS AND IRON IN PATHOPHYSIOLOGY OF ROSACEA

VESNA SREDOJA TIŠMA, MARIJA POLJAK-BLAŽI*

Deskriptori: Rozaceja – patofiziologija, krv, metabolizam; Feritini – metabolizam; Peroksidi – u krvi; Oksidacijski stres – fiziologija; Antioksidansi – metabolizam; Koža – patologija, metabolizam, učinci zračenja; Ultraljubičaste zrake

Sažetak. Rozaceja je česta bolest kože, nedovoljno razjašnjene etiologije. S obzirom na to da je dokazano da se bolest pogoršava izlaganjem UV svjetlu, cilj je ovog rada pojasniti ulogu oksidacijskog stresa potaknutog UV svjetlom i metabolizma željeza u patofiziologiji bolesti. Nedavno je u bioptatima kože bolesnika s rozacejom utvrđen značajno veći broj feritin-pozitivnih stanica u usporedbi s kontrolnim uzorcima zdrave kože. Feritin značajno jače očituju stanice uznapredovalijeg stadija bolesti. Bolesnici s rozacejom imaju povišene vrijednosti koncentracije peroksida u serumu te snižen antioksidacijski potencijal u odnosu na kontrolnu skupinu zdravih ispitanika. Jače očitovanje feritina u bioptatima kože, povećana koncentracija peroksida i snižen antioksidacijski kapacitet u serumu bolesnika s rozacejom, upućuju na ulogu oksidacijskog stresa i promijenjen metabolizam željeza u tih bolesnika. Više feritina u stanicama kože bolesnika s rozacejom objašnjava mehanizam pogoršanja bolesti prilikom izlaganja UV svjetlu, koje iz feritina oslobađa slobodno željezo, koje je ključni čimbenik u generiranju oksidacijskog stresa.

Descriptors: Rosacea – physiopathology, blood, metabolism; Ferritins – metabolism; Peroxides – blood; Oxidative stress – physiology; Antioxidants – metabolism; Skin – pathology, metabolism, radiation effects; Ultraviolet rays

Summary. Rosacea is a common skin disease of unknown etiology. The aim of the present paper is to explain the role of oxidative stress triggered by UV light and iron metabolism in the pathophysiology of rosacea. It was recently described that the number of ferritin positive cells was significantly higher in skin samples of rosacea patients compared to controls of healthy skin samples. The presence of ferritin was significantly higher in patients with the severe stage of disease. In addition, serum peroxide levels were significantly higher and serum total antioxidative potential levels were significantly lower in rosacea patients than in healthy controls. These results support the role of oxidative stress and affected metabolism of iron in etiology of rosacea. The higher presence of ferritin in skin cells of rosacea patients explains the exacerbation of symptoms by exposure to UV light, that releases ferritin free iron, which is fundamental in the generation of oxidative stress.

Liječ Vjesn 2011;133:288–291

Rozaceja je kronična upalna bolest kože. Karakterizirana je pojavom prolaznog ili trajnog crvenila, teleangiektazija, papula, pustula, edema i fimatoznih promjena.[1,2]

U novijoj literaturi opisani su brojni mogući etiopatogenetski čimbenici: genski, vaskularni, mikrobni, ultraljubičasto svjetlo, poremećaj pilosebacealnog aparata, degeneracija dermalnog matriksa i oksidacijski stres. Ostali čimbenici koji se povezuju s pogoršanjem kliničke slike rozaceje jesu psihogeni, imunosni, hormonalni, ijatrogeni, nutritivni i klimatski čimbenici.[1,3–9]

Iz navedenog proizlazi da je rozaceja bolest multifaktorske etiologije, a pojavljuje se u genski predisponiranih osoba nakon izloženosti različitim provokativnim čimbenicima.[10]

U radu će podrobnije biti opisana uloga oksidacijskog stresa u rozaceji. Oksidacijski je stres stanje (niz fizikalno-kemijskih reakcija) u stanici u kojem stvaranje reaktivnih kisikovih spojeva (ROS-a) nadilazi mogućnost njihova učinkovitog uklanjanja.[11] Slobodni radikali u prisutnosti kisika mogu uzrokovati peroksidaciju lipida plazmatskih membrana i membrana staničnih organela i tako oštetiti endoplazmatsku mrežicu, mitohondrije i druge dijelove stanice.

Smatra se da »slobodno željezo« ima ključnu ulogu u oštećenju stanica slobodnim radikalima, osobito u uvjetima olakšanog otpuštanja željeza iz feritina koji je skladište željeza u stanici, ili u slučajevima prekomjerne produkcije superoksida, za vrijeme trajanja upalnih reakcija.[12] Naime, u patološkim stanjima željezo i superoksid u stalnom su međudjelovanju te svako od njih može povećati toksičnost drugoga. Preopterećenje željezom može pojačati učinke oštećenja koji nastaju zbog prekomjerne produkcije superoksida u brojnim akutnim i kroničnim upalnim reakcijama. Ova je opasnost manja u zdravom organizmu, jer zbog dobre metaboličke regulacije rijetko postoji znatnija koncentracija tzv. »slobodnog željeza«.[12]

* **Poliklinički odjel za kožne i spolne bolesti, KB Dubrava, Zagreb** (V. Sredoja Tišma, dr. med.), **Laboratorij za oksidacijski stres, Zavod za molekularnu medicinu, Institut Ruđer Bošković, Zagreb** (dr. sc. Marija Poljak-Blaži, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. M. Poljak-Blaži, Laboratorij za oksidacijski stres, Zavod za molekularnu medicinu, Institut »Ruđer Bošković«, Bijenička 54, 10000 Zagreb, e-mail: marija@rudjer.irb.hr

Primljeno 16. rujna 2009., prihvaćeno 22. listopada 2010.

Oksidacijski stres i rozaceja

ROS se prema nekim autorima[13] smatraju bitnim čimbenicima u patofiziologiji upalnog procesa rozaceje. Naime, za papulopustulozni oblik rozaceje karakterističan je histološki nalaz intrafolikularno smještenih neutrofila. Neutrofili su upravo one stanice koje otpuštaju snažne upalne medijatore, uključujući i singletni kisik, koji kao vrlo agresivan pripadnik ROS-a uništava okolne stanice.[14–17] Navedeni literaturni podaci upućuje da ROS, koje otpuštaju neutrofili u papulopustuloznom obliku rozaceje, mogu direktno oštetiti folikule lica osoba s rozacejom.

