Izvorni radovi
Original articles

PRESJEČNO ISTRAŽIVANJE (CROSS-SECTIONAL STUDY) UPORABE LIJEKOVA U TRUDNOĆI

CROSS-SECTIONAL STUDY OF DRUG USE IN PREGNANCY

JOSIP ČULIG, MARCEL LEPPÉE, DANIJELA ŠTIMAC, IVAN KUVAČIĆ, TAJANA PULANIĆ-KLEPAC, RADOSLAV HERMAN, NEVEN TUČKAR, MARIO PODOBNIK, ANTE KLOBUČAR, SANJA MATEŠA, MARINA POLIĆ-VIŽINTIN, ANDRIJA-MIŠO DAMIĆ*

Deskriptori: Trudnoća; Lijekovi, korištenje – statistika i brojčani podaci; Presječna istraživanja

Sažetak. Cilj je rada prikazati uporabu lijekova u trudnoći u Zagrebu. Proveli smo presječno istraživanje (cross-sectional study) kroz razdoblje od mjesec dana u sva četiri zagrebačka rodilišta, putem ankete kojom su obuhvaćene 893 rodilje. Trudnice su uzimale prosječno 2,6 lijekova. Vitaminsko-mineralni kompleks (62,9%) na prvom je mjestu od svih lijekova uzimanih tijekom istraživanog razdoblja. Za lijekove rabljene u razdoblju između prijma u bolnicu i poroda značajno je da se najviše davao metoklopramid (10,1%) te diazepam (6,0%) koji ima visoku potrošnju tijekom cijele trudnoće. Prema FDA klasifikaciji rizika u trudnoći, od ukupnog broja trudnica, najviše ih je uzimalo lijekove kategorije B (88%), zatim kategorije A (77%). Skupina C ima udio od 16%. Od kategorija u kojima postoje dokazi humanoga fetalnog rizika, kategorija D ima 47,5% udjela u ukupnom uzimanju lijekova u trudnoći, dok je samo jedan lijek (0,1%) iz kategorije X, koja ima dokazano teratogeni učinak. Unatoč ograničenjima u istraživanju (malen uzorak rodilja, vremenski ograničeno istraživanje) studija je upozorila na postojanje rizične primjene lijekova u trudnoći i neposredno nakon poroda u zagrebačkih rodilja te otvorila mogućnosti za unapređenje kvalitete terapije u ovome osjetljivom životnom razdoblju.

Descriptors: Pregnancy; Drug utilization – statistics and numerical data; Cross-sectional studies

Summary. The aim of the paper is to investigate the impact of drugs utilization during pregnancy in the City of Zagreb. This one-month cross-sectional study was conducted in all four Zagreb maternity hospitals using a questionnaire administered to 893 pregnant women. The women used a mean of 2.6 drugs. The vitamin-mineral complex was the leading medicament used by the women during the study period (62.9%) and during pregnancy period. The leading drugs taken between hospital admission and delivery were metoclopramide (10.1%) and diazepam (6.0%). Utilization of diazepam is high during the entire pregnancy. According to FDA risk classification during pregnancy, most drugs are in B class (88%), and in A class (77%). Percent of FDA C class is 16%. In the FDA classes with fetal risk, D class has 47.5%, and X class, with only one woman using drug from this class has a 0.1% of total utilization. In spite of some limitations of the study, the results pointed to the uneconomical, potentially harmful drug use during pregnancy and puerperium, obviously calling for therapy quality upgrading in this vulnerable period of life.

Liječ Vjesn 2007;129:253–259

Propisivanje lijekova u trudnoći veliki je izazov za liječnike koji moraju odvagnuti potencijalnu korist za majku i moguću štetnost za plod. Dilema je to veća što za mnoge lijekove ne postoje relevantni podaci o njihovu mogućem štetnom učinku tijekom trudnoće.[1]

S obzirom na to da postojeća etička načela strogo ograničavaju kliničke terapijske pokuse na trudnicama, metode primijenjene u radu su ponajprije epidemiološke. Brojna međunarodna istraživanja su pokazala da većina žena uzima lijekove u trudnoći.[2–4] U zadnjih tridesetak godina rađene su brojne epidemiološke studije o primjeni lijekova u trudnoći. Jedno od važnijih istraživanja je suradna studija »Upotreba lijekova u trudnoći« koju je 90-ih godina prošlog stoljeća vodio: *Istituto di ricerche farmacologiche* »Mario Negri« iz Milana, uz sudjelovanje Kliničkoga bolničkog centra iz Zagreba. Istraživalo se, putem anketiranja, uzimanje lijekova u razdoblju trudnoće pri čemu su se vrlo detaljno ispitivali svi parametri vezani za ponašanje majke u trudnoći, za porod i razdoblje babinja.[5,6] U Americi je tijekom 80-ih godina prošlog stoljeća provedena studija o primjeni lijekova u trudnoći na 18 886 žena,[7] a u novije vrijeme rađena su istraživanja na različitim kohortama trudnica korištenjem podataka o primjeni lijekova iz nacionalnih baza podataka.[8,9] U Njemačkoj su također rađena brojna istraživanja propisivanja lijekova u trudnoći.[10–13] U trudnoći treba osobito obratiti pažnju na racionalnu primjenu lijekova. Lijekove tijekom trudnoće treba primjenjivati prema jasnoj indikaciji i strogo propisanoj dozi, kroz dovoljno dug period. Pri primjeni lijekova tijekom trudnoće treba izbjegavati lijekove koji imaju potencijalno štetno djelovanje, osim u slu-

* **Zavod za javno zdravstvo grada Zagreba** (doc. dr. sc. Josip Čulig, prim. dr. med.; mr. sc. Marcel Leppée, dr. med.; Danijela Štimac, dr. med.; mr. sc. Marina Polić-Vižintin, dr. med.; Andrija-Mišo Damić, dr. med.); **Klinika za ženske bolesti i porode KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Ivan Kuvačić, dr. med.; mr. sc. Tajana Pulanić-Klepac, dr. med.); **Klinika za ženske bolesti i porodništvo KB Sestre milosrdnice** (prof. dr. sc. Radoslav Herman, dr. med.; Neven Tučkar, dr. med.); **Klinika za ženske bolesti i porode KB Merkur** (prof. dr. sc. Mario Podobnik, dr. med.); **Klinika za ginekologiju i porodiljstvo OB Sveti Duh** (doc. dr. sc. Ante Klobučar, dr. med.; Sanja Mateša, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. J. Čulig, Zavod za javno zdravstvo grada Zagreba, Mirogojska cesta 16, 10 000 Zagreb

Primljeno 12. lipnja 2006., prihvaćeno 24. srpnja 2007.

čajevima u kojima je primjena lijeka nužna te bi izbjegavanje liječenja uzrokovalo pogoršanje zdravstvenog stanja majke ili štetnost za ishod trudnoće.[1]

Cilj ovoga rada je prikazati primjenu lijekova u trudnoći u Zagrebu te istražiti važnija odstupanja u odnosu na trenutačne svjetske trendove. Nadalje, cilj je razvrstati upotrebljavane lijekove sukladno klasifikaciji kategorija rizika prema *Food and Drug Administration* (FDA, Uprava za hranu i lijekove u SAD-u)[14] i utvrditi koliko se i kojih lijekova pojedinih kategorija rabi u nas.

Metode

U radu je provedeno presječno istraživanje *(cross-sectional study)* kojim je istraživan uzorak trudnica izloženih djelovanju različitih vrsta lijekova tijekom trudnoće. Istraživanje je provođeno u razdoblju od mjesec dana u četiri zagrebačka rodilišta: Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkoga bolničkog centra u Zagrebu, Klinici za ženske bolesti i porodništvo Kliničke bolnice Sestre milosrdnice, Klinici za ženske bolesti i porode Kliničke bolnice Merkur i Klinici za ginekologiju i porodiljstvo Opće bolnice Sveti Duh. U istraživanju su sudjelovale ukupno 893 rodilje. Istraživanje je provedeno putem jednostavno strukturiranoga standardiziranog upitnika. Upitnik se sastoji od dvije vrste podataka: bolničkih podataka i podataka do kojih se došlo intervjuiranjem majke. Od bolničkih podataka prikupljeni su vitalni podaci o novorođenčetu i podaci o majci vezani uz prethodne porode, uz sadašnji porod i o upotrebi lijekova u vremenu između bolničkog prijma i poroda. Drugi dio upitnika čini intervju majke o dosadašnjoj edukaciji, kontracepciji, posjetima i ultrazvučnim (UZ) pregledima tijekom trudnoće, navikama i o upotrebi lijekova započetoj prije i nastavljenoj tijekom trudnoće te o upotrebi lijekova započetoj tijekom trudnoće prije bolničkog prijma zbog poroda. Rodilje je u prvom tjednu nakon poroda intervjuirao bolnički liječnik-ginekolog detaljno upoznat s kliničkom studijom.

Svi lijekovi klasificirani su u skupine prema Anatomsko-terapijsko-kemijskoj (ATK) klasifikaciji lijekova.[15]

U kategorije rizika lijekovi su svrstani prema FDA klasifikaciji (kategorije rizika A, B, C, D, X) lijekova u trudnoći koja je temeljena na podacima iz kontroliranih studija u žena i studija provedenih na životinjama.[14,16–20]

FDA kategorije rizika lijekova u trudnoći su ove:

- A – kontrolirane studije u žena nisu pokazale rizik za fetus.
- B – studije na gravidnim životinjama nisu pokazale rizik za fetus, ali nema kontroliranih studija u žena.
- C – studije na životinjama pokazale su teratogeni učinak, nema kontroliranih studija u žena. Lijek dati samo ako potencijalna korist opravdava mogući rizik za fetus.
- D – postoje dokazi humanoga fetalnog rizika, ali korist od primjene lijeka može opravdati mogući rizik (u za život opasnim situacijama, teške bolesti za koje nema drugog lijeka, a sama bolest ima veću učestalost malformacija, npr. hipertireoza, epilepsija).
- X – studije na životinjama ili ženama pokazale su teratogeni učinak ili je dokaz fetalnog rizika potvrđen ljudskim iskustvom; rizik ne opravdava bilo koju moguću korist; ne smiju se rabiti u trudnica ili žena generativne dobi.

Utvrđen je broj i postotak žena koje su uzimale jedan ili više lijekova tijekom trudnoće. Prikazana je potrošnja lijekova po skupinama ATK sustava tijekom promatranog razdoblja trudnoće. Prikazani su najčešće upotrebljavani lijekovi tijekom trudnoće te učestalost primjene lijekova iz pojedinih kategorija rizika prema FDA klasifikaciji.

Pribavljen je pristanak etičkih povjerenstava svih četiriju klinika koje su bile uključene u istraživanje, Zavoda za javno zdravstvo grada Zagreba, Medicinskog fakulteta u Zagrebu i Središnjeg etičkog povjerenstva za klinička ispitivanja Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske.

Rezultati

Sve 893 rodilje koje su sudjelovale u istraživanju trudnoću su završile porodom zdravog djeteta. Dob rodilja je u rasponu od 17 do 44 godine (tablica 1). Najviše ih je u dobnoj skupini 25–29 godina (37,6%) i 30–34 godine (31,6%). Prema obrazovnoj strukturi, najveći broj žena koje su sudjelovale u istraživanju ima srednju stručnu spremu (63,6%). Udio žena s visokom stručnom spremom je 18,3%, dok ostatak od 18,1% čine žene s nižom stručnom spremom (tablica 2).

Broj i udio žena koje nisu uzimale ni jedan lijek te koje su primale jedan ili više lijekova za vrijeme trudnoće prikazan je na tablici 3.

Za vrijeme trudnoće žene su uzimale prosječno 2,6 lijekova.

Na tablici 4. prikazani su lijekovi uzimani u pojedinim razdobljima trudnoće po glavnim skupinama ATK klasifikacije lijekova. Potrošnja lijekova tijekom trudnoće u deset skupina ATK sustava raste. Neznatan pad potrošnje u trećem trimestru u odnosu na drugi primjetan je u skupini lijekova za koštano-mišićni sustav (M) i u skupini lijekova za sustavne infekcije (J). U razdoblju između prijma u bolnicu radi poroda i poroda obilježja potrošnje lijekova po ovim skupinama značajno se mijenjaju.

ATK – glavna anatomska skupina A (lijekovi s učinkom na probavni sustav i metabolizam). Iz ove skupine tijekom

Tablica 1. *Rodilje prema dobi*
Table 1. *Parturient women by age*

Dobna skupina Age group	Broj N	Postotak (%) Percent (%)
0–19	17	1,9
20–24	138	15,5
25–29	336	37,6
30–34	282	31,6
35–39	103	11,5
≥40	17	1,9
Ukupno / Total	893	100,0

Tablica 2. *Rodilje prema obrazovanju*
Table 2. *Parturient women by education*

Obrazovanje Education	Broj N	Postotak (%) Percent (%)
Bez škole/Uneducated	1	0,1
Niža stručna sprema (NSS) /Lower school	78	8,7
Srednja stručna sprema (SSS) /Secondary school	568	63,6
Viša stručna sprema (VŠS) /Higher school	83	9,3
Visoka stručna sprema (VSS) /Academy	16	18,3
Ukupno/Total	893	100,0

Tablica 3. *Broj lijekova uzimanih u trudnoći*
Table 3. *Number of drugs used in pregnancy*

Broj uzimanih lijekova No. of used drugs	Broj žena i postotak (%) No. of women using drug and percent (%)
0	34 (3,8)
1	259 (29,0)
2	209 (23,4)
3	186 (20,8)
4	99 (11,1)
5	55 (6,2)
6	23 (2,6)
7	16 (1,8)
8	9 (1,0)
9	3 (0,3)
Ukupno/Total	893 (100,0)

trudnoće najviše je poraslo uzimanje *vitaminsko-mineralnog kompleksa*, koje je u prvom tromjesečju uzimalo 289 (32%) trudnica, u drugom 400 (45%), a u trećem 465 (52%). Manje povećanje potrošnje pokazivao je *kalcij* koji su primale 23 (3%) žene u prvom, 31 (4%) u drugom i 32 (4%) u trećem tromjesečju, dok ga prije trudnoće nisu gotovo uopće uzimale. Ove je lijekove tijekom trudnoće uzimalo 74% žena. Neposredno prije poroda znatnije se povećala potrošnja *metoklopramida*, koji je u prvom tromjesečju uzimala jedna žena, a neposredno prije poroda njih 90. Ostatak potrošnje u razdoblju neposredno prije poroda pripada *inzulinu*, koji je kroz čitavu trudnoću uzimalo od 6 u prvom tromjesečju do 10 žena u trećem tromjesečju i neposredno prije poroda, zatim *bisakodilu*, čija se potrošnja povećala u razdoblju neposredno prije poroda s 1 na 3 te *ranitidinu*, koji je tijekom cijele trudnoće uzimala 1 trudnica i *vitaminsko-mineralni kompleks* koji su neposredno prije poroda nastavile uzimati 4 trudnice.

ATK – glavna anatomska skupina N (lijekovi za živčani sustav). Većinu potrošnje ove skupine čini benzodiazepinski psiholeptik *diazepam*, čija se potrošnja povećava s trudnoćom, tako da su ga u prvom tromjesečju uzimale 74 (8%) žene, u drugom 127 (14%), a u trećem 212 (24%) žena. Neposredno prije poroda *diazepam* je primijenjen u 54 rodilje. Od benzodiazepina, jedna je žena uzimala *alprazolam* u drugom trimestru. Na drugome mjestu, s mnogo manjom potrošnjom, nalazi se skupina *analgetika* (N 02) u kojoj najveću potrošnju ima *paracetamol* koji je uzimalo po trimestrima 26, 30 i 32 žene, zatim *acetilsalicilna kiselina* koju je uzimalo 14, 11 i 15 žena te tri žene neposredno prije poroda. *Metamizol* je primijenjen u tri trudnice u prvom te kod jedne u drugom i trećem trimestru, a neposredno prije poroda su ga uzimale četiri trudnice. Po dvije trudnice su u svakom trimestru primale kombinacije *paracetamola s propifenazonom, kofeinom i kodeinom*. Tijekom cijele trudnoće tri su žene uzimale antiepileptike *valpromid* i *karbamazepin*. U trećem trimestru jedna je trudnica primala antidepresiv *sertralin,* dok su njih četiri tijekom cijele razdoblja trudnoće bile na *metadonskoj terapiji* ovisnosti o opioidima.

ATK – glavna anatomska skupina B (lijekovi s učinkom na krv i krvotvorne organe). Najviše su rabljeni *fero-spojevi* za čije je uzimanje značajno da raste od drugog tromjesečja, tako da ih je u prvom tromjesečju uzimalo 87 (10%) trudnica, u drugom 139 (16%), a u trećem 176 (20%). Na drugom je mjestu *folna kiselina*, čija potrošnja tijekom trudnoće pada od 88 (10%) žena u prvom preko 33 (4%) u drugom do samo 15 (2%) u trećem tromjesečju. Neposredno prije poroda *fero-spojeve* je uzimalo još 12 trudnica, dok *folnu kiselinu* nije primala ni jedna. U potrošnji ove skupine sudjeluje još antitrombotik *dalteparin*, koji je primalo sedam žena u prvom, a osam u drugom i trećem tromjesečju te četiri žene neposredno prije poroda. U razdoblju neposredno prije poroda dvije su trudnice uzimale antitrombotik *reviparin*.

ATK – glavna anatomska skupina G (lijekovi s učinkom na urogenitalni sustav i spolni hormoni). U ovoj skupini tijekom trudnoće raste potrošnja *ginekoloških antiinfektiva* i *antiseptika* (G 01). Na vodećem mjestu među ovim lijekovima je *kombinacija oksitetraciklina i nistatina* koju je uzimalo 78 (9%), 123 (14%) i 113 (13%) žena tijekom tri trime-

Tablica 4. *Anatomsko-terapijsko-kemijska (ATK) klasifikacija lijekova – propisivani lijekovi u trudnoći*
Table 4. *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification main groups – prescription rates in pregnancy*

ATK glavna skupina /ATC main group	N (%) 1. tromj. 1. trim.	2. tromj. 2. trim.	3. tromj./3. trim. Prije prijma u bolnicu Before hospital admission	3. tromj./3. trim. Poslije prijma u bolnicu After hospital admission	Trudnoća ukupno Pregnancy total
A probavni sustav i metabolizam /A alimentary tract and metabolism	359 (23,3)	507 (32,8)	507 (36,9)	108 (7,0)	1544 (100,0)
N živčani sustav /N nervous system	126 (19,8)	178 (27,9)	271 (42,5)	63 (9,9)	638 (100,0)
B krv i krvotvorni organi /B blood and blood-forming organs	182 (31,2)	182 (31,2)	202 (34,6)	18 (3,1)	584 (100,0)
G urogenitalni sustav i spolni hormoni /G genito-urinary system and sex hormones	143 (26,1)	187 (34,2)	189 (34,6)	28 (5,1)	547 (100,0)
J antiinfektivi za sustavnu upotrebu /J anti-infectives for systemic use	59 (18,6)	115 (36,2)	113 (35,5)	31 (9,8)	318 (100,0)
C kardiovaskularni sustav /C cardiovascular system	27 (13,9)	48 (24,7)	90 (46,4)	29 (15,0)	194 (100,0)
D dermatici /D dermatologicals	20 (12,2)	46 (28,1)	95 (57,9)	3 (1,8)	164 (100,0)
H sustavni hormonski lijekovi osim spolnih hormona /H systemic hormones excl. sex hormones	18 (23,7)	21 (27,6)	29 (38,2)	8 (10,5)	76 (100,0)
R dišni sustav /R respiratory system	7 (16,3)	5 (11,6)	19 (44,2)	12 (27,9)	43 (100,0)
M koštano-mišićni sustav /M musculo-sceletal system	1 (6,7)	4 (26,7)	2 (13,3)	8 (53,3)	15 (100,0)

Tablica 5. *20 najpropisivanijih lijekova u trudnoći*
Table 5. *The most prescribed twenty drugs during pregnancy*

Redni broj /No.	Glavna terapijska skupina /Main therapeutic subgroup	Naziv lijeka /Name of drug	Broj žena koje su uzimale lijek /No. of women using drug	Postotak žena (%) /Percent of women (N=893)
1.	A 11	vitaminsko-mineralni kompleks /vitamin-mineral complex	508	56,9
2.	N 05	diazepam	303	33,9
3.	G 01	oksitetraciklin+nistatin /oxyitetracycline + nystatin	227	25,4
4.	B 03	fero-spojevi/iron drugs	203	22,7
5.	D 01	klotrimazol/clotrimazole	133	14,9
6.	B 03	folna kiselina/folic acid	94	10,5
7.	A 03	metoklopramid /methoclopramide	91	10,2
8.	G 02	ritodrin/ritodrine	88	9,9
9.	C 07	atenolol/atenolol	82	9,2
10.	G 03	didrogesteron /dydrogesteron	61	6,8
11.	A 10	inzulin/insulin	59	6,6
12.	J 01	cefaleksin/cephalexin	55	6,2
13.	J 01	amoksicilin/amoxicillin	47	5,3
14.	A 10	humani izofan-inzulin /human isophan-insulin	72	8,1
15.	N02	paracetamol	47	5,3
16.	A01	fluonatril	40	4,5
17.	J 01	amoksicilin+klavulanska kiselina /amoxicillin+clavulanic acid	38	4,3
18.	J01	cefuroksimaksetil /cefuroximaxetil	38	4,3
19.	A12	Ca-glubionat/Ca-glubionate	37	4,1
20.	C08	verapamil	24	2,3

stra, dok je ovaj lijek neposredno prije poroda primalo pet žena. Potrošnja *mikonazola* kretala se od pet žena u prvom do osam u drugom i sedam u trećem tromjesečju. Tijekom trudnoće u skupini G raste i potrošnja simpatomimetika *ritodrina* s pet u prvom, na 26 žena u drugom i 62 žene koje su primale taj lijek u trećem tromjesečju. Neposredno prije poroda, *ritodrin* je primala 21 trudnica. Za razliku od simpatomimetika i antiinfektiva, potrošnja progestagena *didrogesterona* pada tijekom trudnoće s 54 žene koje su ovaj lijek uzimale u prvom trimestru na 29 u drugom te 7 žena u trećem trimestru. Neposredno prije poroda taj je lijek primala jedna trudnica. Tijekom prvog i početkom drugog tromjesečja jedna je žena uzimala kombinaciju antiandrogena i estrogena, *ciproteronacetat+estradiol*.

ATK – glavna anatomska skupina J (lijekovi za liječenje sustavnih infekcija). Unutar skupine J tijekom trudnoće uzimani su isključivo antibiotici (J 01). Među antibioticima dominira potrošnja *cefalosporina*. Najviše je uziman *cefaleksin,* i to po trimestrima: 17, 30 i 28, a neposredno prije poroda primijenjen je u jedne trudnice. Tijekom trudnoće rasla je i potrošnja *cefuroksimaksetila* s 10 na 12 i 18 u trećem trimestru te u tri žene neposredno prije poroda. *Cefuroksim* je primjenjivan od drugog trimestra kod dvije žene, u trećem kod jedne i neposredno prije poroda kod njih devet. *Cefazolin* je primijenjen neposredno prije poroda u četiri trudnice. U skupini *penicilina* najveću potrošnju imali su penicilini širokog spektra: *amoksicilin* koji je uzimalo po trimestrima 12, 26 i 16 žena te jedna neposredno prije poroda, i *amoksicilin s klavulanskom kiselinom* koji je primalo po trimestrima 8, 14 i 24 žene. *Ampicilin* je primijenjen u jedne, četiri i jedne žene po trimestrima i u četiri žene neposredno prije poroda. Među penicilinima uskog spektra *benzilpenicilin* je primijenjen u dvije, pet i dvije žene po trimestrima te u dvije žene prije poroda, dok je *benzatin penicilin* primijenjen u jedne žene u prvom i u četiri žene u trećem trimestru. *Kloksacilin* je primijenjen u dvije žene u drugom trimestru i pred porod. U skupini *makrolida* tijekom trudnoće je rasla primjena *azitromicina*, po trimestrima (3, 7, 8), *eritromicina* (1, 2 i 3), dok je *klindamicin* primijenjen u dvije trudnice u prvom i drugom trimestru. *Gentamicin* je primijenjen u dvije trudnice u drugom, tri u trećem trimestru i u četiri neposredno prije poroda. *Norfloksacin* je primala jedna trudnica u drugom i tri u trećem trimestru, a *metronidazol* po jedna trudnica u svakom trimestru.

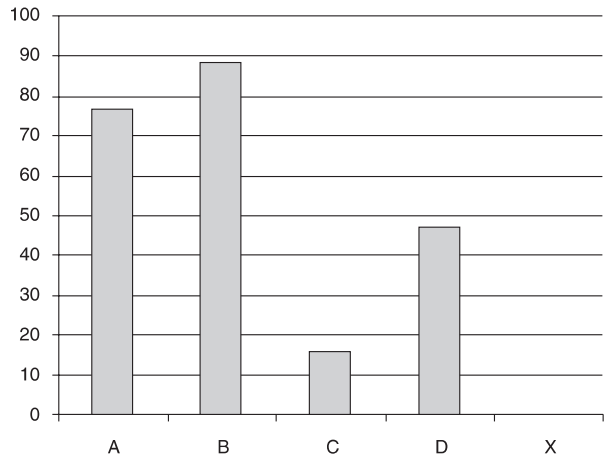
ATK – glavna anatomska skupina C (lijekovi za srčanožilni sustav). Uporaba *atenolola* porasla je od 13 (2%) žena u prvom preko 32 (4%) u drugom do 62 (7%) u trećem tromjesečju. Neposredno prije poroda *atenolol* je uzimalo 15 trudnica. Tijekom trudnoće povećala se potrošnja *verapamila*, koji je u prvom tromjesečju uzimala jedna trudnica, u drugom 11, a u trećem 17 trudnica. Neposredno prije poroda *verapamil* su nastavile trošiti dvije trudnice. Potrošnja *nifedipina* je porasla s tri trudnice, koliko ih je trošilo taj lijek u prvom tromjesečju, na četiri u trećem te na šest koje su trošile *nifedipin* neposredno prije poroda. *Urapidil*, koji nije uziman tijekom razdoblja trudnoće, neposredno prije poroda uzimalo je pet rodilja. *Cilazapril* i *enalapril* trošile su po dvije trudnice u prvom trimestru, a dalje ni jedna, dok je *lizinopril* trošila jedna trudnica u drugom i trećem trimestru.

ATK – glavna anatomska skupina D (lijekovi s učinkom na kožu – dermatici). Manji porast tijekom trudnoće pokazao je *klotrimazol*, koji je u prvom tromjesečju uzimalo 20 (2%) žena, u drugom 44 (5%), a u trećem 94 (11%). Neposredno prije poroda primale su ga tri trudnice. Ostatak potrošnje ove skupine pripada *ekonazolu*.

ATK – glavna anatomska skupina H (sustavni hormonski lijekovi). U ovoj skupini najviše uziman lijek je *levotiroksin*, koji je uzimalo 14 žena tijekom čitave trudnoće, a neposredno prije poroda njih četiri. Potrošnja *tiamazola* se s dvije povećala na pet u trećem trimestru. Ostatak potrošnje u ovoj skupini čine *metilprednizolon* koji su primale tri žene u prvom, šest u drugom i četiri u trećem tromjesečju, *deksametazon*, koji je uzimalo sedam žena samo u trećem trimestru te tri žene neposredno prije poroda, a *oksitocin* je primala samo jedna žena neposredno prije poroda.

ATK – glavna anatomska skupina R (lijekovi za dišni sustav). U ovoj skupini najveći porast potrošnje pokazuje *deksametazon* koji je uzimalo šest trudnica u trećem trimestru te dvanaest trudnica neposredno prije poroda, što čini cjelokupnu potrošnju ove skupine u tom razdoblju. U trećem trimestru povećala se primjena *nafazolina, oksimetazolina, budezonida i salbutamola*, primjena *salmeterola* se smanjila te on nije upotrebljavan u drugom i trećem trimestru, dok se primjena *loratadina* smanjila s tri žene u prvom na dvije u drugom i trećem trimestru. *Aminofilin* su uzimale po dvije žene u drugom i trećem trimestru trudnoće.

Potrošnja lijekova iz *ATK – glavne anatomske skupine M (lijekovi za koštano-mišićni sustav)* tijekom trudnoće je vrlo malena. U prvom trimestru jedna je trudnica uzimala *ketoprofen*, u drugom trimestru tri trudnice i u trećem jedna. *Diklofenak* je primala jedna trudnica u drugom trimestru. Povećana je potrošnja ovih pripravaka neposredno prije poroda.



Legenda/Legend: * FDA – Food and Drug Administration
A kontrolirane studije u žena nisu pokazale rizik za fetus /controlled studies on women did not show risk for fetus
B studije na gravidnim životinjama nisu pokazale rizik za fetus, ali nema kontroliranih studija u žena/studies on pregnant animals did not show risk for fetus, but there have been no controlled studies on women
C studije na životinjama pokazale su teratogeni učinak, nema kontroliranih studija u žena; lijek dati samo ako potencijalna korist opravdava mogući rizik za fetus/animal studies showed teratogenic effect, there have been no controlled studies on women; drug can be given only if potential benefit justifies possible risk for fetus
D postoje dokazi humanog fetalnog rizika, ali korist od primjene lijeka može opravdati mogući rizik (u za život opasnim situacijama, teške bolesti za koje nema drugog lijeka, a sama bolest ima veću učestalost malformacija, npr. hipertireoza, epilepsija)/there is evidence of human fetal risk, but drug benefit can justify possible risk (in life threatening situations, severe disease for which there is no other drug, and disease itself has increased frequency of malformations, e.g. hyperthyreoidism, epilepsy)
X studije na životinjama ili ženama pokazale su teratogeni učinak ili je dokaz fetalnog rizika potvrđen ljudskim iskustvom; rizik ne opravdava bilo koju moguću korist; ne smiju se rabiti u trudnica ili žena generativne dobi/studies on animals and women showed teratogenic effect, or evidence of fetal risk has been confirmed by human experience; risk does not justify any potential benefit; they must not be used in pregnant women or in women of reproductive age

Slika 1. *Udio lijekova prema FDA* klasifikaciji rizika u trudnoći (%)*
Figure 1. *Percent of drugs by FDA* classification risks in pregnancy (%)*

Tablica 6. *Broj žena koje su uzimale lijekove iz D i X-skupina FDA* klasifikacije rizika u trudnoći*
Table 6. *No. of women using drugs from D and X FDA risk classification groups in pregnancy*

FDA klasifikacija FDA classification	Lijekovi /Drugs	Broj žena koje su uzimale lijek /No. of women using drug	Postotak žena (%) /Percent of women (%)	Ukupno /Total	Postotak (%) /Percent (%)
D	diazepam /diazepam	303	33,9	428	47,9
	atenolol /atenolol	82	9,2		
	acetilsalicilna kiselina /acetylsalicylic acid	15	1,7		
	metamizol /metamizole	7	0,8		
	doksiciklin /doxicycline	7	0,8		
	tiamazol /thiamazolum	5	0,6		
	valpromid /valpromide	2	0,2		
	Na-valproat /valproic acid	2	0,2		
	lizinopril /lisinopril	2	0,2		
	ketoprofen /ketoprofen	1	0,1		
	karbamazepin /carbamazepine	1	0,1		
	alprazolam /alprazolam	1	0,1		
X	ciproteron +etinilestradiol /cyproterone and ethinilestradiol	1	0,1	1	0,1

* FDA – Food and Drug Administration

Lijekovi iz preostale četiri skupine *ATK sustava (L, P, S i V)* nisu se rabili za vrijeme trudnoće.

Lijekovi koji su najviše davani tijekom trudnoće prikazani su na tablici 5.

Od lijekova čija je primjena počela prije i nastavljena za vrijeme trudnoće na vodećem su mjestu *levotiroksin* i *inzulin*. Od lijekova čija je primjena počela za vrijeme trudnoće, a prije prijma u bolnicu na prvom su mjestu *vitaminsko-mineralni kompleks* koji je uzimalo 56,9% trudnica. Za lijekove uzimane u razdoblju između prijma u bolnicu i poroda značajno je da su se najviše rabili *metoklopramid* (10,1%) i *diazepam* (6,0%).

Slika 1. prikazuje distribuciju potrošnje lijekova prema FDA klasifikaciji rizika u trudnoći. Najviše uzimanih lijekova spada u B-kategoriju (88%), dok u A-kategoriju spada 77% uzimanih lijekova. Skupina C ima udio od 16%. Od kategorija u kojima postoje dokazi humanoga fetalnog rizika kategorija D ima 47,5% udjela u ukupnom uzimanju lijekova u trudnoći, dok je samo jedan lijek (0,1%) iz kategorije X, koja ima dokazano teratogeni učinak.

Tablica 6. prikazuje lijekove kategorija D i X koji su uzimani tijekom trudnoće. Većinu udjela ima diazepam čija je potrošnja rasla tijekom cijele trudnoće te atenolol čija se potrošnja tijekom trudnoće povećala više od tri puta. Acetilsalicilna kiselina pripada kategoriji D u trećem trimestru[14,20] te se i podatak prikazan na tablici 6. odnosi samo na treći trimestar. Isto se odnosi i na ketoprofen, dok lizinopril pripada kategoriji D u drugom i trećem trimestru[14,20] upravo kada se i uzimao u ovome istraživanju. Ciproteron+etinilestradiol pripadaju kategoriji X iako maskulinizirajući učinak na fetus pokazuju ako se uzimaju nakon osmog tjedna trudnoće.[20] Trudnica koja je sudjelovala u ovome istraživanju primala je ovaj lijek i početkom drugog trimestra.

Rasprava

Prema prikazanim rezultatima 96,2% žena u Zagrebu tijekom trudnoće uzima barem jedan lijek. U prosjeku, svaka je trudnica tijekom trudnoće primala 2,6 lijekova, što je manje od europskog prosjeka. Usporedbe sa sličnim istraživanjima u drugim zemljama pokazuju da je potrošnja lijekova u trudnoći u nas manja nego u većini zemalja; u Francuskoj žene tijekom trudnoće troše prosječno 13,6 lijekova,[21] u Njemačkoj 7,8 lijekova,[4] Nizozemskoj 4,2 lijeka,[22] SAD 3,8,[23] dok je jednaka potrošnji u Danskoj u kojoj se troši 2,6 lijekova.[24,25] Studije o potrošnji lijekova u trudnoći pokazuju da 80–99% trudnica uzima lijekove, i to prosječno od 4 do 7 lijekova. Većina lijekova može proći kroz posteljicu, pa tako može imati i štetno djelovanje na embrio i fetus.[1–4]

Ovo istraživanje je pokazalo da je najčešće uziman lijek među zagrebačkim trudnicama vitaminsko-mineralni kompleks. Prema ovom pokazatelju, Zagreb se ne razlikuje od ostalih sredina u kojima su rađena ovakva istraživanja, a u kojima vitamini i minerali imaju najveći udio u potrošnji lijekova tijekom trudnoće.[4,7]

Uz vitamine se mogu razmatrati antianemici, gdje su među 20 najpropisivanijih lijekova fero-spojevi na 4. i folna

kiselina na 6. mjestu. Željezo se daje u raznim oblicima (fero-sulfat, fero-fumarat), a indiciran je zbog čestih anemija u trudnoći i nakon poroda. Apsorpciju željeza pomaže vitamin C koji trudnice uzimaju daleko najčešće u vitaminsko-mineralnom kompleksu koji sadržava 0,8 g folne kiseline. Folna kiselina je važna u prevenciji defekata neuralne cijevi[26] te je indicirana kod trudnica koje imaju epilepsiju, a uzimaju tzv. starije antiepileptike s antifolatnim učinkom (fenobarbiton, karbamazepin, valproat) i u trudnica koje su prethodno rodile djecu s defektom neuralne cijevi. Preporučena doza za ove trudnice je 4 mg/dan, a za sve ostale 0,4 mg/dan.[27,28] Međutim, za profilaktični učinak potrebno je folnu kiselinu uzimati četiri tjedna prije koncepcije, zato što se neuralna cijev zatvara 28 dana nakon koncepcije.[4] Iako je, prema našem istraživanju, vrlo malen broj žena uzimao folnu kiselinu prije trudnoće kao samostalan lijek (svega 3) i takva je potrošnja folne kiseline bila malena u prvom (3,7%), nešto veća u drugom (9,9%), a smanjivala se u trećem tromjesečju (1,7%), važno je naglasiti da je većina žena uzimala folnu kiselinu unutar vitaminsko-mineralnog kompleksa (40,8% u prvom, 31,1% u drugom i 49,8% u trećem tromjesečju). U zemljama u kojima su rađena ovakva istraživanja, tijekom trudnoće se najviše rabe vitamini i minerali, među kojima najveću potrošnju imaju magnezij i željezo. Postavlja se pitanje racionalne primjene ovih lijekova s obzirom na to da je deficit vitamina i minerala rijedak, a magnezij je široko rasprostranjen u prehrani te se njegova povećana primjena u trudnoći često smatra neopravdanom.[9] Također, postavlja se pitanje racionalne uporabe željeza s obzirom na to da je prema izvješću Svjetske zdravstvene organizacije samo 10% žena tijekom trudnoće anemično. Folna kiselina se obično primjenjuje u razdoblju kada više nema preventivnog učinka.[4] Upotreba vitaminskih dodataka uz folnu kiselinu ojačava zaštitu protiv defekata neuralne cijevi.[29]

Brojna znanstvena istraživanja još ne daju jasan odgovor o potrebi vitaminsko-mineralne nadomjesne terapije u trudnoći. Većina autora zastupa tvrdnju da je za pravilan razvoj fetusa nužna kvalitetna prehrana bogata vitaminima i mineralima, no da, ako se trudnica normalno hrani, unosi sve potrebne hranjive sastojke u dovoljnoj mjeri, pa nema potrebe za nadomjescima.[30,31] Međutim, suvremeni način života i loše prehrambene navike često dovode do nedovoljno kvalitetne prehrane žena u trudnoći, koja bi, uz potrebe za edukacijom trudnica i žena koje planiraju trudnoću, zahtijevala i prehrambene nadomjeske tijekom trudnoće.[32]

Skupina psiholeptika (glavna terapijska skupina N 05) jest nakon vitamina skupina s najvećom potrošnjom tijekom trudnoće, a u njoj cjelokupnu potrošnju čine benzodiazepini, koji se u nas vrlo često i neopravdano propisuju.[33] Među 20 vodećih lijekova po potrošnji tijekom trudnoće diazepam je na 2. mjestu. Uzimalo ga je 33,9% trudnica uz jednu trudnicu koja je dobivala alprazolam. Prema preporukama Australske komisije za evaluiranje lijekova trebalo bi ih izbjegavati tijekom trudnoće i neposredno prije poroda, budući da mogu i kod majke i kod djeteta izazvati ovisnost, a kod djeteta još i sindrom sustezanja. Primjena benzodiazepina u trudnoći i u svijetu je uvelike raširena, iako se većina autora slaže da ih treba izbjegavati, osobito tijekom prvog trimestra te propisivati u najnižoj mogućoj dozi, vrlo kratko vrijeme.[34] Ni FDA ih ne preporučuje, osim u iznimnim slučajevima gdje je korist za majku veća od rizika za plod.[35,36] Stoga se postavlja pitanje opravdanosti široke primjene diazepama tijekom trudnoće u Zagrebu.