Obrambeni mehanizmi organizma od toksičnog djelovanja ROS-a uključuju enzimatske obrambene mehanizme (superoksidne dismutaze, katalaze i glutation peroksidaze) te neenzimatske obrambene mehanizme (glutation, askorbinsku kiselinu ili vitamin C i α-tokoferol ili vitamin E). SOD je vrlo važan dio staničnog antioksidativnog potencijala živih stanica.[4] Međutim izrazito jak oksidacijski stres, koji se primjerice pojavljuje kod prevelike izloženosti sunčevu svjetlu mogu potisnuti navedene obrambene mehanizme.[13]

U četiri objavljene *ex vivo* studije[4,6,18,19] dokazana je uloga oksidacijskog stresa i poremećaja u antioksidacijskom sustavu u bolesnika s rozacejom.

Öztas i sur.[4] u svojoj su studiji, koja je uključivala 19 bolesnika s različitim oblicima rozaceje (koji u posljednjih 6 mjeseci nisu primali nikakvu terapiju) i 17 zdravih kontrola, istraživali povezanost između aktivnosti superoksidne dismutaze (SOD od engl. superoxide dismutase) i razine malonilaldehida (MDA od engl. malonyldialdehyde) s kliničkim manifestacijama rozaceje. Dokazana je statistički značajna razlika u aktivnosti SOD između blažih i težih oblika rozaceje, jednako kao i između rozaceje i zdravih kontrola. Dokazano je također da je u blažih oblika bolesti antioksidacijski sustav djelotvoran (aktivnost SOD bila je povišena, a razina MDA, najvažnijeg čimbenika lipidne peroksidacije ostala je nepromijenjena), dok kod težih oblika bolesti antioksidacijski sustav zakazuje (aktivnost SOD bila je snižena, uz posljedičnu povišenu razinu MDA).[4] Budući da je razina MDA blisko povezana sa stupnjem lipidne peroksidacije, koja je posljedica oštećenja izazvanih ROS-om, u težih oblika bolesti može se očekivati veći stupanj lipidne peroksidacije i oštećenja koja se s njom dovode u svezu.

U studiji Baz i sur.[6] proučavana je aktivnost ROS-a i antioksidacijskog statusa u plazmi bolesnika s rozacejom i njihova povezanost s infekcijom *H. pylori* (od lat. Helicobacter pylori). Rezultati upućuju da je rozaceja povezana sa stanjem oksidacijskog stresa, koje se očituje povišenom aktivnošću ROS-a i sniženjem antioksidacijskog potencijala (AOP od engl. antioxidant potential), bez obzira na seropozitivnost na *H. pylori*.

U radu Sredoja Tišma i sur.[18] dokazano je da je u serumu bolesnika s rozacejom (n=20) koncentracija peroksida (koji je mjera sistemskoga oksidacijskog stresa) značajno povišena u odnosu na kontrolnu skupinu zdravih dobrovoljaca (n=43).

Istim je ispitanicima određen i antioksidacijski potencijal u serumu. Bolesnici s rozacejom imali su statistički značajno niži antioksidacijski potencijal, izražen kao ekvivalent koncentracije mokraćne kiseline (mg/mL), u odnosu prema kontrolnoj skupini zdravih dobrovoljaca.[18]

Uloga oksidacijskog stresa, točnije produkata lipidne peroksidacije, superoksidne dismutaze i totalne antioksidativne aktivnosti u patogenezi rozaceje opisana je i u najnovijem radu Bitkina i sur.[19]

Oksidacijski stres izazvan UV svjetlom i utjecaj na zdravu kožu i na rozaceju

Koža je ciljni organ ROS–a[4,6,20] koji potječu iz okoline (kisik i UV svjetlo), ali i iz same kože.[4] Glavna komponenta sunčeva svjetla koja dovodi do težeg oksidacijskog stresa u stanicama interakcijom sa staničnim kromoforama jest UVA svjetlo (svjetlo valne duljine od 320 do 400 nm). UVA svjetlo iz sunčeva spektra aktivira protein CL 100, fosfataze, kolagenaze i katabolički enzim hema – hem oksigenazu 1.[21,22] Singletni kisik i vodikov peroksid reaktivni su kisikovi radikali koji nakon izlaganja stanice UVA svjetlu izazivaju oštećenje u izloženom tkivu. Prema literaturnim podacima, nakon izlaganja ljudskih fibroblasta kože UVA svjetlu, mehanizmom proteolize feritina, u stanicama dolazi do trenutačnog otpuštanja slobodnog željeza.[23] Oštećenje lizosoma uzrokovano oksidacijskim stresom dovodi do degradacije feritina i posljedičnoga brzog otpuštanja potencijalno štetnog slobodnog željeza u citosol, što se smatra bitnim čimbenikom u oštećenju kože induciranom UVOM. Stabilizacija feritina može se postići ako se stanice nakon izlaganja UVA zrakama tretiraju inhibitorima lizosomskih proteaza.[23]

Prema nekim istraživanjima sadržaj željeza u ljudskom epidermisu izloženom svjetlu tri je puta veći nego u dijelovima kože neizložene svjetlu.[23] Pokazano je da se izlaganjem fibroblasta kože UVA zrakama inducira nuklearni faktor kapa B (NF-κB), koji je odlučujući čimbenik u aktivaciji gena. Egzogeno željezo također može pojačavati NF-κB aktivaciju,[24] kao i željezo koje se oslobađa u koži nakon oksidacijskog stresa koji izaziva UVA zračenje.[25]

Nakon izlaganja ljudske kože UVA zrakama razina feritina u fibroblastima dermalnog sloja i keratinocitima epidermalnog sloja raste. Epidermis je kritična meta djelovanja UV zračenja, ali srećom ima i dobar obrambeni antioksidacijski sustav.[21] Glavna zaštita od štetnog djelovanja reaktivnih kisikovih radikala jesu antioksidansi.

UVB svjetlo manje je zastupljeno u sunčevu spektru, ali i ono može snižavati djelotvornost antioksidanta kao što su katalaza, glutation reduktaza, α-tokoferol (vitamin E), ubikvinol, ubikvinon i glutation. Posljedica sniženja ovih antioksidanata su direktna oštećenja posredovana ROS-om. Nakon izlaganja UVB svjetlu često je povišena razina lipidne peroksidacije, koja je siguran dokaz oksidacijskog stresa.[21]

Rozaceja pripada skupini bolesti kože koje se pogoršavaju izlaganjem UV svjetlu.[3,13] Izloženost UVA i UVB zrakama rezultira poremećajem građe dermalnog izvanstaničnog matriksa i dovodi do određenih hipertrofičnih promjena u koži. Fimatozne promjene koje se pojavljuju u bolesnika s rozacejom smještene su upravo na mjestima maksimalne izloženosti UV svjetlu (nos, obrazi, čelo). Za vrijeme izloženosti UV svjetlu razina transformirajućeg faktora rasta beta-TGF-β (od engl. transforming growth factor beta) povisuje se pa je i to jedan od mogućih čimbenika u nastanku fimatoznih promjena.[26]

Izlaganje UV svjetlu uzrokuje infiltraciju upalnih stanica, osobito neutrofila u kožu. Neutrofili mogu otpustiti ROS, čije je otpuštanje potaknuto 20 minuta nakon izlaganja ljudske kože UV svjetlu. Otpuštanje ROS-a potaknuto je i UVA i UVB svjetlom, nakon apsorpcije UV zraka od strane endogenih kromofora. UV svjetlo oštećuje antioksidacijske enzime, pa je i zaštitni mehanizam od štetnog djelovanja ROS-a u takvoj koži manje djelotvoran nego u koži koja nije oštećena utjecajem UV svjetla. ROS su odgovorni i za signal transdukcije koji vodi do indukcije aktivatora proteina 1,

a posljedično tomu i povišenja metaloproteinaza matriksa i njihova štetnog djelovanja.[26]

Uloga željeza i feritina u bolesnika s rozacejom

Željezo je jedan od esencijalnih elemenata u tragovima.[27] Ono ima sposobnost brzog primanja i otpuštanja elektrona i može u stanici biti prisutno u feri (Fe^{3+}) i fero (Fe^{2+}) obliku. Ova karakteristika čini ga korisnom fiziološkom komponentom u sastavu citokroma, molekula koje vežu kisik (npr. hemoglobina i mioglobina) i nekih enzima.[12]

Osim korisne uloge, željezo je zbog svojih oksido-redukcijskih svojstava i opasno, jer u suvišku slobodnog željeza u stanici dolazi do oksidacijskog stresa i oštećenja stanice.[11,28]

Feritin je bjelančevina koja može vezati i do 4500 atoma željeza u obliku feri-oksida i prisutna je u svim stanicama sisavaca.[29] Feritin je protein koji može brzo skladištiti, ali i otpuštati željezo te ima dvojaku ulogu – štetnu ako je izvor željeza ili korisnu ako veže željezo te u tom slučaju ima ulogu učinkovitog antioksidansa.[30]

Sredoja Tišma i sur.[18] u svojoj su studiji, koja je uključivala 60 bolesnika s različitim oblicima rozaceje imunohistokemijskom analizom feritina u bioptatima kože bolesnika s rozacejom utvrdili značajno veći broj feritin-pozitivnih stanica u usporedbi s kontrolnim uzorcima zdrave kože. Zanimljivo je da su u bioptatima kože bolesnika s rozacejom feritin-pozitivne stanice nađene u 97% uzoraka, točnije u 58 od 60 ispitanika.[18] Intenzitet imunohistokemijske reakcije očitovanja feritina ovisio je o stadiju bolesti. U uzorcima kože bolesnika s najblažim kliničkim oblikom bolesti (stalni eritem i teleangiektazije) manji broj (od 6 do 35%) stanica očituje feritin. U uzorcima kože bolesnika sa srednje teškim kliničkim oblikom bolesti (stalni eritem, teleangiektazije, papule i pustule) nađeno je više feritin-pozitivnih stanica (od 36 do 70%). Najviše feritin-pozitivnih stanica (od 71 do 100%) nađeno je u bioptatima kože bolesnika s najtežim kliničkim oblikom bolesti (stalni eritem, teleangiektazije, papule, pustule, noduli, plakovi, fima). Dakle, intenzitet očitovanja feritina bio je veći u bolesnika u težem kliničkom stadiju bolesti. Taj se nalaz može objasniti duljim trajanjem oksidacijskog stresa u bolesnika s težim kliničkim stupnjem bolesti. Naime, slobodno željezo koje otpušta feritin pojačava produkciju ROS-a, koji su štetni za stanicu. Međutim, uloga feritina u oštećenju stanica oksidacijskim stresom još je uvijek nejasna.[30] Degradacija feritina u ranoj fazi izlaganja stanice vanjskim uzročnicima oksidacijskog stresa dovodi do oslobađanja štetnog »slobodnog« željeza, kada feritin smatramo prooksidansom, jer potiče oksidacijski stres. U kasnijoj fazi uključuju se brojni molekularni mehanizmi, koji pospješuju obnovu sadržaja feritina (sintezu) koji veže slobodno željezo i na taj se način onemogućava njegova prooksidacijska uloga.[30] Oksidacijski stres u bolesnika s blažim oblicima rozaceje traje kraće te se još nisu uključili kompenzatorni molekularni mehanizmi za sintezu feritina, pa je u bolesnika s blažim stupnjem bolesti prisutan manji broj feritin-pozitivnih stanica. U bolesnika s težim oblicima rozaceje oksidacijski stres traje dulje te su se vjerojatno uključili kompenzatorni molekularni mehanizmi za sintezu feritina i zato u koži bolesnika s težim stupnjem bolesti ima veći broj feritin-pozitivnih stanica.

U normalnim fiziološkim uvjetima, pri neutralnom pH, feritin čvrsto veže željezo. U uvjetima sniženja pH (npr; za vrijeme upalne reakcije), feritin može lako otpuštati željezo. Da bi se željezo otpustilo iz feritina, potrebno ga je reducirati iz Fe^{3+} oblika u Fe^{2+} oblik. Reducirani flavini, askorbat, cistein i superoksidni anion mogu pospješiti otpuštanje željeza iz feritina.[31] Opisano je da u upalnoj reakciji, u papulopustuloznom obliku rozaceje, superoksidni anion koji stvaraju neutrofili može pridonijeti mobilizaciji željeza.[32] Tomu u prilog govori histološki nalaz intrafolikularno smještenih neutrofila u papulopustuloznom obliku rozaceje.[4,13]

Zaključak

U stanicama kože bolesnika s rozacejom utvrđena je veća količina feritina u odnosu prema zdravim ispitanicima.[18] Upravo veća količina feritina u stanicama kože bolesnika s rozacejom moguće je objašnjenje za pogoršanje simptoma bolesti prilikom izlaganja UV svjetlu. Naime, UV svjetlo iz feritina oslobađa slobodno željezo, koje je ključno u stvaranju slobodnih kisikovih radikala, tj. lokalnog oksidacijskog stresa, čije su posljedice upalni procesi i oštećenje kože.