Visoku potrošnju tijekom trudnoće ima skupina G, u kojoj dominiraju antiinfektivi i antiseptici (G 01) koje je u trudnoći uzimalo 26,0% žena. Iz te skupine među prvih 20 najpropisivanijih lijekova na 3. mjestu je kombinacija antibiotika (oksitetraciklin+nistatin) u obliku vaginaleta za lokalnu uporabu. Bliski ovoj terapijskoj skupini su antimikotici (D 01) s klotrimazolom, koji zauzima 5. mjesto među najpropisivanijim lijekovima, a koji je uzimalo 14,9% žena kao vaginalni antimikotik.

Visoku potrošnju antibiotika tijekom trudnoće čine u najvećoj mjeri cefalosporini i penicilini, koji su lijekovi izbora u trudnoći.[18]

Visoka pozicija metoklopramida na 7. mjestu posljedica je njegove česte primjene nakon prijma u bolnicu neposredno prije poroda.

U skupini C visoka je potrošnja atenolola koji prema FDA klasifikaciji pripada kategoriji D.[14,20]

S obzirom na FDA klasifikaciju lijekova, iako je postotak žena koje su uzimale lijekove iz skupine X manji od većine svjetskih pokazatelja,[7,8,13] visoka je potrošnja lijekova koji imaju kategoriju D, tako da prema potrošnji rizičnih skupina lijekova Zagreb spada u europski prosjek.[16] U nas se rabi značajno više benzodiazepina, no značajno manje protuupalnih nesteroidnih antireumatika, antiepileptika, antidepresiva i ACE-inhibitora. U gotovo svim zemljama antacidi zauzimaju vrlo visoko mjesto u potrošnji, što kod nas nije slučaj.[4,21] Zabrinjava visoka potrošnja diazepama u trudnoći, koja nema svoje pokriće u stručnim smjernicama.[34–36] Potrošnja acetilsalicilne kiseline se povećala upravo u trećem trimestru kada ovaj lijek dobiva kategoriju D zbog mogućeg utjecaja na prijevremeno zatvaranje ductusa Botalli.[14] Također, nikakvog opravdanja nema činjenica da je metamizol uzimalo sedam žena tijekom trudnoće s obzirom na to da je njegova primjena i izvan razdoblja trudnoće upitna zbog mogućeg izazivanja agranulocitoze, kao najvažnije nuspojave te aplastične anemije.[37–39] Primjena doksiciklina u nas je također nepotrebno visoka s obzirom na činjenicu da su tetraciklini kontraindicirani u trudnoći. [8,14]

Metodološka ograničenja naše studije su u tome da je provedena anketiranjem trudnica i rodilja, pri čemu se ne može isključiti mogućnost pogreške sjećanja te utjecaj stupnja edukacije i osobnosti na valjanost odgovora. Iz tog je razloga dio istraživanja napravljen uvidom u bolničke kartone. Također, trajanje istraživanja ne isključuje mogućnost sezonskih utjecaja na rezultate. Svjetske studije sve više podatke crpe iz informatičkih baza podataka o propisanim lijekovima koje svode mogućnost pogreške na minimum[24] te upućuje na potrebu da i u Hrvatskoj što prije zaživi zdravstveni informatički sustav koji će zdravstvene pokazatelje učiniti transparentnima.

Zaključak

Unatoč navedenim ograničenjima u istraživanju, studija je upozorila na postojanje neracionalne, odnosno, moguće i štetne primjene lijekova u trudnoći u zagrebačkih rodilja te otvorila mogućnosti za unapređenje kvalitete terapije u ovom osjetljivom životnom razdoblju. Neopravdano veliku potrošnju pokazuju prije svih benzodiazepini. Primjena kardiovaskularnih lijekova u trudnoći, među kojima je najviše davan lijek atenolol, također ostavlja mogućnost za unapređenje kvalitete terapije. Posve nepotrebnom čini se uporaba metamizola i doksiciklina u trudnoći. Postavlja se pitanje racionalne primjene vitamina, minerala, željeza i folne kiseline, s obzirom na to da se ovi lijekovi nalaze i u slobodnoj prodaji.

LITERATURA

1. *Malm H, Martikainen J, Klaukka T, Neuvonen PJ.* Prescription drugs during pregnancy and lactation – a Finnish register-based study. Eur J Clin Pharmacol 2003;59:127–33.
2. *De Vigan C, De Walle HEK, Cordier S i sur.* OECM Working Group. Therapeutic drug use during pregnancy: a comparison in four European countries. J Clin Epidemiol 1999;52:977–82.
3. *Collaborative group on drug use in pregnancy (CGDUP)*. Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. Int J Gynecol Obstet 1992;39:185–96.
4. *Egen-Lappe V, Hasford J.* Drug prescription in pregnancy: analysis of a large statutory sickness fund population. Eur J Clin Pharmacol 2004; 60:659–66.
5. *Bonati M, Bortolus R, Marchetti F, Romero M, Tognoni G.* Drug use in pregnancy: an overview of epidemiological (drug utilization) studies. Eur J Clin Pharmacol 1990;38:325–8.
6. *Marchetti F, Romero M, Bonati M, Tognoni G and the Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy (CGDUP).* Use of psyhotropic drugs during pregnancy. Eur J Pharmacol 1993;45:495–501.
7. *Piper JM, Baum C, Kennedy DL.* Prescription drug use before and during pregnancy in a population. Am J Obstet Gynecol 1987;157:148–56.
8. *Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL i sur.* Prescription use in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2004;191: 398–407.
9. *Riley EH, Fuentes-Afflick E, Jackson RA i sur.* Correlates of prescription drug use during pregnancy. J Womens Health 2005;14:401–9.
10. *Hoffmann A, Jager O, Peiker G, Reimann I.* Drug use in pregnancy: East German data of an international collaborative study. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1992;30:462–4.
11. *Reimann I, Karpinsky C, Hoffmann A.* Epidemiological data on drug use during pregnancy in Thuringia, East Germany. Int J Clin Pharmacol Ther 1993;34:80–3.
12. *Irl C, Hasford J, and the PEGASUS-Study Group.* The PEGASUS project – a perspective cohort study for the investigation of drug use in pregnancy. Int J Clin Pharmacol Ther 1997;35:572–6.
13. *Egen V, Roesch C, Steinbicker V, Hasford J.* Drug utilization during pregnancy – a comparison between East and West Germany. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2002;11:S148–S9.
14. Perinatology.com. Drugs in Pregnancy and Breastfeeding. FDA categories. http://www.perinatology.com/exposures/druglist.htm
15. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification Index with Defined Daily Doses (DDDs). WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology Oslo 2005.
16. *Bulat M, Geber J, Lacković Z.* Medicinska farmakologija. Zagreb: Medicinska naklada; 1999.
17. *Živković R.* Klinička farmakologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2000.
18. *Vrhovac B. i sur.* Farmakoterapijski priručnik. Zagreb: Medicinska naklada; 2003.
19. *Kunec-Vajić E.* Farmakokinetika. Zagreb: Medicinska naklada; 2004.
20. *Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ.* Drugs in pregnancy and lactation, 2. izd. Baltimore: Williams &Wilkins; 1998.
21. *Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL.* Prescription of drugs during pregnancy in France. Lancet 2000;356(9243): 1735–6.
22. *De Jong-van den Berg LTW, van den Berg PB, Haaijer-Ruskamp FM, Dukes MNG, Wesseling H.* Investigating drug use in pregnancy. Methodological problems and perspectives. Pharm Weekbl (Sci) 1991;13: 32–8.
23. *Mirkin BL.* Perinatal pharmacology and therapeutics. New York: Academic Press; 2003.
24. *Oslen C, Sorensen HT, de Jong-van den Berg L, Oslen J, Steffensen FH.* Prescribing during pregnancy and lactation with reference to Swedish classification system. A population-based study among Danish women. The Euromap Group. Acta Obstet Gynecol Scand 1999;78(8):686–92.
25. *Oslen C, Steffensen FH, Nielsen GL, de Jong-van den Berg L, Oslen J, Sorensen HT.* Drug use in first pregnancy and lactation: a population based survey among Danish women. The EUROMAP Group. Eur J Clin Pharmacol 1999;55(29):139–44.
26. *Van Rooij IA, Ocke MC, Straatman H, Zielhuis GA, Merkus HM, Steegers-Theunissen RP.* Periconceptional folate intake by supplement and food reduces the risk of nonsyndromic cleft lip with or without clef palate. Prev Med 2004;39(4):689–94.
27. *Pitkin RM.* Folate and neural tube defects. Am J Clin Nutr 2007;1: 285S–288S.
28. *Czeizel AE.* Folic acid: a public-health challenge. Foundation for the Community Control of Hereditary Diseases, Budapest.
29. *Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G.* Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. J Obstet Gynaecol Can 2006;28(8):680–9.
30. *Jackson AA, Robinson SM.* Dietary guidelines for pregnancy: a review of current evidence. Public Health Nutr 2001;4 (2B):625–30.
31. *Kind KL, Moore VM, Davies MJ.* Diet around conception and during pregnancy- effects on fetal and neonatal outcomes. Reprod Biomed 2006;12(5):532–41.
32. *Glenville M.* Nutritional supplements in pregnancy: commercial push or evidence based? Curr Opin Obstet Gynecol 2006;18(6):642–7.
33. *Štimac D, Vukušić I, Čulig J i sur.* Izvanbolnička potrošnja lijekova u gradu Zagrebu u 2002. i 2003. godini. Pharmaca 2004;42:174–89.
34. *Iqbal MM, Sobhan T, Aftab SR, Mahmud SZ.* Diazepam use during pregnancy: a review of the literature. Del Med J 2002;74(3):127–35.
35. Guidelines for the clinical evaluation of psychoactive drugs in infants and children, US Dept. Hlth. Education and Welfare. Washington: FDA 79–3055; 1979.
36. *Einarson A, Vega CP.* The safety of psychotropic drug use during pregnancy: a review. Med Gen Med 2005;7(4):3.
37. *Ibanez L, Vidal X, Ballarin E i sur.* Population-based drug-induced agranulocytosis. Arch Intern Med 2005;165:869–74.
38. *Backstrom M, Hagg S, Mjorndal T i sur.* Utilization pattern of metamizole in northern Sweden and risk estimates of agranulocytosis. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2002;11:239–45.
39. *Ibanez L, Vidal X, Ballarin E i sur.* Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizole). Eur J Clin Pharmacol 2005;60:821–9.
40. http://www.euro.who int./Document/E88101.pdf

RAZLIKE U MORTALITETU BOLESNIKA HOSPITALIZIRANIH ZBOG AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA U KBC-u ZAGREB OVISNO O NAČINU LIJEČENJA

OVERALL AND THERAPY SPECIFIC MORTALITY OF PATIENTS HOSPITALIZED FOR ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN ZAGREB UNIVERSITY HOSPITAL CENTRE

MAJA STROZZI, JOŠKO BULUM, ALEKSANDER ERNST, EDUARD MARGETIĆ, IVAN ŠKORAK, KREŠIMIR PUTAREK, IVAN GORNIK*

Deskriptori: Infarkt miokarda – dijagnoza, liječenje, mortalitet; Perkutana koronarna transluminalna angioplastika; Trombolitička terapija; Reperfuzija miokarda; Vremenski čimbenici; Hospitalizacija

Sažetak. U Koronarnoj jedinici i Jedinici intenzivne skrbi Kliničkoga bolničkog centra Zagreb, tijekom 2005. godine hospitalizirana su 403 bolesnika s akutnim infarktom miokarda (AMI). Većina (288) bolesnika prezentirala se infarktom sa ST-elevacijom (STEMI), a 115 bolesnika s akutnim infarktom bez ST-elevacije (NSTEMI). Hospitalni mortalitet STEMI bolesnika bio je 13,9% prema 9,6% u NSTEMI grupi. Kod 202 bolesnika u STEMI grupi učinjena je urgentna perkutana koronarna intervencija (PCI), a 86 bolesnika primilo je konzervativnu terapiju. Hospitalni mortalitet bolesnika liječenih primarnom PCI bio je 5,9 % prema 29,1% u grupi liječenoj konzervativno. Glavni razlog za konzervativnu terapiju bio je kasni dolazak bolesnika u bolnicu (>12 sati od početka simptoma). Kod samo 11 bolesnika visokog rizika s NSTEMI učinjena je primarna PCI, dok je 99 NSTEMI bolesnika liječeno konzervativno (hospitalni mortalitet 10,1%). Ukupno je učinjeno 218 urgentnih PCI u obje grupe bolesnika, s niskim hospitalnim mortalitetom od 6,0% u usporedbi s višim mortalitetom u konzervativno liječenim grupama. Mortalitet u PCI grupi bio je povezan s neuspješnom intervencijom i kasnom reperfuzijom. Ukupno vrijeme ishemije (6 sati i 5 minuta), kao i vrijeme od dolaska u bolnicu do reperfuzije (1 sat i 25 minuta) dulje je nego u sličnim serijama bolesnika i potrebno ih je poboljšati. Vrijeme transporta (1 sat i 40 minuta) bilo je prihvatljivo. U zaključku, kod velikog broja bolesnika (70,1%) sa STEMI i NSTEMI učinjena je primarna PCI u našoj ustanovi s primarnim uspjehom od 91,8% i niskim perioperativnim mortalitetom. Ova grupa imala je u usporedbi s konzervativno liječenim bolesnicima superiorni ishod u odnosu na hospitalni mortalitet. Još uvijek preveliki broj bolesnika hospitaliziranih zbog AMI dolazi prekasno za bilo koji oblik reperfuzije.

Descriptors: Myocardial infarction – diagnosis, therapy, mortality; Angioplasty, Transluminal, Percutaneous coronary; Thrombolythic therapy; Myocardial reperfusion; Time factors; Hospitalization

Summary. In Coronary Care Unit and Intensive Care Unit, Zagreb University Hospital Centre, 403 patients were hospitalized for acute myocardial infarction (AMI) in the year 2005. Majority (288) patients presented with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and 115 patients with acute myocardial infarction without ST-segment elevation (NSTEMI). In-hospital mortality of STEMI patients was 13.9% vs. 9.6% of NSTEMI group of patients. In STEMI group 202 patients underwent urgent percutaneous coronary intervention (PCI), and 86 patients in STEMI group received conservative therapy. In-hospital mortality of patients treated with primary PCI was 5.9 % vs. 29.1 % in the group treated conservatively. The main reason for conservative therapy was late presentation to the hospital (>12 hours from the beginning of symptoms). Only 11 high-risk patients in NSTEMI group underwent primary PCI and 99 NSTEMI patients received conservative therapy (in-hospital mortality 10.1%). We performed totally 218 urgent PCI interventions in both groups with low in-hospital mortality of 6.1 % in comparison with high mortality in conservatively treated groups of patients. The mortality in PCI group was strongly connected with unsuccessful intervention and late reperfusion. Total ischemic time (6 hours and 5 minutes), and time from hospital presentation to reperfusion -»door to balloon time« (1 hour and 25 minutes) are longer that in similar patients series, and need to be improved. Transportation time (1 hour and 40 minutes) is acceptable. In conclusion, high percentage (70.1%) of STEMI and NSTEMI patients underwent primary PCI in our institution with low perioperative mortality. This group of patients had superior in-hospital mortality when compared with conservatively treated group of patients. There is still unacceptably high percentage of patients with AMI, who came into the hospital too late for any reperfusion therapy.

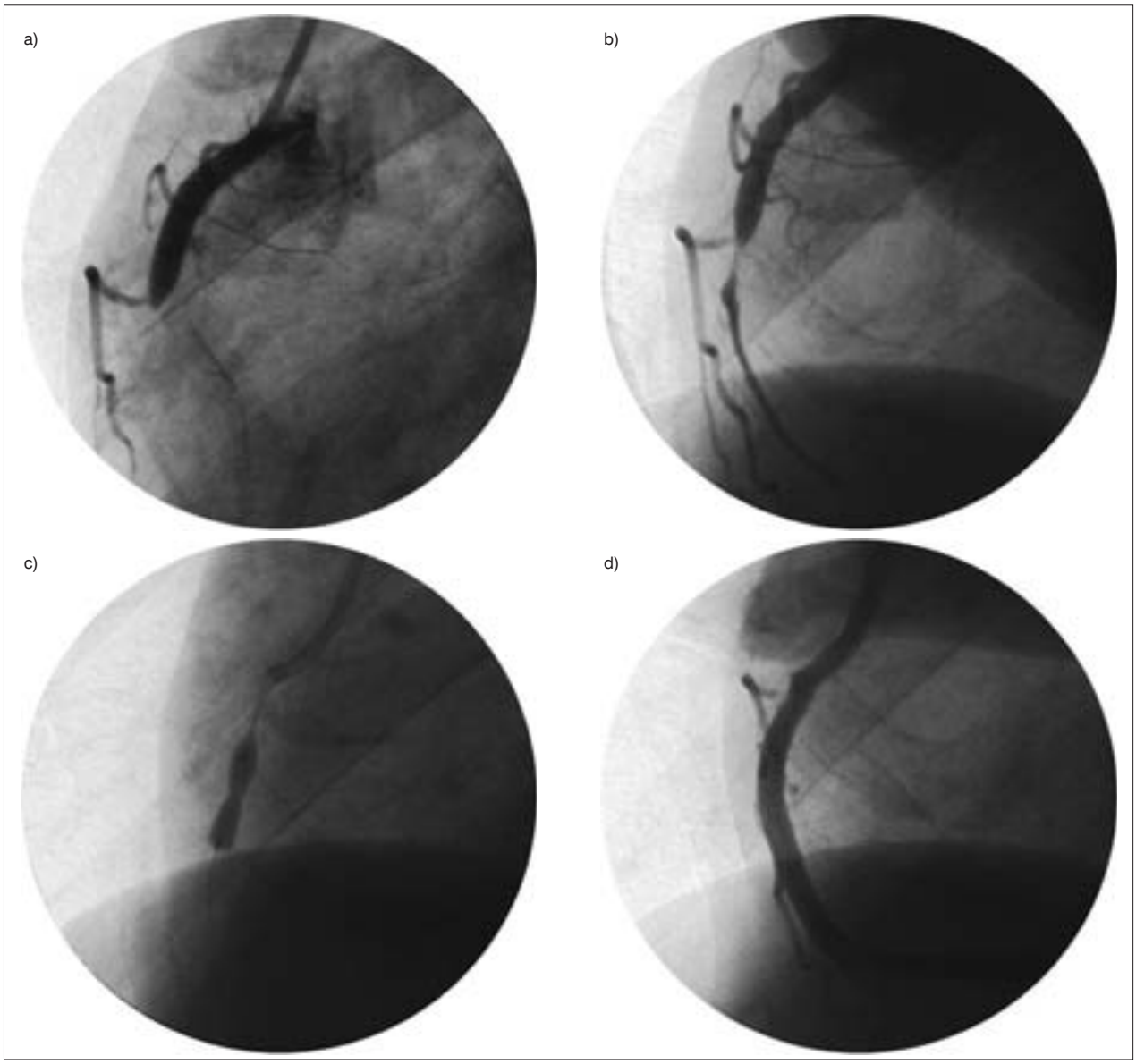
Liječ Vjesn 2007;129:260–264

Perkutana koronarna intervencija (PCI) u akutnom infarktu miokarda (AMI) pokazala se nadmoćnom u usporedbi s fibrinolitičkom terapijom.[1] Razlog je u većem postotku rekanalizacija, manjoj incidenciji rekurentne ishemije, padu mortaliteta, manjoj incidenciji cerebrovaskularnih incidenata (CVI) i kraćoj hospitalizaciji. Danas nema sumnje da je mehaničko otvaranje okludirane koronarne arterije, kada je to dostupno, terapija izbora u AMI sa ST-elevacijom (STEMI), a jake su indicije da bi isti postupak trebalo primijeniti i u situacijama AMI bez ST-elevacije (NSTEMI).[2] Ako se ova terapija može primijeniti u roku od 6 (do 12) sati nakon početka boli, ona se pokazala superiornom, čak i u slučaju potrebe za transportom takvog bolesnika u centar u kojem postoji mogućnost hitne koronarografije i PCI.[3,4] Još

* **Klinika za bolesti srca i krvnih žila, KBC Zagreb,** (dr. sc. Maja Strozzi, dr. med.; Joško Bulum, dr. med.; prof. dr Aleksander Ernst, dr. med.; mr. sc. Eduard Margetić, dr. med.; Ivan Škorak, dr. med.; mr. sc. Krešimir Putarek, dr. med.); **Zavod za hitnu internu medicinu, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb** (Ivan Gornik, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. M. Strozzi, Klinika za bolesti srca i krvnih žila, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, e-mail: maja.strozzi@zg.htnet.hr

Primljeno 13. listopada., prihvaćeno 24. srpnja 2007.



Slika 1. *Angiografski prikaz koronarne krvne žile tijekom koronarne intervencije u STEMI: a) okluzija RCA, b) rekanalizacija žicom, c) postavljanje stenta, d) rezultat*

Figure 1. *Angiogram of coronary artery during coronary intervention in STEMI: a) RCA occlusion, b) wire recanalization, c) stent positioning, d) result*

veća korist od ove terapije u odnosu na fibrinolizu, postignuta je ukoliko se pacijent prezentira nakon više od 3 sata od početka boli.[5]

U našoj ustanovi ova se terapija rutinski primjenjuje od 2002. god. za bolesnike s područja grada Zagreba koje pripada prema rasporedu hitnog prijma u našu ustanovu. Od kolovoza 2005. god. isti se postupak primjenjuje i kod bolesnika koji se transportiraju iz dijela »prstena« udaljenosti do 150 km od Zagreba u sklopu projekta »Mreža urgentne PCI u STEMI«.

Najvažniji faktor u primarnoj PCI (PPCI) kako nazivamo intervencijski postupak u AMI jest vrijeme.[6] Vrijeme ishemije je ukupno vrijeme od početka boli do rekanalizacije, odnosno ponovnog uspostavljanja cirkulacije. U njemu važan udio čini vrijeme od pojave boli do prezentacije u medicinskoj ustanovi. Ono u prvom redu ovisi o bolesniku i na njega ne možemo utjecati, osim javnozdravstvenim radom. Vrijeme na koje možemo utjecati je ono od prezentacije medicinskom osoblju do rekanalizacije (engl. »door to balloon time«), kao i na vrijeme transporta, ako ono postoji. Rezultati intervencija u AIM umnogome će ovisiti o mogućnosti skraćenja vremena ishemije.

Cilj ovog rada je evaluirati rezultate liječenja bolesnika s AMI hospitaliziranih u našoj ustanovi te usporediti ishod njihova liječenja s obzirom na način zbrinjavanja. Istodobno nam je cilj analizirati ukupno vrijeme ishemije, kao i vrijeme od trenutka prezentacije u hitnoj službi do restitucije koronarnog protoka.

Materijal i metode

U internističkim jedinicama intenzivne skrbi naše ustanove tijekom 2005. god. bila su hospitalizirana 403 bolesnika s AMI. Od toga se 288 prezentiralo sa STEMI, a 115 s

NSTEMI. Hitna koronarografija odnosno PCI učinjena je odmah nakon prijma kod 202 bolesnika sa STEMI te svega 16 bolesnika s NSTEMI. Trijaža je najčešće učinjena u hitnoj prijamnoj ambulanti te su bolesnici nakon kliničkog pregleda, snimanja EKG-a, postavljanja venskog puta i primjene antiagregacijske terapije (acetilsalicilna kiselina 300 mg, klopidogrel 600 mg) upućeni u Laboratorij za intervencijsku kardiologiju ili u Jedinicu intenzivnog liječenja do prispijeća dežurne ekipe za intervencijski zahvat. Indikacija za intervenciju u nekim rjeđim slučajevima postavljena je i prilikom prijma u intenzivne jedinice. Bolesnici koji su trijažom određeni za konzervativnu terapiju liječeni su standardnim postupcima u tim jedinicama. Razlog za konzervativnu terapiju u STEMI bila je kasna prezentacija (dulje od 12 sati od početka boli), uz jasne kliničke, EKG i laboratorijske znakove kronične faze infarkta. U ovoj grupi bilo je 86 bolesnika. Konzervativno je liječeno i 99 bolesnika s NSTEMI.

Ukupno je izvršeno 218 PPCI sa zadovoljavajućim primarnim uspjehom (91,8%). Primijenjen je standardni postupak femoralnim pristupom (iznimno radijalnim). Nakon prikaza dijagnostičkim kateterom koronarne arterije za koju je pretpostavljeno da nije zahvaćena infarktom, postavljen je vodeći kateter od 6 ili 7F (French) u ušće koronarne arterije u infarktu, žicom učinjena rekanalizacija, predilatacija balonom, gdje je operater to smatrao potrebnim, te postavljen stent na mjestu okluzije, a u slučaju potrebe izvršena je postdilatacija (slika 1). Zahvat se smatrao angiografski uspješnim ako je postignuta rekanalizacija i ako je nakon implantacije stenta stenoza na mjestu ranije okluzije bila manja od 30% u odnosu na referentni lumen krvne žile. Ako je angiografski bio vidljiv kontrast u mikrocirkulaciji opskrbnog područja (engl. »miocardial blush«), to se smatralo dobrim znakom uspješne reperfuzije. Tijekom zahvata bolesnici su primili 10 000 do 15 000 jedinica nefrakcioniranog heparina intrakoronarno te u slučaju potrebe antagonist GP IIB/IIIA eptifibatida (Integrilin®, Scherring, bolus od 180 μg/kg s infuzijom ili bez kasnije infuzije od 2 μg/kg/min).

Klinički uspješna intervencija smatrala se onom kod koje je došlo do kliničkog i EKG poboljšanja. U prvom redu to se odnosilo na prestanak boli te rezoluciju ST-promjena. Retrogradno se uspješnost potvrđivala i dinamikom srčanih enzima slično kao kod uspješne fibrinolize (nagli porast i pad na normalne vrijednosti). Nakon uspješne intervencije bolesnici su smješteni u jedinicu intenzivne skrbi tijekom 24–48 sati te nakon toga na kardiološki odjel daljnja 2–3 dana, nakon čega su otpušteni. Trajanje boravka u intenzivnim jedinicama ili hospitalizacije kod bolesnika koji su liječeni konzervativno, određeno je individualno.

Rezultati

Usporedili smo ishod bolesnika ovisno o načinu zbrinjavanja. U grupi kod koje je učinjena intervencija (PCI grupa) bilo je 218 bolesnika, a u konzervativno liječenoj (konzervativna grupa) 185 bolesnika. Prema nekim demografskim karakteristikama grupe su se razlikovale: dob, šećerna bolest (DM), hiperlipidemija, ranije preboljeli AMI i CVI, dok se po spolu, učestalosti hipertenzije, pušenja te ranije učinjenih kirurških (CABG) ili intervencijskih revaskularizacijskih zahvata nisu razlikovale (tablica 1).

Prema porastu miokardnih enzima (CK, CKMb) grupe su se značajno razlikovale. Oba pokazatelja oštećenja miokarda bila su veća u PCI grupi (tablica 2).

Od 403 bolesnika s AMI, liječenih u našoj ustanovi, tijekom hospitalizacije umrlo je 48 (11,91%). Bolesnika koji su se prezentirali sa STEMI bilo je 288 uz ukupni mortalitet od 13,85% (37 bolesnika). Mortalitet je bio značajno manji kod bolesnika kod kojih je učinjena urgentna intervencija. Umrlo je 12 bolesnika u PCI grupi (5,9%), dok je u konzervativnoj grupi umrlo 25 od 86 hospitaliziranih, što iznosi 29%. U istom razdoblju hospitalizirano je i 115 bolesnika s NSTEMI od kojih je umrlo za vrijeme hospitalizacije 11 (9,57%). U ovoj grupi hitna intervencija učinjena je u svega 16 bolesnika, od čega je umro 1 (6,25%), dok je mortalitet u konzervativno liječenoj grupi od 99 bolesnika, bio znatno manji u odnosu na bolesnike sa STEMI. Umrlo je tijekom hospitalizacije 10 bolesnika, odnosno 10,1% (tablica 3).

Posebno nas je interesirao razlog smrtnog ishoda u PCI grupi. Od 13 umrlih bolesnika (12 sa STEMI i jedan s NSTEMI), kod 8 njih radilo se o neuspješnoj intervenciji

Tablica 1. *Demografski podaci*
Table 1. *Demographic data*

	PCI grupa PCI group	Konzervativna grupa Conservative group	p
Dob/Age	62,2±11,6	68,9±10,0	<0,01
Muški spol /Male sex	155 (68,3%)	108 (63,5%)	NS
Diabetes	39 (16,9%)	50 (33,8%)	<0,05
Hipertenzija /Hypertension	176 (82,6%)	113 (79%)	NS
Hiperlipidemija /Hyperlipidemia	174 (83,7%)	97(68,8%)	<0,01
Pušenje/Smoking	66 (31,6%)	35 (25,4%)	NS
Raniji IM /Previous MI	30 (13,0%)	32 (23,0%)	<0,05
CVI/CVE	8 (3,8%)	21 (15%)	<0,01
Ranija PCI /Previous PCI	15 (7,1%)	6 (4,3%)	NS
CABG	8 (3,8%)	5 (3,6%)	NS

Skraćenice objašnjene u tekstu / Abbreviations explained in text

Tablica 2. *Laboratorijski nalazi, maksimalni porast enzima*
Table 2. *Laboratory findings, maximal increase in enzymes*

	PCI grupa PCI group	Konzervativna grupa Conservative group	p
CK	1794,9±2384,9	1035,2±1760,9	<0,01
CK-Mb	152,6±177,8	86,2±110,2	<0,01

Skraćenice objašnjene u tekstu / Abbreviations explained in text

Tablica 3. *Hospitalni mortalitet*
Table 3. *In-hospital mortality*

	broj bolesnika no. of patients	mortalitet mortality	
Ukupni mortalitet od AIM /Total AMI mortality	403	48	(11,91%)
STEMI	288	37	(13,85%)
PCI	202	12	(5,9%)
Konzervativna terapija /Conservative therapy	86	25	(29,1%)
NSTEMI	115	11	(9,57%)
PCI	16	1	(6,25%)
Konzervativna terapija /Conservative therapy	99	10	(10,1%)
Ukupno urgentnih PCI /Total urgent PCI	218	13	(6%)

Skraćenice objašnjene u tekstu / Abbreviations explained in text

Tablica 4. *Vrijeme ishemije do prezentacije u medicinskoj ustanovi (A), ukupno vrijeme ishemije (B), vrijeme transporta (C) i vrijeme od prezentacije u našoj ustanovi do rekanalizacije (engl.»door to balloon time«) (D) izraženo u satima i minutama*

Table 4. *Ischemic time till hospital presentation (A), total ischemic time (B), transportation time (C), and door to balloon time (D) in hours and minutes*

	srednje mean	min	maks max	medijan median
ishemija A /ischemia A	3:45	0:10	12:15	2:35
ukupna ishemija B /total ischemia B	6:05	1:30	17:30	5:50
transport C /transportation C	1:40	0:30	5:50	1:45
rekanalizacija D /door to balloon D	1:25	0:15	6:50	1:05

(kojih je bilo 8,2%). Većinom je već u ranom periodu intervencije došlo do kardiorespiratornog aresta (6 bolesnika), jedan je tijekom intervencije zadobio CVI, a kod jednog bolesnika došlo je do fenomena odsutnosti periferne perfuzije unatoč dobrom angiografskom rezultatu intervencije (engl. »no reflow«). Smrtnost bolesnika s neuspješnom intervencijom bila je visoka (44,5%). Kod ostalih 5 umrlih bolesnika u ovoj grupi intervencija je bila uspješna. Razlozi smrti bili su u dva bolesnika srčana ruptura, u jednog naglo nastala elektromehanička disocijacija te u dva bolesnika intraktabilni kardiogeni šok.

Od 202 bolesnika sa STEMI 159 ih je bilo sa područja Zagreba, a 43 transportirano u sklopu »Mreže urgentne PCI«. Ukupno vrijeme ishemije u naših ispitanika bilo je 6:05 sati (1:30–17:30), od toga veći dio otpada na ishemiju do prezentacije u medicinskoj ustanovi od 3:45 (0:10–12:15). Za transportirane bolesnike vrijeme transporta iznosilo je 1:40 (0:30–5:50). Vrijeme od dolaska bolesnika u našu ustanovu do rekanalizacije bilo je 1:25 (0:15–6:50) (tablica 4).

Rasprava

U našoj ustanovi ukupno je primjenom PPCI zbrinuto 218 od 403 bolesnika s AMI. Intervencijski je liječeno više bolesnika sa STEMI (70,1%), što je svakako značajno bolji rezultat od udjela bolesnika ranije liječenih fibrinolitičkom terapijom (<40%).[7] Još uvijek trećina bolesnika nije liječena optimalnom terapijom. U ovoj grupi su bolesnici s kasnom prezentacijom, kod kojih je prošlo >12 sati od početka boli te se smatra da intervencija više ne bi bila korisna.[8] Na žalost su u ovoj grupi često bolesnici većeg rizika, a to su stariji, žene, dijabetičari, bolesnici s lošijom LV funkcijom i slično.[9] U NSTEMI grupi intervencijom su urgentno tretirani samo bolesnici visokog rizika. Prema smjernicama Europskoga kardiološkog društva ne postoji još uvijek konsenzus o potrebi hitne koronarografije u ovoj grupi bolesnika.[10] I u naših ispitanika u ovoj grupi nije zapažena tako značajna razlika u hospitalnome mortalitetu (6,25% prema 10,1%), za razliku od bolesnika u STEMI gdje je ta razlika izrazito značajna (5,9% prema 29,1%). Grupe su se razlikovale prema dobi, učestalosti šećerne bolesti, hiperlipidemije, ranije preboljelog AMI i CVI. Karakteristično je da se kasno javljaju bolesnici starije dobi, dijabetičari te bolesnici većeg rizika u koje zasigurno spadaju bolesnici s preboljelim AMI, što implicira i lošiju funkciju lijeve klijetke te oni s CVI. Naše se grupe nisu razlikovale po spolu, dok se u literaturi zapaža veća kasna prezentacija i manja učestalost intervencija u bolesnica.[11,12] Po učestalosti hipertenzije, pušenja te ranije učinjenih CABG i PCI grupe se uobičajeno nisu razlikovale.

Oba pokazatelja oštećenja miokarda bila su veća u PCI grupi, što ne mora biti odraz veličine infarkta, nego naglog »ispiranja« kao posljedice uspješne intervencije.

U STEMI grupi s PCI ukupni mortalitet je bio 5,9%, što je dobar rezultat, no u velikim serijama u literaturi postiže se još veća redukcija mortaliteta,[13] u prvom redu smanjenjem vremena ishemije, a jednim dijelom i porastom iskustva operatera.[14] U bolesnika sa STEMI, liječenim konzervativno mortalitet je očekivano bio jako visok (29,1%). S obzirom na to da ne postoji konsenzus za hitnu PCI u NSTEMI, intervencija je rađena samo u manjoj grupi bolesnika visokog rizika s dobrim rezultatom i hospitalnim mortalitetom od 6,25%, dok je mortalitet veće, konzervativno tretirane grupe bio 10,1%. Kako se radi o malom broju invazivno liječenih bolesnika, nije moguće donositi zaključke.

U PCI grupi sa STEMI umrlo je 12 bolesnika. Veći dio njih (6 bolesnika) umro je tijekom zahvata (katkada i prilikom dijagnostike) zbog kardiorespiratornog aresta koji nije reagirao na postupke reanimacije. U jednog bolesnika nije došlo do uspostave perifernog protoka (»no reflow« fenomen). Kod jednog je intervencija završila cerebrovaskularnim incidentom zbog dislokacije tromba iz ušća desne koronarne arterije. Sve su ove intervencije smatrane neuspješnima. Ukupno je neuspješnih intervencija bilo u 18 bolesnika (8,2%) i visoki postotak smrtnog ishoda u ovoj grupi nije predstavljao iznenađenje (44,5%). Mnogo podrobniju analizu zahtijevala su ostala 4 umrla bolesnika u ovoj grupi kod kojih je intervencija bila uspješna. Razlozi smrti bili su u dva bolesnika srčana ruptura, u jednog naglo nastala elektromehanička disocijacija (i kod ovog bolesnika nađen je na obdukciji hematoperikard, ali bez jasne rupture). Kasnijom analizom utvrđeno je da je kod sva tri bolesnika intervencija izvršena vrlo kasno (više od 12 sati nakon početka boli), a prema preferenciji operatera. Ovi bolesnici bit će predmet jedne posebne analize. Jedan bolesnik sa STEMI, kao i jedini s NSTEMI kod kojeg je izvršena intervencija umrli su u intraktabilnom kardiogenom šoku.[15]

Ukupno vrijeme ishemije u naših ispitanika bilo je 6:05 sati (1:30–17:30), što je vrlo dugo. Ishemija do prezentacije u medicinskoj ustanovi od 3:45 (0:10–12:15) upućuje na slabu edukaciju bolesnika i znatno je duža od tih vrijednosti u drugim sredinama.[16,17] S obzirom na tek nedavno uveden transport u našu ustanovu srednje vrijeme transporta od 1:40 (0:30–5:50) možemo smatrati zadovoljavajućim i sukladnim sličnim serijama. Vrijeme od dolaska bolesnika u našu ustanovu do rekanalizacije (engl. »door to balloon time«) od 1:25 (0:15–6:50) iznenađujuće je visoko. Medijan tog vremena pokazuje da je to vrijeme za veći dio bolesnika ipak kraće (1:05). Uključeni su i bolesnici koji su propušteni ili su dugo obrađivani u hitnoj službi. Dio kašnjenja otpada i na problem transporta unutar bolnice zbog slabije organizacije i građevinskih zahvata koji se momentalno provode. Ovdje u budućnosti očekujemo značajno skraćenje.

Zaključak

Značajan udio (70,1%) bolesnika sa STEMI podvrgnut je hitnoj PCI u našoj ustanovi, sa zadovoljavajućim primarnim uspjehom (91,8%) i niskim ranim mortalitetom (5,9%). Ova grupa imala je superioran ishod u odnosu na konzervativno liječene bolesnike. U većine umrlih bolesnika nakon PCI intervencija je bila neuspješna, ili je reperfuzija učinjena kasno. Kod bolesnika s NSTEMI hitna PCI primijenjena je samo u bolesnika većeg rizika, također uspješno i s prihvatljivim mortalitetom. U naših ispitanika ukupno vrijeme ishe-

mije, kao i vrijeme od prezentacije u našoj ustanovi do reperfuzije bilo je dulje od onog u sličnim serijama bolesnika. Još uvijek se velik broj bolesnika prezentira prekasno za bilo koji oblik reperfuzije, a i vrijeme od prezentacije do rekanalizacije koronarne arterije u infarktu potrebno je značajno smanjiti.