Povišena koncentracija peroksida i smanjen antioksidacijski potencijal u serumu bolesnika te zamijećene razlike između bolesnika s rozacejom i zdravih dobrovoljaca potvrđuju utemeljenu pretpostavku o ulozi sistemskog oksidacijskog stresa i smanjenoj funkciji obrambenog antioksidacijskog potencijala u bolesnika s rozacejom.[4,6,13,18] Na temelju toga jasnije je zašto su u liječenju rozaceje vrlo učinkoviti lokalni i sistemski antibiotici (metronidazol, tetraciklini, azelaična kiselina), čiji se povoljan učinak kod ove bolesti ne pripisuje njihovu antibiotskom, nego protuupalnom i antioksidacijskom djelovanju.

Nedvojbeno je da bi u bolesnika s rozacejom trebalo obratiti pozornost na promjene metabolizma željeza (lokalne i sistemske) i nastaviti istraživanje uloge i učinka novih antioksidansa u smanjenju očitovanja i progresije bolesti.

LITERATURA

1. *Buechner SA.* Rosacea: an update. Dermatology 2005;210:100–8.
2. *Wilkin J, Dahl M, Detmar M i sur.* Standard classification of rosacea: Report of the National rosacea society expert committee on the classification and staging of rosacea. J Am Acad Dermatol 2002;46:584–7.
3. *Braun FO, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC.* Diseases of the sebaceous gland. U: Braun Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Dermatology. 2. izd. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 2000, str. 1071–9.
4. *Öztas MO, Balk M, Ögüs E, Bozkurt M, Ögüs IH, Özer N.* The role of free oxygen radicals in the aethiopathogenesis of rosacea. Clin Exp Dermatol 2003;28:188–192.
5. *Landow K.* Untraveling the mistery of rosacea. Postgrad Med 2002; 112:51–8.
6. *Baz K, Burak Cimen MY, Kokturk A i sur.* Plasma reactive oxygen species activity and antioxidant potential levels in rosacea patients: correlation with seropositivity to Helicobacter pylori. Int J Dermatol 2004; 43:494–7.
7. *Yamasaki K, Gallo RLJ.* The molecular pathology of rosacea. J Dermatol Sci 2009;55(2):77–81.
8. *Crawford GH, Pelle MT, James DJ.* Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. J Am Acad Dermatol 2004;51:327–41.
9. *Sredoja Tisma V, Basta-Juzbasić A, Dobrić I, Ljubojević S, Mokos ZB.* Etiopathogenesis, classification, and current trends in treatment of rosacea. Acta Dermatovenerol Croat 2003;11(4):236–46.
10. *Bamford JT.* Rosacea: current thoughts on origin. Semin Cutan Med Surg 2001;20:199–206.
11. *Puntarulo S.* Iron, oxydative stress and human health. Mol Aspects Med 2005;26:299–312.
12. *Emerit J, Beaumont C, Trivin F.* Iron metabolism, free radicals, and oxidative injury. Biomed Pharmacother 2001;55:333–9.
13. *Jones D.* Reactive Oxygen Species and Rosacea. Cutis 2004;74:17–20.
14. *Zivkovic M, Poljak-Blazi M, Egger G, Borovic Sunjic S, Schaur RJ, Zarkovic N.* Oxidative burst and anticancer activities of rat neutrophils. Biofactors 2005;23:1–8.

15. *Zivkovic M, Poljak-Blazi M, Zarkovic K, Mihaljevic D, Schaur RJ, Zarkovic N.* Oxidative burst of neutrophils against melanima B16-F10. Cancer Letters 2006;246:100–8.
16. *Poljak-Blazi M, Jaganjac M, Mustapic M, Pivac N, Muck-Seler D.* Acute immunomodulatory effects of iron polyisomaltosate in rats. Immunobiology 2009;214:121–8.
17. *Jaganjac M, Poljak-Blazi M, Kirac I, Borovic S, Schaur RJ, Zarkovic N.* Granulocytes as effective anticancer agent in experimental solid tumor models. Immunobiology 2010. doi:10.1016/j.imbio.2010.01.002.
18. *Sredoja Tisma V, Basta-Juzbasic A, Jaganjac M i sur.* Oxidative stress and ferritin expression in the skin of rosacea patients. J Am Acad Dermatol 2009;60:270–6.
19. *Bitkina OA, Kopytova TV, Kontorshchikova KN, Bavrina AP.* Oxidative stress level in patients with rosacea and a rationale for the therapeutic use of an ozone-oxygen mixture. Klin Lab Diagn 2010;4:13–6.
20. *Guanlong H, Kutala VK, Kuppusamy P, Zweier JL.* In vivo measurement and mapping of skin redox stress induced by ultraviolet light exposure. Free Radic Biol Med 2004;36:665–72.
21. *Tyrell RM.* Oxidant, Antioxidant Status and Photocarcinogenesis: The Role of Gene Activation. Photochem Photobiol 1996;63:380–2.16.
22. *Popović Hadžija M.* Poljak-Blaži M: Presence of c-myc protein during matur UV-irradiation of ML cells. Proceedings of the Croatian-Slovenian Meeting. Zagreb: 1996, str. 137–41
23. *Pourzand C, Watkin RD, Brown JE, Tyrrell RM.* Ultraviolet A radiation induces immediate release of iron in human primary skin fibroblasts: The role of ferritin. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96(12):6751–6.
24. *Bošnjak B, Katić M, Hrvačić B, Županović Ž, Poljak-Blaži M.* Effect of ferric sorbitol citrate (FSC) administration on Nf-kB in macrophages and spleen cells of rats. Immunopharmacol Immunotoxicol 2004;26: 43–52.
25. *Reelfs O, Tyrrell RM, Pourzand C.* Ultraviolet A Radiation-Induced Immediate Iron Release Is a Key Modulator of the Activation of NF-kappa B in Human Skin Fibroblasts. J Invest Dermatol 2004;122:1440–7.
26. *Murphy G.* Ultraviolet Light and Rosacea. Cutis 2004;74:13–16.
27. *Wiliams RJP.* Haem-proteins and oxygen. U: Jacobs A, Worwood M, ur. Iron in biochemistry and medicine. London: Academic Press; 1974, str. 183.
28. *Kumar V, Cotran RS, Robbins SL.* Oštećenje stanice. U: Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Osnove patologije. 5. izdanje. Zagreb, Školska knjiga 1994, str.7–9.
29. *Gerard B, Farman N, Raja K.* Expression of H and L ferritin mRNA in mouse small intestine. Exp Cell Res 1996;228:8–13.
30. *Cairo G, Tacchini L, Pogliaghi G, Anzon E, Tomasi A, Bernelli-Zazzera A.* Induction of Ferritin Synthesis by Oxidative Stress. J Biol Chem 1995;270:700–3.
31. *McCord JM.* Oxygen derived free radicals in postischemic tissue injury. N Eng J Med 1985;312:159–163.
32. *Biemond P, Van Eijk HG, Swaak AJG, Koster JF.* Iron mobilization from ferritin by superoxide derived from stimulated polymorphonuclear leukocytes: possible mechanism in inflammation diseases. J Clin Invest 1984;74:1576–9.