LITERATURA

1. *Keeley EC, Boura JA, Grines CL.* Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. Lancet 2003;361(9351):13–20.
2. *Cox DA, Stone GW, Grines CL i sur.* CADILLAC investigators: Comparative early and late outcomes after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation and non-ST-segment elevation acute myocardial infarction (from the CADILLAC trial). Am J Cardiol 2006;98(3):331–7.
3. *Andersen HR, Nielsen TT, Ramussen L i sur.* DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2003;349(8):733–42.
4. *Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G.* Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. Circulation 2003;108(15):1809–14.
5. *Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D i sur.* PRAGUE Study Group Investigators. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial – PRAGUE-2. Eur Heart J 2003;24 (1):94–104.
6. *McNamara RL, Wang Y, Herrin J i sur.* NRMI Investigators. Effect of door-to-balloon time on mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2006;47(11):2180–6.
7. *Alter DA, Ko DT, Newman A, Tu JV.* Factors explaining the under-use of reperfusion therapy among ideal patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Eur Heart J 2006;27(13):1539–49.
8. *Schomig A, Ndrepepa G, Kastrati A.* Late myocardial salvage: time to recognize its reality in the reperfusion therapy of acute myocardial infarction. Eur Heart J 2006;27(16):1900–7.
9. *Cohen M, Gensini GF, Maritz F i sur.* TETAMI Investigators. Prospective evaluation of clinical outcomes after acute ST-elevation myocardial infarction in patients who are ineligible for reperfusion therapy: preliminary results from the TETAMI registry and randomized trial. Circulation 2003;108(16 Suppl 1):III14–21.
10. *Silber S, Albertson P, Aviles FF i sur.* Tasc Force for Percutanous Coronary Intervention of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005;26(8):804–47.
11. *Lincoff AM, Califf RM, Ellis SG i sur.* Thrombolytic therapy for women with myocardial infarction: is there a gender gap? Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. J Am Coll Cardiol 1993;22(7):1780–7.
12. *Glaser R, Herrmann HC, Murphy SA i sur.* Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes. JAMA 2002;288(24):3124–9.
13. *Shavelle DM, Rasouli ML, Frederick P, Gibson CM, French WJ.* National Registry of Myocardial Infarction Investigators – Outcome in patients transferred for percutaneous coronary intervention (a national registry of myocardial infarction 2/3/4 analysis). Am J Cardiol 2005; 96(9):1227–32.
14. *Moscucci M, Shate D, Smith D i sur.* Relationship between operator volume and adverse outcome in contemporary percutaneous coronary intervention practice: an analysis of a quality-controlled multicenter percutaneous coronary intervention clinical database. J Am Coll Cardiol 2005;46(4):625–32.
15. *Jeger RV, Tseng CH, Hochman JS, Bates ER.* Interhospital transfer for early revascularization in patients with ST-elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock – a report from the SHould we revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shocK? (SHOCK) trial and registry. Am Heart J 2006;152(4):686–92.
16. *Bassand JP, Danchin N, Filipatos G i sur.* Implementation of reperfusion therapy in acute myocardial infarction. A policy statement from the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005;26(24):2733–41.
17. *Noč M, Gorjup V.* Organisation of STEMI treatment in Ljubljana region-emphasis on »STEMI-primary PCI fast track«. Liječ vjesn 2006; 128(suppl 2):29.

* * *

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 2007. godini

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora, prihvaćenog 20. rujna 2005. godine, prijedlozi podružnica i stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora za odličja i priznanja Zbora dostavljaju se Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvu za odličja i priznanja najkasnije do 31. listopada 2007. godine, s ispunjenim upitnikom za predlaganja odličja. Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi neće se uzeti u razmatranje.

Odličja i priznanja bit će prihvaćena i objavljena na 116. redovitoj godišnjoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora 26. veljače 2008. godine.

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

UTJECAJ PSIHOTERAPIJE NA MOŽDANU CIRKULACIJU – PRIKAZ BOLESNIKA

PSYCHOTHERAPEUTIC EFFECT ON CEREBRAL BLOOD FLOW – CASE REPORT

RUDOLF GREGUREK, RATIMIR PETROVIĆ*

Deskriptori: Posttraumatski stresni poremećaj – radionuklidni prikaz, liječenje; Mozak – radionuklidni prikaz; Cerebrovaskularna cirkulacija; Grupna psihoterapija; Jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija

Sažetak. Prikazan je 36-godišnji pacijent, veteran Domovinskog rata koji je zatražio psihijatrijsko liječenje zbog smetnja iz kruga posttraumatskoga stresnog poremećaja. Dijagnoza je postavljena u skladu s kriterijima MKB-10 pri čemu nije postojala ni jedna komorbidna dijagnoza. Nakon detaljne psihijatrijske, psihologijske i neurološke obrade učinjena je jednofotonska emisijska tomografija (SPECT) pri čemu pacijent nije uzimao nikakvu medikamentnu terapiju. Snimanje je ponovljeno nakon dva tjedna da bi se izbjegli mogući artefakti i povećala statistička pouzdanost mogućega patološkog nalaza. Rezultati snimanja pokazali su unilateralno signifikantno povećanje regionalnoga moždanog protoka (više od 20% povećana moždana aktivnost u dominantnoj hemisferi) u odnosu na suprotnu hemisferu u projekcijskom području nukleusa akumbensa/amigdaloidnih jezgara. Nakon završene obrade pacijent je uključen u intenzivnu grupnu psihoterapiju tijekom godine dana, fokusiranu na interpersonalne i socijalne odnose. Nakon godinu dana došlo je do ublažavanja simptoma, prikladnije kontrole pulzija i prestanka agresivnih »acting out« reakcija, što je bilo objektivizirano i heteroanamnestičkim podatcima. Ponovljena jednofotonska emisijska tomografija u dva navrata s dvotjednim razmakom pokazala je normalizaciju nalaza i odsutnost signifikantne razlike u regionalnoj moždanoj cirkulaciji između moždanih hemisfera.

Descriptors: Stress disorders, post-traumatic – radionuclide imaging, therapy; Brain – radionuclide imaging; Cerebrovascular circulation; Psychotherapy, group; Tomography, emission-computed, single-photon

Summary. This is a case report on a 36-year-old Croatian war veteran who was seeking psychiatric treatment because of disturbances which were manifesting in: difficult impulse control, aggressive acting out reactions, continuous conflict with surroundings, and in traumatic and repeating nightmares. Posttraumatic stress disorder (PTSD) was diagnosed according to MKB-10 criteria and comorbid diagnoses were not found. After detailed psychiatric, psychological and neurological testing, brain SPECT was performed while the patient was medication free. Brain imaging was done twice within two-week period to avoid possible artefacts and to enhance statistical significance of possible pathological findings. SPECT results showed significant unilateral increase of regional cerebral blood flow (over 20% increased brain activity in dominant hemisphere, analyzed semiquantitatively using region-of-interest based method, and normalized to the mean brain activity) relative to opposite hemisphere in projection area of amygdala/nucleus accumbens. After the completion of all testing the patient started intense group psychotherapy of one year duration which was focused on interpersonal and social relations. After one year symptoms diminished, his impulse control became more adequate and he had no more aggressive acting out reactions, all of which was also objectified with information from patient family. Brain SPECT imaging was then repeated, twice within two-week period, and it showed normalization of findings and no significant differences in regional cerebral blood flow between cerebral hemispheres.

Liječ Vjesn 2007;129:265–268

U središtu psihoterapije je razumijevanje o međusobnom isprepletanju prirode i odgoja, uspješnog i neuspješnog razvoja i njegova utjecaja na zdravo funkcioniranje. Kada psihoterapija rezultira smanjenjem intenziteta simptoma, mozak je, na neki način, promijenjen.[1]

Od prvih trenutaka života stres oblikuje naš mozak tako što memoriramo iskustva nužna za preživljavanje.[2,3] Većina naših iskustava nije traumatska, nego više istančana i nesvjesna. Odgovor na stres rezultira mnoštvom bioloških i psiholoških promjena dizajniranih da tijelo pripreme za borbu ili bijeg od situacije. Kao dio odgovora na stres pojavljuju se kaskade biokemijskih promjena u hipotalamusu, hipofizi i nadbubrežnoj žlijezdi (HPA osi), kao i u simpatičkome živčanom sustavu. Ove biološke promjene posreduju fiziološkim i psihološkim promjenama doživljenim za vrijeme stresa.[4]

Trauma je biokemijski kodirana u mozgu na različite načine, uključujući i promjene u dostupnosti i efektima neurotransmitera i neuromodulatora.[5] Neuroanatomsko kodiranje pojavljuje se u obliku promjena u strukturama kao što je hipokampus, koordinacijom i integracijom funkcioniranja neuralnih mreža. Promjene u neurobiološkim mehanizmima odražavaju se u psihološkim, fiziološkim i interpersonalnim iskustvima žrtve.[6]

* **Klinika za psihološku medicinu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Rudolf Gregurek, dr. med.), **Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, KBC Zagreb** (Ratimir Petrović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. R. Gregurek, Klinika za psihološku medicinu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb, e-mail: gregurek@mef.hr

Primljeno 21. prosinca 2006., prihvaćeno 18. rujna 2007.

Kada je trauma teška, prolongirana ili se dogodi osjetljivoj osobi, može se razviti posttraumatski stresni poremećaj (PTSP).[2] PTSP uzrokuje gubitak regulacije neurobioloških procesa posvećenih procjeni i reakciji na prijetnju. Postoje tri glavne skupine simptoma: intruzija, izbjegavanje i simptomi povećane pobuđenosti (hiperpobuđenost). Simptomi hiperpobuđenosti i upornoga ponovnog proživljavanja traumatskog događaja upućuju na abnormalnosti u emocijama i regulaciji pamćenja implicirajući time povezanost limbičkih regija mozga s poremećajem.[7,8]

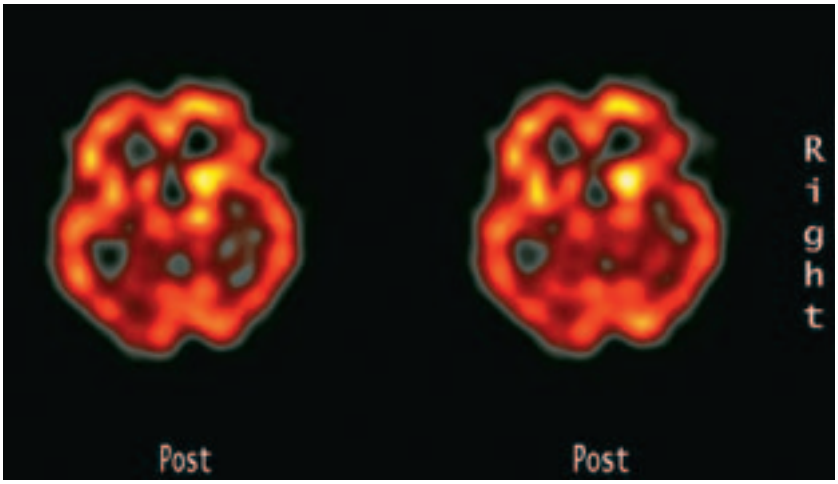
Novija istraživanja moždanog oslikavanja (neuroimaging tehnike) opisuju nekoliko regija mozga kao moguće povezane sa simptomima PTSP-a.[9–11] Najčešće opisivane regije su limbičke moždane strukture, prefrontalni korteks i temporalni korteks.[11,12] Brojne studije koje su se koristile tehnikama oslikavanja upućuju na to da je smanjen hipokampalni volumen očit kod PTSP-a ili zlostavljanih subjekata.[13–17] U svakom slučaju, ovi podaci ne dokazuju nedvosmisleno da se smanjen hipokampalni volumen pojavljuje kao rezultat izloženosti traumi i jednako je tako moguće da otkrića predstavljaju prirođenu abnormalnost koja može poslužiti kao rizični faktor za razvoj PTSP-a koji prati izloženost traumi.[18]

U opisu pacijenta oboljelog od PTSP-a prikazali smo promjene u regionalnom moždanom protoku u projekcijskom području nukleusa akumbensa/amigdaloidnih jezgara detektiranih SPECT-om (skr. od engl. single photon emission computed tomography) nakon jednogodišnjeg intenzivnog liječenja grupnom psihoterapijom.

Prikaz bolesnika

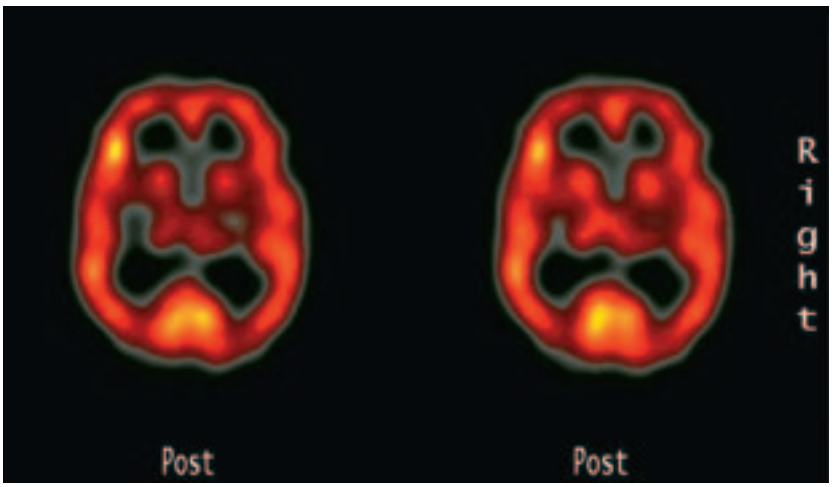
Tridesetšestogodišnji muškarac započeo je psihoterapiju zbog izrazito agresivnog ponašanja koje nije mogao kontrolirati. Anamnestički se saznaje da je odrastao u cjelovitoj obitelji, osnovno i srednje školsko razdoblje proteklo je uredno, a pacijent ne opisuje ranija traumatska isustva. Pacijent je bio časnik u Hrvatskoj vojsci i hrvatski ratni veteran (1991.–1995.). Aktivno je sudjelovao u borbama tijekom rata, tri godine, i bio je izložen brojnim izrazito traumatskim situacijama. Kao najtraumatičnije iskustvo opisuje određenu vojnu operaciju iza neprijateljskih crta, kojom je prilikom postrojbu otkrio neprijatelj te su bili izloženi teškoj paljbi s velikim gubicima. Nakon tog događaja njegovo se ponašanje drastično promijenilo, postao je izrazito agresivan s velikim teškoćama u kontroli impulsa. Kao posljedica toga, došao je u sukob s nadređenim časnicima te je privremeno bio suspendiran. Ipak je vraćen na dužnost za dvije velike akcije koje je započela hrvatska vojska krajem rata. Nakon rata ostao je u vojsci kao aktivni časnik, no nakon kraćeg vremena je otpušten. Kad se vratio kući, njegove su se teškoće u ponašanju intenzivirale i upao je u manje ili više nepromjenjive konflikte i svađe koje su bile praćene njegovim agresivnim ispadima, sa suprugom i devetnaestogodišnjim sinom. Zbog toga je njegova supruga, godinu dana nakon što se vratio kući, tražila rastavu.

Zbog teških simptoma kao što su: nedostatak kontrole impulsa, agresivne reakcije, stalni konflikti s okolinom, trau-



Slika 1. *SPECT nalaz na početku psihoterapijskog liječenja – transverzalni presjek mozga (debljine 9 mm) na nivou amigdaloidnih jezgara s dvotjednim razmakom između snimaka*

Figure 1. *SPECT brain scans at the beginning of the psychotherapeutic treatment – transversal brain cross section (9 mm wide) on a level of amygdala/nucleus, with two-week period in-between*



Slika 2. *SPECT nalaz na kraju psihoterapijskog liječenja – transverzalni presjek mozga (debljine 9 mm) na nivou amigdaloidnih jezgara s dvotjednim razmakom između snimaka*

Figure 2. *SPECT brain scans at the end of the psychotherapeutic treatment – transversal brain cross section (9 mm wide) on a level of amygdala/nucleus, with two-week period in-between*

matične noćne more koje ponavljaju slike iz rata, pacijent je odlučio potražiti psihijatrijsku pomoć. Na osnovi strukturiranoga kliničkog intervjua, a u skladu s dijagnostičkim kriterijima MKB-10[7] i DSM-IV[8] dijagnosticiran mu je PTSP. Psihijatrijski je intervju pokazao i to da su se, vezano uz ratnu traumu, slomili njegovi normalni obrambeni mehanizmi te da je nakupljena anksioznost inducirala narcistične obrane (projekcija, projektivna identifikacija, disocijacija). Uz psihijatrijski intervju učinjeni su i kompletna psihološko-psihometrijska evaluacija, indicirani internistički, endokrinološki i neurološki pregledi. Zbog potrebe objektivacije intenziteta traumatskih simptoma primijenjen je upitnik CAPS (skr. od engl. clinician-administered PTSD scale),[19] a njegova je vrijednost u prvom mjerenju bila 67. Ni u psihijatrijskom intervjuu ni u psihometrijskoj evaluaciji kod pacijenta nije nađena druga komorbidna dijagnoza osim PTSP-a. Pacijent nije imao traumu glave ili gubitak svijesti u godini prije početka liječenja niti je u anamnezi imao alkoholizam ili ovisnost o drogama. U dijagnostički proces uključena je i jednofotonska emisijska tomografija mozga (SPECT); tehnika nuklearnomedicinskog oslikavanja kojom se ispituje regionalni cerebralni protok,[20] pri čemu pacijent nije uzimao nikakvu medikamentnu terapiju. U vrijeme dijagnostičke obrade pacijent je liječen anksioliticima, ali je pred SPECT snimanje imao prekid medikamentne terapije u razdoblju od dva tjedna. Snimanje je ponovljeno nakon dva tjedna da bi se izbjegli mogući artefakti (artefakti pomaka i sl.) i povećala statistička pouzdanost mogućega patološkog nalaza.[21] Nalazi ovih snimanja pokazali su unilateralno signifikantno povećanje regionalnoga moždanog protoka (više od 20% povećana moždana aktivnost u dominantnoj hemisferi; određeno semikvantitativnom metodom regija interesa i normalizirano na srednju vrijednost moždanog protoka) u odnosu na suprotnu hemisferu u projekcijskom području nukleusa akumbensa/amigdaloidnih jezgara (slika 1).

Na temelju istraživanja normalnih subjekata dobro je prikazano da je normalna cerebralna distribucija krvi bilateralno simetrična s postocima interhemisferne asimetrije koja nikad ne prelazi 12% ni za jednu regiju mozga.[22]

Pacijent je bio uključen u grupnu psihoterapiju u obliku grupne analize zatvorenih vrata s učestalosti terapije jednom na tjedan po 90 minuta, fokusirane na pacijentove interpersonalne i društvene odnose i komunikacije, posebno oblikovana u našoj klinici za liječenje pacijenata s PTSP-om.

Grupa se sastojala od 10 članova: 6 muškaraca (hrvatski ratni veterani) i 4 žene (partnerice hrvatskih ratnih veterana koje nisu bile u vezi s muškarcima iz grupe). Tijekom psihoterapijskog liječenja pacijenti nisu uzimali lijekove, osim anksiolitika (benzodiazepin) tijekom prva tri tjedna terapije koji su bili indicirani kako bi se ublažili akutni simptomi i omogućilo adekvatno sudjelovanje pacijenata u psihoterapijskom procesu.

Nakon jedne godine grupne psihoterapije simptomi otežane kontrole agresije kod pacijenta su se smanjili i pacijent je zadobio prikladnu kontrolu impulsa, što je bilo potvrđeno i od ostalih članova grupe, ali i od članova obitelji pacijenta. Radi objektivne procjene ponovljeno je psihologijsko testiranje, vrijednost na upitniku CAPS iznosila je 32. Povlačenje simptoma otežane kontrole agresije indiciralo je ponavljanje SPECT-a u dva navrata s dvotjednim razmakom koja je pokazala normalizaciju nalaza i odsutnost signifikantne razlike u regionalnoj moždanoj cirkulaciji između moždanih hemisfera (slika 2).

Rasprava

Iz perspektive neuroznanosti, psihoterapija se može razumjeti kao posebna vrsta obogaćenog ozračja kreiranog za poboljšanje rasta neurona i integracije neuralnih mreža.[1,23] Terapijsko je ozračje individualno skrojeno prema simptomima i potrebama klijenta.

Psihoterapija je učinkovit terapijski model u rehabilitaciji psihotraumatiziranih osoba. Ona se primjenjuje za žrtve prirodnih katastrofa, incesta, silovanja, bračnih tortura, koncentracijskih logora i ratnih trauma. Osnovni cilj psihoterapije je omogućiti osobama suočenje s posljedicama traume, više negoli na ponovnom suočavanju s osamom, bespomoćnošću, mržnjom i boli. Posebno učinkovit je grupnopsihoterapijski pristup, što su pokazala i svjetska iskustva.[24,25]

Vodeća tema u grupi bila je agresija i potreba za hospitalizacijom koja bi zaštitila njih, ali i okolinu od njihove agresivnosti. Kao da nisu primjećivali druge članove grupe, komunicirali su samo međusobno ne obraćajući pažnju na članice grupe. Na pokušaje voditelja grupe da uključi u grupnu komunikaciju članice nailazilo se na otpor, »*one to ne mogu razumjeti, one nisu prošle to što smo mi proživjeli*«. Međutim, članice grupe postupno su tijekom vremena zauzimale transfernu poziciju njihovih supruga. S druge strane, članovi grupe oboljeli od PTSP-a na neki način obnavljali su modele ponašanja bračnih partnera članica grupe, koje su one doživljavale u svojim domovima, jer su i njihovi supruzi sudjelovali u Domovinskom ratu, no još se nisu liječili. Na taj se način interakcijama članova u grupi nametnula tema odnosa prema suprugama i supruzima, kao i odnos prema djeci. Članovi grupe kao da se do tada nisu međusobno vidjeli i kao da su sada počeli primjećivati jedni druge, ali i vidjeti što rade svojim partnerima i djeci kod kuće u svakodnevnom životu.

S razvojem grupnih procesa javlja se osjećaj beznađa i besperspektivnosti, a u grupi se javljaju suicidalne ideje o kojima se zbog sve jače izražene grupne kohezije i povjerenja može razgovarati. S vremenom je grupa postala prijelazni objekt za njezine članove, objekt koji im je davao osjećaj sigurnosti, ali i ovisnosti. Agresivno ponašanje psihotraumatiziranih osoba može se razumjeti često kao jedini način komunikacije o unutrašnjem svijetu. Terapeutova je uloga u ovom procesu da konteinira u sebi, podnese i analizira ove projekcije te da pomogne pacijentu da ih razumije, prihvati i integrira.

Simptomi pobuđenosti, posebno simptomi povećane impulzivne agresije u etiopatološkom smislu, su pretjerani, adaptivno neprikladni otpori psihičkog aparata na emocionalne podražaje iz okoline ili unutrašnjega psihičkog svijeta osobe s izraženim simptomima posttraumatskoga stresnog sindroma.[26,27] Preintenzivna agresivna reakcija na normalan emocionalan podražaj, kao simptom nemogućnosti kontrole reakcije na podražaj u tom se slučaju može razumjeti kao neprimjereni, obrambeni, loše prilagođen odgovor na podražaj. Pretpostavljamo da su gore opisani nalazi SPECT-a pokazatelji simptoma povezanih s teškoćama kontrola nagonskih impulsa.[28] Oni su se mijenjali zajedno s kliničkim manifestacijama smanjenja intenziteta simptoma pa se to može iskoristiti kao neurobiološki pokazatelj učinkovitosti psihoterapijskih intervencija fokusiranih na simptome i njihovo kliničko ublažavanje i postizanje remisije bolesti.

Novije studije koje su proučavale psihološko liječenje PTSP-a[29–31] pokazale su slične rezultate pri čemu se psihoterapijsko liječenje pokazalo uspješnijim od medikamentne terapije.[32]

Cilj psihodinamskog pristupa u liječenju PTSP-u jest obnavljanje intrapsihičkog funkcioniranja osobe, a naglasak je na osvještavanju, prepoznavanju narušenih – disreguliranih psihobioloških procesa.[33] Funkcionalno moždano oslikavanje otvara prozor u živući ljudski mozak, otvarajući mogućnost uvida u simptome, zastrašujuće situacije ili pokazujući njegovo nepostojanje. Ispitivanje regija, aktivnih tijekom različitih situacija, omogućuje nam da opserviramo neuronske veze koje su uključene u navedeno funkcioniranje. Napredak ovih tehnika i njihova sve veća preciznost, nema sumnje, omogućit će da budu uključene u psihoterapijski proces. Kao dio početnih pretraga, one će moći pomoći terapeutu da točno odredi regiju koja je uključena u odgovarajuću simptomatologiju. Isto tako, planiranje terapijskog procesa ili farmakoterapijske intervencije moći će biti praćeni odgovarajućim tehnikama oslikavanja mozga. Nukelarnomedicinsko oslikavanje mozga (SPECT – ispitivanje regionalnoga cerebralnog protoka /a indirektno i metabolizma/, ali i PET – pozitronska emisijska tomografija koja daje direktan uvid u metabolizam mozga te u receptorsku aktivnost), u budućnosti, moći će zamijeniti sada potrebno psihologijsko testiranje kao mjerila uspjeha ili neuspjeha terapijskog procesa.[34,35]

LITERATURA

1. *Kandel ER.* Biology and the future of psychoanalysis: A new intellectual framework for psychiatry research. Am J Psychiatry 1999;156: 505–24.
2. *Cogill SR, Caplan HL, Alexandra H i sur.* Impact of maternal postnatal depression on cognitive development of young children. Br Med J 1986;292:1165–7.
3. *Walker CD, Deschamps S, Proulx K i sur.* Mother to infant or infant to mother? Reciprocal regulation of responsiveness to stress in rodents and the implications humans. Rev Psychiat Naurosci 2004;29:364–82.
4. *Sapolsky RM.* Why stress is bad for your brain. Science 1996;273: 749–50.
5. *Gold PW.* The neurobiology of stress and its relevance to psychotherapy. Clin Neuroscience Research 2005;4:315–24.
6. *Newport DJ, Nemeroff CB.* Neurobiology of posttraumatic stress disorder. Curr Opin Neurobiol 2000;10:211–8.
7. MKB-10, Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema, deseta revizija, Svezak 1, V. poglavlje, duševni poremećaji i ponašanje (F00-F99). Zagreb: Medicinska naklada, 1994.
8. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. izd. Washington: APA; 1994.
9. *Rauch SL, Shin LM, Whalen PJ, Pitman RK.* Neuroimaging and the neuroanatomy of posttraumatic stress disorder. CNS Spectrums 1998;3 (suppl 2):30–41.
10. *Bremner JD.* Alterations in brain structure and function associated with post-traumatic stress disorder. Semin Clin Neuropsychiatry 1999;4: 249–55.
11. *Villarreal G, King CY.* Brain imaging in posttraumatic stress disorder. Semin Clin Neuropsychiatry 2001;6:131–45.
12. *Zubieta JK, Chinitz JA, Lombardi U i sur.* Medial frontal cortex involvement in PTSD symptoms: a SPECT study. J Psychiatr Res 1999; 33:259–64.
13. *Bremner JD, Randall P, Scott TM i sur.* MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. Am J Psychiatry 1995;152:973–81.
14. *Gurvits TV, Shenton ME, Hokama H i sur.* Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry 1996;40:1091–9.
15. *Stein MB, Koverola C, Hanna C i sur.* Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. Psychol Med 1997;27:951–9.
16. *Schuff N, Marmar CR, Weiss DS i sur.* Reduced hippocampal volume and n-acetyl aspartate in posttraumatic stress disorder. Ann NY Acad Sci 1997;821:516–20.
17. *Pavic L, Gregurek R, Rados M i sur.* Smaller right hippocampus in war veterans with posttraumatic stress disorder. Psychiatry Res 2007;154: 191–8.
18. *Bremner JD, Narayan M, Staib LH i sur.* Neural correlates of memories of childhood sexual abuse in women with and without posttraumatic stress disorder. Am J Psychiatry 1999;156:1787–95.
19. *Blake DD, Weathers FW, Nagy LM i sur.* The development of a Clinician-Administered PTSD Scale. J Trauma Stress 1995;8:75–90.
20. *Carey PD, Warwick J, Niehaus DJ i sur.* Single photon emission computed tomography (SPECT) of anxiety disorders before and after treatment with citalopram. BMC Psychiatry 2004;4:30–8.
21. *Aubert-Broche B, Grova C, Jannin P i sur.* Detection of inter-hemispheric asymmetries of brain perfusion in SPECT. Physics in Medicine and Biology, 2003;48(11):1505–17.
22. *Pavic L, Gregurek R, Petravic D i sur.* Alterations in brain activation in posttraumatic stress disorder patients with severe hyperarousal symptoms and impulsive aggressiveness. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2003;235(2):80–3.
23. *Fuchs T.* Neurobiology and psychotherapy: An emerging dialogue. Curr Opin Psychiatry 2004;17:479–85.
24. *Gregurek R.* Countertransference problems in the treatment of a mixed group of war veterans and female partners of war veterans. Croat Med J 1999;40(4):493–7.
25. *Makler S, Sigal M, Gelkopf M i sur.* Combat-related, chronic posttraumatic stress disorder. Implications for group therapy intervention. Am J Psychother 1990;44:381–95.
26. *Chemtob CM, Hamada RS, Roitblat HL, Muraoka MY.* Anger, impulsivity, and anger control in combat-related posttraumatic stress disorder. J Trauma Stress 1994;62(4):827–32.
27. *Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN.* Emotion, motivation, and anxiety: brain mechanisms and psychophysiology. Biol Psychiatry 1998;44: 1248–63.
28. *Lucey JV, Costa DC, Adshead G i sur.* Brain blood flow in anxiety disorders. OCD, panic disorder with agoraphobia, and post-traumatic stress disorder on 99m TcHMPAO single photon emission tomography (SPECT). Br J Psychiatry 1997;171:346–50.
29. *Sherman JJ.* Effects of psychotherapeutic treatments of PTSD: meta-analysis of controlled trials. J Trauma Stress 1998;11:413–36.
30. *Adshead G.* Psychological therapies for post-traumatic stress disorder. Br J Psychiatry 2000;177:144–8.
31. *Bradley R, Greene J, Russ E i sur.* A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. Am J Psychiatry 2005;162:214–27.
32. *van Etten ML, Taylor S.* Comparative efficacy of treatment for posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. Clin Psychol Psychother 1998;5:126–44.
33. *Corrigan FM.* Psychotherapy as assisted homeostasis: Activation of emotional processing mediated by the anterior cingulated cortex. Med Hypothesis 2004;63:968–73.
34. *Letovsky SI, Whitehead SH, Paik CH i sur.* A brain image database for structure/function analysis. Am J Neuroradiol 1998;19:1869–77.
35. *Seedat S, Warwick J, van Heerden B i sur.* Single photon emission computed tomography in posttraumatic stress disorder before and after treatment with a selective serotonin reuptake inhibitor. J Affect Disord 2004,80:45–53.

»FAST TRACK« KIRURGIJA – UBRZANA MULTIMODALNA REHABILITACIJA KIRURŠKIH BOLESNIKA

FAST TRACK SURGERY – ENHANCED MULTIMODAL REHABILITATION AFTER SURGERY

KREŠIMIR OREMUŠ, DRAGAN KOROLIJA, MATE ŠKEGRO, VIŠNJA MAJERIĆ-KOGLER, DINKO TONKOVIĆ, HRVOJE SILOVSKI*

Deskriptori: Probavni sustav, kirurški zahvati – metode, rehabilitacija; Poslijeoperacijske komplikacije – sprečavanje i nadzor; Prijeoperacijska skrb – metode; Intraoperacijska skrb – metode; Poslijeoperacijska skrb – metode; Funkcijski oporavak

Sažetak. Usprkos stalnom napretku kirurške tehnike i perioperacijske skrbi koji je doveo do značajnog smanjenja morbiditeta i mortaliteta vezanih uz opću kirurgiju, stopa komplikacija velikih zahvata na organima trbušne šupljine još uvijek iznosi 15–40%. Glavni čimbenici poslijeoperacijskih komplikacija (nevezani uz samu kiruršku tehniku) jesu (pato)fiziološka reakcija organizma na operaciju – perioperacijski stresni odgovor, bol, neadekvatna volumna nadoknada, nepokretnost i pothlađenost. Koncept multimodalne rehabilitacije kirurških bolesnika predstavlja praktičnu primjenu novih spoznaja s područja kirurgije, anesteziologije i poslijeoperacijske rehabilitacije s ciljem smanjenja perioperacijskog stresa i uz njega vezanih komplikacija, kao i što ranijeg povratka funkcionalnog statusa pacijenta na prijeoperacijsku razinu. U radu se uza sam koncept multimodalne rehabilitacije razmatraju i prva vlastita iskustva s njegovim uvođenjem u kliničku praksu.

Descriptors: Digestive system surgical procedures – methods, rehabilitation; Postoperative complications – prevention and control; Preoperative care – methods; Intraoperative care – methods; Postoperative care – methods; Recovery of function

Summary. Despite constant improvements in surgical technique and perioperative care which led to significant reductions in mortality and morbidity after general surgery, complication rates after major abdominal surgery still reach 15–40%. The main cause of postoperative complications (not linked to surgical technique itself) is the perioperative stress reaction potentiated by pain, inadequate perioperative fluid management, immobilisation and hypothermia. Multimodal rehabilitation of surgical patients represents the practical application of advances in surgery, anaesthesiology and postoperative rehabilitation with the aim of reducing perioperative stressors and facilitating an early return of the patient to his/her preoperative functional status. Besides discussing various aspects of multimodal rehabilitation, the authors present their own first experiences with its introduction into everyday clinical practice.

Liječ Vjesn 2007;129:269–275

Stalni napredak kirurških tehnika, kao i razvoj novih anestetika, analgetika i mišićnih relaksansa posljednjih desetljeća doveli su do znatnog smanjenja mortaliteta i morbiditeta nakon kirurških zahvata. Usprkos napretku kirurške tehnike i suvremenim principima perioperacijske antibiotske profilakse koji su doveli do značajnog smanjenja učestalosti kirurških komplikacija poput insuficijencija anastomoza i infekcija rane, uz velike elektivne kirurške zahvate na organima smještenim u trbušnoj šupljini još uvijek se u literaturi navodi stopa općih komplikacija od 15 do 40%.[1–7] U opće komplikacije ubrajaju se prije svega kardiopulmonalne, tromboembolijske komplikacije i komplikacije vezane uz renalni sustav, kao i nozokomijalne infekcije. Čimbenici koji pogoduju njihovoj pojavi i ograničavaju brz oporavak nakon kirurških zahvata u abdomenu uključuju prijeoperacijsko gladovanje, pothlađivanje za vrijeme operacije, neadekvatnu perioperacijsku volumnu nadoknadu, uz perioperacijski stres vezanu disfunkciju organa, poslijeoperacijski ileus, bol i produženu imobilizaciju te poslijeoperacijsku mučninu i povraćanje. Kao odgovor na potrebu za poboljšanjem ishoda i ubrzavanjem oporavka bolesnika razvila se tijekom posljednjih 10 godina u Europi i Sjedinjenim Državama »fast track« kirurgija, poznata i kao koncept multimodalne, odnosno ubrzane rehabilitacije nakon kirurških zahvata (ERAS=enhanced recovery after surgery).[8–13] Koncept multimodalne rehabilitacije nastao je sjedinjavanjem temeljnih znanstvenih i kliničkih istraživanja i boljeg razumijevanja perioperacijske patofiziologije i stresnog odgovora. Njegova provedba zahtijeva multidisciplinarnu suradnju koja ne uključuje samo kirurga, anesteziologa, fizioterapeuta i medicinske sestre, nego prije svega i obaviještenog i motiviranog pacijenta. Temeljne postavke procesa multimodalne rehabilitacije su: (1) edukacija bolesnika i njegova pri-

* **Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, KBC Zagreb** (Krešimir Oremuš, dr. med.; prof. dr. sc. Višnja Majerić-Kogler, dr. med.; dr. sc. Dinko Tonković, dr. med.), **Klinika za kirurgiju, KBC Zagreb** (dr. sc. Dragan Korolija, dr. med.; doc. dr. sc. Mate Škegro, dr. med.; Hrvoje Silovski, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. K. Oremuš, Odjel za anesteziologiju i intenzivno liječenje kirurških bolesnika, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 24. listopada 2006., prihvaćeno 20. lipnja 2007.

prema za aktivno uključivanje u svladavanje operacijske traume; (2) primjena suvremenih anesteziooloških i kirurških tehnika čiji je cilj smanjiti stresni odgovor organizma na operaciju i postizanje optimalne analgezije te održavanje homeostaze organizma; (3) intenzivna poslijeoperacijska rehabilitacija koja uključuje ranu enteralnu prehranu i brzu mobilizaciju pacijenta s ciljem što ranijeg povratka njegove funkcionalne autonomije. Također se podrazumijeva suvremen pristup općim principima perioperacijske skrbi (izbjegavanje, tj. selektivna upotreba drenova, sondi i katetera) koji zahtijeva reviziju tradicionalnih stavova uvjetovanu aktualnim znanstvenim spoznajama. Dosljedna primjena »fast track« principa dovodi do bržeg oporavka, smanjuje učestalost općeg morbiditeta vezanog uz plućne, kardijalne, tromboembolijske i infektivne komplikacije te omogućuje raniji otpust pacijenta iz bolnice.[14–16] Cjeloviti pregled pojedinih postupaka tijekom prije-, peri- i poslijeoperacijskog razdoblja koji su sastavni dio različitih protokola multimodalne rehabilitacije naveden je na tablicama 1–3. Većina protokola uključuje barem 7 od nabrojenih 17 elemenata, ali se u nedavnom pregledu različitih programa ubrzane rehabilitacije spominje uvjet od minimalno 4 nabrojena elementa kao odrednica »fast trackinga«.[14]

Koncept multimodalne rehabilitacije danas se primjenjuje na pacijente podvrgnute nizu različitih kirurških zahvata, uključivo vaskularne, torakalne, urološke, ginekološke, ortopedske pa čak i transplantacijske zahvate,[17–21] no najviše iskustva do sada stečeno je njegovom primjenom u pacijenata podvrgnutih velikim abdominalnim operacijama. S obzirom na to da smo prva vlastita iskustva također stjecali na toj populaciji pacijenata, u ovom pregledu ograničit ćemo se uglavnom na primjenu postupaka multimodalne rehabilitacije u pacijenata podvrgnutih velikim abdominalnim kirurškim zahvatima.

Prijeoperacijski postupci u okviru multimodalne rehabilitacije

Provođenje koncepta multimodalne rehabilitacije započinje razgovorom s pacijentom u kirurškoj i anesteziološkoj ambulanti u kojem ga upoznajemo sa svim aspektima perioperacijske skrbi. Ciljevi koji se žele postići u poslijeoperacijskom razdoblju, poput vremena početka mobilizacije, ranog uvođenja enteralne prehrane, terapije boli uz epiduralni kateter i nakon njegova vađenja pa čak i okvirno vrijeme otpusta iz bolnice također bi trebali biti raspravljeni s pacijentom već prije operacije. Prije bilo kojeg zahvata po principima »fast track« kirurgije treba nastojati optimalizirati funkcionalno stanje pacijenata s bolestima srca, kroničnom opstruktivnom bolesti pluća, šećernom bolešću i drugim pridruženim bolestima, sukladno vrijedećim smjernicama. Apstinencija od prekomjerne konzumacije alkohola i pušenja u trajanju od najmanje mjesec dana prije kirurškog zahvata također pridonose smanjenju perioperacijskog morbiditeta. U načelu svaki bolesnik bez obzira na dob i pridružene bolesti može biti uključen u program multimodalne rehabilitacije. [12,22] Osnovni je preduvjet da pacijent prihvaća aktivniju ulogu i suodgovornost u procesu vlastitog oporavka.

Sastavni dio tradicionalne prijeoperacijske pripreme za velike abdominalne zahvate su stroge preporuke o prijeoperacijskom gladovanju i mehaničko čišćenje crijeva. Njihova primjena često dovodi do pomaka ravnoteže volumena i elektrolitskog statusa kojima se već prije samog zahvata značajno narušava homeostaza organizma.[23] Određeno razdoblje prijeoperacijskog gladovanja nužno je za smanjivanje rizika od aspiracije želučanog sadržaja prilikom uvoda u opću anesteziju, međutim dokazano je da produženo višesatno gladovanje dovodi do deficita tekućine u organizmu, općega lošeg osjećanja pacijenta, osjećaja žeđe, umora i nesanice te do pražnjenja glikogenskih zaliha uz javljanje perioperacijske rezistencije na inzulin.[24–27] U skladu sa suvremenim znanstvenim spoznajama bolesnicima se dopušta normalan unos hrane dan prije operacije te do 6 sati prije sa-

Tablica 1. *Prijeoperacijski postupci vezani uz ubrzanu multimodalnu rehabilitaciju*
Table 1. *Preoperative elements of multimodal rehabilitation (fast tracking)*

Opširni razgovor sa pacijentom* /Extensive patient counseling*	Smanjuje anksioznost i motivira pacijenta za suradnju /Diminishes anxiety & motivates patient
Prehrana do 6 sati, a bistre tekućine sa ugljikohidratima do 2 sata prije uvoda u anesteziju* /Solid food up to 6, and clear liquids up to 2 hrs before anesthesia induction*	Smanjuje nelagodu za pacijenta i učestalost poslijeoperacijske inzulinske rezistencije /Diminishes patient discomfort and postoperative insulin resistance
Sinbiotici (pro- i prebiotici) /Synbiotics (pre- & probiotics)	Povoljan utjecaj na mikrofloru crijeva, cijeljenje anastomoza i učestalost infekcija/Beneficial effect on intestinal microflora, anastomotic healing and infection
Izbjegavanje čišćenja crijeva* /No bowel preparation*	Izbjegavanje elektrolitskog disbalansa i dehidracije; manje stresno za pacijenta /Less electrolite and volume disturbances, greater patient comfort
Izbjegavanje premedikacije /No premedication	Brži oporavak svijesti nakon anestezije /Faster recovery from anesthesia

* Uključeno u vlastiti protokol/Included in our protocol

Tablica 2. *Perioperacijski postupci vezani uz ubrzanu multimodalnu rehabilitaciju*
Table 2. *Perioperative elements of multimodal rehabilitation (fast tracking)*

Torakalna epiduralna analgezija* /Thoracic epidural analgesia*	Aferentna blokada simpatetički posredovanog stresnog odgovora, bolja analgezija, manje respiratornih komplikacija, brži oporavak funkcije probavnog sustava /Diminishes simpathetically mediated stress response, superior analgesia, less respiratory complications, earlier return of GI function
Restriktivan unos infuzija* /Restrictive volume management*	Manja učestalost poslijeoperacijskih komplikacija, brži oporavak funkcije probavnog sustava /Lower rate of general complications, earlier return of GI function
Visoka inspiratorna koncentracija kisika* /High inspiratory oxygen*	Manja učestalost infekcija operativne rane, manje mučnine i povraćanja /Less wound infections & PONV
Sprečavanje pothlađivanja Hypothermia prevention	Manja učestalost infekcija i kardiovaskularnih komplikacija /Lower infection & cardiovascular complication rate
Minimalno invazivna kirurška tehnika /Minimally invasive surgery	Manji perioperacijski stresni odgovor, manje boli /Less perioperative stress & pain
Bez rutinske upotrebe nazogastrične sonde* /No routine NG decompression	Manja učestalost respiratornih komplikacija /Lower respiratory complication rate
Bez rutinske drenaže /No routine drainage	Lakša poslijeoperacijska mobilizacija /Easier mobilisation

* Uključeno u vlastiti protokol/Included in our protocol
Legenda / Legend: NG – nasogastric; GI – gastrointestinal; PONV – postoperative nausea & vomiting

Tablica 3. *Poslijeoperacijski postupci vezani uz ubrzanu multimodalnu rehabilitaciju*
Table 3. *Postoperative elements of multimodal rehabilitation (fast tracking)*

Rana mobilizacija* /Early mobilisation*	Smanjuje učestalost poslijeoperacijskog ileusa, općih komplikacija i trajanje boravka u bolnici /Lower frequency of postoperative ileus, general complications and shorter hospital stay
Rano uvođenje peroralne prehrane* /Early enteral nutrition*	Brži oporavak funkcije probavnog sustava, manje komplikacija /Earlier return of GI function
Izbjegavanje sistemske upotrebe opioida*/No systemic opioids*	Brži oporavak funkcije probavnog sustava, manje mučnine i povraćanja /Earlier return of GI function, less PONV
Prokinetici i laksativi* /Prokinetics & laxatives*	Brži oporavak funkcije probavnog sustava/Earlier return of GI function
Rano vađenje urinarnog katetera* /Early removal of urinary catheter*	Manja učestalost urinarne retencije i infekcija, lakša mobilizacija /Less urinary retention and infections, easier mobilisation

* Uključeno u vlastiti protokol/Included in our protocol
Legenda / Legend: GI – gastrointestinal; PONV – postoperative nausea and vomiting

moga kirurškog zahvata,[28,29] a isto tako se preporučuje pacijentima 2 sata prije operacije dati do 400 ml ugljikohidratne otopine (npr. bistri voćni sok, op. a.) radi izbjegavanja negativnih metaboličkih učinaka prijeoperacijskog gladovanja.[30,31]

Kliničke studije su pokazale da mehaničko čišćenje crijeva prije operacija na probavnome traktu osim neugode koju nosi za pacijenta ne pridonosi smanjenju komplikacija te da čak može pridonijeti povećanju poslijeoperacijskog morbiditeta.[32,33] Izostavljanje čišćenja crijeva pokazalo se sigurnim čak i kod operacija s anastomozama na završnom dijelu debeloga crijeva.[34] Ako se ipak donese odluka o čišćenju crijeva, pacijent bi nakon toga svakako trebao nastaviti uzimati tekućinu na usta.

Perioperacijski postupci u okviru multimodalne rehabilitacije

Kirurški aspekti

Od kada su 1991. godine izvedene prve laparoskopski asistirane resekcije debelog crijeva[35] vodi se rasprava o ulozi minimalno invazivnih tehnika u kolorektalnoj kirurgiji. I dok je kod »benignih« indikacija poput divertikulitisa i Crohnove bolesti laparoskopska kirurgija u međuvremenu prihvaćena kao jednakovrijedna alternativa klasičnoj, otvorenoj, kirurgiji[36–38] i ne smatra se problematičnom s obzirom na to da se zahvat svodi na resekciju samog oboljelog segmenta crijeva obično bez potrebe za limfadenektomijom, još uvijek su prisutne kontroverze o njezinoj ulozi kod kurativnih resekcija zbog kolorektalnog karcinoma, osobito s obzirom na dugotrajne rezultate.[39] Recentne su randomizirane studije pokazale da je primjena laparoskopske tehnike u odnosu na otvorenu kod pacijenata s kolorektalnim karcinomom povezana s kraćim vremenom hospitalizacije,[40,41] manjom poslijeoperacijskom potrošnjom analgetika[42] te bržim povratkom svakodnevnim aktivnostima i radne sposobnosti,[43] što se prije svega tumači bržim oporavkom funkcije probavnoga trakta, a uz podjednaki radikalitet kao otvoreni pristup.[44] Metaanaliza koja je obuhvatila 12 randomiziranih studija s ukupno 2 512 bolesnika potvrdila je navedene prednosti laparoskopski asistirane tehnike te pokazala da su onkološka radikalnost, mortalitet i kratkotrajno preživljenje jednaki kao i kod otvorene tehnike,[45] što je i potvrđeno u vrijedećim europskim smjernicama.[46] U svim tim studijama pacijenti su dobivali »tradicionalnu« perioperacijsku skrb i stoga ostaje nejasno da li laparoskopski asistirane resekcije kolona zadržavaju svoje prednosti i u odnosu na otvorene operacije uz primjenu programa multimodalne rehabilitacije. Jedna nedavno provedena randomizirana studija na 60 pacijenata nije utvrdila razliku u brzini oporavka, respiratornom i kardiovaskularnom statusu, povratku funkcije probavnog trakta, intenzitetu boli i duljini hospitalizacije između pacijenata operiranih uz primjenu laparoskopski asistirane tehnike i onih koji su podvrgnuti otvorenoj operaciji, uz dosljedno provođenje programa multimodalne rehabilitacije u obje skupine.[47] U sličnome randomiziranom ispitivanju provedenom na 62 pacijenta s kolorektalnim karcinomom uključenima u program multimodalne rehabilitacije King i suradnici utvrdili su značajno skraćenje boravka u bolnici uz primjenu laparoskopske tehnike u odnosu na otvoreni pristup, kao i nižu stopu rehospitalizacija, ali bez razlike u broju reoperacija, relativnom riziku od razvoja komplikacija, kvaliteti života ili troškovima između dviju operativnih tehnika.[48] Ako se tomu dodaju i rezultati recentnoga britanskog multicentričnog ispitivanja koje nije uspjelo potvrditi prednosti primjene laparoskopski asistirane tehnike u odnosu na otvorenu kirurgiju,[49] njezina uloga u kirurškim zahvatima na kolorektumu, osobito uz dosljednu primjenu principa multimodalne rehabilitacije, mora se još definirati.

Rutinska upotreba abdominalnih drenova nakon operacija s anastomozama između pojedinih dijelova crijeva nije se pokazala opravdanom,[50] što je potvrdila i velika metaanaliza Jesusa i suradnika koja je jasno pokazala da je rutinska drenaža nakon zahvata na debelom crijevu nepotrebna.[51] Abdominalni drenovi ograničavaju mogućnost rane mobilizacije te njihova rutinska upotreba nema mjesta u okviru programa multimodalne rehabilitacije. Upotreba nazogastrične sonde nakon abdominalnih zahvata vezana je uz veću učestalost respiratornih komplikacija (atelektaze, pneumonija), paralizu glasnica, gastroezofagealni refluks, povišenu tjelesnu temperaturu i nelagodu za pacijenta[52,53] te odgađa ponovno uvođenje enteralne prehrane. Rutinska upotreba nazogastrične sonde nakon elektivnih abdominalnih zahvata ne smatra se više opravdanom i sondu, ako je bila postavljena tijekom operacije, treba odstraniti neposredno nakon završetka zahvata. Smatra se da oko 80% pacijenata podvrgnutih elektivnoj gastrointestinalnoj resekciji dobro podnosi rano uvođenje enteralne prehrane i ne zahtijeva selektivnu nazogastričnu dekompresiju u poslijeoperacijskom razdoblju.[54,55]

Anesteziološki aspekti

Cilj je anesteziološke skrbi upotrebom kratkodjelujućih anestetika, mišićnih relaksansa i analgetika omogućiti brz oporavak psihičkih i motoričkih funkcija pacijenta uz adekvatnu kontrolu poslijeoperacijske boli.[56] Trebalo bi izbjegavati upotrebu dugodjelujućih benzodiazepina poput diazepama osobito na dan operacije te u okviru premedikacije prednost dati midazolamu (≤0,1 mg/kgTT *per os*).

Antibiotska profilaksa i tromboprofilaksa provode se u skladu s vrijedećim smjernicama, uzimajući u obzir vrstu kirurškog zahvata i rizične čimbenike od strane bolesnika.

Prema nekim autorima, za uvod i održavanje anestezije posebno pogodnim se čini propofol, uz koji je u odnosu na inhalacijske anestetike vezana i manja incidencija poslijeoperacijske mučnine i povraćanja (PONV, od engl. postope-

rative nausea and vomiting),[57–61] dok drugi tu prednost propofola pred drugim anesteticima osporavaju.[62,63] S obzirom na ekonomske aspekte totalne intravenske anestezije propofolom kao adekvatna alternativa za održavanje anestezije prikladan je i sevofluran, ali uz primjenu mjera za smanjenje incidencije PONV. S obzirom na to da je za glukokortikoide pokazano da značajno smanjuju incidenciju PONV,[64,65] a nisu uočeni eventualni štetni učinci njihove jednokratne perioperacijske primjene,[66] u okviru vlastitog protokola primjenjujemo jednokratni intravenski bolus od 8 mg deksametazona prije svakoga kolorektalnog zahvata.

Pozitivan utjecaj primjene epiduralne analgezije kod velikih abdominalnih zahvata na smanjenje poslijeoperacijskih komplikacija, osobito od strane respiratornog trakta, neosporan je.[67,68] Osim postizanja adekvatne analgezije,[69,70] kontinuirana torakalna epiduralna analgezija niskom koncentracijom lokalnog anestetika (0,125–0,25% levo-bupivacain) u kombinaciji s niskom dozom opioida započeta neposredno prije uvoda u anesteziju i nastavljena peri- i poslijeoperacijski smanjuje traumatski stresni odgovor organizma,[71] dodatno pridonosi smanjenju incidencije PONV i skraćuje trajanje poslijeoperacijske atonije gastrointestinalnog trakta[72] omogućujući brže uvođenje enteralne prehrane i raniji početak aktivne mobilizacije pacijenta. Za torakalnu epiduralnu anesteziju također je pokazano da može povisiti parcijalni tlak kisika u perifernim tkivima,[73,74] međutim nejasno je da li je taj učinak dovoljan da bi smanjio učestalost infekcija kirurške rane. U europskim centrima torakalna epiduralna analgezija smatra se nezaobilaznim dijelom protokola ubrzane multimodalne rehabilitacije, no u SAD-u ta tehnika nije općeprihvaćena u tom kontekstu. Zutschi i suradnici prvi su objavili studiju o kliničkim učincima epiduralne analgezije u usporedbi s intravenskom opioidnom analgezijom u okviru »fast-track« programa. Iako nisu utvrdili značajnu razliku u duljini boravka i poslijeoperacijskom pobolu između ispitivanih skupina, pacijenti koji su primali epiduralnu analgeziju imali su značajno manje boli tijekom prvih 48 sati poslije operacije, kao i brži povratak gastrointestinalne funkcije uz značajno manju potrebu za selektivnom poslijeoperacijskom nazogastričnom dekompresijom.[75] Uz kontinuiranu epiduralnu analgeziju u poslijeoperacijskom razdoblju uvodi se i peroralna analgezija paracetamolom te se po potrebi dodaju metamizol i nesteroidni protuupalni lijekovi.

Pothlađivanje za vrijeme operacije (≤36 °C) može dovesti do poremećaja zgrušavanja s povećanim perioperacijskim gubitkom krvi i većom učestalošću poslijeoperacijskih infekcija.[76] Tresavica (»shivering«) do koje dovodi pothlađivanje povezana je s povećanom potrošnjom kisika u poslijeoperacijskom razdoblju uz generaliziranu simpatikoadrenalnu stimulaciju s vazokonstrikcijom i hipertenzivnom disregulacijom krvnoga tlaka, što sve pogoduje pojavi kardijalnih komplikacija.[77–79] Preporučuje se zagrijavanje operacijske dvorane na 23–25 °C te aktivno zagrijavanje pacijenata da bi se održala normotermija. Još nije razjašnjeno može li povišena inspiratorna koncentracija kisika (FiO_2 do 80%) za vrijeme anestezije pridonijeti smanjivanju učestalosti infekcija rana.[80,81] Stoga rutinska hiperoksigenacija nije sastavni dio većine »fast track« protokola.

Jedna od središnjih postavki koncepta multimodalne rehabilitacije je što manje narušavanje fiziologije, a time i održavanje volumnog i elektrolitskog statusa organizma. Kao što je već navedeno, produženo prijeoperacijsko gladovanje uz restrikciju uzimanja tekućine te primjenu laksativa za čišćenje crijeva može dovesti do znatnog volumnog deficita u organizmu pacijenta. Intraoperativna hipovolemija potencirana vazodilatacijom izazvanom anesteticima dovodi do aktivacije reninsko-angiotenzinskog sustava i redistribucije krvotoka prema vitalnim organima uz posljedičnu hipoperfuziju splanhničkog područja s porastom laktata i oštećenjem funkcije sluznične barijere, što omogućuje translokaciju toksina i bakterija.[82] Tradicionalni je stav bio da se pretpostavljeno veliki gubitci tekućine vezani uz abdominalne operacije[83] moraju nadoknađivati velikim volumenima infuzija pa se tako i u recentnoj literaturi spominju količine infuzija od 10 L i više kod velikih abdominalnih operacija.[84] Takav liberalan stav prema perioperacijskoj volumnoj nadoknadi bio je podupiran i poznatim Shoemakerovim konceptom supranormalne dostave kisika (DO_2),[85] na kojem se temelje i suvremeni radovi o ranoj terapiji orijentiranoj prema cilju (engl. »early goal directed therapy«),[86] a kojemu je teoretska podloga pretpostavka da će povećanje volumne nadoknade dovesti do porasta venskog priljeva u srce i time povećati volumen ventrikula na kraju dijastole. To bi sukladno Frank-Starlingovu zakonu dovelo do povećanja udarnog, odnosno minutnog volumena srca, a time i do veće, »supranormalne«, dostave kisika u periferna tkiva. Kasniji su radovi pokazali da je za optimalizaciju pacijenta dovoljno postići normalne vrijednosti DO_2, a da treba izbjegavati prekomjernu volumnu nadoknadu. Takva liberalna nadoknada s jedne strane može dovesti do previsokih tlakova na kraju dijastole s posljedičnim smanjenjem kontraktiliteta miokarda,[87] a s druge do edema sluznice probavnog trakta i produljenja poslijeoperacijskog ileusa i gubitka funkcije intestinalne barijere.[88–91] Ima naznaka da restriktivni režimi volumne nadoknade bazirani na održavanju prijeoperacijske tjelesne težine pacijenta,[92] na ograničenju količine infuzija na 4 ml/kgTT/h perioperacijski[93] ili ukupno ≤3500 ml na dan operacije[89,94] mogu značajno smanjiti učestalost poslijeoperacijskih komplikacija nakon elektivnih kolorektalnih operacija i ubrzati oporavak funkcije probavnog trakta. Premda još nema dovoljno kvalitetnih podataka za donošenje definitivnih preporuka o volumnoj nadoknadi vezanoj uz velike abdominalne kirurške zahvate, do sada raspoložive studije upućuju na oprez prilikom infuzijske terapije u te skupine pacijenata radi izbjegavanja posljedica volumnog preopterećenja.[95]

Poslijeoperacijski postupci u okviru multimodalne rehabilitacije

Bržem poslijeoperacijskom oporavku gastrointestinalne funkcije pridonosi i rano uvođenje peroralne hidracije,[96,97] kao i rana enteralna prehrana. Nedavno je objavljena metaanaliza koja je pokazala da u usporedbi sa tradicionalnom poslijeoperacijskom praksom parenteralne prehrane rano uvođenje enteralne prehrane dovodi i do značajnog smanjenja učestalosti infekcija.[98] U okviru »fast track« protokola enteralni unos tekućine i hrane (do 1000 ml vode, slatkoga čaja ili bistroga voćnog soka i jogurta) počinje već 4–6 sati nakon operacije ako ga je pacijent sposoban tolerirati. Ključno je nakon ranog uvođenja enteralne prehrane dosljedno nadzirati funkciju probavnog trakta (auskultacija peristaltike, pojava flatulencije i stolice). Ako se u poslijeoperacijskom razdoblju pojave poremećaji u pasaži koji se ne mogu riješiti lijekovima (prostigmin, metoklopramid), potrebno je, uz provođenje obavezne dijagnostike, ukinuti enteralni unos i uvesti totalnu parenteralnu prehranu. Također je u okviru provođenja koncepta multimodalne rehabilitacije obavezno praćenje elektrolitskog statusa i vrijednosti glukoze u krvi u poslijeoperacijskom razdoblju te ako je potrebno, njihova parenteralna korekcija.

Konvencionalni pristup koji uvjetuje mirovanje u krevetu nakon kirurških zahvata odbačen je u programu ubrzane rehabilitacije. Nepokretnost pacijenta u poslijeoperacijskom razdoblju potencira kataboličko stanje izazvano operativnim stresom i pridonosi daljnjem gubitku mišićne mase i osjećaju nemoći pacijenta te povećava učestalost respiratornih komplikacija. Rana agresivna mobilizacija koja uključuje samostalno sjedenje u krevetu i izvan njega te kraću šetnju već na sam dan operacije sastavni je dio strategije da se ubrza oporavak funkcionalnog statusa i smanji učestalost respiratornih komplikacija i poslijeoperacijskog ileusa.[99]

Vlastita iskustva

U rujnu 2005. godine prvi put se nakon pregleda dostupne stručne literature sastala zajednička radna skupina Klinike za kirurgiju i Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkoga bolničkog centra Zagreb zadužena za izradu i implementaciju protokola ubrzane multimodalne rehabilitacije. Nakon procjene primjenjivosti i provedivosti pojedinih odrednica do tada objavljenih protokola ubrzane multimodalne rehabilitacije ubrzo je sastavljen preliminarni postupnik prilagođen lokalnim uvjetima koji je predstavljen i stavljen na kritičku raspravu na stručnim sastancima obiju klinika. Nakon usuglašavanja stavova i konačne revizije protokola, započeto je s uključivanjem prvih pacijenata u vlastiti program multimodalne rehabilitacije. Važan korak u uvođenju nove metode bio je i iscrpan prijeoperacijski razgovor s pacijentima u kojem su im detaljno razloženi svi aspekti i ciljevi njihove perioperacijske skrbi, kao i potreba za aktivnim sudjelovanjem u vlastitom oporavku. Pojedini članovi radne skupine (K. D.,O. K.) prisustvovali su IX godišnjem sastanku Europskog društva za kirurgiju (European Society of Surgery) na kojem je pod predsjedanjem jednog od idejnih začetnika »fast-track« koncepta održan blok predavanja vezan uz tu tematiku. Dvojica anesteziologa (T. D., O. K.) bila su na studijskom boravku u Općoj bolnici u Beču (AKH Wien) gdje su se upoznali s tamošnjim programom ubrzane perioperacijske rehabilitacije.

U razdoblju od rujna 2005. do ožujka 2006. godine 25 bolesnika predviđenih za veliki kirurški zahvat na organima trbušne šupljine tretirano je prema dogovorenom protokolu. To razdoblje predviđeno je kao faza uvođenja ubrzane multimodalne rehabilitacije i obuhvaćeni su pacijenti samo jednoga odjela klinike za kirurgiju. Dob i pridružene bolesti nisu bili kontraindikacije za provedbu ubrzane rehabilitacije. Apsolutne kontraindikacije bile su jedino protivljenje pacijenta ili operatera. Prosjek dobi pacijenata bio je 63 godine (40–88 godina). Bilo je 14 žena i 11 muškaraca. Prema klasifikaciji Američkog društva za anesteziologiju (ASA) pacijenti su obuhvaćali skupine I do III rizika od perioperacijskog morbiditeta i mortaliteta, s time da je 77% (23) pacijenata pripadalo ASA skupinama I i II.

Najčešće indikacije za operaciju dane su na tablici 4, a osim njih u po jednom slučaju indikacija je bila karcinom jejunuma, kolangiokarcinom, karcinom gušterače, fokalne lezije jetre i hemoraška cista jajnika. U dvojice bolesnika uz resekciju primarnog tumora na debelom crijevu izvršena je i istodobna metastazektomija, odnosno segmentektomija jetre. U bolesnice s fokalnim lezijama jetre (apscesi) izvršena je bisegmentektomija 5 i 6.

Perioperacijska epiduralna analgezija uspješno je provedena u 17 od 25 pacijenata. Postignuti stupanj analgezije mjeren vizualno analognom skalom tijekom prvih 48 sati nakon operacije prikazan je na tablici 5. Svi pacijenti su nakon završetka operacije primljeni u jedinicu intenzivnog liječenja na promatranje. Otpust na odjel uslijedio je tijekom prijepodneva prvoga poslijeoperacijskog dana. Ni jedan pacijent nije trebao ponovni primitak u JIL.

Tablica 4. *Najčešće indikacije za operaciju u pacijenata u »fast-track« skupini*

Table 4. *Most common indications for surgery in the fast-track group*

Dijagnoza/Diagnosis	n (%)
Kolorektalni karcinom/Colorectal carcinoma	11 (44)
Karcinom žaluca/Ventricular cancer	4 (16)
Divertikuloza/Diverticulosis	3 (12)
Uspostava kontinuiteta nakon resekcije crijeva /Establishing continuity after bowel resection	2 (8)

Tablica 5. *Prosječne i raspon vrijednosti na vizualno analognoj skali (VAS) boli u razdoblju od 0 do 48 sati poslijeoperacijski u »fast track« skupini (minimalna bol = 1, maksimalna = 10, op.a.)*

Table 5. *Average and range of visual analogue pain scores (VAS) measured 0 to 48 hours postoperatively in fast track group of patients (minimal pain=1, maximal pain=10)*

VAS 0	VAS 4	VAS 8	VAS 16	VAS 24	VAS 36	VAS 48
2,6 (1–7)	3,5 (1–8)	2,7 (1–10)	2,2 (1–6)	4,5 (1–8)	3,8 (1–10)	2,6 (1–6)

Tablica 6. *Prosjek i raspon vremena do javljanja prve stolice nakon operacije i trajanja hospitalizacije. Usporedba »fast-track« (FT) i skupine s »tradicionalnom« (T) perioperacijskom skrbi*

Table 6. *Mean time and range to first postoperative stool passage and to hospital discharge. Comparisson between fast track (FT) and »traditional« perioperative care groups*

	Prosjek (FT/T) Mean (FT/T)	Raspon Range	p
Prva stolica (dan) /First stool passage (day)	2,6/4,28	1–5/2–7	<0,001
Otpust iz bolnice (dan) /Discharge (days)	7,64/10,44	6–18/7–16	<0,001

U troje pacijenata došlo je do komplikacija koje su uzrokovale produživanje boravka u bolnici, ali ni jedna nije zahtijevala reoperaciju. U jedne pacijentice došlo je do razvoja febrilnog stanja s bakteriemijom *(Acinetobacter baumanii)*. Ustanovljeno je da se radi o kontaminaciji heparinizirane fiziološke otopine kojom su na odjelu ispirani centralni venski kateteri. Bolesnica je nakon provedene parenteralne antibiotske terapije otpuštena kući 12. poslijeoperacijskog dana. U drugom je slučaju došlo do razvoja slike urosepse 5. poslijeoperacijskog dana. Uz antibiotsku terapiju otpust iz bolnice uslijedio je 18. dana. U jednog pacijenta kojemu je istodobno učinjena gastrektomija, splenektomija te kontinuitetna resekcija poprečnoga debelog crijeva došlo je do infekcije u području operacijske rane. Nakon smirivanja lokalnog nalaza uz konzervativnu terapiju, otpust iz bolnice uslijedio je 11. poslijeoperacijskog dana.

Usporedba prosječnog vremena javljanja prve stolice nakon kirurškog zahvata i vremena trajanja hospitalizacije između skupine s multimodalnom rehabilitacijom i one koja je imala »tradicionalnu« perioperacijsku skrb dana je na tablici 6. U vrijednostima postignutim na vizualno analognoj skali boli i u učestalosti poslijeoperacijskih komplikacija nije bilo statistički značajnih razlika između skupina. Važno je napomenuti da rani otpust nije bio jedan od ciljeva u fazi uvođenja našeg protokola te da je većina pacijenata prema

procjeni operatera bila potpuno spremna za otpust između 4. i 6. poslijeoperacijskog dana. Nakon otpusta kući ni jedan bolesnik nije trebao ponovni primitak u bolnicu. Svi bolesnici izjavili su na pismenom upitniku koji im je uručen prije otpusta da su zadovoljni ili vrlo zadovoljni tijekom njihova boravka u bolnici i primijenjenim postupcima.

Zaključak

Zaključno se može reći da je tijekom proteklih desetljeća primjena pojedinačnih mjera poput uvođenja rutinske antibiotske profilakse i tromboprofilakse prije velikih kirurških zahvata pridonjela značajnom smanjenju perioperacijskog morbiditeta, no da se u budućnosti daljnji napredak u poboljšanju poslijeoperacijskog ishoda može očekivati jedino primjenom multimodalnog pristupa koji uključuje aktivnu suradnju anesteziologa, kirurga i samoga pacijenta. Do sada objavljeni rezultati primjene multimodalnog pristupa rehabilitaciji kirurških bolesnika te prva vlastita iskustva u njegovoj primjeni ohrabruju te opravdavaju razmatranje uvođenja multimodalne rehabilitacije kao novog standarda perioperacijske skrbi.[12,16,100–104]

LITERATURA

1. *Bokey EL, Chapuis PH, Fung C i sur.* Postoperative morbidity and mortality following resection of the colon and rectum cancer. Dis Colon Rectum 1995;38:480–7.
2. *Staib L, Link KH, Blatz A, Berger HG.* Surgery of colorectal cancer: surgical morbidity and five- and ten-year results in 2400 patients – monoinstitutional experience. World J Surg 2002;26:59–66.
3. *Nygren J, Hausel J, Kehlet H i sur.* A comparison in five European Centres of case mix, clinical management and outcomes following either conventional or fast-track perioperative care in colorectal surgery. Clin Nutr 2005;24:455–61.
4. *Law WL, Choi HK, Ho JW, Lee YM, Seto CL.* Outcomes of surgery for mid and distal rectal cancer in the elderly. World J Surg 2006;30:598–604.
5. *Schoetz DJ, Bockler M, Rosenblat MS i sur.* »Ideal« lenght of stay after colectomy: whose ideal? Dis Colon Rectum 1997;40:806–10.
6. *Colorectal Cancer Collaborative Group.* Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review. Lancet 2000;356:968–74.
7. *Marusch F, Koch A, Schmidt U i sur.* Prospektive Multizenterstudien »Kolon-/Rektumkarzinome« als flächendeckende chirurgische Qualitätssicherung. Chirurg 2002;73:138–146.
8. *Moiniche S, Dahl JB, Rosenberg J, Kehlet H.* Colonic resection with early discharge after combined subarachnoid-epidural analgesia, preoperative glucocorticoids, and early postoperative mobilization and feeding in a pulmonary high-risk patient. Reg Anesth 1994;19:352–6.
9. *Bradram L, Funch-Jensen P, Jensen P, Crawford ME, Kehlet H.* Recovery after laparoscopic colonic surgery with epidural analgesia and early oral nutrition and ambulation. Lancet 1995;345:763–4.
10. *Kehlet H.* Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. Br J Anaesth 1997;78:606–17.
11. *Kehlet H, Mogensen T.* Hospital stay of 2 days after open sigmoidectomy with a multimodal rehabilitation programme. Br J Surg 1999;86:227–30.
12. *Delaney CP, Fazio VW, Senagore AJ, Robinson B, Halverson AL, Remzi FH.* »Fast track« postoperative management protocol for patients with high co-morbidity undergoing complex abdominal and pelvic colorectal surgery. Br J Surg 2001;88:1533–8.
13. *Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M i sur.* Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. Clin Nutr 2005;24:466–77.
14. *Wind J, Polle SW, Fung Kon Jin PHP i sur.* Systematic review of enhanced recovery programmes in colonic surgery. Br J Surg 2006;93:800–9.
15. *Gatt M, Anderson ADG, Reddy BS, Hayward-Sampson P, Tring IC, MacFie J.* Randomized clinical trial of multimodal optimization of surgical care in patients undergoing major colonic resection. Br J Surg 2005;92:1354–62.
16. *King PM, Blazeby JM, Ewings P i sur.* The influence of an enhanced recovery programme on clinical outcomes, costs and quality of life after surgery for colorectal cancer. Colorectal Dis 2006;8:506–13.
17. *Abularrage CJ, Sheridan MJ, Mukherjee D.* Endovascular versus »fast-track« abdominal aortic aneurysm repair. Vasc Endovasc Surg 2005;39:229–36.
18. *Cerfolio RJ, Pickens A, Bass C, Katholi C.* Fast-tracking pulmonary resections. J Thor Cardiovasc Surg 2001;122:318–24.
19. *Brodner G, Van Aken H, Hertle L i sur.* Multimodal perioperative management – combining thoracic epidural analgesia, forced mobilization, and oral nutrition – reduces hormonal and metabolic stress and improves convalescence after major urologic surgery. Anesth Analg 2001; 92:1594–600.
20. *Moller C, Kehlet H, Friland SG, Schonenborg LO, Lund C, Ottesen B.* Fast track hysterectomy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001;98: 18–22.
21. *Peters CL, Shirley B, Erickson J.* The effect of a new multimodal perioperative anesthetic regimen on postoperative pain, side effects, rehabilitation, and lenght of hospital stay after total joint arthroplasty. J Arthroplasty 2006;21(6 Suppl 2):132–8.
22. *DiFronzo LA, Yamin N, Patel K, O'Connell TX.* Benefits of early enteral feeding and early hospital discharge in elderly patients undergoing open colon resection. J Am Coll Surg 2003;197:747–52.
23. *Pearse R, Rajakulendran Y.* Preoperative fasting and administration of regular medication in adult patients presenting for elective surgery. Has the new evidence changed practice? Eur J Anaesthesiol 1999;16:565–8.
24. *Maltby JR, Sutherland AD, Sale JP, Shaffer EA.* Preoperative oral fluids: is a five-hour fast justified prior to elective surgery? Anesth Analg 1986;65:1112–6.
25. *Thorell A, Guntiak M, Efendic S, Häggmark T, Ljungqvist O.* Insulin resistance after abdominal surgery. Br J Surg 1994;81:59–63.
26. *McIntyre JW.* Evolution of 20th century attitudes to prophylaxis of pulmonary aspiration during anaesthesia. Can J Anaesth 1998;45:1023–30.
27. *Ljungqvist O, Søreide E.* Preoperative fasting. Br J Surg 2003;90: 400–6.
28. *Brady M, Kinn S, Stuart P.* Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications. Cochrane Database Syst Rev 2003; CD004423.
29. *Maltby JR, Pytka S, Watson NC, Cowan RA, Fick GH.* Drinking 300 ml of clear fluid two hours before surgery has no effect on gastric fluid volume and pH in fasting and non-fasting obese patients. Can J Anaesth 2004;51:111–5.
30. *Soop M, Nygren J, Myrenfors Thorell A, Ljungqvist O.* Preoperative carbohydrate treatment attenuates immediate postoperative insulin resistance. Am J Physiol 2001;280:E576–E583.
31. *Hausel J, Nygren J, Lagerkranser M i sur.* A carbohydrate rich drink reduces preoperative discomfort in elective surgery patients. Anesth Analg 2001;93:1344–50.
32. *Slim K, Vicaut E, Panis Y, Chipponi J.* Meta-analysis of randomized clinical trials of colorectal surgery with or without mechanical bowel preparation. Br J Surg 2004;91:1125–30.
33. *Guenaga KF, Matos D, Castro AA, Atallah AN, Wille-Jorgensen P.* Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. Cochrane Database Syst Rev 2005;CD001544.
34. *Vlot EA, Zeebregts CJ, Gerritsen JJ, Mulder HJ, Mastboom WJ, Klaase JM.* Anterior resection of rectal cancer without bowel preparation and diverting stoma. Surg Today 2005;35:629–33.
35. *Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS.* Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). Surg Laparosc Endosc 1991;1:144–50.
36. *Liang JT, Shieh MJ, Chen CN, Cheng YM, Chang KJ, Wang SM.* Prospective evaluation of laparoscopy-assisted colectomy versus laparotomy with resection for management of complex polyps of the sygmoid colon. World J Surg 2002;26:377–83.
37. *Schwandner O, Farke S, Fisher F, Eckmann C, Schiedeck THK, Bruch HP.* Laparoscopic colectomy for recurrent and complicated diverticulitis: a prospective study of 396 patients. Langebecks Arch Surg 2004; 389:97–103.
38. *Milsom JW, Hammerhofer KA, Bohm B, Marcello P, Elson P, Fazio VW.* Prospective randomized trial comparing laparoscopic vs. conventional surgery for refractory ileocolic Crohn's disease. Dis Colon Rectum 2001;44:1–8.
39. *Bruch HP, Esnaashari H, Schwandner O.* Current status of laparoscopic therapy of colorectal cancer. Dig Dis 2005;23:127–34.
40. *Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC i sur.* Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short term outcomes of a randomised trial. Lancet Oncol 2005;6:477–84.
41. *The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group.* A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. N Engl J Med 2004;350:2050–9.
42. *Weeks JC, Nelson H, Gelber S, Sargent D, Schroeder G.* Short-term quality-of-life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy vs open colectomy for colon cancer: a randomized trial. JAMA 2002;287: 321–8.
43. *Braga M, Vignali A, Zuliani W i sur.* Metabolic and functional results after laparoscopic colorectal surgery: a randomized controlled trial. Dis Colon Rectum 2002;45:1070–7.
44. *Korolija D, Tadić S, Šimić D.* Extent of oncological resection in laparoscopic vs. open colorectal surgery: meta-analysis. Langenbecks Arch Surg 2003;387:366–371.
45. *Abraham NS, Young JM, Solomon MJ.* Meta-analysis of short-term outcomes after laparoscopic resection for colorectal cancer. Br J Surg 2004;91:1111–24.
46. *Veldkamp R, Gholghesaei M, Bonjer HJ i sur.* Laparoscopic resection of colon cancer. Consensus of the European Association of Endoscopic Surgery (E.A.E.S.). Surg Endosc 2004;18:1163–85.