* * *

Vijesti
News

AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE

raspisuje

»NATJEČAJ 2012.«
za prijam novih članova u sljedeće Kolegije:

• Kolegij internističkih znanosti – 4 člana
• Kolegij kirurških znanosti – 3 člana

Prijava treba sadržavati:

• molbu kandidata
• kratak životopis
• fotokopiju diplome doktorata znanosti
• deset najboljih znanstvenih radova »In extenso« po izboru kandidata
• popis svih objavljenih stručnih i znanstvenih radova
(priložiti potvrdu Središnje knjižnice Medicinskog fakulteta u Zagrebu o impact factoru i citiranosti)
• Ispunjeni upitnik – www.amzh.hr *(Novosti)*

Kandidate mogu predlagati:

1. Kolegiji i Senat Akademije
2. Znanstvene ustanove iz područja medicine i srodnih grana biomedicine
3. Stručna društva učlanjena u Hrvatski liječnički zbor ili druga liječnička stručna i znanstvena društva

NAPOMENA: Svu potrebnu dokumentaciju molimo dostaviti u ***tri*** primjerka, jer u protivnom molbe neće biti razmatrane.

Natječaj je otvoren od 15. svibnja do 31. kolovoza 2011.

Prijave slati na adresu:

Akademija Medicinskih Znanosti Hrvatske
»za Natječaj 2012.«
Praška 2/III, 10000 Zagreb

Pismo uredniku
Letter to the Editor

Kliničko značenje lažno povišene koncentracije troponina

Clinical relevance of false-pozitive troponin level

Poštovani gospodine uredniče,

Potaknuti slučajem iz naše nedavne kliničke prakse, odlučili smo se javiti ovim pismom. Radilo se o 27-godišnjoj pacijentici koja se javila u hitnu internu ambulantu u noćnim satima zbog boli u prsima koja se iznenada javila oko tri sata prije dolaska u bolnicu. Pacijenticu je bol u vratu, leđima i prsima uz drhtavicu probudila iz sna. Uzela je tabletu 15 mg oksazepama, a kako tegobe nisu jenjavale, javila se u hitnu službu. Anamnestički se saznaje da joj je prije 7 godina odstranjen desni jajnik zbog ciste, druge teže bolesti je negirala. Imala je jednu urednu trudnoću i porod. Funkcije su uredne. Višegodišnji je pušač, do 10-ak cigareta na dan. Klinički status kod prijma: nisko febrilna (37,2 °C), adipozna (indeks tjelesne mase 35,9), blaži hirzuitizam uz strije po koži trbuha, kompenzirana, akcija srca ritmična 102/min, bez jasnih šumova ili trenja, RR 115/80 mm Hg. Inicijalni elektrokardiogram (EKG) bio je bez značajnih oscilacija ST-segmenta uz sinusni ritam i bez ektopijske aktivnosti. Pored blago povišenih upalnih reaktanata (CRP 11, L 15,9) u hitnoj službi, inicijalna koncentracija troponina I bila je značajno povišena – 7,02 μg/l, dok je aktivnost kreatin kinaze (CK) bila unutar normalnog raspona (150 U/l). Zbog ovakvoga neočekivanog nalaza odmah je učinjen ehokardiografski pregled kojim je nađen lijevi ventrikul normalnog dijametra, debljine stijenki i odlične kontraktilnosti (EF 2D 70%), bez segmentalnih ispada kontraktiliteta. Isključeni su disekcija početnog dijela aorte, perikarditis i »baloniranje« apeksa. Bolesnica je potom opservirana u hitnoj službi tijekom čega je došlo do značajne, ali nepotpune regresije prekordijalnih opresija. Nakon 6 sati ponovljen je troponin I čija je koncentracija ponovno bila značajno povišena (7,33 μg/l) uz CK 114 U/l, dok je kontrolni ECHO nalaz bio stacionaran. Potom je bolesnica hospitalizirana na internom odjelu bolnice. Serijskim snimanjem EKG-a zamijećena je diskretna i atipična elevacija ST-segmenta u inferiornim odvodima (slika 1.) nakon čega je konzultiran interventni kardiolog koji je indicirao izvođenje invazivne kardiološke obrade radi isključenja akutnoga koronarnog sindroma. Učinjenom koronarografijom nisu nađene značajne patomorfološke promjene koronarnih arterija. U ponovljenim laboratorijskim nalazima perzistirala je »plato« povišena koncentracija troponina I, bez značajne dinamike (6,6–7,84 μg/l). Antinuklearna protutijela (ANA) i RF bili su negativni. U još jednom navratu učinjen je ECHO srca kojim je ponovno isključen mioperikarditis i stresna kardiomiopatija. U konzultaciji s kolegama iz biokemijskog laboratorija bolnice dodatno je određena koncentracija mioglobina i masena koncentracija CK-MB čije su vrijednosti bile unutar referentnog raspona. Potom je uzorak krvi poslan u dvije različite zagrebačke klinike koje određuju troponin T čija je koncentracija u oba slučaja bila normalna (<0,003 i 0,007 μg/l). Pacijentica je otpuštena kući jer je nakon učinjene kompletne obrade bilo jasno da se radilo o lažno pozitivnom nalazu troponina I zbog analitičke interferencije.