47. *Basse L, Hjort Jakobsen D, Bradram L i sur.* Functional recovery after open versus laparoscopic colonic resection. A randomized, blinded study. Ann Surg 2005;241:416–23.
48. *King DM, Blazeby JM, Ewings P i sur.* Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery for colorectal cancer within an enhanced recovery programme. Br J Surg 2006;93:300–8.
49. *Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H i sur.* Short term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASSIC trial): multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2005;365:1718–26.
50. *Urbach DR, Kennedy ED, Cohen MM.* Colon and rectal anastomoses do not require routine drainage: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg 1999;229(2):174–80.
51. *Jesus E, Karliczek A, Matos D, Castro AA, Atallah AN.* Prophylactic anastomotic drainage for colorectal surgery. Cochrane Database Syst Rev 2004;(4):CD002100.
52. *Sagar PM, Kruegener G, MacFie J.* Nasogastric intubation and elective abdominal surgery. Br J Surg 1992;79:1127–31.
53. *Cheatham ML, Chapman WC, Key SP, Sawyers JL.* A meta-analysis of selective versus routine nasogastric decompression after elective laparotomy. Ann Surg 1995;221:469–76.
54. *Wolff BG, Pemberton JH, Van Heerden J i sur.* Elective colon rectal surgery without nasogastric decompression. Ann Surg 1989;209:670–5.
55. *Feo CV, Romanini B, Sortini D i sur.* Early oral feeding after colorectal resection: a randomized controlled study. ANZ J Surg 2004;74:298–301.
56. *Hensel M, Schwenk W, Bloch A i sur.* Die Aufgabe der Anästhesiologie bei der Umsetzung operativer »Fast track-Konzepte«. Anaesthesist 2006;55:80–92.
57. *Hobbahn J, Schwall B, Prasser C, Vogel H, Taeger K.* Der Einfluß von Sevofluran und Desfluran auf die Einleitungs- und Aufwachphase – ein Vergleich mit den herkömmlichen Inhalationsanästhetika und Propofol. Anaesthesiol Intensivmed 1997;12:607–15.
58. *Sneyd JR, Carr A, Byram WD, Bilski AJ.* A meta-analysis of nausea and vomiting following maintenance of anaesthesia with propofol or inhalational agents. Eur J Anaesthesiol 1998;15:433–45.
59. *Joo HS, Perks WJ.* Sevoflurane versus propofol for anesthetic induction: a meta-analysis. Anesth Analg 2000;91:213–9.
60. *Hofer CK, Zollinger A, Büchi S i sur.* Patient well- being after general anaesthesia: a prospective, randomized, controlled multi-centre trial comparing intravenous and inhalational anaesthesia. Br J Anaesth 2003;91:631–7.
61. *Apfel CC, Stoecklein K, Lipfert P.* PONV: a problem of inhalational anaesthesia? Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2005;19:485–500.
62. *Eberhart LH, Eberspaecher M, Wulf H, Geldner G.* Fast-track elegibility, costs and quality of recovery after intravenous anaesthesia with propofol–remifentanil versus balanced anaesthesia with isoflurane-alfentanil. Eur J Anaesthesiol 2004;21:107–14.
63. *Yang H, Choi PT, McChesney J, Buckley N.* Induction with sevoflurane-remifentanil is comparable to propofol-fentanyl-rocuronium in PONV after laparoscopic surgery. Can J Anaesthesiol 2004;51:660–7.
64. *Henzi I, Walder B, Tramer MR.* Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. Anesth Analg 2000;90:186–94.
65. *Apfel CC, Kortilla K, Abdalla M i sur.* IMPACT Investigators. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. N Engl J Med 2004;350:2441–51.
66. *Holte K, Kehlet H.* Perioperative single-dose glucocorticoid administration: Pathophysiologic effects and clinical implications. J Am Coll Surg 2002;195(5):694–712.
67. *Rodgers A, Walker N, Shug S i sur.* Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomized trials. Br Med J 2000;321:1493–1504.
68. *Bonnet F, Marret E.* Influence of anaesthetic and analgesic techniques on outcome after surgery. Br J Anaesth 2005:95(1):52–8.
69. *Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan Ja Jr, Wu CL.* Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. JAMA 290;2455–63.
70. *Moraca RJ, Sheldon DG, Thirlby RC.* The role of epidural anesthesia and analgesia in surgical practice. Ann Surg 2003;238:663–73.
71. *Zaugg M, Schulz C, Wacker J, Schaub MC.* Sympatho-modulatory therapies in perioperative medicine. Br J Anaesth 2004;93(1):53–62.
72. *Jorgensen H, Wetterslev J, Moiniche S, Dahl JB.* Epidural local anaesthetics versus opioid- based analgesic regimens for postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. Cochrane Database Syst Rev 2000;(4):CD001893.
73. *Buggy DJ, Doherty WL, Hart EM, Pallett EJ.* Postoperative wound oxygen tension with epidural or intravenous anesthesia. Anesthesiology 2002;97:952–8.
74. *Treschan TA, Taguchi A, Ali SZ i sur.* The effects of epidural and general anesthesia on tissue oxygenation. Anesth Analg 2003;96:1553–7.
75. *Zutshi M, Delaney CP, Senagore AJ i sur.* Randomized controlled trial comparing the controlled rehabilitation with early ambulation and diet pathway versus the controlled rehabilitation with early ambulation and diet with preemptive epidural anesthesia/analgesia after laparotomy and intestinal resection. Am J Surg 2005;189:268–72.
76. *Kurz A, Sessler DI, Lehardt R.* Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. N Engl J Med 1996;334:1209–15.
77. *Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ i sur.* Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. JAMA 1997;277:1127–34.
78. *Kaudasch G, Schempp P, Skierski P, Turner E.* Einfluß konvektiver Wärmezufuhr während Abdominalchirurgie auf die früh-postoperative Wärmebilanz. Anaesthesist 1996;45:1075–81.
79. *Sessler DI.* Perioperative heat balance. Anesthesiology 2000;92:578–96.
80. *Greif R, Akca O, Horn EP, Kurz A, Sessler DI.* Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical wound infection. Outcomes Research Group. N Engl J Med 2000;342:161–67.
81. *Pryor KO, Fahey TJ 3rd, Lien CA, Goldstein PA.* Surgical site infection and the routine use of perioperative hyperoxia in a general surgical population: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291:79–87.
82. *Kreimeier U.* Pathophysiology of fluid imbalance. Critical Care 2000; 4Suppl 2:3–7.
83. *Shires T, Williams J, Brown F.* Acute exchange in extracellular fluid associated with major surgical procedures. Ann Surg 1961;154:803–810.
84. *Boldt J, Ducke M, Kumle B, Papsdorf M, Zurmeyer EL.* Influence of different volume replacement strategies on inflammation and endothelial activation in the elderly undergoing major abdominal surgery. Intensive Care Med 2004;30:416–22.
85. *Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS.* Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. Chest 1988;94:1176–86.
86. *Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett D.* Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]. Crit Care 2005;9:R687–93.
87. *Yu M, Levy MM, Smith P, Takiguchi SA, Miyasaki A, Myers SA.* Effect of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality rates in critically ill patients: a prospective, randomized, controlled study. Crit Care Med 1993;21:830–38.
88. *Prien T, Backhaus N, Pelster F, Pirchow W, Bunk H, Lawin P.* Effect of intraoperative fluid administration and colloid osmotic pressure on the formation of intestinal edema during gastrointestinal surgery. J Clin Anesth 1990;2:317–22.
89. *Lobo DN, Bost KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP.* Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised trial. Lancet 2002;359: 1812–18.
90. *Holte K, Sharrock N, Kehlet H.* Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. Br J Anaesth 2002;89:622–32.
91. *Wilmore DW, Smith RJ, O'Dwyer ST, Jacobs DO, Ziegler TR, Wang XD.* The gut: a central organ following surgical stress. Surgery 1988; 104:917–23.
92. *Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R i sur.* Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens. A randomized assessor-blinded multicenter trial. Ann Surg 2003;238:641–8.
93. *Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I.* Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. Anesthesiology 2005;103:25–32.
94. *Kudsk KA.* Evidence of conservative fluid administration following elective surgery. Ann Surg 2003;238:649–50.
95. *Holte K, Kehlet H.* Fluid therapy and surgical outcomes in elective surgery: a need for reassessment in fast-track surgery. J Am Coll Surg 2006;202:971–89.
96. *Cook JA, Fraser IA, Sandhu D.* A randomised comparison of two postoperative fluid regimens. Ann R Coll Surg Engl 1989;71:67–9.
97. *Salim AS.* Duration of intravenous fluid replacement after abdominal surgery: a prospective randomised study. Ann R Coll Surg Engl 1991; 73:119–23.
98. *Lewis J, Egger M, Sylvester PA, Thomas S.* Early enteral feeding versus »nil by mouth« after gastrointestinal surgery: systematic review and metaanalysis of controlled trials. Br Med J 323:1–5.
99. *Basse L, Raskov HH, Hjort Jakobsen D i sur.* Accelerated postoperative recovery programme after colonic resection improves physical performance, pulmonary function and body composition. Br J Surg 2002;89:446–53.
100. *Bradshaw BG, Liu SS, Thirlby RC.* Standardized perioperative care protocols and reduced lenght of stay after colon surgery. J Am Coll Surg 1998;186:501–6.
101. *Kehlet H, Wilmore DW.* Multimodal strategies to improve surgical outcome. Am J Surg 2002;183:630–41.
102. *Basse L, Thorbol JE, Lossl K, Kehlet H.* Colonic surgery with accelerated rehabilitation or conventional care. Dis Colon Rectum 2004; 47:271–7.
103. *Kremer M, Ulrich A, Buchler MW, Uhl W.* Fast track surgery: the Heidelberg experience. Recent Results Cancer Res 2005;165:14–20.
104. *Schwenk W, Neudecker J, Raue W, Haase O, Muller JM.* »Fast track« rehabilitation after rectal cancer resection. Int J Colorectal Dis 2005 Nov9;:1–7 (online first).

Pregledi
Reviews

UČINCI BILJNIH STEROLA NA HIPERKOLESTEROLEMIJU

THE EFFECTS OF PLANT STEROLS ON HYPERCHOLESTEROLEMIA

ŽELJKO REINER, EUGENIA TEDESCHI-REINER*

Deskriptori: Hiperkolesterolemija – dijetoterapija; Fitosteroli – farmakologija, terapijska upotreba, primjena i doziranje; Sitosteroli – farmakologija, terapijska upotreba, primjena i doziranje; Kolesterol – u krvi; LDL kolesterol – u krvi; Fitoterapija

Sažetak. Povećana koncentracija ukupnog i LDL-kolesterola u serumu najvažniji je čimbenik rizika od kardiovaskularne bolesti. U nizu je kliničkih ispitivanja dokazano da se davanjem estera biljnih sterola ili stanola može djelotvorno smanjiti previsoka koncentracija ukupnog i LDL-kolesterola. Te tvari smanjuju apsorpciju kolesterola iz hrane u tankom crijevu tako što zauzmu mjesta u micelama umjesto kolesterola pa se više kolesterola izluči stolicom umjesto da se apsorbira kroz crijevnu stijenku u krv. One također potiču nastanak LDL-receptora na jetrenim stanicama zbog čega se više LDL-kolesterola uklanja iz krvi pa se njegova koncentracija u krvi smanji. U pokusima na životinjama također je pokazano da biljni steroli i stanoli usporavaju razvitak aterosklerotičkih nakupina. Međutim, to za sada još nije potvrđeno u ljudi. U svakom je slučaju uzimanje estera sterola i stanola namirnicama jedan od načina da se donekle smanji previsoka koncentracija kolesterola u krvi bez neželjenih nuspojava. Steroli i stanoli mogu se i kombinirati sa statinima čime se postiže bolji antilipemički učinak statina bez ikakvih interakcija.

Descriptors: Hypercholesterolemia – diet therapy; Phytosterols – pharmacology, therapeuric use, administration and dosage; Sitosterols – pharmacology, therapeutic use, administration and dosage; Cholesterol – blood; Cholesterol, LDL – blood; Phytotherapy

Summary. Increased serum total and LDL-cholesterol concentrations are major risk factors for cardiovascular diseases. Many clinical trials have proven that plant sterol and stanol esters can effectively decrease high serum total and LDL cholesterol. They reduce the intestinal absorption of cholesterol by decreasing the incorporation of dietary and biliary cholesterol into micelles displacing cholesterol from these micelles. They also increase LDL receptor activity on liver cells causing a higher uptake of LDL cholesterol and thus decreasing the serum LDL cholesterol concentration. Animal studies have indicated that plant sterols and stanols may also lower atherosclerotic lesions development. However, the evidence from human studies to confirm this is still lacking. Anyhow, plant sterol and stanol esters can be considered as an effective and safe cholesterol-lowering functional food ingredient. To achieve additional effects they can be combined with statin therapy, and this combination is also well tolerated and safe.

Liječ Vjesn 2007;129:276–281

Dobro je poznato da su kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti već godinama glavni uzrok smrtnosti u Hrvatskoj i najvažniji su javnozdravstveni problem. Od njih umire više nego svaki drugi stanovnik Hrvatske. U nas su te bolesti nažalost već desetljećima u porastu i tek se zadnjih nekoliko godina malo smanjuju. U 2005. godini među 10 vodećih uzroka smrti na dijagnoze iz skupine bolesti srca i krvnih žila otpadalo je četiri.[1] Standardizirana stopa smrtnosti od ishemijske bolesti srca na 100 000 stanovnika u Hrvatskoj porasla je sa 63,1 1980. godine na 207,91 1998. godine, nakon čega se smanjivala, ali samo do 154,49 – 2004. godine. Značajan je i porast smrtnosti od cerebrovaskularnih bolesti za koje se standardizirana stopa povećala od 1980. do 1999. godine sa 117,54 na 186,65 nakon čega se ipak smanjila na 127,79 – 2004. godine. Međutim, u tom se razdoblju prosjek u zemljama Europske unije smanjio sa 137,49 na 104,37. I u SAD-u se smrtnost od ishemijske bolesti srca smanjila još u razdoblju od 1968. do 1982. godine s 242 na 139 na 100 000 stanovnika. Ta značajna promjena najbolje se objašnjava istodobnim promjenama životnih navika pučanstva SAD-a koje je već tada, a osobito muškarci srednje životne dobi, značajno smanjilo pušenje te prehranu zasićenim mastima životinjskog podrijetla, a time i prosječnu razinu kolesterola u krvi. Slične promjene životnih navika dogodile su se i u većini zapadnoeuropskih zemalja. U nas do toga nije došlo, barem ne u dostatnoj mjeri. To je nedvojbeno i najvažniji razlog zbog čega je očekivano trajanje života u Hrvatskoj bilo 2004. godine svega 75,66 godina (72,13 za muškarce i 79,08 za žene), što je značajno manje nego u razvijenim europskim i inim zemljama.[1]

Upravo je zbog tako velikog značenja kardiovaskularnih bolesti važno suzbijati čimbenike rizika od njih kako bi se takvo neželjeno stanje uspjelo promijeniti, odnosno kako bismo smanjili daleko preveliki pobol i pomor od tih bolesti. Odavno se zna da je na razini pučanstva najvažnije utjecati na način života jer je zdrav način života i prehrane ključan u suzbijanju čimbenika rizika.

* **Klinika za unutrašnje bolesti KBC Zagreb** (akademik Željko Reiner, dr. med.); **Klinika za očne bolesti KB Sestre milosrdnice, Zagreb** (doc. dr. sc. Eugenia Tedeschi-Reiner, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Akademik Ž. Reiner, Klinika za unutrašnje bolesti KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 8. ožujka 2007., prihvaćeno 20. lipnja 2007.

Dislipidemija je, a osobito hiperkolesterolemija, glavni čimbenik rizika od nastanka kardiovaskularnih bolesti. Naravno, osim povećane količine kolesterola u krvi i drugi čimbenici rizika kao što su arterijska hipertenzija, pušenje, dijabetes, debljina i psihosocijalni čimbenici potiču nastanak bolesti srca i krvnih žila. Kada je riječ o psihosocijalnim čimbenicima, zna se da osobe nižeg društveno-ekonomskog stanja te one slabije obrazovane, koje obavljaju slabo plaćene poslove ili su nezaposlene, obolijevaju znatno češće od bolesti srca i krvnih žila nego one višega.[2] Stoga se danas smatra da su nedostatak društvene potpore i društvena izolacija, nezaposlenost ili nesigurnost da će zaposlenost potrajati, stres na poslu (primjerice neodređeno ili promjenjivo radno vrijeme, noćni rad i sl.) te sukobi i stres u obiteljskom životu s kojim se osoba ne uspijeva nositi, a posebice depresija, važni čimbenici rizika. Takve osobe češće puše, konzumiraju veće količine alkohola i nezdravije se hrane, što dodatno pridonosi njihovu povećanom riziku obolijevanja od bolesti srca i krvnih žila.

Ipak, spoznaja o postojanju niza čimbenika rizika od kardiovaskularnih bolesti ne umanjuje ključnu važnost hiperkolesterolemije kao najvažnijeg čimbenika rizika. Sukladno europskim smjernicama, poželjne vrijednosti ukupnog kolesterola u krvi su one manje od 5 mmol/L, a aterogenog LDL-kolesterola manje od 3 mmol/L. Međutim, zna se da je zapravo bolje imati što nižu koncentraciju kolesterola, a osobito što nižu aterogenog LDL-kolesterola i da zapravo, osim nekih izuzetaka, ne postoji »preniski« kolesterol u krvi, nego je problem uvijek i samo u previsokoj koncentraciji kolesterola. Zaštitni HDL-kolesterol bi pak morao biti veći od 1,0 u muškaraca, a u žena veći od 1,2 mmol/L.[3]

Osim uzimanja antilipemika, koje je neophodno bolesnicima sa značajnom hiperkolesterolemijom, najvažniji način smanjenja povećane koncentracije kolesterola u krvi je zdrava prehrana.[4] Ona je, međutim, važna i za bolesnike koji uzimaju antilipemike jer se njome dodatno može, iako značajno manje, utjecati na hiperkolesterolemiju. Na koncentraciju kolesterola u krvi utječu različiti sastojci prehrane. Među njima ćemo u ovom članku posebnu pozornost posvetiti biljnim sterolima (fitosteroli).

Što su biljni steroli i stanoli?

Biljni steroli su spojevi nalik kolesterolu (struktura im se razlikuje samo po postraničnom lancu) koji se nalaze, kao što im i ime kazuje, samo u biljkama. Stoga se u ljudski organizam mogu unijeti samo hranom. Do danas ih je otkriveno više od 250.[5] Dijele se na sterole i zasićene spojeve (nemaju dvostruku vezu u sterolnom prstenu) – stanole (fitostanole). Najvažniji su sitosterol, kojeg u priodi ima najviše, a u većini biljaka nalaze se kampesterol i stigmasterol.[6,7] Avenasterola ima u žitaricama i biljnim uljima, a brasikasterola u repičinu ulju koje se u nas malo rabi. Male količine zasićenih biljnih sterola – kampestanola i sitostanola nalaze se u raži i pšenici, a minimalne količine tih sterola postoje i u voću i povrću.[7,8] Na sadržaj sterola u biljkama utječu različiti čimbenici kao što su oni genski, okolnosti u kojima je biljka rasla (značajke tla, klimatski uvjeti, nadmorska visina, uporaba gnojiva i sl.), stupanj zrelosti pri ubiranju, način uskladištenja ubrane biljke (trajanje, temperatura i sl.) te način prerade.[9] Kuhanjem se, međutim, u većini voća i povrća ne mijenja bitnije sadržaj biljnih sterola.[8]

Prehranom koja je u nas uobičajena unose se tek male količine tih tvari u organizam, prosječno najviše 150–350 mg na dan[10–12] i to poglavito biljnim uljima i cjelovitim žitaricama, a još mnogo manje sjemenkama, orasima i grahoricama. Stanola se unosi svega 15–50 mg na dan. Prema tome, ukupan je unos biljnih sterola i stanola uobičajenom prehranom negdje između 150 i 400 mg na dan. Maslinovo ulje, primjerice, sadržava svega 62–232 mg biljnih sterola i stanola u 100 g ulja, gotovo isključivo sitosterola, suncokretovo 203–302 mg, od čega oko dvije trećine sitosterola, a značajno manje kampesterola, stigmasterola i tek neznatno avenasterola, dok kukuruzno ulje sadržava 472–952 mg od čega više od dvije trećine sitosterola, bitno manje kampesterola, a još manje stigmasterola i avenasterola.[6,13,14] Rafiniranjem se sadržaj biljnih sterola u uljima smanjuje za 10% do čak 70%, ovisno o vrsti ulja i tehnološkom procesu koji se rabi.[9] Hidrogenacija masti također smanjuje sadržaj biljnih sterola u namirnicama za 20–30% pa ih u nekim margarinima koji sadržavaju takve masti gotovo i nema iako se radi o biljnim masnoćama. Žitarice sadržavaju biljne sterole u različitim količinama – od oko 30 mg u 100 g zobi do oko 200 mg u 100 g heljde,[6,9] ali ih značajno više ima u mekinjama, primjerice rižinim – do 1300 mg/100 g. U raženom kruhu ih ima 80–90 mg/100 g, dok ih u bijelom kruhu ima svega 40 mg/100 g.[7] Orasi sadržavaju oko 140 mg sterola u 100 g, a zemni oraščić oko 220 mg u 100 g.[6] Povrće i voće, koje se inače itekako preporučuje u zdravoj prehrani, sadržava samo male količine biljnih sterola tako da su zbog značajnog sadržaja vode te količine svega između 1 mg i 50 mg u 100 g.[7,8] Najmanje sterola sadržava krumpir. Od povrća jedino grahorice sadržavaju nešto više biljnih sterola, ali i one vrlo malo – 80 do 120 mg u 100 g.[6] Vegetarijanci unose oko 325 mg sitosterola i oko 60 mg kampesterola na dan.

Budući da ih se, dakle, normalnom prehranom unosi tek vrlo malo, zadnjih se godina biljni steroli i stanoli u razvijenim zemljama sve više u esterificiranom obliku dodaju nekim prehrambenim proizvodima kako bi se omogućio njihov veći unos hranom.

Povijesni pregled

Još je početkom 1950-ih godina uočeno da se može postići smanjenje koncentracije kolesterola u krvi pilića ako se oni hrane sojom.[15] Nakon što su slični učinci dokazani u zečeva i ljudi (u prvom je ispitivanju na 26 bolesnika s hiperkolesterolemijom davanjem 5–10 g biljnih sterola, od čega 75–80% sitosterola, dnevno postignuto smanjenje koncentracije kolesterola za 28%), zaključeno je da se oni mogu pripisati biljnim sterolima iz soje.[16–19] Nakon toga načinjen je niz sličnih manjih (uključivala su od jednog do najviše 118 ispitanika) kontroliranih i nekontroliranih kliničkih ispitivanja antilipemičkih učinaka biljnih sterola. Provedena su u trajanju od samo jedan dan do 45 mjeseci (prosječno 2–8 tjedana) na osobama obaju spolova koje su imale normalan, blago ili jako povećan kolesterol u krvi te dokazanu aterosklerozu.[20] Doze koje su se u tim istraživanjima rabile bile su visoke – do 53 g sterola na dan i njima se postizalo smanjenje koncentracije kolesterola u krvi za 10–20%. Trebalo je ipak 20-ak godina da se uoči da se i davanjem manje doze od 3 g na dan postižu podjednaki učinci.[21]

Do 1990-ih godina su se u ispitivanjima rabili oblici biljnih sterola koji su bili slabo topljivi u mastima (svega oko 1%) pa su bili neprikladni za uporabu u različitim namirnicama, a pripravci koji su ih sadržavali nisu baš bili ukusni. Tek se u ranim 1990-im godinama uočilo da se uporabom biljnih stanola transesterificiranih uz pomoć masnih kiselina uveliko povećava njihova topljivost u mastima pri čemu takvi esterificirani stanoli u dozama od 0,8 do 3 g na dan i

dalje imaju svojstvo smanjenja ukupnog i LDL-kolesterola u krvi za 8–16%.[22,23] Nešto kasnije su podjednaki učinci smanjivanja kolesterola u krvi postignuti esterificiranim sterolima.[24,25] To je omogućilo uporabu ovih spojeva u topljivom obliku bez lošeg okusa u različitim namirnicama, poglavito margarinu, jogurtu, namazima, ali i kruhu. Pritom se obično radi o mješavini više tvari iz te skupine. Danas u zemljama Europske unije i SAD-u, ali i u drugim zemljama, postoji na tržištu niz proizvoda koji sadržavaju biljne sterole i stanole, isključivo u obliku estera.

Mehanizam hipolipemijskog djelovanja biljnih sterola i stanola

Dok se u crijevu apsorbira oko 50% kolesterola iz hrane, biljni se steroli apsorbiraju znatno manje – svega 10 do 15% kampesterola i kampestanola, 4 do 7% sitosterola i oko 1% sitostanola. Esteri stanola i sterola hidroliziraju se u gornjem dijelu tankoga crijeva. Budući da su po kemijskoj građi slični kolesterolu,[9,26] biljni steroli i stanoli koče apsorpciju kolesterola iz hrane u crijevu, odnosno ulazak kolesterola iz sadržaja crijeva u krv.[21,27–30] Smanjenje apsorpcije kolesterola je značajno – biljni stanoli ju smanjuju za čak 50–80%, a biljni steroli za oko 50%, ovisno o metodi koja je u istraživanjima rabljena.[21,28,30–32] Međutim, osim smanjenja apsorpcije egzogenog kolesterola iz hrane oni smanjuju i ponovnu apsorpciju kolesterola iz žuči, a žuč sadržava mnogo endogenog kolesterola.[21,27,31] To objašnjava zašto je uzimanje biljnih sterola i stanola djelotvorno čak i kad se osoba pridržava dijete za povećane masnoće u krvi, odnosno prehranom unosi tek vrlo malo kolesterola.

Biljni steroli koče apsorpciju kolesterola iz hrane na nekoliko načina. Naime, da bi mogao biti unesen kroz stijenku tankog crijeva u krv, kolesterol iz hrane u crijevu najprije mora zajedno s ostalim lipidima stvoriti micele. Kolesterol koji se ne uspije ugraditi u micele izluči se stolicom iz crijeva. Slobodni biljni steroli se »natječu« za mjesto u micelama s kolesterolom. Ako ih u sadržaju crijeva ima dovoljno, budući da su hidrofobniji od kolesterola, oni će zauzeti mjesta u micelama umjesto kolesterola pa će se više kolesterola izlučiti stolicom umjesto da se apsorbira kroz crijevnu stijenku u krv. Opisani učinci biljnih sterola i stanola na micele uočeni su još prije dvadesetak godina.[33,34] Budući da micele nastaju kad hrana dođe u tanko crijevo i to je najvažniji poticaj za njihov nastanak, jasno je da je najučinkovitiji način kojim biljni steroli i stanoli mogu spriječiti apsorpciju kolesterola upravo da se unesu hranom.

Drugi način kojim biljni steroli i stanoli smanjuju ulazak kolesterola iz hrane u krv temelji se na tome da ove tvari u stanicama stijenke crijeva potiču izlazak kolesterola koji je već iz crijevnog lumena u njih ušao, natrag u nju. To se tumačilo rezultatima ispitivanja *in vitro* koji su upućivali da stanoli aktiviraju jetrene receptore X (LXR) alfa i beta te bjelančevine prijenosnike ABC (»ATP-binding casette«) A1.[35] Međutim, rezultati nekih novijih istraživanja izazivali su sumnju.[36–38] U svakom slučaju, kada tim mehanizmom izađe iz stanica crijevne stijenke u crijevnu šupljinu, kolesterol se opet izluči stolicom, a ne uđe u krv.

Pokazano je također da, kada se u crijevu zbog biljnih sterola smanji apsorpcija kolesterola, dođe ne samo do povećane sinteze kolesterola u hepatocitima (jetrene su stanice glavno mjesto endogene sinteze kolesterola u organizmu) nego i do povećane sinteze LDL-receptora zbog čega se više LDL-čestica uklanja iz krvi pa se dodatno smanji koncentracija ukupnog i LDL-kolesterola.[27,30,39] Taj mehanizam, zajedno sa smanjenim nastankom LDL-čestica bogatih kolesterolom koji također uzrokuju biljni steroli i stanoli, dodatno pridonosi smanjenju koncentracije ukupnog i LDL-kolesterola u krvi.

Učinci biljnih sterola i stanola na kolesterol u krvi

Brojnim je kliničkim ispitivanjima dokazano da biljni steroli, a osobito stanoli smanjuju ukupni kolesterol i LDL-kolesterol u krvi. Jedno od prvih ispitivanja kojim je to još prije desetak godina nedvojbeno dokazano bilo je randomizirano, dvostruko slijepo istraživanje provedeno na 153 ispitanika obaju spolova s blagom hiperkolesterolemijom koji su tijekom 1 godine dobivali na dan 1,8–2,6 g na dan sitostanola ili placebo.[40] Njime je jasno pokazano da sitostanol u tih bolesnika smanjuje ukupni i LDL-kolesterol oko 0,5–0,6 mmol/L bez ikakvih neželjenih nuspojava. Malo povećanje zaštitnog HDL-kolesterola koje je pritom opaženo nije bilo statistički značajno. Nakon ovoga, načinjena su brojna druga istraživanja, a metaanaliza 26 takvih istraživanja je pokazala da konzumiranje 2 g stanola na dan smanjuje LDL-kolesterol za oko 10%.[41]

Svoj puni učinak esteri biljnih sterola i stanola postižu nakon uzimanja od jedan do tri tjedna. Taj se učinak smanjenja kolesterola u krvi održava tijekom cijelog razdoblja kroz koje osoba uzima stanole, što je dokazano ispitivanjima u kojima su učinci praćeni i duže od 3 godine. Treba istaknuti da je, iako su učinci kratkotrajnijeg uzimanja podjednaki za obje vrste spojeva,[41] djelotvornost tijekom dugotrajnog uzimanja dokazana samo za stanole, dok se učinci sterola na smanjenje koncentracije kolesterola u krvi s vremenom smanjuju.[40,42] To se objašnjava značajno manjom, zapravo minimalnom apsorpcijom stanola (sitostanol se apsorbira u crijevu svega 0,04%, dok se sitosterol apsorbira 0,51%) i posljedičnim izostajanjem učinka na metabolizam žučnih kiselina.[43] Osim ove, postoje i druge razlike između sterola i stanola. Tako je u jednom randomiziranom dvostruko slijepom istraživanju na djeci s hiperkolesterolemijom u dobi od 2 do 9 godina koja su dobivala 2 g na dan biljnih sterola ili stanola pokazano da biljni steroli povećavaju, a stanoli smanjuju omjer biljnih sterola i kolesterola u eritrocitima, što je bilo usporedno s odgovarajućim promjenama u plazmi.[44]

Važno je naglasiti da se za postizanje antilipemičkog učinka biljni steroli i stanoli moraju uzimati redovito i u dostatnoj količini. Naime, postoji najmanja količina tih tvari koju je potrebno uzimati hranom da se postigne odgovarajući učinak smanjenja kolesterola u krvi, a to je 0,8 do 1,0 g na dan. To, međutim, ne znači da se ne smiju uzimati i nešto veće količine pa se tako smatra da je, kako bi se postigao najbolji učinak smanjenja ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola u krvi, zapravo poželjno uzimati 2 do 2,5 g estera biljnih stanola na dan, što će smanjiti ukupni kolesterol do oko 15%, a aterogeni LDL-kolesterol do oko 10%. Na to upućuje i posljednja objavljena metaanaliza ispitivanja sa sterolima i stanolima.[45] Iz nje je vidljivo da je u dosadašnjim kliničkim ispitivanjima prosječna dnevna doza sterola i stanola bila 3,4 g, trajanje je bilo prosječno 8,6 tjedana (od 4 do 52 tjedna) te da se postiglo prosječno smanjenje LDL-kolesterola za 11%. Učinak na ukupni kolesterol bio je sličan, povećanje HDL-kolesterola bilo je tek granično značajno, dok na koncentraciju triglicerida te tvari nisu imale učinka. U većini su istraživanja ispitanici uzimali biljne sterole u obliku dva do tri obroka na dan, no u jednom je istraživanju pokazano da se uzimanjem 2,5 g biljnih sterola samo u jed-

nom obroku – ručku postižu podjednaki učinci smanjivanja LDL-kolesterola.

Ako se prestane s unosom biljnih sterola i stanola, koncentracija ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola u krvi će se u roku od 1 do 3 tjedna vratiti na početnu, tj. onu prije početka uzimanja.

Podjednako smanjenje kolesterola esterima biljnih sterola i stanola dokazano je u osoba koje imaju povećani kolesterol u krvi, uključujući i bolesnike s nasljednom porodičnom hiperkolesterolemijom, kao i u onih koji imaju, uvjetno rečeno, normalnu količinu kolesterola, u bolesnika koji imaju koronarnu bolest srca, u dijabetičara i u debelih.[28,46–48] Učinci smanjenja kolesterola u krvi postignuti biljnim sterolima i stanolima pritom ne ovise o vrsti prehrane, odnosno sastavu dijete koje se ta osoba pridržava, niti o količini i sastavu masnoća koje se prehranom unose u organizam. To, naravno, nikako ne znači da netko tko uzima biljne sterole smije unositi previše kolesterola i zasićenih masti hranom, nego upravo suprotno, da uz dijetu uzimanje biljnih sterola može dodatno pomoći smanjenju ukupnog i LDL-kolesterola u krvi.

U većini je istraživanja pokazano da je smanjenje kolesterola to jače što je početna koncentracija ukupnog i LDL-kolesterola u krvi bila veća.[49] Nisu dokazane nikakve razlike u smanjenju kolesterola u krvi postignutom biljnim sterolima i stanolima između žena i muškaraca, ali je uočeno da se u starijih osoba postiže nešto jače smanjenje kolesterola u krvi nego u mlađih.

Biljni steroli smanjuju ukupni i LDL-kolesterol i u djece, kako one s normalnom razinom kolesterola u krvi tako i one s prirođenom porodičnom hiperkolesterolemijom, i to bez ikakvih nuspojava.[50] To je pokazano, između ostalih kliničkih ispitivanja, i u randomiziranom, placebom kontroliranom, dvostruko slijepom ispitivanju na 1062-je djece od oko 6 godina. 1,6 g stanola na dan u zdrave je djece koja su već bila na prehrani s manje masti i kolesterola smanjivalo ukupni i LDL-kolesterol za oko 7,5%.[51] Slični su učinci stanola pokazani u odraslih osoba s hiperkolesterolemijom na striktnoj dijeti s malo zasićenih masti i kolesterola.[52] Naime, i u njih je uzimanje 2 g stanola na dan značajno dodatno smanjivalo ukupni i LDL-kolesterol. Iako se smatra da genotip apoproteina E utječe na apsorpciju kolesterola, u većini se ispitivanja nije uspio dokazati nikakav značajniji učinak na smanjenje LDL-kolesterola postignuto biljnim sterolima.

Istraživanja su pokazala da se uzimanjem biljnih stanola u dozama višim od 3 g na dan ne postiže jače smanjenje ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola od onoga postignutog s dozama oko 2 do 3 g na dan, pa nema potrebe uzimati spomenute tvari u prevelikoj količini. Treba, ipak, reći da su u nekim ispitivanjima davane i doze od 6 ili 9 pa i više grama na dan bez ikakvih značajnijih neželjenih nuspojava (opisano je svega nekoliko slučajeva blažeg začepa i proljeva), no uzimanje takvih količina, kako je već rečeno, nije opravdano. To valja naglasiti to više što je objavljeno i nekoliko zapažanja po kojima bi značajnije povećane količine biljnih sterola u krvi možda mogle, suprotno svemu što je prije nekoliko desetljeća uočeno, čak povećavati rizik od koronarne bolesti.[53,54] Međutim, najnovija su istraživanja to opovrgla. Tako je, primjerice, u jednom istraživanju na 1242 osobe starije od 65 godina pokazano da oni s koronarnom bolešću imaju niže koncentracije biljnih sterola u krvi, a da obrnuto, oni s višim koncentracijama sitosterola u krvi imaju manji rizik od koronarne bolesti.[55] Da biljni steroli i stanoli i njihova veća koncentracija u krvi ne povećavaju kardiovaskularni rizik, nego ga vjerojatno smanjuju, pokazano je i u posljednjem objavljenom istraživanju provedenom na 1131 ispitaniku.[56]

Kad je riječ o mogućim nuspojavama, potrebno je naglasiti da nisu dokazani nikakvi neželjeni učinci uzimanja biljnih sterola i stanola na promjenu koncentracija u mastima topljivih vitamina A, E, D i K u ljudi koji su uzimali te pripravke, iako se nekoć mislilo da bi do takvih promjena moglo doći.[57,58] Nisu dokazani ni bilo kakvi drugi toksični ili teratogeni učinci tih spojeva. Nisu dokazane ni ikakve neželjene interakcije s lijekovima. Teorijski bi ovi spojevi mogli interferirati s apsorpcijom ciklosporina, no o tome nema kliničkih podataka. Premda se ranije smatralo da bi biljni steroli mogli imati estrogenske učinke, dokazano je da se oni ne vežu uz estrogene receptore i da nemaju nikakvu estrogensku aktivnost. Stoga se danas drži da su biljni steroli i stanoli tvari koje smanjuju koncentraciju ukupnog i LDL-kolesterola u krvi bez značajnijih neželjenih nuspojava.[41,59]

U velikim je epidemiološkim istraživanjima pokazano da smanjenje štetnog LDL-kolesterola za 0,3 do 0,5 mmol/L, odnosno za oko 10% smanjuje rizik od infarkta i koronarne bolesti srca u pučanstvu za čak 25%, a otprilike se takvo smanjenje može postići trajnijim uzimanjem 2 do 3 g estera biljnih sterola i stanola na dan. Stoga i ne čudi da se uzimanje tih tvari preporučuje i u kontekstu američkih smjernica o dijeti za smanjenje povećane koncentracije kolesterola u krvi.[60]

Iako su neka istraživanja pokazala da biljni steroli i stanoli, izgleda, ne popravljaju disfunkciju endotela,[61] u pokusima na životinjama je uočeno da davanje tih tvari usporava nastanak aterosklerotičkih promjena.[62] Do danas, međutim, nisu načinjena velika ispitivanja na ljudima kojima bi se nedvojbeno dokazalo da te tvari uistinu mogu prevenirati, bilo sekundarno bilo primarno, kardiovaskularne događaje u ljudi i smanjivati kardiovaskularnu i ukupnu smrtnost pa takva istraživanja tek treba načiniti.

Dokazano je ipak da stanoli također smanjuju koncentraciju ukupnog i LDL-kolesterola u bolesnika kojima su zbog izrazite hiperkolesterolemije propisani statini.[63] Tako je, primjerice, u jednom dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom kliničkom pokusu koji je trajao 8 tjedana na 167 bolesnika dokazano da ne samo što nema neželjenih interakcija 5,1 g estera stanola na dan sa atorvastatinom, pravastatinom, simvastatinom i lovastatinom, nego se zajedničkim uzimanjem tih tvari postižu za 10% jači dodatni učinci smanjenja kolesterola u krvi.[64] I najnovija su ispitivanja to potvrdila.[65] Naime, budući da statini i stanoli djeluju na smanjenje ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola različitim mehanizmima, istodobno će uzimanje imati za posljedicu jače smanjenje kolesterola, što je itekako poželjno.

Zaključak

Biljni steroli i osobito stanoli u obliku estera su tvari koje umjereno smanjuju ukupni i LDL-kolesterol u krvi. Stoga ima smisla da osobe s hiperkolesterolemijom, uz obvezatno pridržavanje dijete i eventualno uzimanje antilipemika, uzimaju i namirnice obogaćene tim tvarima. Naravno, biljni steroli i stanoli nisu i ne mogu biti zamjena za antilipemike, poglavito statine, već mogu biti korisna nadopuna uzimanju tih lijekova onim bolesnicima u kojih je njihovo uzimanje indicirano. U onih sa samo blaže povećanim kolesterolom u krvi, konzumiranje namirnica obogaćenih tim tvarima, uz dijetu sa smanjenom količinom zasićenih masti životinjskog podrijetla, može pomoći njegovoj normalizaciji.

Rad je proizašao iz znanstvenog projekta provođenog uz potporu Ministarstva zdravstva, obrazovanja i športa Republike Hrvatske (Percepcija i prevencija čimbenika rizika za aterosklerozu u Hrvatskoj 108-1080134-0121) i tvrtke Dukat d.d.

LITERATURA

1. Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis za 2005. godinu, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb 2006.
2. *Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S i sur.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. Lancet 2004;364:937–52.
3. *Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K i sur.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Europ J Cardiovasc Prevent Rehabil 2007;10(Suppl 2):S1–S113.
4. *Reiner Ž.* Promjena načina života – ključni čimbenik u liječenju hiperlipidemija. Medicus 2000;9;49–58.
5. *Akihisa T, Kokke WCMC, Tamura T.* Naturally occuring sterols and related compounds from plants. U: Patterson GW, Nes WD ur. Physiology and Biochemistry of sterols. American Oil Chemists' Society 1991; str. 172–228.
6. *Weihrauch JL, Gardner JL.* Sterol content of foods of plant origin. J Am Diet Assoc 1978;73:39–47.
7. *Piironen V, Toivo J, Lampi A-M.* Natural sources of dietary plant sterols. J Food Comp Anal 2000;13:619–24.
8. *Normén L, Johnsson M, Andersson H, van Gameren Y, Dutta P.* Plant sterols in vegetables and fruits commonly consumed in Sweden. Eur J Nutr 1999;38:84–9.
9. *Piironen V, Lindsay DG, Miettinen TA, Toivo J, Lampi AM.* Plant sterols: Biosynthesis, biological function and their importance to human nutrition. J Sci Food Agric 2000;80:939–66.
10. *Morton GM, Lee SM, Buss DH, Lawrence P.* Intakes and major dietary sources of cholesterol and phytosterols in the British diet. J Human Nutr Diet 1995;8:429–40.
11. *De Vries JHM, Jansen A, Kromhout D i sur.* The fatty acid and sterol content of food composites of middle-aged men in Seven Countries. J Food Comp Anal 1997;10:115–41.
12. *Ostlund RE.* Plant sterols and stanols in human nutrition. Annu Rev Nutr 2002;22:533–49.
13. *Ferrari RA, Schulte E, Esteves W, Brühl L, Mukherjee KD.* Minor constituents of vegetable oils during industrial processing. J Am Oil Chem Soc 1996;73:587–92.
14. *Trautwein EA, van Leeuwen A, Erbersdobler HF.* Plant sterol profiles and squalene concentrations in common unrefined vegetable oils. U: Sandberg A-S, Andersson H, Amadò R, Schlemmer U, Serra F, ur. COST 916. Bioactive inositol phosphates and phytosterols in foods. Göteborg, Sweden, 23 to 25 October 1997. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 1999. p. 79–82.
15. *Peterson DW.* Effect of soybean sterols in the diet on plasma and liver cholesterol in chicks. Proc Exp Biol Med 1951;78:143–7.
16. *Pollak OJ.* Prevention of hypercholesterolemia in the rabit: successful prevention of cholesterol atherosclerosis. Reduction of blood cholesterol in man. Circulation 1952;6:459.
17. *Pollak OJ.* Successful prevention of experimental hypercholesterolemia and cholesterol atherosclerosis in the rabbit. Circulation 1953;7: 696–701.
18. *Pollak OJ.* Reduction of blood cholesterol in man. Circulation 1953;7: 702–6.
19. *Peterson DW, Nichols LW, Peck NF.* Depression of plasma cholesterol in humans consuming butter-containing soy sterols. Fed Proc 1956;65: 569–75.
20. *Pollak OJ.* Effect of plant sterols on serum lipids and atherosclerosis. Pharmac Ther 1985;31:177–208.
21. *Lees AM, Mok HYI, Lees RS, McCluskey MA, Grundy SM.* Plant sterols as cholesterol-lowering agents: clinical trials in patients with hypercholesterolemia and studies of sterol balance. Atherosclerosis 1977;28: 325–38.
22. *Mattson FH, Volpenhein RA, Erickson BA.* Effect of plant sterol esters on the absorption of dietary cholesterol. J Nutr 1977;107:1139–46.
23. *Vanhanen HT, Blomqvist S, Ehnholm C i sur.* Serum cholesterol, cholesterol precursors, and plant sterols in hypercholesterolemic subjects with different apoE phenotypes during dietary sitostanol-ester treatment. J Lipid Res 1993;34:1535–44.
24. *Westrate JA, Meijer GW.* Plant sterol-enriched margarines and reduction of plasma total and LDL-cholesterol concentrations in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. Eur J Clin Nutr 1998;52:334–43.
25. *Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Gylling H, Erkkilä AT, Uusitupa MIJ.* Comparison of the effects of plant sterol ester and plant stanol ester-enriched margarines in lowering serum cholesterol concentrations in hypercholesterolemic subjects on a low-fat diet. Eur J Clin Nutr 2000b; 54:715–25.
26. *Clouse SD.* Plant development: A role for sterols in embryogenesis. Current Biol 2000;10:R601–R604.
27. *Becker M, Staab MD, van Bergmann K.* Treatment of severe familial hypercholesterolemia in children: effect of sitosterol and sitostanol. J Pediatr 1993;122:292–6.
28. *Gylling H, Miettinen T.* Serum cholesterol and lipoprotein metabolism in hypercholesterolemic NIDDM patients before and during sitostanol ester-margarine treatment. Diabetologia 1994;37:773–80.
29. *Ostlund RE Jr, Spilburg CA, Stenson WF.* Sitostanol administered in lecithin micelles potently reduced cholesterol absorption in humans. Am J Clin Nutr 1999;70:826–31.
30. *Jones PJH, Raeini-Sarjaz M, Ntanios FY i sur.* Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytosterol versus phytostanol esters. J Lipid Res 2000;41:697–705.
31. *Heinemann T, Kullak-Ublick G-A, Pietruck B, von Bergmann K.* Mechanism of action of plant sterols on inhibition of cholesterol absorption. Comparison of sitosterol and sitostanol. Eur J Clin Pharmacol 1991; 40(Suppl 1):S59–S63.
32. *Miettinen TA, Vanhanen H.* Dietary sitostanol related to absorption and serum level of cholesterol in different apolipoprotein E phenotypes. Atherosclerosis 1994;105:217–26.
33. *Ikeda I, Sugano M.* Some aspects of mechanism of inhibition of cholesterol absorption by beta-sitosterol. Biochim Biophys Acta 1983;732: 651–8.
34. *Armstrong MJ, Carey MC.* Thermodynamic and molecular determinants of sterol solubilities in bile salt micelles. J Lipid Res 1987;28: 1144–55.
35. *Plat J, Nichols JA, Mensink RP.* Plant sterols and stanols: effects on mixed micellar composition and LXR (target gene) activation. J Lipid Res 2005;45:2468–76.
36. *Field FJ, Born E, Mathur SN.* Stanol esters decrease plasma cholesterol independently of intestinal ABC sterol transporters and Nieman-Pick C1-like 1 protein gene expression. J Lipid Res 2004;45:2252–9.
37. *Plosch T, Kruit JK, Bloks VW i sur.* Reduction of cholesterol absorption by dietary plant sterols and stanols in mice is independent of the Abcg 5/8 transporter. J Nutr 2006;135:2135–40.
38. *Calpe Berdiel L, Escola-Gill JG, Blanco-Vaca F.* Are LXR-regulated genes a major molecular target of plant sterols/stanols? Atherosclerosis 2007, Jan 1, e-objava prije tiskanja.
39. *Plat J, Mensink RP.* Ingestion of plant stanol esters increase LDL receptor expression in mononuclear cells from non-hypercholesterolemic subjects. Abstract in International Symposium on Atherosclerosis. Stockholm; 2000.
40. *Miettinen T, Puska P, Gylling H, Vanhanen H, Vartiainen E.* Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. N Engl J Med 1995;1308–12.
41. *Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R.* Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. Mayo Clin Proc 2003;78:965–78.
42. *Hendriks HF, Brink EJ, Meijer GW, Princen HM, Ntanios FY.* Safety of long-term consumption of plant sterol esters-enriched spread. Eur J Clin Nutr 2003;57:681–92.
43. *O'Neill FH, Sanders TA, Thompson GR.* Comparison of efficacy of plant stanol ester and sterol ester: short-term and longer-term studies. Am J Cardiol 2005;96(1A):29D–36D.
44. *Ketomäki AM, Gylling H, Antikainen M, Siimes MA, Miettinen TA.* Red cell and plasma plant sterols are related during consumption of plant sterol and sterol ester spreads in children with hypercholesterolemia. J Pediatr 2003;142:524–31.
45. *Chen JT, Wesley R, Shamburek RD, Pucino F, Csako G.* Meta-analysis of natural therapies for hyperlipidemia: Plant sterols and stanols versus policosanol. Pharmacotherapy 2005;25(2):171–83.
46. *Gylling H, Radhakrishnan R, Miettinen TA.* Reduction of serum cholesterol in postmenopausal women with previous myocardial infarction and cholesterol malabsorption induced by dietary sitostanol ester margarine. Circulation 1997;96:4226–31.
47. *Vuorio AF, Gylling H, Turtola H, Kontula K, Ketonen P, Miettinen TA.* Stanol ester margarin alone and with simvastatin lowers serum cholesterol in families with familial hypercholesterolemia caused by the FH-North Karelia Mutation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20:500–6.
48. *Lee YM, Haastert B, Scherbaum W, Hauner H.* A phytosterol-enriched spread improves the lipid profile of subjects with type 2 diabetes mellitus. A randomized controlled trial under free-living conditions. Eur J Nutr 2003;42:111–7.
49. *Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Uusitupa MIJ.* Plant stanol esters affect serum cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men and women in a dose-dependent manner. J Nutr 2000;130:767–76.

50. *Gylling H, Siimes MA, Miettinen TA.* Sitostanol ester margarine in dietary treatment of children with familial hypercholesterolemia. J Lipid Res 1995;36:1807–1812.
51. *Tammi A, Rönnemaa T, Gylling H i sur.* Plant sterol ester margarine lowers serum total and low-density lipoprotein cholesterol concentrations of healthy children: the STRIP project. J Pediatr 2000;136:503–10.
52. *Andersson A, Karlström B, Mohsen R, Vessby B.* Cholesterol-lowering effects of a stanol ester-containing low-fat margarine used in conjunction with a strict lipid-lowering diet. Eur Heart J 1999;1(Suppl. S): S80–S90.
53. *Sudbop T, Gottwald BM, von Bergmann K.* Serum plant sterols as a potential risk factor for coronary heart disease. Metabolism 2002;51: 1519–21.
54. *Assmann G, Cullen P, Erbey JR, Ramey DR, Kannenberg F, Schulte H.* Elevation in plasma sitosterol concentration is associated with an increased risk for coronary events in the PROCAM study. Circulation 2003;108 (Suppl IV–730):3300.
55. *Fassbinder K, Lutjohann D, Dik MG i sur.* Moderately elevated plant sterol levels are associated with reduced cardiovascular risk – The LASA study. Atherosclerosis 2006, Nov 28, e-objava prije tiskanja.
56. *Pinedo S, Vissers MN, von Bergmann K i sur.* Plasma levels of plant sterols and the risk of coronary artery disease: the prospective EPIC-Norfolk Population Study. J Lipid Res 2007;48:139–44.
57. *Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Uusitupa MIJ.* Effects of low-fat stanol ester enriched margarines on concentrations of serum carotenoids in subjects with elevated serum cholesterol concentrations. Eur J Clin Nutr 1999;53:966–9.
58. *Relas H, Gylling H, Miettinen TA.* Acute effect of dietary stanyl ester dose on post-absorptive alpha-tocopherol. beta-carotene, retinol and retinyl palmitate concentrations. Br J Nutr 2001;85:141–7.
59. *Korpela R, Tuomilehto J, Hoqstrom A i sur.* Safety aspects and cholesterol-lowering efficacy of low fat dairy products containing plant sterols. Eur J Clin Nutr 2006;60:633–42.
60. *Grundy SM.* Stanol esters as a component of maximal dietary therapy in the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III report. Am J Cardiol 2005;96(1A):47D–50D.
61. *Jakulj L, Vissers MN, Rodenburg J, Wiegman A, Trip MD, Kastelein JJ.* Plant sterols do not restore endothelial function in pre-pubertal children with familial hypercholesterolemia despite reduction of low-density lipoprotein cholesterol levels. J Pediatr 2006;148:495–500.
62. *Plat J, Beugels I, Gijbels MJ, de Winther MP, Mensink RP.* Plant sterol or stanol esters retard lesion formation in LDL-receptor-deficient mice independent of changes in serum plant sterols. J Lipid Res 2006;47: 2762–71.
63. *Reiner Ž.* Statini u primarnoj i sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti. Medicus 2003;12:85–90.
64. *Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO, Nguyen T, Morgan JM, Cater NB.* Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant sterol ester-containing spread to statin therapy. Am J Cardiol 2000;86:46–52.
65. *Castro Cabezas M, de Vries JH, van Oostrom AJ, Iestra J, van Staveren WA.* Effects of a stanol-enriched diet in patients treated with statins. J Am Diet Assoc 2006;106:1564–9.

ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM: OD DIJAGNOZE DO LIJEČENJA

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: FROM DIAGNOSIS TO TREATMENT

DUŠKA MARTINOVIĆ, MISLAV RADIĆ, DAMIR FABIJANIĆ, ANTONIJA FABIJANIĆ*

Deskriptori: Antifosfolipidni sindrom – dijagnoza, komplikacije, liječenje; Tromboza – etiologija, prevencija; Antifosfolipidna protutijela – imunologija

Sažetak. Antifosfolipidni sindrom (APS) protrombotski je poremećaj posredovan specifičnim antifosfolipidnim protutijelima (aPL). Bolesnici s APS-om imaju povećan rizik od nastanka arterijske i/ili venske tromboembolije. Ipak, unatoč brojnim istraživanjima stvarna povezanost između aPL i nastanka tromboembolije još je nepoznata. Naime, nije sa sigurnošću potvrđeno jesu li antifosfolipidna protutijela tek biljeg protrombotskog stanja ili pak aktivni sudionik u procesu trombogeneze. Značajan postotak bolesnika s aPL nikad ne dobije trombotsku ili embolijsku komplikaciju. Stoga do danas nisu donesene smjernice za primarnu profilaksu tromboembolija u pacijenata s povećanim razinama aPL. Nasuprot tomu, u sekundarnoj prevenciji smjernice nalažu primjenu trajnog antikoagulantnog liječenja. U ovom pregledu iznosimo trenutačne spoznaje o trajanju, jačini i primjerenosti antikoagulantne i/ili antitrombocitne terapije u bolesnika s različitim kliničkim manifestacijama APS-a.

Descriptors: Antiphospholipid syndrome – diagnosis, complications, therapy; Thrombosis – etiology, prevention and control; Antibodies, antiphospholipid – immunology

Summary. Antiphospholipid syndrome (APS) is a prothrombotic disorder mediate with characteristic antiphospholipide antibodies (aPL). Patients with APS have got higher risk for arterial or venous thromboembolism. However, in spite of numerous studies the true association between aPL and first thromboembolism is still unknown. It is not clear whether the presence of aPL is a risk factor for thromboembolism or do they directly take a part in thrombogenesis. Many patients with aPL never experienced thromboembolic event. So far there is not any recommendation for primary prophylaxis of thromboembolic complications in such patients. Guidelines for secondary prevention recommended permanent anticoagulation. In this paper we offer a concise review of the vast body of published work and appropriateness of anticoagulation or antiplatelat therapy in various clinical subcategories of this syndrome.

Liječ Vjesn 2007;129:281–285

* **Klinika za unutarnje bolesti, KB Split** (dr. sc. Duška Martinović, dr. med.; Mislav Radić, dr. med.; mr. sc. Damir Fabijanić, dr. med.); **Pedijatrijska ordinacija Podstrana** (Antonija Fabijanić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Radić, Šižgorićeva 20/II, 21 000 Split, e-mail: mislavradic@net.hr

Primljeno 28. lipnja 2006., prihvaćeno 3. svibnja 2007.

Tablica 1. *Klinički i laboratorijski kriteriji za dijagnozu antifosfolipidnog sindroma (»Sapporo kriteriji«)*[2,3]

Table 1. *Clinical and laboratory criteria for the diagnosis of antiphospholipid antibody syndrome (the »Sapporo criteria«)*[2,3]

Klinički kriteriji (jedan ili više od sljedećih kriterija mora biti prisutan) /Clinical criteria (one or more of the following criteria must be present)
I. *Vaskularna tromboza/Vascular thrombosis* Jedna ili više epizoda arterijske, venske ili tromboze malih žila koje zahvaćaju neko tkivo ili organ/One or more episodes of arterial, venous, or small vessel thrombosis, affecting any tissue or organ
II. *Pobolijevanje tijekom trudnoće/Pregnancy morbidity* a. Neobjašnjiva smrt morfološki normalnog ploda tijekom i nakon 10. tjedna trudnoće/Unexplained death of a morphologically normal fetus at or after the 10th week of gestation b. Prijevremeni porod morfološki normalnog nedonoščeta tijekom ili poslije 34. tjedna trudnoće, zbog teške preeklampsije ili eklampsije ili teške insuficijencije placente/Premature birth of morphologically normal neonates at or before the 34th week of gestation, because of severe preeclampsia or eclampsia, or severe placental insufficiency c. Tri ili više neobjašnjivih uzastopnih spontanih pobačaja prije 10-tog tjedna trudnoće/Three of more unexplained consecutive spontaneous abortions before the 10th week of gestation
III. *Laboratorijski kriteriji (jedan ili više od sljedećih laboratorijskih nalaza mora biti prisutan)*/Laboratory criteria (one or more of the following laboratory findings must be present)** a. Antikardiolipinska IgG ili IgM-protutijela prisutna u srednjoj ili visokoj razini u 2 ili više navrata u razmaku od najmanje 6 mjeseci (najmanje > 20 IgG ili IgM-jedinica).[3]/Anticardiolipin IgG or IgM antibodies present at moderate to high levels on 2 or more occasions separated by at least 6 weeks (minimally greater than 20 IgG or IgM units).[3] b. Lupusni antikoagulant dijagnosticiran po ISTH-kriterijima, utvrđen u krvi u 2 ili više navrata u razmaku od najmanje 6 mjeseci.[4]/Lupus anticoagulant, diagnosed by the ISTH criteria, detected in the blood on 2 or more occasions separated by at least 6 weeks.[4]

* Anti-β2-glikoprotein I antitijela (IgG i IgM) trenutačno nisu uključena u laboratorijske kriterije za dijagnozu APS-a iako je na sastanku na 11. međunarodnom kongresu o antifosfolipidnim protutijelima održanom u Sydneyu, 2004. godine predloženo da ova antitijela budu uključena u kriterije za dijagnozu APS-a/Anti-ß2-glycoprotein I antibodies (IgG and IgM) are currently not included in the laboratory criteria for diagnosis of APS, although a recent meeting at the 11th International Conference on Antiphospholipid Antibodies, held in Sydney in 2004, has proposed that these antibodies be included in the list of diagnostic laboratory studies

Antifosfolipidni sindrom (APS) protrombotski je poremećaj koji je poput trombocitopenije potaknute heparinom posredovan specifičnim protutijelima. Graham Hughes je 1983. godine prvi opisao taj sindrom te se u literaturi često nalazi i pod imenom Hughesov sindrom.[1] Stoga dijagnoza APS-a uz karakteristične kliničke manifestacije iziskuje i postojanje antifosfolipidnih protutijela – aPL (tablica 1).[2] APS je izvorno opisan u bolesnika sa sistemnim eritemskim lupusom (SLE), no kasnija su istraživanja utvrdila da značajan dio bolesnika s APS-om ne odgovara kriterijima klasifikacije za SLE ili druge autoimune bolesti. Zbog toga je danas uvriježena podjela na primarni i sekundarni APS. Primarni APS samostalni je entitet koji, za razliku od sekundarnog APS-a, nema pridružene laboratorijske i/ili kliničke karakteristike sistemne autoimune bolesti.

Kliničke manifestacije APS-a uključuju venske i/ili arterijske tromboze i/ili embolije, hematološke poremećaje i/ili komplikacije tijekom trudnoće s čestim gubitkom ploda (tablica 2). Ipak, najčešća klinička manifestacija APS-a je duboka venska tromboza, koja u više od 50% bolesnika zahvaća venski sustav donjih udova.[2] Srčane valvularne greške, livedo retikularis i inačice netrombotskih neuroloških manifestacija česte su – ali ne i patognomonične – za APS.[3,4] Poremećaji središnjega živčanog sustava u sklopu APS-a mogu biti različiti i prilično brojni. APS može biti odgovoran za niz neuroloških manifestacija osim cerebrovaskularnog inzulta što je zorno prikazano tablici 3.[5]

Tablica 2. *Kliničke manifestacije antifosfolipidnog sindroma*

Table 2. *Clinical manifestations of antiphospholipid syndroma*

kardiovaskularne /cardiovascular	infarkt miokarda/myocardial infarction plućna hipertenzija/pulmonary hypertension oštećenje zalistaka/valvular lesions tromboza dubokih vena/deep venous thrombosis embolije pluća/pulmonary emboli
opstetričke /obstetric	ponavljani gubitak ploda, najčešće 2. i 3. tromjesečje /recurrent fetal loss, predominantly 2nd and 3rd trimester
hematološke /haematological	trombocitopenija/thrombocytopenia hemolitička anemija/hemolytic anaemia
bubrežne /renal	proteinurija/proteinuria mikrotromboze – arterijska hipertenzija – zatajenje bubrega /microthromboses – arterial hypertension – renal failure
dermatološke /dermatological	livedo reticularis
katastrofični APS /catastrophic APS	višeorgansko zatajenje/multiorganic failure

Tablica 3. *Neurološke manifestacije povezane s antifosfolipidnim sindromom*[5]

Table 3. *Neurological manifestations associated with antiphospholipid syndrome*[5]

Cerebrovaskularna bolest/Cerebrovascular disease
Tranzitorna ishemijska ataka/Transient ischaemic attack
Ishemijski cerebrovaskularni inzult/Ischaemic stroke
Akutna ishemična encefalopatija/Acute ischaemic encephalopathy
Moždane venske tromboze/Cerebral venous thrombosis
Epilepsija/Epilepsy
Glavobolja/Headache
Transverzalni mijelitis/Transverse myelitis
Multipla skleroza/Multiple sclerosis
Koreja/Chorea
Kognitivne disfunkcije/Cognitive dysfunction
Demencija/Dementia

Laboratorijski kriteriji za dijagnozu APS-a uključuju povišenu razinu aPL i/ili lupusnog antikoagulanta (LAC) u serumu potvrđenu u dva ili više uzastopnih mjerenja u razmaku od najmanje 6 mjeseci. Antifosfolipidna protutijela – temeljni biljeg APS-a – predstavljaju heterogenu skupinu imunoglobulina s izrazitom sklonošću prema fosfodiesteraznoj regiji, osobito anionskih fosfolipida te s nešto slabijom sklonošću reagiranja s antigenom VDRL (od engl. Veneral Disease Research Laboratory) i/ili dezoksiribonukleinskom kiselinom (DNK).[6] Dokazuju se imunoesejom na temelju sposobnosti vezanja za anionski fosfolipid kardiolipin (antikardiolipinska protutijela – aCL) ili pak koagulacijskim pretragama (LAC) zbog utjecaja aPL na fosfolipide uključene u kaskadu koagulacijskih procesa.[6,7] Potrebno je istaknuti da je u pacijenata na antikoagulantnoj terapiji, napose na terapiji heparinom, tumačenje laboratorijskih testova za LAC otežano zbog visokog postotka lažno pozitivnih rezultata, zbog čega je uzorkovanje krvi za određivanje LAC potrebno izvršiti prije započinjanja antikoagulacijskog liječenja.[8] Protutijela na $ß_2$-glikoprotein I još uvijek nisu prihvaćena u dijagnostičkom postupniku za APS iako mnogi istraživači smatraju da je pozitivan titar ovih protutijela specifičan za APS.[9]

Prevalencija aPL u bolesnika sa SLE varira ovisno o izvješćima od 5 do 55%, a u više od 50% bolesnika sa SLE koji imaju povećanu razinu aPL razvijaju se klinički evidentne arterijske i/ili venske tromboze. Nasuprot tomu, tromboze se nalaze u samo 13% bolesnika sa SLE i negativnim

aPL. U oko 60% bolesnika sa SLE i pozitivnim aPL istodobno se nalaze i aCL i LAC, a u preostalih 40% bolesnika nalazi se samo jedan od navedenih biljega APS-a. Pozitivan titar aCL može se naći u 4,6%, a LAC u 3,6% zdravih osoba.[10] No, značajno je da velik broj aPL-pozitivnih osoba nikada ne doživi neku od trombotskih i/ili embolijskih manifestacija. Stoga je još uvijek otvoreno pitanje je li povišen titar aCL i/ili pozitivan LAC u zdravih osoba pretkazatelj povećanoga trombotskog rizika, odnosno na koji je način moguće s većom sigurnošću procijeniti trombotski rizik u aPL-pozitivnih pacijenata. Jednako tako, još uvijek nemamo siguran odgovor na pitanje koju terapijsku opciju treba primjeniti u aPL-pozitivnih pacijenata bez manifestne trombotske bolesti.

Patogeneza trombotskih zbivanja

Dosadašnja istraživanja na životinjskome modelu pokazala su da aPL imaju neposredni učinak u patogenezi trombotskih zbivanja u APS-u.[4] Brojna su istraživanja bila usmjerena na utjecaj aPL na endotelne stanice, trombocite i prirodne protukoagulacijske proteine, kao što su proteini C i S, antitrombin III i β_2-glikoprotein I (tablica 4). Kliničko značenje bilo kojeg od navedenih djelovanja aPL nije potpuno razjašnjeno. Stoga je unatoč brojnim istraživanjima još dvojbeno jesu li aPL samo biljeg APS-a ili su ključni čimbenik u patogenezi trombotskih zbivanja.

Tablica 4. *Mehanizam nastanka tromboze potaknute antifosfolipidnim protutijelima*

Table 4. *Mechanisms of antiphospholipid antibody-induced thrombosis*

učinak na trombocite /effects on platelets	potiču proizvodnju tromboksana /induction of thromboxane production povećavaju aktivnost/enhanced activation
učinak na monocite /effects on monocytes	povećava aktivnost tkivnog faktora /tissue factor up-regulation
učinak na endotelne stanice /effects on endothelial cells	povećava aktivnost adhezijskih molekula /adhesion molecule up-regulation povećava aktivnost tkivnog faktora /tissue factor up-regulation povećava aktivnost endotelina I /endothelin I up-regulation povećava aktivnost proupalnih citokina /pro-inflammatory cytokine up-regulation inhibiraju proizvodnju prostaciklina /inhibition of prostacyclin production
učinak na koagulacijske proteine /effects on coagulation proteins	inhibiraju aktivaciju proteina C /inhibition of protein C activation

Navedenu dvojbu potencira opažanje da se u značajnog broja bolesnika s visokim titrom aPL tromboza nikad ne razvije. Ovo opažanje potvrđuje neospornu heterogenost APS-a, otežava predviđanje mogućega trombotskog događaja, a time i donošenje odluke o terapijskome pristupu bolesniku s pozitivnim titrom aPL. Većina autora je stoga suglasna da su za kliničku ekspresiju tromboza uz aPL-pozitivnost potrebni dodatni protrombotski čimbenici otkrivanje kojih bi pojasnilo patogenezu i omogućilo racionalnije liječenje i prevenciju trombotskih zbivanja u aPL-pozitivnih bolesnika.[11]

Postoje opažanja da je LAC bolji pokazatelj visokog rizika od nastanka tromboze nego aCL.[11] Naime, razina protrombinskog fragmenta F_{1+2} koji nastaje prilikom pretvorbe protrombina u trombin, a predstavlja biljeg produkcije trombina i protrombotskog stanja, povišena je u osoba s istodobnom pozitivnošću na LAC i aCL ili pak u osoba u kojih je pozitivan samo LAC. Naprotiv, razine protrombinskog fragmenta F_{1+2} u bolesnika u kojih je pozitivan samo aCL u normalnim su rasponima.[11]

Tablica 5. *Preporuke za liječenje trudnica s APS-om ili aPL-pozitivnošću*[26]

Table 5. *Recommendations for treatment of APS or aPLA positivity patients in pregnancy*[26]

APS s prethodnim trombozama, dugotrajno na terapiji varfarinom /APS with prior thrombotic events, on long term warfarin

Zamijeniti varfarin supkutanim NMH ili dati NFH netom nakon začeća, s ranom potvrdom trudnoće (prije 6. tjedna ako je moguće); ponovno uključiti varfarin nakon poroda./Replace warfarin with subcutaneous LMWH or monitored UFH prior to conception; alternatively, replace warfarin with LMWH or UFH soon after conception, with early confirmation of pregnancy (before 6 weeks if possible); resume warfarin after delivery.

APS s kasnim ponavljanim gubitkom ploda bez prethodnih tromboza /APS with late recurrent fetal loses and no prior thrombotic events

Dokazi iz tek nekoliko dostupnih istraživanja nedovoljni su za preporuku prikladne terapije; trenutačno najprihvatljiviji postupak preporučuje kombinaciju subkutanog NMH ili NFH i niskih doza aspirina. /Inconclusive evidence from few available trials for definitive recommendations; current best practice suggests a combination of subcutaneous LMWH or UFH and low-dose aspirin.

APS s ranim (embrionalnim) ponavljanim gubitkom ploda, bez prethodne tromboze/APS with early (embryonic) recurrent fetal losses and no prior thrombotic events

Nema dokaza o prikladnoj terapiji; može se razmotriti kombinacija NMH ili NFH s niskim dozama aspirina./No evidence available on optimal treatment; combinations of LMWH or UFH and low dose aspirin may be considered.

Pozitivna aPL bez prethodnih pobačaja ili tromboza /aPL alone without prior pregnancy losses or thrombotic events

Nema dokaza za konačnu preporuku terapije; opcije mogu biti: ne davati terapiju, niske doze aspirina ili profilaktičke doze heparina./No evidence available for definitive recommendations; options may include no treatment, low-dose aspirin, or prophylactic dose heparin.

APS – antifosfolipidni sindrom / antiphospholipid syndrome; aPL – antifosfolipidna protutijela/ antiphospholipid antibodies; NMH/LMWH – niskomolekularni heparin/ low-molecular-weight heparin; NFH/UFH – nefrakcionirani heparin / unfractionated heparin.

Tromboembolijska zbivanja u trudnoći

Kod aPL-pozitivnih žena rizik od nastanka venske tromboze tijekom trudnoće je značajno povećan.[13] Nadalje, opstetričke manifestacije APS-a vidljive su i na plodu i na majci.[14] Oštećenje i gubitak ploda (rana ili kasna intrauterina smrt, intrauterini zastoj u rastu, prematuritet) posljedica su »placentne vaskulopatije« koja je rezultat tromboze krvnih žila posteljice s posljedičnim infarciranjem.[15] U majke su česte netipične i opetovane venske i/ili arterijske tromboze, trombocitopenija, arterijska hipertenzija potaknuta trudnoćom, koreja, višeorgansko zatajenje koje obuhvaća zatajenje srca, pluća, bubrega i/ili jetara te povećani rizik od pojave postpartalne depresije. Gubitak trudnoće nalazi se u oko 60% aPL-pozitivnih trudnica, a aPL-pozitivnost je najznačajniji nezavisni pretkazatelj negativnog ishoda trudnoće u bolesnica sa SLE.[15] Razumljivo je da zbog specifičnosti ovih bolesnica do sada nisu provedena kontrolirana klinička istraživanja koja bi iznjedrila jasne smjernice za liječenje i (primarnu ili sekundarnu) prevenciju trombotskih zbivanja u aPL-pozitivnih trudnica. Stoga se do novih preporuka vodimo smjernicama iznesenim na tablici 5.

Katastrofični APS

Pojam katastrofični APS odnosi se na bolesnike s aPL u kojih u kratkom vremenu, najčešće tijekom nekoliko dana, nastaju žilne okluzije više organa ili organskih sustava.[16] Rasprostranjenost trombotskih okluzija i njihov brzi nasta-

nak uzrokuje tešku kliničku sliku višeorganskog zatajenja koje neposredno ugrožava život bolesnika. Katastrofični APS u pravilu uključuje teško oštećenje i/ili zatajenje bubrega, središnjega živčanog sustava, probavnog sustava, srca i/ili pluća. Klinička slika katastrofičnog APS-a nalikuje trombotskoj trombocitopenijskoj purpuri, diseminiranoj intravaskularnoj koagulaciji ili hemolitičko-uremičkom sindromu od kojih se razlikuje po razmjernom izostanku fragmenata stanica, fibrinskih produkata i hemolize. Liječenje pacijenata s katastrofičnim APS-om uključuje antikoagulacijsku terapiju, glukokortikoide, ciklofosfamid, intravensku primjenu imunoglubulina i plazmaferezu.[17] Polovica bolesnika s katastrofičnim APS-om umre neposredno nakon njegova nastanka, a 25% od bolesnika koji prežive početnu fazu umre u daljnjem tijeku bolesti od posljedica oštećenja zahvaćenih organskih sustava.[18]

Smjernice za liječenje i prevenciju tromboembolijskih zbivanja u bolesnika s APS-om

Terapija izbora u primarnoj prevenciji, dakle u bolesnika s pozitivnim aPL bez prethodnih trombotskih događaja, jesu niske doze (1 mg/kg) acetilsalicilne kiseline (ASK). Osim učinka na enzim ciklooksigenazu kojim postiže ravnotežu zaštitnog prostaciklina (koji uzrokuje vazodilataciju i inhibiciju agregacije trombocita) i štetnog tromboksana A_2 (koji uzrokuje vazokonstrikciju i potiče agregaciju trombocita), ASK smanjuje stupanj spontane aktivacije trombocita i ograničava vezanje aPL za njihovu površinu, sprječavajući tako njihovo imunosno posredovano razaranje.[11] ASK, nadalje, pojačava stvaranje interleukina 3, čime posredno stimulira trombocitopoezu, koji mehanizam dodatno pridonosi normalizaciji broja trombocita.[19] No, za razliku od primarne prevencije, primjena acetilsalicilne kiseline je nedostatna u sekundarnoj prevenciji arterijskih tromboembolija u bolesnika s APS-om.[20,21]

U sekundarnoj prevenciji, dakle u bolesnika s pozitivnim aPL i prethodnim trombotskim događajem, prihvaćen je stav da bolesnici s primarnim ili sekundarnim APS-om trebaju trajno – u pravilu doživotno – antikoagulantno liječenje. Ovaj stav proizlazi iz opažanja da su mnogi bolesnici s APS-om nakon prekida antikoagulantnog liječenja doživjeli ponovljene tromboze.[19] Katkad se recidivi tromboza javljaju i tijekom naizgled primjerenog antikoagulantnog liječenja s održavanjem vrijednosti INR u rasponu od 2 do 3.[21] Naime, rezultati triju retrospektivnih istraživanja su pokazali da se tijekom 5–6 godina unatoč primjerenom antikoagulacijskom liječenju ponovne tromboze događaju u 52% do 69% bolesnika sa APS.[20–22] Schulman i suradnici su u prospektivnom istraživanju pokazali da je u aPL pozitivnih bolesnika koji su zbog venske tromboze liječeni antikoagulansima tijekom 6 mjeseci rizik od ponovne venske tromboze značajno veći od rizika u aPL-negativnih bolesnika (29% prema 14%, P=0,0013).[23] Rizik od ponovne venske tromboze osobito je povećan prvih mjeseci nakon prestanka uzimanja antikoagulansa.[23] Budući da se ponovne tromboze događaju unatoč naoko zadovoljavajućim vrijednostima INR (2,0–3,0), neki autori preporučuju održavanje INR u višim vrijednostima.[24,25] Prema izvješću Rosove i Brewera, od 55 bolesnika koji su zbog preboljele venske tromboze liječeni varfarinom, ponovna se tromboza razvila u 3 bolesnika s vrijednostima INR u rasponu od 2,0 do 2,9 te ni u jednog bolesnika s vrijednostima INR >3,0.[24] Prateći 147 bolesnika s APS-om i dubokom venskom trombozom Khamashta i suradnici su zabilježili ponovnu trombozu u 42 bolesnika, od kojih je 39 bolesnika imalo vrijednosti INR od 2,0 do 2,9, a samo 3 bolesnika vrijednosti INR >3,0. Na temelju rezultata navedenih istraživanja moguće je zaključiti da se ponovne tromboze venskog sustava u bolesnika s APS događaju i unatoč trajnom antikoagulantnom liječenju, ali i to da je opasnost od ponovnog trombozirana značajno manja uz vrijednosti INR >3,0. Upravo se zbog ovog razloga navedena vrijednost INR preporučuje kao ciljna u bolesnika s povećanim trombotskim rizikom.[24]

Značajno je da rizik od iatrogenog krvarenja u bolesnika s APS-om nije veći od rizika krvarenja u bolesnika u kojih se antikoagulantno liječenje primjenjuje na temelju drugih indikacija.[24] Rizik iatrogenog krvarenja veći je uz broj trombocita $\leq 50 \times 10^9$/L, iako su opisani pojedinačni slučajevi u kojih je primjena varfarina dovela do normalizacije broja trombocita.[25] Smjernice za prevenciju ili liječenje trombotskih komplikacija u aPL-pozitivnih trudnica ne razlikuju se značajno od terapijskih smjernica koje vrijede za općenu populaciju aPL-pozitivnih (tablica 5).[26]

Tablica 6. *Kako liječiti pacijenta s antifosfolipidnim sindromom*[27]
Table 6. *How to treat patients with antiphospholipid syndrome*[27]

Kada provesti laboratorijsko testiranje na antifosfolipidna antitijela? /When to perform laboratory testing for antiphospholipid antibodies?
Pacijent s novonastalom, spontanom venskom tromboembolijom. /Patients presenting with a new, spontaneous venous thromboembolic event.
Mlađi pacijenti s novonastalom arterijskom tromboembolijom. /Younger patients presenting with a new, arterial thromboembolic event.
Pacijenti s atipičnom tromboembolijom i s neobičnom kliničkom slikom. /Patients with atypical thromboembolic events and unusual presentation.
Kako liječiti pacijenta s antifosfolipidnim sindromom i venskom tromboembolijom?/How to treat patients with antiphospholipid syndrome and venous thromboembolic events?
Potvrditi da je osnovno protrombinsko vrijeme normalno (ako nije, procijeniti sljedeće). /Confirm that baseline prothrombin time is normal (if not, evaluate further).
Kod početne tromboembolije liječiti peroralnom antikoagulacijskom terapijom s ciljem postizanja INR-a od 2,5 (raspon od 2 do 3) do najmanje 12 mjeseci./For initial thromboembolic event, treat with oral anticoagulation with a target INR of 2.5 (range, 2.0 to 3.0) for a minimum of 12 months.
Liječiti svako pridruženo protrombotsko stanje, kao što je povišenje nivoa homocisteina primjenom folne kiseline./Treat any additional prothrombotic state, such as elevated homocysteine level with folic acid.
Kod ponavljanih tromboembolija potrebno je postići više vrijednosti INR-a (3,5; raspon od 3,0 do 4,0), započeti alternativnu antikoagulaciju (npr. niskomolekularnim heparinom) ili razmisliti o terapiji imunoglobulinima, napose kod sekundarnog antifosfolipidnog sindroma. /For recurrent thromboembolic events, use either a higher target INR (3.5; range 3.0 to 4.0), an alternative anticoagulant (e.g., low molecular weight heparin), or consider an immunomodulatory strategy, particularly if secondary antiphospholipid syndrome.
Kako liječiti pacijenta s antifosfolipidnim sindromom i arterijskom tromboembolijom?/How to treat patients with antiphospholipid syndrome and arterial thromboembolic events?
Potvrditi da je osnovno protrombinsko vrijeme normalno. /Confirm that baseline prothrombin time is normal.
Kod početne tromboembolije liječiti peroralnom antikoagulacijskom terapijom s ciljem postizanja INR-a od 3,0 (raspon od 2,5 do 3,5) najmanje 12 mjeseci./For initial thromboembolic even, treat with oral anticoagulation with a target INR of 3.0 (2.5 to 3.5) for a minimum of 12 months.
Liječiti svako pridruženo protrombotsko stanje, kao što su hiperkolesterolemija i arterijska hipertenzija./Treat any additional prothrombotic state, such as hypercholesterolemia and hypertension.
Kod ponavljanih tromboembolija potrebno je postići više vrijednosti INR (iznad 3,0), dati trombolitik u kombinaciji s antiagregacijskom terapijom, započeti alternativnu antikoagulaciju ili razmisliti o terapiji imunoglubulinima./For recurrent thromboembolic events use either a higher target INR (above 3.0), an antiplatelet agent in addition to the anticoagulant, an alternative anticoagulant, or consider an immunomodulatory strategy.