Troponin I i T su najspecifičniji i najsenzitivniji biokemijski biljezi oštećenja miocita i posljednjih 10-ak godina u kliničkoj su praksi oduzeli primat izoenzimu CK-MB, do tada vodećemu biokemijskom biljegu detekcije oštećenja miokarda.[1] Osim akutnoga koronarnog sindroma, brojna klinička stanja mogu biti povezana s povišenom koncentracijom troponina kao što su plućna embolija, perikarditis, akutno srčano popuštanje, miokarditis, septičko stanje, bubrežna insuficijencija, moždani infarkt, dugotrajnija tahiaritmija, Tako-Tsubo kardiomiopatija itd.[2] Pored toga, katkad se nalazi značajno povišena koncentracija troponina u bolesnika bez prisutnosti akutnoga koronarnog sindroma kao posljedica analitičke interferencije. Takva analitička interferencija uključuje prisutnost ugrušaka ili mikropartikala u analiziranom uzorku krvi, heterofilnih i humanih antianimalnih antitijela, reumatoidnog faktora, hemolize, lipemije, povišene aktivnosti alkalne fosfataze, bilirubina, makroimunokompleksa ili neadekvatne funkcije analizatora za određivanje troponina.[3]

Najčešći razlog lažno pozitivne koncentracije troponina jest prisutnost heterofilnih antitijela. To su »slaba« antitijela koja se stvaraju protiv različitih, nedovoljno definiranih antigena. Cirkulirajuća heterofilna i humana antianimalna antitijela mogu nastati zbog različitih razloga: uporabe mišjih monoklonskih antitijela u dijagnostičke i terapijske svrhe, transfuzije krvi, cijepljenja, izloženosti različitim životinjskim antigenima (kućni ljubimci, veterinarska struka i sl.) itd. Prevalencija antianimalnih antitijela je nepoznata, procjenjuje se na <1 do čak 80%.[4] Zbog potencijalne interferen-



Slika 1. *Elektrokardiogram pacijentice s diskretnom elevacijom ST-segmenta inferiorno*
Figure 1. *Electrocardiogram of the patients with discrete ST-segment elevation in the diaphragmal leads*

cije, proizvođači testova u pravilu dodaju nespecifična blokirajuća antitijela u komercijalne kitove te ih kontinuirano unaprjeđuju sa svrhom smanjenja analitičke interferencije i dobivanja lažno pozitivnih nalaza.[3,5] S obzirom na postojanje brojnih proizvođača, troponin I test nemoguće je standardizirati, a samim tim i procijeniti prevalenciju lažno povišenih nalaza troponina. Prema različitim autorima, njihova se prevalencija procjenjuje od 0,17 do 3,1%.[3]

U našem biokemijskom laboratoriju određuje se troponin I tehnologijom MEIA na analizatoru Abbott AxSYM. Osnovni je princip ovaj: troponin I iz uzorka veže se na antitijela vezana na mikročesticama, mikročestice se tada ireverzibilno vežu na stijenku reakcijske posudice, nevezane se komponente isperu, nakon ispiranja kompleksa dodaje se konjugat s biotinom, pa nakon ponovnog ispiranja antibiotin konjugat s alkalnom fosfatazom i supstrat 4-metilumbeliferilfosfat pri čemu nastaje fluorescencija čiji je intenzitet proporcionalan koncentraciji troponina. Humana antianimalna i heterofilna antitijela mogu se križno vezati na komplekse i prouzrokovati lažno povišeni rezultat. U sastavu reagensa nalaze se blokirajući agensi u svrhu minimaliziranja interferencija koje potječu od različitih komponenata prisutnih u uzorku.

U slučaju sumnje na lažno pozitivni nalaz troponina nužna je bliska suradnja kliničara i osoblja biokemijskog laboratorija.[3,6] Kada kliničar postavi sumnju da se radi o lažno pozitivnom nalazu troponina, nadležno laboratorijsko osoblje trebalo bi provesti ovaj postupak: provjeriti adekvatnost dobivenog uzorka (provjeriti eventualno postojanje ugruška, hemolize, lipemije ili bilirubinemije), zatražiti novi uzorak krvi za reanalizu, provjeriti ispravnost analizatora za određivanje troponina određivanjem kontrolnog uzorka, razrijediti uzorak i provjeriti linearnost razrijeđenih uzoraka. Ako nakon svih tih postupaka ostane nerazjašnjena situacija, tada je potrebno analizirati uzorak krvi bolesnika s testom drugog proizvođača, a ako to nije moguće, poslati uzorak u drugi laboratorij.[3]

U gore opisanom slučaju odmah tijekom inicijalne obrade u hitnoj službi postojala je temeljita sumnja u lažno povišenu koncentraciju troponina I. Međutim, perzistiranje blažih prekordijalnih opresija uz diskretnu elevaciju ST-segmenta, bez znakova perikarditisa, bilo je razlog što je ipak učinjena i koronarografija.

Zaključno, lažno pozitivni nalaz troponina ipak je relativno rijetka pojava u svakodnevnoj kliničkoj praksi. U slučaju postojanja sumnje na lažno pozitivni nalaz troponina, potrebno je još jednom istaknuti nužnost kvalitetne i bliske suradnje kliničara i laboratorijskog osoblja. Takvim će se pristupom najbrže razriješiti dilema oko relevantnosti povišene koncentracije troponina, a time će se izbjeći dodatni troškovi i izlaganje bolesnika nepotrebnim (invazivnim) pretragama.

Dr. sc. Nenad Lakušić,
Anita Klasić, dipl. ing. med. biokem.,
mr. sc. Ružica Čunović Dubroja,
Marina Halapir,
doc. dr. sc. Duško Cerovec
Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice

prof. dr. sc. Robert Bernat,
Tomislav Šipić
Specijalna bolnica za kardiovaskularnu kirurgiju i kardiologiju Magdalena, Krapinske Toplice

LITERATURA

1. *Wu AHB, Apple FS, Gibler WB i sur.* National academy of clinical biochemistry standards of clinical practice: Recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. Clin Chem 1999; 45:1104–21.
2. *Roongsritong C, Warraich I, Bradley C.* Common causes of troponin elevations in the absence of acute myocardial infarction. Chest 2004; 125:1877–84.
3. *Lum G, Solarz DE, Farney L.* False positive cardiac troponin results in patients without acute myocardial infarction. Lab Med 2006;37:546–50. www.medscape.com/viewarticle/543939
4. *Kricka Lj.* Human anti-animal antibody interferences in immunological assays. Clin Chem 1999;45:942–56.
5. *Kim WJ, Laterza OF, Hock KG i sur.* Performance of a revised cardiac troponin method that minimizes interferences from heterophilic antibodies. Clin Chem 2002;48:1028–34.
6. *Pernet P, Beneteau-Burnat B, Hermand C, Vaubourdolle M.* Point-of-care testing: false elevation of cardiac troponin I assayed in the emergency department. Am J Emerg Med 2008;26:969.e1–2.