Glukokortikoidi, kao ni ostali imunosupresivni lijekovi, nisu pokazali djelotvornost u smanjenju titra aPL. Stoga je primjena glukokortikoida u bolesnika s APS-om indicirana jedino u cilju liječenja pridružene autoimune bolesti.[18] U liječenju i/ili prevenciji katastrofičog APS-a glukokortikoidi i antikoagulansi su se pokazali nedostatnima. Postoje naznake da bi u liječenju bolesnika s katastrofičnim APS-om važnu ulogu mogli imati intravenski primijenjeni imunoglobulini i plazmafereza.[18]

Na temelju iznesenoga moguće je zaključiti da se heterogena prezentacija APS-a čini interesantnim različitim kliničkim specijalnostima. U etiopatogenezi entiteta koji se temelje na trombotskim i/ili emboličkim događajima, osobito u bolesnika bez jasnoga protrombotskog rizika, potrebno je stoga razmatrati i APS. Odgovor na pitanja o potrebi liječenja i odabiru najprikladnije terapije moguće je naći u predloženim smjernicama iznesenim na tablici 6.[27]

LITERATURA

1. *Hughes GRV.* Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. Br Med J 1983;287:1088–9.
2. *Wilson WA, Gharavi AE, Koike T i sur.* International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. Arthritis Rheum 1999; 42:1309–11.
3. *Levine JS, Branch DW, Rauch J.* The antiphospholipid syndrome. N Engl J Med 2002;346:752–63.
4. *Rand JH.* The antiphospholipid syndrome. Annu Rev Med 2003;54: 409–24.
5. *Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ i sur.* Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. Rheumatology 2003;42:200–13.
6. *de Groot PG, Derkensen RHWM.* The antiphospholipid syndrome: clinical characteristics, laboratory features and pathogenesis. Curr Opin Infect Dis 2005;18:205–10.
7. *Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I.* Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. Thromb Haemostas 1995;74:1185–90.
8. *Wisloff F, Jacobsen EM, Liestol S.* Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome. Thromb Res 2003;108:263–71.
9. *Audrain MAP, El Kouri D, Hamidou MA i sur.* Value of autoantibodies to ß$_2$-glycoprotein 1 in the diagnosis of antiphospholipid syndrome. Rheumatology 2002;41:550–3.
10. *Arnout J, Vermylen J.* Current status and implications of autoimmune antiphospholipid antibodies in relation to thrombotic complications. J Thromb Haemostas 2003;1:931–42.
11. *Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T.* Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. Blood 2003;101:1827–32.
12. *Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E i sur.* Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus – a meta-analysis. Lupus 1997;6:467–73.
13. *Erkan D, Merrill JT, Yazici Y i sur.* High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin. Arthritis Rheum 2001;44:1466–7.
14. *Silver RM, Draper ML, Scott JR i sur.* Clinical consequences of antiphosholipid antibodies: An historic cohort study. Obstetr Gynecol 1994; 83:371–7.
15. *Brewster JA, Quuenby SM, Alirevic Z.* Intrauterine death due to umbilical cord thrombosis secondary to antiphospholipid syndrome. Lupus 1999;8:558–9.
16. *Asherson RA.* The catastrophic antiphospholipid syndrome, 1998. A review of the clinical features, possible pathogenesis and treatment. Lupus 1998;7(Suppl. 2):S5–S9.
17. *Asherson RA, Cervera R, Piette JC i sur.* Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. Medicine 2001;80:355–77.
18. *Erkan D, Asherson RA, Espinosa G i sur.* Long term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. Ann Rheum Dis 2003; 62:530–3.
19. *Simioni P, Prandoni P, Zanon Ei sur.* Deep venous thrombosis and lupus anticoagulant. A case-control study. Thromb Haemost 1996;76: 187–9.
20. *Rosove MH, Brewer PMC.* Antiphospholipid thrombosis: Clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. Ann Intern Med 1992;117:303–8.
21. *Khamashta MA, Cuadraddo MJ, Mujic F i sur.* The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. N Engl J Med 1995;332:993–7.
22. *Krnic-Barrie S, O' Connor CR, Looney SW i sur.* A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome: analysis of factors influencing recurrent thrombosis. Arch Intern Med 1997;157:2101–8.
23. *Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S i sur.* Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Am J Med 1998;104:332–8.
24. *Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P i sur.* Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. Blood 1995;86:3685–91.
25. *Mateo J, Oliver A, Borrell M i sur.* Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive patients with venous thromboembolism – results of the Spanish multicentric study on thrombophilia (EMET*-Study). Thromb Haemost 1997;77:444–51.
26. *Ng HJ, Crowther MA.* Anticoagulation therapy in the antiphospholipid syndrome: recent advances. Curr Opin Pulm Med 2005;11:368–72.
27. *Ortel TL.* Thrombosis and the antiphospholipid syndrome. Hematol Am Soc Hematol Educ Program 2005;:462–8.

PRIROĐENI POREMEĆAJI GLIKOZILACIJE I PROJEKT »EUROGLYCANET«

CONGENITAL DISORDERS OF GLYCOSYLATION AND PROJECT »EUROGLYCANET«

DANIJELA PETKOVIĆ, KARMEN BILIĆ, DOROTEA NINKOVIĆ, MARTIN ĆUK, KSENIJA FUMIĆ, IVO BARIĆ*

Deskriptori: Prirođeni poremećaj glikozilacije – dijagnoza, metabolizam, patofiziologija; Prirođene greške metabolizma ugljikohidrata – dijagnoza, metabolizam, patofiziologija; Glikoproteini – biosinteza; Glikozilacija

Sažetak. Prirođeni poremećaji glikozilacije su brzo rastuća skupina nasljednih metaboličkih bolesti uzrokovanih poremećenom sintezom glikoproteina. Ove bolesti nastaju zbog enzimskih nedostataka koji uzrokuju poremećaje u sintezi, prijenosu ili doradi oligosaharidnog lanca s posljedičnom nepotpunom glikozilacijom proteina. Razlikujemo poremećaje N-glikozilacije i O-glikozilacije, a opisani su i kombinirani poremećaji. Prirođeni poremećaji N-glikozilacije multisistemske su bolesti s vrlo različitim kliničkim obilježjima koja uključuju mentalnu retardaciju, teško zaostajanje u psihomotornom razvoju, konvulzije, malformacije, strukturne abnormalnosti središnjega živčanog sustava, jetrenu fibrozu, hormonske poremećaje, poremećaje koagulacije itd. Nasuprot tomu, poremećaji O-glikozilacije obično su ograničeni na jedan organski sustav i često imaju karakteristike prirođenih malformacija. Referentna orijentacijska metoda otkrivanja poremećaja N-glikozilacije kojom se mogu preliminarno otkriti brojni poremećaji iz ove skupine (CDG sindromi tipa Ia do IL i tipovi IIa i IId) jest izoelektrično fokusiranje transferina u serumu. Posljednje dvije godine metoda je dostupna i u našoj zemlji. Cilj ovog članka je upozoriti liječnike na prirođene poremećaje glikozilacije proteina kao moguće uzroke bolesti nerazjašnjene etiologije, pogotovo ako su prisutni i simptomi sa strane središnjega živčanog sustava ili bolesnik ima fibrozu jetre. Projekt »Euroglycanet« okuplja europske znanstvenike iz različitih područja medicine, posebno genetike, i glikobiologije, a osnovan je s namjerom da se razmijene stečena iskustva i znanja te unaprijede istraživanje, dijagnostika i liječenje prirođenih poremećaja glikozilacije.

Descriptors: Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome – diagnosis, metabolism, physiopathology; Carbohydrate metabolism, inborn errors – diagnosis, metabolism, physiopathology; Glycoproteins – biosynthesis; Glycosylation

Summary. Congenital disorders of glycosylation are rapidly growing group of inborn errors of metabolism caused by defects in the biosynthesis of glycoproteins. Primary disorders are due to enzyme deficiencies, resulting in defects of assembly, transfer or processing of carbohydrate side chains, leading to incomplete glycosylation of plasma proteins. They comprise disorders of N-glycosylation, O-glycosylation and combined disorders. Congenital disorders of N-glycosylation are multisystem diseases with wide variation in clinical presentation including mental retardation, severe developmental delay, seizures, malformations, structural abnormalities of central nervous system, liver fibrosis, hormonal and coagulation disorders, etc. In contrary, O-glycosylation disorders are often organ restricted and have characteristics of congenital malformations. Isoelectric focusing of serum transferrin is the accepted screening method for many of N-glycosylation disorders. In the last two years the method is available in Croatia. The aim of this article is to point out congenital disorders of glycosylation as possible causes of multisystem disorders of unknown origin, especially when central nervous system symptoms or liver fibrosis are present. »Euroglycanet« is a project set up by European medical doctors, in particular geneticists, and glycobiologists with the purpose to exchange experiences and knowledge and to improve research, diagnosis and treatment of congenital disorders of glycosylation.

Liječ Vjesn 2007;129:286–292

Prirođeni poremećaji glikozilacije (kratica CDG; od engl. *Congenital Disorders of Glycosylation*, stari naziv *Carbohydrate-Deficient Glycoprotein Syndromes*) jesu brzo rastuća skupina nasljednih bolesti uzrokovanih enzimskim nedostatcima koje imaju za posljedicu poremećaje u sintezi, prijenosu ili doradi ugljikohidratnog dijela glikoproteina, što dovodi do nepotpune glikozilacije proteina. Od 1980. kada su Jaeken i suradnici opisali prvo dvoje djece s bolešću iz ove skupine, znanja i spoznaje o ovim poremećajima s godinama se vrlo brzo povećavaju pa je do danas opisano više od 40 različitih bolesti. Osnovni patofiziološki problem koji sjedinjuje ovu vrlo heterogenu skupinu bolesti jest poremećena sinteza ili dorada glikana koji se veže na protein u nastajanju. Glikanski lanac odgovoran je za tercijarnu strukturu, topljivost i stabilnost proteina, modulaciju aktivnosti enzima i signalizirajućih molekula, unutarstanični prijenos signala, komunikaciju među stanicama itd.[1] Kolika je važnost procesa glikozilacije govori činjenica da je više od 50% ukupnih tjelesnih proteina glikozilirano, a čak 1% ljudskoga genoma uključeno je u procese glikozilacije.[2] Većina sekretnih proteina, proteina na površini stanice i proteina ekstracelularnog matriksa su glikoproteini.[3] Glikoproteini su uključeni u međustanično prepoznavanje, regulaciju staničnoga rasta te u interakcije stanice s okolinom, enzimima, hormonima i mikroorganizmima te su nužni za normalan rast i funkciju svih tkiva. Transkripcija proteinske sekvence s molekule DNA na RNA i kasnije translacija nisu jedini procesi koji određuju funkciju proteina. Proteini ulaze u brojne (>200) posttranslacijske modifikacije koje nisu zapisane u RNA, a koje definiraju protein u strukturnom i funk-

* **Katedra za pedijatriju, Medicinski fakultet u Zagrebu** (Danijela Petković, dr. med.; Martin Ćuk, dr. med.); **Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb** (Karmen Bilić, dipl. ing. med. biokem.); **Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb** (Dorotea Ninković, dr. med.; prof. dr. sc. Ivo Barić, dr. med.); **Laboratorij za dijagnostiku nasljednih i metaboličkih bolesti, KBC Zagreb** (dr. sc. Ksenija Fumić, dipl. ing. med. biokem.)

Adresa za dopisivanje: Prof. I. Barić, Zavod za genetiku i metabolizam, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb, e-mail: ibaric@kbc-zagreb.hr

Primljeno 14. veljače 2007., prihvaćeno 26. travnja 2007.

cionalnom smislu. Zbog sadržaja ugljikohidratne molekule glikoproteini nisu pod izravnom genskom kontrolom.[4] Glikozilacija (dodavanje šećera na protein) jedan je od najvažnijih posttranslacijskih procesa i ovisan je o enzimima. Nakon transkripcije mRNA napušta jezgru i u citoplazmi se veže s ribosomima zrnatog endoplazmatskog retikuluma (ER) te započinje sinteza proteina. Novi polipeptidni lanac u nastajanju, nakon otpuštanja s ribosoma, premješta se u lumen ER. Prilikom prijenosa polipeptida kroz membranu ER započinje N-glikozilacija rastućeg polipeptida (kemijska modifikacija). N-glikozilacije su nužne za nabiranje polipeptidnog lanca u lumenu ER. Glikozilacija se nastavlja u Golgijevu aparatu. Konačni rezultat svih modifikacija na polipeptidu je poprimanje konačne konformacije i funkcije proteina.[5]

Dva su glavna oblika glikozilacije proteina: N-glikozilacija (ugljikohidratni lanac je vezan za dušik amidne skupine asparagina) i O-glikozilacija (ugljikohidratni lanac je vezan za kisik hidroksilne skupine serina, treonina ili hidroksilizina).

N-glikozilacija proteina

N-glikozilacija proteina vrlo je složen proces sinteze i prijenosa oligosaharida na polipeptidni lanac u nastajanju. U njemu sudjeluje više od 40 različitih enzima i zbiva se u citosolu, ER i Golgijevu aparatu. Zajednička preteča svih N-vezanih oligosaharida je oligosaharid građen od tri molekule glukoze, devet molekula manoze i dvije molekule N-acetilglukozamina koji nastaje na lipidnom nosaču dolikol-pirofosfatu vezanom za membranu ER, najprije u citosolu, a zatim na luminalnoj strani ER. Proces glikozilacije započinje u ER, gdje se ovaj oligosaharid s pomoću membranskog enzima oligosaharil transferaze prenosi s dolikolnog nosača na Asn-X-Thr/Ser slijed polipeptidnog lanca u nastajanju. Oligosaharid se povezuje N-glikozidnom vezom s asparaginom koji se nalazi u tripletnoj sekvenci, tj. sačuvanom glikozilacijskom motivu, Asn-X-Ser ili Asn-X-Thr, gdje X predstavlja bilo koju aminokiselinu, izuzev prolin. Na reducirajućem kraju oligosaharida uvijek se nalazi N-acetilglukozamin. Zatim se biosinteza N-glikana nastavlja u ER i Golgijevu aparatu modifikacijama zajedničke preteče. U proces modifikacije uključen je velik broj glikozidaza i glikoziltransferaza koje specifično kataliziraju pojedine korake. Nastali glikoproteini sekretornim vezikulama izlaze iz Golgijeva aparata i prenose se do konačnog odredišta.[4,6,7]

O-glikozilacija proteina

O-glikozidnom vezom mogu biti povezani različiti monosaharidi ili oligosaharidi (na nereducirajućem kraju najčešće je N-acetilgalaktozamin) s aminokiselinama serinom i treoninom. O-glikozilacija proteina zbiva se u Golgijevu aparatu i mnogo je složeniji proces od N-glikozilacije. U ljudi je poznato 7 različitih O-glikana koji se klasificiraju prema prvom saharidu, vezanom za serin, treonin ili hidroksilizin proteina, na: O-glikane mucinskog tipa, glikozaminoglikane, O-vezane N-acetilgalaktozamine, O-galaktozilglikane, O-manozilglikane, O-glukozilglikane i O-fukozilglikane. Najčešći tipovi O-glikana u ljudi su O-glikani mucinskog tipa, u kojima je prva skupina N-acetilgalaktozamin, i glikozaminoglikani, u kojima je prvi saharid ksiloza. Ove dvije grupe O-glikana pokazuju najveću varijabilnost. Tako npr. broj monosaharidnih skupina O-glikana mucinskog tipa može varirati od jedan do deset, dok glikozaminoglikanski lanci mogu imati 100 ili više monosaharidnih skupina. Ostalih pet O-glikana pokazuje znatno manju varijabilnost i uglavnom se pojavljuju u jednoj konformaciji.[3]

Prirođeni poremećaji N-glikozilacije proteina

Poremećaji N-glikozilacije su autosomno-recesivni nasljedni poremećaji koje možemo podijeliti u dvije skupine: skupinu CDG-I kod koje je poremećena sinteza glikanskog lanca i njegov prijenos na protein (zbiva se u citosolu i ER) i skupinu CDG-II kod kojeg je poremećena dorada glikanskog lanca glikoproteina (zbiva se u ER i Golgijevu aparatu). U skupinu CDG-x svrstani su poremećaji glikozilacije kod kojih nije poznat enzimski nedostatak, odnosno etiologija poremećaja. Prirođeni poremećaji N-glikozilacije vrlo su heterogena skupina multisistemskih bolesti s različitom simptomatologijom i vrlo velikom varijabilnošću kliničkih obilježja, kako među pojedinim vrstama bolesti tako i među pacijentima oboljelima od iste bolesti. Dosad je opisano oko 600 bolesnika s poremećajem N-glikozilacije.[1] Specifičnog liječenja nema, osim kod tipa CDG-Ib koji se liječi manozom[8] i CDG-IIc kod kojeg je opisan uspjeh nakon primjene fukoze.[9] Do danas opisani prirođeni poremećaji N-glikozilacije prikazani su na tablici 1. O češćim bolestima iz ove skupine bit će nešto više rečeno u nastavku teksta.

CDG-Ia

CDG-Ia je najčešći prirođeni poremećaj glikozilacije. Dosad je opisano više od 500 bolesnika. Bolest nastaje zbog manjka enzima fosfomanomutaze (PMM), odgovornog za pretvorbu manoza-6-fosfata u manoza-1-fosfat. Često se već u novorođenčadi i dojenčadi s ovim poremećajem vide strabizam, hipotonija, nenapredovanje u tjelesnoj težini, a mogu se vidjeti i uvučene bradavice i pojasna raspodjela masnog tkiva kojima se prije pridavala velika važnost u postavljanju sumnje na ovu bolest.[4] Međutim, s vremenom se utvrdilo da to i nisu tako tipična obilježja. Nešto kasnije se kod ove djece vidi mentalna retardacija, ataksija (kao posljedica hipoplazije malog mozga) i pigmentni retinitis. Neki bolesnici dobiju konvulzije ili doživljavaju učestale epizode slične moždanom udaru. Vrlo često se nađe i osteopenija. Smrtnost je u prvim godinama života oko 20%, a nakon toga bolest ima stabilniji tijek.[10] Kod odraslih se vide ataksija, neprogresivna mentalna retardacija i periferna neuropatija. Žene vrlo često imaju i hipergonadotropni hipogonadizam.[11] U laboratorijskim nalazima nađu se povišene aminotransferaze, hipoproteinemija, hipokolesterolemija i koagulopatija (snižen antitrombin III, protein C i faktor XI).[12] Bolest značajno narušava kvalitetu života tako da je velika većina ovih bolesnika vezana za invalidska kolica i ovisna o pomoći okoline. Bolesnici s ovim poremećajem pokušavali su se liječiti peroralnim unosom manoze, no na navedenu terapiju nije došlo do kliničkog a ni biokemijskog poboljšanja.[13,14]

CDG-Ib

Ovaj poremećaj nastaje zbog manjka enzima fosfomanoza izomeraze (PMI) koji sudjeluje u stvaranju manoza-6-fosfata. Dosad je opisano 20-ak bolesnika. Za razliku od ostalih poremećaja glikozilacije ova bolest nema neurološke simptomatologije, a osnovna obilježja su enteropatija s gubitkom proteina, fibroza jetre i koagulopatija. Bolest počinje već u prvoj godini života s kroničnim proljevima, cikličnim povraćanjem i nenapredovanjem u tjelesnoj težini. Neki bolesnici imaju epizode hipoglikemija. S vremenom se može razviti fibroza jetre.[15] Također su opisane trombotičke epizode i teška krvarenja koja su u nekoliko navrata imala fatalni ishod.[16] Ovu bolest je bitno na vrijeme prepoznati jer

Tablica – Table 1. *Prirođeni poremećaji N-glikozilacije u ljudi / Human congenital disorders of N-glycosilation*

Ime Name	Enzim Enzyme	Gen Gene	OMIM	Glavna obilježja Key features
CDG-Ia	Fosfomanomutaza II Phosphomannomutase II	PMM2	212065	Mentalna retardacija, hipotonija, konvulzije, ezotropija, hipoplazija malog mozga, epizode slične moždanom udaru Mental retardation, hypotonia, seizures, esotropia, cerebellar hypoplasia, stroke-like epizodes
CDG-Ib	Fosfomanoza izomeraza Phosphomannose isomerase	MPI	602579	Fibroza jetre, enteropatija s gubitkom proteina, koagulopatija, hipoglikemija Liver fibrosis, protein-losing enteropathy, coagulopathy, hypoglycaemia
CDG-Ic	Glukoziltransferaza I Glucosyl transferase I	ALG6	603147	Umjerna mentalna retardacija, hipotonija, epilepsija Moderate mental retardation, hypotonia, epilepsy
CDG-Id	Manoziltransferaza IV Mannosyl transferase IV	ALG3	601110	Teško psihomotorno zaostajanje, atrofija optikusa, mikrocefalija, kolobomi irisa, hipsaritmija Profound psychomotor delay, optic atrophy, acquired microcephaly, iris colobomas, hypsarrhytmia
CDG-Ie	Dolikol-P-manoza sintaza I Dolichol-P-mannose synthase I	DPM1	603503	Teška mentalna retardacija, epilepsija, hipotonija, blaga dizmorfija, koagulopatija Severe mental retardation, epilepsy, hypotonia, mild dysmorphism, coagulopathy
CDG-If	Lec35 Lec35	MPDU 1	608799	Nizak rast, ihtioza, psihomotorna retardacija Short stature, ichtyosis, psychomotor retardation
CDG-Ig	Manoziltransferaza VIII Mannosyl transferase VIII	ALG12	607143	Hipotonija, dismorfija lica, psihomotorna retardacija, stečena mikrocefalija, učestale infekcije Hypotonia, facial dysmorphism, psychomotor retardation, acquired microcephaly, frequent infections
CDG-Ih	Glukoziltransferaza II Glucosyl transferase II	ALG8	608104	Hepatomegalija, enteropatija s gubitkom proteina, zatajenje bubrega, hipoalbuminemija, edemi, ascites Hepatomegaly, protein-losing enteropathy, renal failure, hypoalbuminaemia, oedema, ascites
CDG-Ii	Manoziltransferaza II Mannosyl transferase II	ALG2	607906	Mentalna retardacija, zakasnjela mijelinizacija, konvulzije, kolobomi irisa, hepatomegalija, koagulopatija Mental retardation, hypomyelination, seizures, iris colobomas, hepatomegaly, coaguopathy
CDG-Ij	UDP-GlcNAc:Dol-P-GlcNAc-P transferaza UDP-GlcNAc:Dol-P-GlcNAc-P transferase	DPAGT1	608093	Teška mentalna retardacija, hipotonija, konvulzije, mikrocefalija, egzotropija Severe mental retardation, hypotonia, seizures, microcephaly, exotropia
CDG-Ik	Manoziltransferaza I Mannosyl transferase I	ALG1	608540	Teška psihomotorna retardacija, hipotonija, mikrocefalija, konvulzije, koagulopatija, nefrotski sindrom Severe psychomotor retardation, hypotonia, microcephaly, seizures, coagulopathy, nephrotic syndrome
CDG-IL	Manoziltransferaza VII/IX Mannosyl transferase VII/IX	ALG9	608776	Teška mikrocefalija, hipotonija, konvulzije, hepatomegalija Severe microcephaly, hypotonia, seizures, hepatomegaly
CDG-IIa	N-acetilglukozaminiltransferaza II N-Acetylglucosaminyltransferase II	MGAT2	212066	Mentalna retardacija, dismorfija, stereotipije, konvulzije Mental retardation, dysmorphism, stereotypies, seizures
CDG-IIb	Glukozidaza I Glucosidase I	GLS1	606056	Dismorfija, hipotonija, konvulzije, fibroza jetre Dysmorphism, hypotonia, seizures, liver fibrosis
CDG-IIc	GDP-fukoza transporter I GDP-fucose transporter I	SLC35C1 /FUCT1	266265	Rekurentne infekcije, neutrofilija, mentalna retardacija, mikrocefalija, hipotonija Recurrent infections, persistent neutrophilia, mental retardation, microcephaly, hypotonia
CDG-IId	β-1,4-galaktoziltransferza I β-1,4-Galactosyltransferase I	B4GALT1	607091	Hipotonija, spontana krvarenja, malformacija Dandy-Walker Hypotonia, spontaneous haemorrhage, Dandy-Walker
CDG-IIe	Podjedinica Golgijeva kompleksa Subunit of COG complex in Golgi	COG 7	608779	Dismorfija, hipotonija, konvulzije, hepatomegalija, žutica, infekcije, srčano zatajenje Dysmorphism, hypotonia, seizures, hepatomegaly, jaundice, recurrent infections, cardiac failure
CDG-IIf	CMP transporter sijalinske kiseline CMP-sialic acid transporter	SLC35A1	605634	Trombocitopenija Trombocytopaenia

OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man

postoji mogućnost uspješnog liječenja peroralnim unosom manoze. Na taj se način poveća depo manoza-6-fosfata u organizmu, što dovodi do smanjenja hipoglikozilacije proteina.[8] Klinički simptomi bolesti obično se povlače vrlo brzo nakon uvođenja terapije,[12,13] ali je opisan i bolesnik koji je umro za vrijeme provođenja terapije. Zanimljivo je da je poremećaj dokazan i u jedne osobe bez simptoma.

CDG-Ic

Ova je bolest druga po učestalosti među poremećajima N-glikozilacije. Nastaje zbog manjka enzima glukoziltransferaze I, a opisana je u 30-ak bolesnika i sliči tipu CDG-Ia. Glavna klinička obilježja su psihomotorna retardacija, hipotonija, strabizam i recidivirajuće konvulzije. Za razliku od tipa CDG-Ia kod ovog poremećaja obično nema karakterističnih dismorfnih obilježja niti hipoplazije malog mozga, a tijek bolesti je blaži.[17]

CDG-IIa

Ova je bolest još rjeđa nego prethodno opisane, a uzrokovana je mutacijom gena koji kodira enzim N-acetilglukozaminiltransferazu II. Djeca s ovim poremećajem imaju tešku

psihomotornu retardaciju, generaliziranu hipotoniju i stereotipne pokrete, a također se vide dismorfija lica, velike, nisko položene uške i široko razdvojene mamile.[18]

CDG-x

Kao što je već spomenuto, u ovu su skupinu uvršteni bolesnici koji ne spadaju ni u jedan od dosad opisanih poremećaja glikozilacije i za koje do sada nisu otkriveni deficijentni enzimi, odnosno mutacija gena. Radi se o bolesnicima s vrlo različitom kliničkom slikom. Opisani su oligohidramnij, fetalni hidrops, dismorfija lica, nenapredovanje u tjelesnoj težini, izostanak psihomotornog razvoja, smrt nakon konvulzija refrakternih na terapiju, progresivna mikrocefalija, hipoplazija malog mozga, trombocitopenija, proljevi i povraćanje, demineralizacija distalnih dijelova dugih kostiju, tubulopatija.[19] Pretpostavlja se da u ovoj grupi značajan udio čine oni koji imaju kombiniran poremećaj N i O-glikozilacije (dosad je opisano 10 kombiniranih poremećaja N i O-glikozilacije).

Prirođeni poremećaji O-glikozilacije proteina

Prirođeni poremećaji O-glikozilacije su izrazito heterogena skupina bolesti. Prvi ovakvi poremećaji prepoznati su među ranije poznatim bolestima (multiple egzostoze, progeroidna forma sindroma Ehlers-Danlos, sindrom Walker-Warburg). Kod mnogih je bila poznata genska osnova, ali ne i biokemijski poremećaj odgovoran za nastanak bolesti. Za razliku od prirođenih poremećaja N-glikozilacije koji su multisistemske bolesti, kod mnogih od ovih poremećaja vidi se zahvaćenost samo jednog organskog sustava. Razlog tomu je što su enzimi uključeni u procese O-glikozilacije eksprimirani samo u pojedinim tkivima (iznimka su enzimi uključeni u sintezu O-glikana mucinskog tipa).[3] Također, za razliku od prirođenih poremećaja N-glikozilacije koji se nasljeđuju autosomno-recesivno, neke od ovih bolesti se nasljeđuju autosomno-dominantno (sijalurija, multiple hereditarne egzostoze). Najčešći poremećaji iz ove skupine su poremećaji stvaranja O-manozilglikana, koji se očituju kao mišićne distrofije, i poremećaji stvaranja glikozaminoglikana, koji se očituju abnormalnostima kosti i hrskavice.[1]

Dosad opisani prirođeni poremećaji O-glikozilacije navedeni su na tablici 2, a neki će biti posebno spomenuti u daljnjem tekstu.

Poremećaji sinteze O-manozilglikana

O-manozilglikani su u ljudskom organizmu gradivni dio nekoliko glikoproteina koji se nalaze u mozgu, mišićima i živcima. Poremećena O-manozilacija jednog od tih glikoproteina, α-distroglikana, dovodi do poremećene migracije neurona i mišićne disfunkcije. Naime, distroglikanski kompleks koji povezuje citoskelet s ekstracelularnim matriksom sastoji se od β-distroglikana, transmembranske podjedinice koja se veže za citoskeleton, i α-distroglikana, izvanstanične podjedinice koja se veže za ekstracelularni matriks. Upravo O-manozilglikani imaju važnu ulogu u vezanju α-distroglikana za proteine ekstracelularnog matriksa (laminin u mišićima, odnosno neureksin u mozgu).[3]

Poremećena O-manozilacija navedenoga glikoproteina uzrok je najmanje sedam kongenitalnih mišićnih distrofija (sindroma Walker-Warburg, bolesti »mišić-oko-mozak«, Fukuyamine mišićne distrofije, kongenitalne mišićne distrofije tipa 1C i 1D te mišićne distrofije »limb-girdle« tipa 2K i 2I). Tipična klinička obilježja bolesti »mišić-oko-mozak« su kongenitalni glaukom, miopija, hipoplazija retine, atrofija papile vidnog živca, teška hipotonija, miokloni trzajevi, hidrocefalus i mentalna retardacija, a u središnjem živčanom sustavu vide se pahigirija, izravnano moždano deblo i hipoplazija malog mozga. Tijek bolesti je dosta varijabilan tako da neki bolesnici umru u prvim godinama života, dok većina doživi odraslu dob. Tijek sindroma Walker-Warburg znatno je teži i smrt obično nastupi unutar prve godine života. Najvažnija obilježja ove bolesti su lisencefalija tipa II, hidrocefalus, hipoplazija malog mozga, ageneza korpusa kalozuma i vermisa malog mozga, fuzija hemisfera, encefalokele, teška hipotonija mišića, adinamija, odsutnost tetivnih refleksa te mikroftalmija i druge anomalije oka (katarakta, plitka prednja komora, mikrokorneja, nedostatak leće, retinalna displazija, ablacija retine, hipoplazija ili atrofija optičkog živca i makule, kolobomi, glaukom).[20] Ostale bolesti iz ove skupine su vrlo rijetke.

Poremećaji sinteze glikozaminoglikana

Mutacije gena koje dovode do poremećene sinteze glikozaminoglikana mogu dovesti do nekoliko različitih bolesti u ljudi. Dva najpoznatija poremećaja iz ove skupine su progeroidna varijanta sindroma Ehlers-Danlos i multiple nasljedne egzostoze. Progeroidna varijanta sindroma Ehlers-Danlos nastaje zbog manjka enzima β-galaktoziltransferaze. Osim obilježja tipičnih za sindrom Ehlers-Danlos (hipermobilni zglobovi i rastegljiva koža) i progeriju (starački izgled i gubitak dlaka) kod ovih se bolesnika vide i nizak rast, osteopenija, manjkavo mliječno zubalo, produljeno cijeljenje rana, hipotonija, kraniofacijalna disproporcija i zaostajanje u psihomotornom razvoju.[4] Multiple nasljedne egzostoze su autosomno-dominantna nasljedna bolest s incidencijom od 1:50 000. Bolest nastaje zbog poremećene sinteze heparan sulfata koji je odgovoran za prestanak proliferacije i sazrijevanje hrskavičnog tkiva. U ovih bolesnika već od rane dojenačke dobi i za vrijeme rasta kostiju nastaju brojni hrskavični tumori, najčešće na dugim kostima, koji s vremenom dovode do deformacija kostura i niskog rasta. Također, puno je veća učestalost malignih tumora hrskavice i kosti nego u općoj populaciji.[21]

Sekundarni uzroci poremećene glikozilacije proteina

Poremećena glikozilacija proteina može biti i sekundarna pojava kod drugih nasljednih poremećaja u metabolizmu ugljikohidrata, kao što su galaktozemija i fruktozemija. U bolesnika koji imaju klasičnu galaktozemiju u lanac N-glikana se ne može ugraditi galaktoza jer akumulirani galaktoza-1-fosfat blokira aktivnost galaktoziltransferaze potrebne u N-glikozilaciji proteina.[22] Bolesnici s galaktozemijom prije uvođenja dijete pokazuju promijenjen profil u izoelektričnom fokusiranju transferina sličan profilu CDG tipa I. Nakon što se uvede dijeta bez galaktoze biosinteza N-glikana se normalizira.[1] Isto tako, u bolesnika koji boluju od fruktozemije nakupljeni fruktoza-1-fosfat blokira aktivnost enzima fosfomanoza izomeraze (enzima koji nedostaje kod bolesnika oboljelih od CDG-Ia).[23] Prije uvođenja dijete ovi bolesnici pokazuju abnormalan profil izoelektričnog fokusiranja transferina s povišenim tri, di i asijalotransferinom te blago sniženim tetrasijalotransferinom. Kao i kod galaktozemije, uvođenjem dijete glikozilacija proteina se normalizira. N-glikozilacija proteina je poremećena i kod alkoholičara i bolesnika s teškim oštećenjem jetre, no biokemijski mehanizam je za sada nerazjašnjen. U bolesnika s

Tablica – Table 2. *Prirođeni poremećaji O-glikozilacije u ljudi* / Human congenital disorders of O-glycosylation**

Ime Name	Gen Gene	OMIM	Tip O-glikana O-glycan type
Poremećaji u biosintezi mucinskog tipa O-glikana/Defects in mucin type O-glycan			
Obiteljska tumorska kalcinoza Familial tumoral calcinosis	GALNT 3	211900	O-glikan mucinskog tipa mucin type O-glycan
Poremećaji u biosintezi glikozaminoglikana/Defects in glycosaminoglycans biosynthesis			
Progeroidna varijanta sindroma Ehlers-Danlos Progeroid variant of Ehlers Danlos syndrome	B4GALT7	130070	glikozaminoglikan (GAG) glycosaminoglycan (GAG)
Multiple nasljedne egzostoze tip I Hereditary multiple exostoses type I	EXT1	133700	heparan/heparan sulfat heparan/heparan sulfate
Multiple nasljedne egzostoze tip II Hereditary multiple exostoses type II	EXT2	133701	heparan/heparan sulfat heparan/heparan sulfate
Multiple nasljedne egzostoze tip III Hereditary multiple exostoses type III	EXT3	600209	heparan/heparan sulfat heparan/heparan sulfate
Poremećaji u sulfataciji glikozaminoglikana/Defects in glycosaminoglycans sulfation			
Makulokornealna distrofija/Macular corneal dystrophy	CHST6	217800	keratan sulfat/keratan sulfate
Spondiloepifizealna displazija tipa Omani Spondiloepiphyseal dysplasia type Omani	CHST 3	608367	hondroitin sulfat chondroitin sulfate
Ahondrogeneza tipa 1B/Achondrogenesis type 1B	DTDST	600972	sulfatirani GAG/sulfated GAGs
Atelosteogeneza tipa II/Atelosteogenesis type II	DTDST	256050	sulfatirani GAG/sulfated GAGs
Diastrofična displazija/Diastrophic dysplasia	DTDST	222600	sulfatirani GAG/sulfated GAGs
Multipla epifizealna displazija 4 Multiple epiphyseal dysplasia 4	DTDST	226900	sulfatirani GAG sulfated GAGs
Spondiloepimetafizealna displazija tipa Pakistan Spondyloepimetaphyseal dysplasia type Pakistani	ATPSK2	603005	sulfatirani GAG sulfated GAGs
Poremećaji u biosintezi O-galaktozilglikana/Defects in O-galactosyl glycan biosynthesis			
Sindrom Ehlers-Danlos tipa VI Ehlers-Danlos syndrome type VI	PLOD	22540	O-vezana galaktoza O-linked galactose
Poremećaji u biosintezi O-manozilglikana/Defects in O-mannosyl glycan biosynthesis			
Sindrom Walker-Warburg Walker-Warburg syndrome	POMT1, POMT2 FCMD, FKRP ili POMGNT1	236670	O-vezana manoza O-linked mannose
Mišićna distrofija »limb-girdle« tipa 2K Limb-girdle muscular dystrophy type 2K	POMT1	609308	O-vezana manoza O-linked mnanose
Bolest »mišić-oko-mozak«/Muscle-eye-brain disease	POMGNT1 ili FKRP	253280	O-vezana manoza/O-linked mnanose
Mogući poremećaji u biosintezi O-manozilglikana/Putative defects in O-mannosyl glycan biosynthesis			
Nasljedna muskularna distrofija tipa Fukuyama Fukuyama type congenital muscular dystrophy	FCMD	25380	O-vezana manoza O-linked mannose
Nasljedna muskularna distrofija 1C Congenital muscular dystrophy type 1C	FKRP	606612	O-vezana manoza O-linked mannose
Mišićna distrofija »limb girdle« tip 2I Limb-girdle muscular dystrophy type 2I	FKRP	607155	O-vezana manoza O-linked mannose
Kongenitalna muskularna distrofija tipa 1D Congenital muscular dystrophy type 1D	LARGE	608840	O-vezana manoza O-linked mannose
Poremećaji u sijalizaciji O-glikana/Defects in O-glycan sialylation			
Nasljedna miopatija s inkluzijskim tijelima Hereditary inclusion body myopathy	GNE	600737	O-vezani sijalizirani glikan sialylated O-linked glycans
Distalna miopatija s ograđenim vakuolama Distal myopathy with rimmed vacuoles	GNE	605820	O-vezani sijalizirani glikan sialylated O-linked glycans
Sijalurija Sialuria	GNE	239921	O-vezani sijalizirani glikan sialylated O-linked glycans
Prirođeni poremećaj glikozilacije IIf (CDG-IIf) Congenital disorder of glycosylation IIf	SLC35A1	–	O-vezani sijalizirani glikan sialylated O-linked glycans

OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man
* S dopuštenjem autora i izdavača preuzeto uz modifikacije iz reference[3] /With permission of authors and publisher taken and slightly modified from reference[3]

hemolitičko-uremičnim sindromom također može postojati sekundarni poremećaj glikozilacije proteina.