In memoriam
Obituaries

Prof. dr. sc. NADA HAMEL-PUŠKARIĆ
(9. 3. 1917. – 23. 3. 2009.)



Profesorica Nada Hamel-Puškarić napustila nas je 23. ožujka 2009. u svojoj 93. godini i pokopana je na Mirogoju u krugu obitelji. Prva dama hrvatske neurologije, dugogodišnja suradnica profesora Radoslava Lopašića, nasljednika osnivača hrvatske neurologije profesora Lapinskog, pripada zaslužnoj generaciji neuropsihijatara, koji su se u pedesetim godinama prošlog stoljeća posvetili neurologiji (Dogan, Rosenzweig, Breitenfeld, Novak, Dupelj), tada još u okvirima jedinstvene struke neuropsihijatrije. Iako je ta generacija liječnika danas, nažalost, većinom zaboravljena, upravo njoj moramo zahvaliti kasniji razvoj hrvatske neurologije, koja će u Hrvatskoj biti službeno priznata kao samostalna disciplina tek 1974., nakon formiranja samostalnih klinika 1971. Taj se proces odvijao u Hrvatskoj relativno sporo, upornošću i zalaganjem liječnika vizionara s Doganom i Peršićem na čelu.

Rođena je 1917. g. u Oštarijama, osnovnu školu i gimnaziju završila je u Zagrebu, a 1941. g. je diplomirala na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Nakon obveznoga liječničkog staža radila je od 1. 12. 1942. godine na Neurološko-psihijatrijskom odjelu tadašnje Zakladne bolnice. Po njezinu istraživanju, napisanom na pomno izabranim izvorima i osobnim sjećanjima, Neuropsihijatrijska klinika, otvorena 1922. g., bila je smještena u skučenim uvjetima u tadašnjoj Marulićevoj ulici 1 (kasnije Kukovićevoj – danas u Ul. Ante Kovačića, u zgradi u kojoj je poslije bio Farmaceutski fakultet). Za vrijeme Drugoga svjetskog rata imala je 45 kreveta u prizemlju zgrade. Tu je još 1921. godine, prigodom formiranja Klinike za neuropsihijatriju (tada: za živčane i duševne bolesti) bio osnovan i klinički neurološki laboratorij koji je najprije vodio dr. Ortynski, potom dr. Jelašić. Dr. Josip Breitenfeld, kasniji profesor i šef Neuropsihijatrijskog odjela u Vinogradskoj bolnici već se 1927. g. priključuje neuroradiološkoj ekipi (Popović i Smokvina), a po potrebi se izvodila i ventrikulografija (Riesner).

Profesora Mihaila Lapinskog, osnivača hrvatske neurologije, s kojim prof. Puškarić nije radila, spominjala je uvijek s velikim poštovanjem, ponajprije jer je u našoj zaostaloj sredini pokušavao ambiciozno prenositi napretke neurologije u svijetu. U Spomen-knjizi Neurološke klinike (1986) o tome između ostaloga kaže: »Lapinskij ostaje na neurološko-psihijatrijskoj klinici do svog umirovljenja 1930. god. Za vrijeme vršenja dužnosti redovnog profesora i predstojnika Klinike kroz 10 godina nastojao je da se rad na klinici odvija na visini tadanjih znanstvenih dostignuća u obradi i liječenju bolesnika, a poticao je svoje asistente i suradnike da se bave znanstvenim radom, te da objavljuju svoje radove. Za njegovo vrijeme nabavljen je za kliniku rendgen aparat i osnovan je Neurološki laboratorij.« U ovakav profil tada suvremenih neurologa uključila se i sama, nastojeći pratiti napretke neurologije u svijetu.

Poslije oslobođenja od njemačkih okupatora 1945. g. Neuropsihijatrijska se klinika seli na »Rebro«. Kao kvalitetan i savjestan kliničar polako je napredovala u akademskoj sredini, pod paskom profesora Lopašića, tolerantnog i demokratski raspoloženog, društveno povučenog šefa Klinike. Godine 1947. izabrana je za asistenta Klinike, a 1949. g. Ministarstvo zdravstva priznalo joj je naziv specijalist neurologije i psihijatrije. Od 1953. g. obavljala je u Klinici dužnost šefa ženskog odjela neurologije, da bi se 1959. g. habilitirala i postala naslovni docent. God. 1969. izabrana je za redovitog docenta, a 17. 12. 1970. za izvanrednog profesora iz predmeta Neurologija i psihijatrija. Studenti medicine koji su studirali poslije Drugoga svjetskog rata dobro su se sjećali skromne i savjesne asistentice, kasnije docentice neuropsihijatrije Nade Hamel-Puškarić, uvijek ozbiljne i odlučne, ali ugodne jednako prema studentima, bolesnicima i personalu. God. 1960. postavljena je za ispitivača na specijalističkim ispitima. Desetak godina (1960. – 1970.) vodila je nastavu iz predmeta Neurologija, psihijatrija i medicinska psihologija na mladome Stomatološkom fakultetu, napisavši skripta iz neuropsihijatrije za studente tog Fakulteta. U vrijeme kad pisanje znanstvenih radova nije bila istaknuta obveza kliničkih nastavnika, pa su neki postajali profesorima gotovo bez radova, ona je sa suradnicima počela pisati i poticala mlađe suradnike na pisanje zajedničkih radova o problemima neurologije, sudjelujući na domaćim i međunarodnim znanstvenim sastancima. Tako je postala jednim od pionira publiciranja stručnih i znanstvenih radova na području neurologije u Hrvatskoj, prateći probleme multiple skleroze, epilepsija i cerebrovaskularnih bolesti. Iako ti radovi ne mogu po svemu odgovarati današnjim kriterijima znanstvenih radova, uvijek je inzistirala na pažljivoj analizi bolesničkog materijala, u skladu s tadašnjim statističkim principima obrade i moralnim koncepcijama rasprave i zaključaka. Stoga su bili važni ne samo kao informacija o novostima u struci nego i kao poticaj za stručno i znanstveno usavršavanje. Surađivala je i na međunarodnim neuropsihijatrijskim simpozijima u Puli, započetima 1961. godine, često aktivno sudjelujući s vrijednim kliničkim izvještajima i znanstvenim razmatranjima. Boravila je u kraćim razdobljima u klinikama u Beču, Parizu, Rimu, Zürichu, Hamburgu, Essenu i Kielu. Od 1965. do 1967. bila je predsjednica Neurološko-psihijatrijske sekcije ZLH (danas Neurološkog društva HLZ).

Na kraju ovog sjećanja želim izreći u osobno ime, ali i u ime starijih i mlađih, a vjerujem i budućih generacija studenata medicine i neurologa, zahvalu našoj profesorici, koja je bila veliki, požrtvovni i kvalitetni učitelj niza generacija liječnika opće medicine, posebno specijalista neuropsihijatara i neurologa, uzorni kliničar s visokim osjećajem odgovornosti prema svojem poslu, smatrajući ga poslanjem prema studentima, kolegama i bolesnicima. U vrijeme kad nije bilo ni jednostavnijih dijagnostičkih pomagala, njezino inzistiranje na važnosti ispravnoga kliničkog pristupa bolesniku: anamnezi, sustavnom i detaljnom neurološkom pregledu i njegovoj analizi, dugo je bila temeljna odlika hrvatske neurologije. Danas, u vrijeme sofisticiranih dijagnostičkih tehnologija i dominacije medicine temeljene na dokazima, prema mišljenju mnogih mojih prijatelja starije generacije, a i po mojem osobnom osjećaju, takvih je liječnika u svijetu, pa i u nas, sve manje.

Neka je vječna hvala i slava profesorici Nadi Hamel-Puškarić!

Prof. dr. sc. Boško Barac

HRVATSKO DRUŠTVO OBITELJSKIH DOKTORA
HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA
u suradnji s DOMOVIMA ZDRAVLJA ISTRE
i pod pokroviteljstvom POGLAVARSTVA ISTARSKE ŽUPANIJE
organizira:

XI. KONGRES HDOD-HLZ

na teme

1. PATRONAŽNA DJELATNOST I OBITELJSKI LIJEČNIK
2. PROBLEMATIKA MEDICINSKE DOKUMENTACIJE
3. UTJECAJ OBITELJSKOG DOKTORA NA UNAPREĐENJE ZDRAVLJA U ZAJEDNICI
4. SLOBODNE TEME
5. OKRUGLI STOL NA TEMU: Što nas motivira na kvalitetan rad?

Kongresna dvorana hotela Istra – Otok Sv. Andrije – Rovinj
29. 9. – 1. 10. 2011.

Voditelj: Mr. sc. Bruno Mazzi, prim .dr.,
tel./fax: 052/846-878, mob.: 098/224-900,
e-mail: predsjednik@hdod.net.

Prijava radova faksom i telefonom do 1. 8., a dostava gotovih radova do 31. 8. 2011.

Kotizacija: 1000 kuna, za članove 800, za pratnju 200. Ukoliko niste bili na prošlogodišnjem kongresu, produžite članstvo uplatom od 100 kuna do 1. 4. 2011. godine (dostavite potvrdu o uplati na fax: 052/846-878) i podmirite članarinu u vašoj Podružnici HLZ-a. Nakon tog datuma sredstva idu za članarinu u 2012. godini.

ŽIRO RAČUN HDOD-HLZ: Zagrebačka banka d.d. 2360000-1101214818, poziv na broj 268-345-2.

Rezervacije: Hotel Istra **** – Otok Sv. Andrije – Rovinj, tel.: 052/802-500, 052/802-519, 052/800-390, fax: 052/813-497. Rezervacije kreću od 1. 8. na tel.: 052/802-500 ili e-mail adrese: lara.poropat@maistra.hr i events.istra@maistra.hr s napomenom ZA KONGRES. Sobe možete rezervirati nako što potvrdu o uplaćenoj kotizaciji dostavite na faks: 052/846-878. Obavezno se uplaćuje POLUPANSION, koji po osobi u jednokrevetnoj sobi iznosi 502,00 kune, a u dvokrevetnoj 401,50 kuna (uključena vožnja brodom na otok, parkiralište). Doplata za puni pansion iznosi 100 kuna. Uplata se može izvršiti i kod dolaska.

Program: ČETVRTAK – upravni odbor, izlet, svečano otvaranje, večera
PETAK – stručna izlaganja, skupština, popodnevni tečajevi, svečana večera
SUBOTA – stručna izlaganja, okrugli stol

* * *

UDK 61(061.231)=862=20 CODEN LIVJA5 ISSN 0024-3477

LIJEČNIČKI VJESNIK
GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

ČITAJTE NAS NA WEB STRANICAMA:
http://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr

Hrvatsko društvo za humanu genetiku
Hrvatski liječnički zbor

Hrvatsko društvo za rijetke bolesti
Hrvatskog liječničkog zbora

11. međunarodna konferencija

OSTEOGENESIS IMPERFECTA

od 2. do 5. listopada 2011. godine
u hotelu Dubrovnik Palace (Masarykov put 20) u Dubrovniku.

Konferencija će obuhvatiti sve aspekte ove vrlo teške multisistemske, doživotne, rijetke bolesti i to od istraživanja na animalnim modelima i najnovijih proboja u poznavanju patoloških procesa i postignuća u primjeni terapeutskih pristupa. Predviđena su plenarna pozvana predavanja međunarodnih stručnjaka, te usmene prezentacije i sekcija postera.

Rok za slanje sažetaka 1. travnja 2011. godine.

Novije obavijesti o prijavi sudjelovanja i potankosti o pisanju i slanju sažetka mogu se naći na stranici: *www.conventa.hr/osteogenesis.imperfecta 2011*

Konferenciju organiziraju tri društva Hrvatskoga liječničkog zbora:
- Hrvatsko društvo za humanu genetiku,
- Hrvatsko društvo za rijetke bolesti,
- Hrvatskog društvo za dječju ortopediju

i Internacionalno društvo za primjenjene biološke znanosti.

Tehnička podrška (PCO): Conventa grupa d.o.o.
HR – 10000 Zagreb, Croatia
Email: sanja.suhic@conventa.hr