Laboratorijsko otkrivanje prirođenih poremećaja glikozilacije

Brojni serumski proteini su glikozilirani zbog čega kod poremećene glikozilacije mogu biti promijenjeni. Preporučeni postupci u laboratorijskoj dijagnostici sindroma CDG jesu: probir na poremećaje N-glikozilacije proteina metodom izoelektričnog fokusiranja transferina, isključenje polimorfizma proteina metodom izoelektričnog fokusiranja transferina nakon tretiranja uzorka neuroaminidazom, isključenje sekundarnih uzroka poremećene glikozilacije proteina, potvrda generaliziranog poremećaja N-glikozilacije proteina metodom izoelektričnog fokusiranja globulina koji

veže tiroksin, analiza ukupnih glikanskih struktura u plazmi; analiza oligosaharida vezanih na lipide, mjerenja ostatnih enzimskih aktivnosti u leukocitima i fibroblastima te genske analize. Kod sumnje na poremećaje glikozilacije O-glikana mucinskog tipa te kombinirane poremećaje O i N-glikozilacije preporučuje se kao metoda probira izoelektrično fokusiranje apolipoproteina C III (Apo C III).[3]

Izoelektrično fokusiranje (IEF) jest visokorezolutna metoda kojom se proteini razdvajaju u gelu u uvjetima kontinuiranog gradijenta pH. Za uspostavljanje kontinuiranog gradijenta pH rabi se ugradnja niskomolekularnih amfoternih molekula (amfoliti) u poliakrilamidni gel. Takve tvari imaju bliske pI-vrijednosti (izoelektrične točke) i pokrivaju određeni raspon pH. U takvim uvjetima proteini migriraju u električnom polju zbog svojeg naboja dok ne dosegnu zonu s vrijednošću pH koja je istovjetna s njihovom izoelektričnom točkom (pI). U području njezine izoelektrične točke ukupni naboj molekule proteina je nula i proteini će stoga stati i fokusirati se u uske zone. Nakon završetka elektroforeze gelovi se trebaju fiksirati te se razdvojeni proteini unutar gela prikazuju bojenjem (Coomassie boja, bojenje srebrom).

Transferin je protein plazme koji ima dva glikanska lanca, a na svaki od tih lanaca su terminalno vezane po dvije sijalinske kiseline. Opisana izoforma je tetrasijalotransferin koji čini glavninu transferina u plazmi. Ostale izoforme koje se normalno nalaze u plazmi, ali u znatno manjim količinama, jesu trisijalo, pentasijalo i heksasijalotransferin (slika 1). S obzirom na to da je sijalinska kiselina nosilac negativnog naboja, o broju sijalinskih kiselina vezanih na transferin ovisit će ukupni naboj molekule, tj. izoelektrična točka (pI) izoforme transferina, što se može odrediti metodom izoelektričnog fokusiranja. Primjenom navedene metode kod poremećaja N-glikozilacije imamo nalaz abnormalnog razdvajanja izoformi transferina na gelu. Prema položaju vrpci (pI-izoformi) može se razlučiti radi li se o poremećaju u sintezi (skupina CDG-I) ili poremećaju u doradi glikanskog lanca (skupina CDG-II). Naime, kod poremećaja u sintezi glikanskog lanca molekuli transferina nedostaje jedan ili oba lanca pa nastaje asijalo ili disijalotransferin, a smanjuje se tetrasijalo i pentasijalofrakcija (slika 1). Kod poremećaja u doradi glikanskih lanaca dolazi do hiposijalizacije transferina, što se vidi kao porast trisijalo i monosijalofrakcije.[4] Iznimka su pacijenti koji boluju od CDG-IIb, CDG-IIc i CDG-IIf kod kojih se u IEF nađe normalan obrazac pa se kod njih ovom metodom ne mogu dokazati navedeni poremećaji. IEF transferina ne preporučuje se raditi prije navršenih nekoliko tjedana života zbog nezrelosti metaboličkih putova u jetri i prisutnosti normalnih majčinih transferina, što može dovesti do lažno negativnih rezultata. Kod interpretacije pozitivnih nalaza, tj. abnormalnog obrasca IEF, prije pristupanja daljnjoj dijagnostici sindroma CDG, treba isključiti sekundarne uzroke poremećene glikozilacije proteina i polimorfizam proteinskog dijela transferina kao moguće uzročnike lažno pozitivnih nalaza. Bolesti koje sekundarno dovode do poremećaja glikozilacije navedene su u prethodnom odlomku. Polimorfizam proteinskog dijela transferina isključi se tako što se transferin prije izvođenja IEF inkubira s neuroaminidazom, enzimom koji cijepa terminalne sijalinske kiseline s glikanskog lanca. Ako se nakon toga učini IEF, normalno se nađe da se sve izoforme transferina pomiču u područje asijalofrakcije u obliku jedne vrpce, dok se kod nalaza proteinskog polimorfizma nađe razdvajanje na dvije vrpce.

Nakon što smo dobili abnormalni obrazac IEF transferina i isključili moguće uzroke lažno pozitivnih nalaza, daljnja dijagnostička metoda je izoelektrično fokusiranje globulina koji veže tiroksin (kratica TBG; od engl. *thyroxine-binding globulin*) ili nekog drugog N-glikoziliranog proteina plazme kojim će se potvrditi generalizirano poremećena glikozilacija proteina plazme. Ako se utvrdi da bolesnik ima poremećaj tipa CDG-I, vrijedi isključiti bolesti iz ove skupine za koje je dostupna enzimska analiza, a to su CDG-Ia i CDG-Ib, mjerenjem enzimske aktivnosti fosfomanomutaze i fosfomanoza izomeraze u leukocitima ili fibroblastima. Dijagnoza ostalih poremećaja iz skupine CDG-I može se postaviti analizom oligosaharida vezanih za lipid (LLO) metodom tankoslojne ili visokotlačne tekućinske kromatografije. Za dijagnostiku poremećaja iz skupine CDG-II i O-glikozilacije analiziraju se glikanske strukture proteina plazme. Prvo se enzimatskim ili kemijskim metodama cijepaju glikoproteini na proteine i glikane, a nakon toga se visokotlačnom tekućinskom kromatografijom ili spektrometrijom masa odredi tip glikana. Završni dijagnostički korak je otkrivanje mutacija relevantnoga gena.

Izoelektrofokusiranje apolipoproteina C-III je metoda probira za otkrivanje prirođenih poremećaja O-glikozilacije gdje je glikan mucin. Apolipoprotein C-III (apoC-III) jest O-glikozilirani protein plazme koji sadržava O-glikan mucinskog tipa na koji su vezane jedna ili dvije sijalinske kiseline. Prema broju sijalinskih kiselina koji sadržavaju postoje tri različite izoforme apoC-III (apoC-III_0, apoC-III_1 i apoC-III_2). Zbog negativnog naboja sijalinske kiseline i razlike u ukupnome naboju, tri se izoforme mogu razdvojiti metodom IEF. U ljudi su normalno prisutne izoforme apoC-III_1 i apoC-III_2, i to u jednakom omjeru, dok apoC-III_0 čini samo manju frakciju. Poremećaj u sintezi O-glikana rezultirat će promijenjenim omjerom izoformi apoC-III, što se može otkriti metodom IEF.[24] I ovdje treba isključiti polimorfizam proteina i sekundarne poremećaje glikozilacije (hemolitičko-uremični sindrom) kao moguće uzroke lažno pozitivnih nalaza.

»Euroglycanet« – europski projekt istraživanja prirođenih poremećaja glikozilacije

Kako su prirođeni poremećaji glikozilacije u posljednje vrijeme predmet velikog interesa u medicini i glikobiologiji, a broj novootkrivenih bolesti i bolesnika naglo se povećava, znanstvenici i kliničari koji se bave ovim područjem prepoznali su potrebu da se osnuje udruženje putem kojeg će se moći izmjenjivati znanja i iskustva diljem europskog kontinenta. Tako je 1999. godine osnovan Europski projekt za unaprjeđenje istraživanja, dijagnostike i liječenja prirođenih poremećaja glikozilacije koji je nazvan »Euroglycanet«. Projekt je 2000. godine poduprt od Europske komisije. On danas okuplja 29 grupa kliničara i stručnjaka bazičnih znanosti iz 17 europskih zemalja, a koordinator projekta je Katoličko sveučilište Leuven iz Belgije. Osnovni ciljevi ovog projekta su razvijanje metoda za ranu dijagnostiku poremećaja glikozilacije, stvaranje preduvjeta za razmjenu podataka o pacijentima (što bi koristilo za novu klasifikaciju ovih poremećaja, kao i za otkrivanje novih tipova bolesti), poboljšavanje osviještenosti liječnika i pacijenata o prirođenim poremećajima glikozilacije te stvaranje baze podataka o bolesnicima koja bi bila dostupna putem interneta.[25] U svakoj od zemalja članica mreže »Euroglycanet« uspostavili su se referentni laboratoriji unutar nacionalnih centara koji pružaju osnovnu dijagnostiku kojom se može utvrditi postoji li abnormalna glikozilacija serumskih proteina. Daljnja dijagnostička obrada kojom se postavlja dijagnoza bolesti nastavlja se u nekoliko visokospecijaliziranih centara u kojima je moguće učiniti specifičnu enzimsku te drugu bio-

kemijsku i gensku dijagnostiku. Osim navedenoga, mreža osigurava specifičnu edukaciju kliničara i znanstvenika uključenih u ovaj program, kao i kontrolu kvalitete rada nacionalnih centara. Zavod za genetiku i bolesti metabolizma, Klinike za pedijatriju i Laboratorij za dijagnostiku nasljednih i metaboličkih bolesti, Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku, Kliničkoga bolničkog centra Zagreb uključili su se 2004. godine u projekt »Euroglycanet«. U sklopu tog projekta je uvedena metoda izoelektričnog fokusiranja transferina. Dosad je obrađeno više od 200 uzoraka i nije nađen pozitivan slučaj patološkog profila IEF transferina. Uvodi se i test neuraminidazom (za isključenje proteinskih polimorfizama kao mogućih sekundarnih uzroka abnormalnih profila). Svi troškovi vezani za dijagnostiku poremećaja glikozilacije (edukacija i reagencije) pokriveni su iz sredstava projekta. Dodatne informacije o projektu »Euroglycanet« mogu se dobiti na internetskoj stranici www.euroglycanet.org., a o dijagnostičkim mogućnostima i projektu u Hrvatskoj na adresi u bilješci.[#]

Zaključak

Prirođeni poremećaji glikozilacije su multisistemske bolesti sa širokim spektrom simptoma koji u različitim kombinacijama uključuju najčešće mentalnu retardaciju, zaostajanje u psihomotornom razvoju, anomalije središnjega živčanog sustava, dismorfiju, hepatopatiju, enteropatiju, hipoglikemije, koagulopatiju, hormonske poremećaje itd. Ove bolesti teško narušavaju kvalitetu života i značajno skraćuju životni vijek. Pretpostavlja se da dosad opisani bolesnici čine samo mali postotak od ukupnog broja stvarno oboljelih osoba. S obzirom na to da je glikozilacija najsloženiji oblik modifikacije biomolekula i da poremećaj, teoretski, može nastati na bilo kojoj razini, valja pretpostaviti da će se u budućnosti otkriti još mnogo različitih bolesti, vrlo vjerojatno i među već poznatim sindromima i bolestima nerazjašnjene etiologije. Preporuka je da se kod svih bolesnika s nerazjašnjenim multisistemskim simptomima, a pogotovo ako su prisutni simptomi sa strane središnjega živčanog sustava, učini osnovni probir na poremećaje glikozilacije. U Laboratoriju za dijagnostiku nasljednih i metaboličkih bolesti, Kliničkoga bolničkog centra Zagreb u posljednje dvije godine moguće je učiniti standardne orijentacijske pretrage za otkrivanje većine prirođenih poremećaja N-glikozilacije, a putem mreže »Euroglycanet« omogućeno je potvrđivanje dijagnoze u specijaliziranim inozemnim ustanovama.

LITERATURA

1. *Freeze HH.* Genetic defects in the human glycome. Nat Rev Genet 2006;7:537–51.
2. *Lowe JB, Marth JD.* A genetic approach to mammalian glycan function. Annu Rev Biochem 2003;72:643–91.
3. *Wopereis S, Lefeber D, Morava E, Wevers R.* Mechanisms in protein O-glycan biosynthesis and clinical and molecular aspects of protein O-glycan biosynthesis defects: a review. Clin Chem 2006;52:574–600.
4. *Marquardt T, Denecke J.* Congenital disorders of glycosylation: review of their molecular bases, clinical presentations and specific therapy. Eur J Pediatr 2003;162:359–79.
5. *Jerić I, Horvat Š.* Glikokonjugati kao modeli u biomedicinskim istraživanjima. Kem Ind 2004;53,63–70.
6. *Jaeken J.* Congenital disorders of glycosylation (CDG): It's all in it. J Inherit Metab Dis 2003;26:99–118.
7. *Freeze HH, Aebi M.* Altered glycan structures: the molecular basis of congenital disorders of glycosylation. Curr Opin Struct Biol 2005;15: 490–8.
8. *Alton G, Kjaergaard S, Etchison JR i sur.* Oral ingestion of mannose elevates blood mannose levels: a first step toward a potential therapy for carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. Biochem Mol Med 1997;60:127–33.
9. *Marquardt T, Brune T, Luhn K i sur.* Leukocyte adhesion deficiency II syndrome, a generalized defect in fucose metabolism. J Pediatr 1999; 134:681–8.
10. *Jaeken J. Carchon H.* The carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes: an overview. J Inher Metab Dis 1993;16:813–20.
11. *Zegher F, Jaeken J.* Endocrinology of the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. Pediatr Res 2005;37:395–401.
12. *Kjaergaard S.* Congenital disorders of glycosylation type Ia and Ib. Dan Med Bull 2004;51:350–63.
13. *Mayatepek E, Kohlmüller D.* Mannose suplementation in carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type I and phosphomannomutase deficiency. Eur J Pediatr 1998;157:605–6.
14. *Kjaergaard S, Kristiansson B, Stibler H i sur.* Failure of short-term mannose therapy of patients with carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1A. Acta Pediatr 1998;87:884–8.
15. *Jaeken J, Matthijis G, Saudubray JM i sur.* Phosphomannose isomerase deficiency: a carbohydrate deficient glycoprotein syndrome treatable with mannose. J Pediatr 1999;135:379–83.
16. *Niehues R, Hasilik M, Alton G i sur.* Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type Ib. Phosphomannose isomerase deficiency and mannose therapy. J Clin Invest 1998;101:1414–20.
17. *Grünewald S, Imbach T, Huijben K i sur.* Clinical and biochemical characteristics of congenital disorder of glycosylation: CDG-Ic, the first recognized human ER defect in N-glycan synthesis. Ann Neurol 2000; 47:776–81.
18. *Ramaekers VT, Stibler H, Kint J, Jaeken J.* A new variant of the carbohydrate deficient glycoproteins syndrome. J Inher Metab Dis 1991;14: 385–8.
19. *Grünewald S, Matthijis G, Jaeken J.* Congenital disorders of glycosilation: A review. Pediatr Res 2002;52:618–24.
20. *Cormand B, Pihko H, Bayes M i sur.* Clinical and genetic distinction between Walker-Warburg syndrome and muscle-eye-brain disease. Neurology 2001;56:1059–69.
21. *Wicklund CL, Pauli RM, Johnston D, Hecht JT.* Natural hystory study of hereditary multiple exostoses. Am J Med Genet 1995;55:43–6.
22. *Charlwood J, Clayton P, Keir G i sur.* Defective galactosylation of serum transferrin in galactosemia. Glycobiology 1998;8:351–7.
23. *Jaeken J, Pirard M, Adamowicz M i sur.* Inhibition of phosphomannose isomerase by fructose1-phosphate: an explanation for defective N-glycosylation in hereditary fructose intolerance. Pediatr Res 1996;40:764–6.
24. *Wopereis S, Grünwald S, Morava E i sur.* Apolipoprotein C-III isofocusing in the diagnosis of genetic defects in O-glycan biosynthesis. Clin Chem 2003;49:1893–5.
25. *Matthijs G.* Research network: EUROGLYCANET: a European network focused on congenital disorders of glycosylation. Eur J Hum Genet 2005;13:395–7.

[#] Laboratorij za dijagnostiku nasljednih i metaboličkih bolesti, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, Rebro, 10 000 Zagreb. Osobe za kontakt: dr. sc. Ksenija Fumić, e-mail: ksenija.fumic@zg.htnet.hr; tel. 2388545; ing. Karmen Bilić, e-mail: kbilic@kbc-zagreb.hr; tel. 2388706.

DUGOTRAJNI UČINCI DOJENJA NA ZDRAVLJE

LONG-TERM HEALTH EFFECTS OF BREASTFEEDING

ANITA PAVIČIĆ BOŠNJAK, JOSIP GRGURIĆ*

Deskriptori: Dojenje, mlijeko, humano – kemija; Spoznaja; Kardiovaskularne bolesti – epidemiologija; Gojaznost – epidemiologija; Hipertenzija – epidemiologija

Sažetak. Posljednjeg desetljeća sve se više pozornosti posvećuje dugotrajnim učincima dojenja na zdravlje djece i odraslih. Većina relevantnih studija objavljenih u razdoblju 2001–2006. god. pokazuje protektivni učinak dojenja na debljinu, dijabetes tipa I, celijakiju, Crohnovu bolest, ulcerozni kolitis i određene maligne bolesti dječje dobi. Povoljan učinak dojenja očituje se i u svezi s rizičnim čimbenicima kardiovaskularnih bolesti. Istraživanja povezanosti dojenja i kognitivnog razvoja daju najdosljednije rezultate pokazujući da dojene osobe imaju bolji kognitivni razvoj, dok se najkontroverzniji rezultati odnose na povezanost dojenja i atopijskih bolesti. Razmotreni su mehanizmi protektivnog učinka dojenja na kognitivni razvoj i navedene bolesti. Dosadašnje spoznaje upućuju na mogući programirajući učinak dojenja na zdravlje u kasnijoj dobi, iako je većina studija opažajna i ne potvrđuje kauzalitet. Aktivnosti u promicanju dojenja od velikog su značenja, a porast stope dojenja moguć je učinkovit način prevencije nekih od najvažnijih zdravstvenih rizika na populacijskom nivou.

Descriptors: Breast feeding; Milk, human – chemistry; Cognition; Cardiovascular diseases – epidemiology; Obesity – epidemiology; Hypersensitivity – epidemiology

Summary. During the last decade there has been increasing interest in possible long-term benefits of breastfeeding for health and development. Most relevant studies published from the second half of 2001 to 2006 suggest that breastfeeding is likely to protect against later obesity, type 1 diabetes, coeliac disease, inflammatory bowel diseases and childhood cancer. Also, breastfeeding seems to have beneficial effects on later cardiovascular risk factors. A positive association between breastfeeding and cognitive development continues to be the most consistent and important effect, whereas the effect of breastfeeding in the prevention of atopy remains controversial. Possible mechanisms which might mediate the protective effect of breastfeeding are considered. Evidence suggests that breastfeeding can to some degree programme future health, although most studies are observational and cannot prove causation. Promotion of breastfeeding is of great importance and may contribute to the prevention of some major health risks at the population level.

Liječ Vjesn 2007;129:293–298

Najnovije preporuke u svezi s prehranom dojenčadi i male djece zalažu se za isključivo dojenje do 6 mjeseci dojenačke dobi, a potom nastavak dojenja uz odgovarajuću dohranu najmanje do navršenih godinu dana,[1] odnosno dvije godine,[2] pa i duže, dok god to majka i dijete žele. Pozitivan utjecaj dojenja uvjetovan je povoljnim sastavom nutrijenata majčina mlijeka koji osiguravaju optimalan rast djeteta, no u širem smislu pozitivni se učinci očituju u smanjenju mortaliteta i morbiditeta dojene djece, pospješivanju razvojnih procesa kao što su npr. imunosni i kognitivni razvoj djeteta te utjecaju na zdravlje do u odraslu dob. Tijekom dojenačkog razdoblja djeca na prirodnoj prehrani imaju manju učestalost proljeva, upala dišnih putova i upala uha te manji rizik od pojave atopijskih bolesti,[3] a prijevremeno rođena djeca manji rizik od pojave nekrotizirajućeg enterokolitisa i sistemskih infekcija.[4] To su dobro poznati kratkoročni povoljni učinci dojenja.

Posljednjeg desetljeća sve se više pažnje posvećuje dugoročnim povoljnim učincima dojenja. Smatra se da prehrana u ranoj životnoj dobi ima programirajući učinak. Programiranje je definirano kao proces u kojem stimulus ili inzult, djelujući u kritičnom razdoblju tijekom ranoga životnog perioda, ima dugoročne posljedice na strukturu ili funkciju organizma.[5] Pretpostavlja se da dojenje djeluje kao programirajući stimulus na razvoj djece i zdravlje odraslih, iako je teško dokazati uzročno-posljedičnu vezu zbog metodoloških osobitosti istraživanja u području prirodne prehrane.

Ovaj pregledni rad prikazuje rezultate važnijih istraživanja objavljenih u stručnoj literaturi u razdoblju rujan 2001. – rujan 2006. god., posebice rezultate kohortnih studija i metaanaliza, u kojima je proučavan učinak dojenja na kognitivni razvoj te na kardiovaskularne bolesti, debljinu, šećernu bolest, atopiju, imunosne bolesti i maligne bolesti.

Metodološke osobitosti studija u kojima se ispituju dugoročni učinci dojenja

Dojenje se preporučuje kao jedna od mjera prevencije kardiovaskularnih bolesti, debljine i atopije zbog vjerojatnoga protektivnog učinka na pojavu navedenih bolesti. Za dokaz kauzaliteta potrebne su randomizirane studije, koje,

* **Odsjek za neonatologiju, Klinika za ginekologiju i porodništvo, OB »Sveti Duh«** (mr. sc. Anita Pavičić Bošnjak, dr. med.); **Klinika za dječje bolesti Zagreb** (prof. dr. sc. Josip Grgurić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. A. Pavičić Bošnjak, OB »Sveti Duh«, Klinika za ginekologiju i porodništvo, Odsjek za neonatologiju, Sveti Duh 64, 10 000 Zagreb, e-mail: apavicic@net.hr

Primljeno 2. studenoga 2006.; prihvaćeno 24. srpnja 2007.

kada se radi o dojenoj djeci, nisu prihvatljive iz etičkih razloga. Stoga je većina studija opažajna, pri čemu dobiveni rezultati upućuju samo na povezanost dojenja i određene pojave/bolesti, a ne potvrđuju kauzalitet. Glavni limit opažajnih studija je prisutnost čimbenika koji determiniraju dojenje i određenu pojavu, tj. bolest koja je predmet proučavanja te tako dodatno utječu na rezultate istraživanja. Takvi se čimbenici nazivaju zbunjujuće varijable (engl. confounding factors), a njihov se utjecaj nastoji potvrditi i kontrolirati statističkom analizom. Kao primjer možemo navesti ispitivanje povezanosti dojenja i kognitivnog razvoja. Poznato je da češće doje majke bolje naobrazbe, veće inteligencije, boljeg socioekonomskog statusa, koje ne puše i sklone su pozitivnomu zdravstvenom ponašanju. Osim što determiniraju dojenje, svaki od ovih čimbenika zasebno utječe na kognitivni razvoj djeteta, kao i nekoliko drugih perinatalnih i socijalnih čimbenika. Zbog toga tijekom prikupljanja i analize podataka sve ove čimbenike, tj. zbunjujuće varijable valja uzeti u obzir, što novije opažajne studije i čine. Osim toga, teško je zaključivati o povezanosti dojenja i određene pojave/bolesti na temelju rezultata pojedinačnih opažajnih istraživanja jer su mnoge studije limitirane malim brojem ispitanika, retrospektivnim prikupljanjem podataka o vrsti prehrane u dojenačkom razdoblju, uporabom različitih definicija dojenja i gubitkom većeg dijela ispitanika tijekom studijskog praćenja. Najrealnije rezultate daju metaanalize.

Malobrojne randomizirane studije među prijevremeno rođenom djecom jasno pokazuju da dojena djeca ostvaruju zdravstvenu korist tijekom djetinjstva i adolescencije. Kako se radi o malenoj i visokoselekcioniranoj skupini djece, nažalost nije moguća ekstrapolacija rezultata na opću populaciju.

Dojenje i kognitivni razvoj

Rezultati kohortnih studija objavljenjih u posljednjih 5 godina pokazuju da dojena djeca ostvaruju intelektualnu korist i u suglasju su s rezultatima jedne od najvažnijih metaanaliza u ovom području iz 1999. god. koja je utvrdila da dojena djeca imaju 3,1 IQ-bod više na testu kognitivnog razvoja u odnosu na nedojenu djecu (i to nakon što su se uzeli u obzir različiti socijalni i perinatalni čimbenici koji utječu na kognitivni razvoj) te da bolje rezultate testova ostvaruju dojena djeca malene porođajne težine (TM<2500 g) u odnosu na djecu normalne porođajne težine i duže dojena djeca u odnosu na kraće dojenu djecu (engl. dose-response effect).[6]

Ispitivanje povezanosti trajanja dojenja i kvocijenta inteligencije među filipinskom djecom u dobi od 8,5 god. utvrdilo je da su djeca dojena 12–18 mj. ostvarila bolji rezultat IQ-testa nego kratko dojena djeca (<6 mj.), i to 1,6 IQ-boda više ako su bila normalne porođajne težine te čak 9,8 IQ-bodova više ako su bila malene porođajne težine. Studija je važna jer uklanja utjecaj socijalnog statusa na kognitivni razvoj, budući da je u populaciji Filipina dojenje obrnuto povezano sa socio-ekonomskim statusom.[7] Studija na predškolskoj djeci iz Novog Zelanda također je pokazala da djeca malene porođajne težine ostvaruju korist od dugotrajnog dojenja (6,0 IQ-bodova više ako su bila dojena duže od 12 mj.), dok kod djece normalne porođajne težine dojenje nije imalo učinak na kognitivni razvoj.[8]

Pozitivni učinci dojenja na inteligenciju protežu se do u odraslu dob, što pokazuje studija dviju kohorta mladih muškaraca prosječne dobi 19 i 27 god.[9] te studija kod 53-godišnjaka.[10] U Caerphilly studiji, u kojoj su sudjelovali muškarci dobi 60–74 god., nađen je pozitivan učinak dojenja (6 IQ-bodova više) samo u skupini onih koji su imali malenu porođajnu težinu.[11]

Smatra se da dojenje pospješuje kognitivni razvoj međudjelovanjem nekoliko mehanizama: prvo, optimalnog sastava majčina mlijeka, tj. utjecaja pojedinih sastojaka koji stimuliraju razvoj mozga, a nema ih u drugim vrstama mlijeka; drugo, odgovarajuće povezanosti (engl. bonding) majke i djeteta tijekom čina dojenja; treće, nedefiniranog čimbenika ili čimbenika koji je teško kontrolirati statističkom analizom, a koji je u svezi s izborom načina prehrane djeteta, jer se pretpostavlja da majke koje doje imaju drugačiji obrazac ponašanja.[12] Jedna od hipoteza govori o tome da je trajanje dojenja indikator interesa, vremena i energije koju je majka voljna investirati u razvoj djeteta. Pretpostavlja se da majke koje dugo doje provode više vremena s djetetom i u periodu nakon prestanka dojenja, ostvarujući interakciju koja pogoduje njegovu kognitivnom i intelektualnom razvoju.

Među brojnim tvarima koje sadržava majčino mlijeko nalaze se i dugolančane višestrukonezasićene masne kiseline (engl. LCPUFA) iz skupine n-6 i n-3 masnih kiselina koje su strukturne komponente membranskih lipida mozga i mrežnice. Najvažnije LCPUFA su dokozaheksaenska kiselina (DHA, 22:6n-3) i arahidonska kiselina (AA, 20:4n-6) koje se u većoj količini nakupljaju tijekom perioda ubrzanog razvoja mozga, od zadnjeg tromjesečja trudnoće do 2 god. Obje kiseline imaju važnu ulogu u neurorazvoju, osobito DHA koja utječe na funkciju vida, ponašanje i kognitivni razvoj, dok je AA važna za normalan rast djeteta i funkciju vaskularnog sustava.[13] Nakon rođenja opskrba mozga ovim kiselinama ovisi gotovo u cijelosti o unosu putem majčina mlijeka. Komercijalno dostupne dojenačke formule ne sadržavaju DHA i AA. Zbog toga dojena djeca imaju veću koncentraciju DHA u krvi i moždanoj tvari nego djeca hranjena dojenačkim formulama.[14] Posljednjih godina interes istraživača je usmjeren na ispitivanje učinka dojenačkih formula s dodatkom DHA i/ili AA. Dvije Cochranove analize rezultata randomiziranih studija koje su uspoređivale kognitivni razvoj u ovisnosti o prehrani dojenačkim formulama s dodatkom i bez dodatka DHA i/ili AA pokazale su da i kod terminske i kod prijevremeno rođene djece rezultati nisu jednoznačni i da ukupno gledano nema jasnih dokaza o pozitivnom učinku uporabe formula s dodatkom DHA i AA na kognitivni razvoj.[15,16] Kao moguće objašnjenje različitosti rezultata navodi se uporaba formula s različitom koncentracijom DHA i/ili AA i uporaba različitih testova u ispitivanju kognitivne funkcije. Također se pretpostavlja da postoji tek malena razlika u koncentraciji DHA u mozgu djece hranjene dojenačkim formulama s dodatkom i bez dodatka DHA, što vjerojatno rezultira suptilnim razlikama u kognitivnoj funkciji koje nije moguće otkriti dostupnim testovima. Dakako, osim DHA i AA majčino mlijeko sadržava i druge tvari potencijalno važne za razvoj mozga (hormone, oligosaharide, faktore rasta) čiji utjecaj još nije razjašnjen.

Dojenje i kardiovaskularne bolesti

Kardiovaskularne bolesti su jedan od najvažnijih javnozdravstvenih problema današnjice zbog čega je naglasak na preventivnim mjerama, među ostalim i prehrani majčinim mlijekom. Metaanaliza Martina i sur. na rezultatima 15 studija koje su uključile 17 503 ispitanika pokazala je da dojenje snižava sistolički tlak za 1,4 mmHg (95% CI [CI prema engl. confidence interval=raspon pouzdanosti]-2,2 -0,6), a dijastolički tlak za 0,5 mmHg (95% CI -0,9 -0,04).[17] Podaci iz European Youth Heart Study za 1174-ero djece iz Esto-

nije i 1018-ero djece iz Danske u dobi 9–15 god. pokazuju da samo dojena djeca imaju nižu vrijednost sistoličkog tlaka za 1,7 mmHg (95% CI -3,0 -0,5) u usporedbi s djecom koja nisu bila isključivo dojena te da je duže trajanje isključivog dojenja povezano s nižim sistoličkim tlakom.[18] Povoljan učinak dojenja na krvni tlak objašnjava se djelovanjem više mehanizama: smanjenim unosom natrija tijekom dojenačke dobi, povećanim unosom dugolančanih višestrukonezasićenih masnih kiselina koje djeluju na vaskularni endotel, protektivnim učinkom od hiperinzulinemije u dojenačkoj dobi te protektivnim učinkom od inzulinske rezistencije u adolescenciji i odrasloj dobi. Izračunano je da bi smanjenje srednje vrijednosti tlaka za 2 mmHg smanjilo prevalenciju hipertenzije za 17%, koronarne bolesti srca za 6% te cerebrovaskularnog inzulta i prolazne ishemijske atake za 15%.[19] Učinak dojenja na sniženje krvnog tlaka sličan je, pa čak i izraženiji od učinka nefarmakoloških mjera koje se primjenuju u odraslih osoba kao što su restrikcija unosa soli (–1,3 mmHg) i primjena fizičke aktivnosti (–0,7 mmHg).[20] Zbog toga bi porast broja dojene djece na populacijskom nivou mogao značajno pridonijeti prevenciji jednog od najvećih zdravstvenih rizika.

U svezi s povezanosti dojenja i koronarne bolesti srca, dvije velike epidemiološke studije pokazuju oprečne rezultate. Caerphilly studija, u kojoj su sudjelovali muškarci dobi 45–49 god., pokazuje da dojenje povećava rizik od pojave koronarne bolesti srca za 54%, a rizik mortaliteta za 73%,[21] dok Nurses' Health studija, u kojoj su sudjelovale žene dobi 30–55 god., pokazuje da dojenje smanjuje rizik od pojavnosti i mortaliteta od koronarne bolesti srca za 8%.[22]

Ni povezanost dojenja i ateroskleroze nije razjašnjena. The Boyd Orr studija pokazuje da dojenje smanjuje rizik od ateroskleoreze. Stupanj ateroskleroze je određivan ultrazvučnim mjerenjem debljine intime i medije kod ispitanika prosječne dobi 71 godina (raspon 63–82 god.). Dojeni ispitanici imali su manje zadebljanje intime i medije krvnih žila nego nedojeni, ali trajanje dojenja nije imalo utjecalo na stupanj ateroskleroze.[23] Za razliku od toga, recentna studija upućuje na to da je veća dužina dojenja povezana s porastom arterijskog otvrdnuća (engl. stiffness) u djece dobi 10 god.,[24] što je uočeno i u mladih odraslih osoba,[25] no značenje ovog nalaza za kardiovaskularno zdravlje u dugoročnom smislu nije poznato.

Od posebnog je interesa visoka razina kolesterola u krvi dojenčadi na prirodnoj prehrani, s obzirom na to da majčino mlijeko sadržava kolesterol, dok ga tvornički mliječni pripravci ne sadržavaju. Metaanaliza Owena i sur. pokazuje da je kod dojene djece koncentracija kolesterola u dojenačkoj dobi veća za 0,64 mmol/l, a u odrasloj dobi manja za 0,18 mmol/l u usporedbi s djecom hranjenom dojenačkim formulama.[26] Smatra se da visoka razina kolesterola u dojenačkoj dobi ima zaštitnu ulogu i pridonosi nižoj razini kolesterola u odrasloj dobi. Randomizirana studija Singhala i sur. kod adolescenata koji su bili prijevremeno rođeni utvrdila je da su djeca hranjena majčinim mlijekom imala 14% manji omjer kolesterola LDL/HDL te manji omjer apolipoproteina B/apolipoproteina A1 nego djeca hranjena dojenačkom formulom. Navedeni učinak smanjenja omjera lipida u krvi je bio izraženiji kod duže dojene djece, neovisno o gestacijskoj dobi i utjecaju zbunjujućih varijabli.[27] Slične studije kod dojene terminske djece pokazuju 10–16% manji omjer kolesterola LDL/HDL u odrasloj dobi.[28,29] Ako, dakle, uzmemo da se u dojenih osoba postiže smanjenje LDL-kolesterola od 10%, izračun bi pokazao da se time u odraslih smanjuje incidencija kardiovaskularnih bolesti za 25%[30] i mortalitet za 13–14%.[31] Prema tome, i u ovom segmentu dojenje ima preventivni potencijal, tim više što se zna da dijetalna prehrana u odraslih smanjuje koncentraciju LDL-kolesterola samo za 3–6%.

Dojenje i debljina

U dječjoj populaciji debljina sve više poprima epidemijske razmjere – procjenjuje se da diljem svijeta od debljine pati oko 22 milijuna djece u dobi do 5 godina.[32] S preventivnog aspekta promicanje dojenja zaslužuje važno mjesto. Dvije novije metaanalize, jedna koja je obuhvatila 9 studija s više od 69 000 ispitanika[33] i druga koja je obuhvatila 28 studija s 298 900 ispitanika,[34] pokazuju da dojena djeca imaju 15–20% manji razik od pojave debljine. Protektivni učinak dojenja pripisuje se sastavu majčina mlijeka, sekreciji inzulina i modulaciji razvoja adipocita. Dojenjem na zahtjev djeca sama reguliraju unos hrane, a time i ukupan unos energije, koji je u dojene djece manji nego u djece hranjene tvorničkim mliječnim pripravcima. Dugolančane višestrukonezasićene masne kiseline koje se nalaze u majčinu mlijeku, a nema ih u komercijalno dostupnim dojenačkim formulama, omogućuju odgovarajuću ekspresiju i primjerenu funkciju inzulinskih receptora kod dojene djece. Stimulacija adipocita ovisi o sekreciji inzulina. U usporedbi s dojenom djecom, djeca hranjena dojenačkom formulom imaju veći unos bjelančevina čime se potiče sekrecija inzulina i IGF1 (engl. insulin like growth factor), a posljedično tomu stimuliraju adipociti i povećava odlaganje masti već od najranije dobi.

Što se tiče povezanosti trajanja dojenja i pojave debljine, metaanaliza Hardera i sur. je pokazala da se za svaki dodatni mjesec dojenja rizik od pojave prekomjerne tjelesne težine smanjuje za 4%.[35] Među istraživanjima objavljenim u posljednjih godinu dana jedna studija u kojoj je korišteno direktno mjerenje debljine tehnikom DXA (engl. dual-energy X-ray absorptiometry) pokazuje da dojenje i vrijeme uvođenja dohrane ne utječu na debljinu 5-godišnjaka.[36] Zakanj i sur. su utvrdili da dojenje štiti od pojave debljine kod djece hranjene na prsima najmanje 3 mj.,[37] što su pokazale i studije drugih autora,[38,39] dok je jedno ispitivanje u adolescenata pokazalo da protektivno djeluje dojenje ≥6 mj., no nakon što su u statističkoj analizi uzete u obzir zbunjujuće varijable, protektivni učinak dojenja više nije bio izražen.[40]

Sigurno je da sociokulturološke determinante dojenja i debljine mogu utjecati na rezultate istraživanja. Poznato je da je majčina debljina najvažniji prediktor debljine u djece, kao i to da majke s prekomjernom tjelesnom težinom i niskim socijalnim statusom doje rjeđe i kraće. Jedna od metaanaliza je pokazala da kad se uzme u obzir utjecaj debljine roditelja, pušenja majke i socijalnog statusa, dojenje još uvijek smanjuje rizik od nastanka debljine.[34] No postoje i drugi čimbenici koje je teško mjeriti i kontrolirati statističkom analizom, a odnose se na uspostavljanje i trajanje dojenja kao npr. interakcija majka-dijete, spremnost za brigu o djetetu i općenito ponašanje majke u svezi s zdravljem. Zbog toga neki autori predlažu analizu pojave debljine u obitelji (engl. within-family analysis) jer istraživanja provedena među braćom i sestrama, koji odrastaju u gotovo jednakom socijalnom, ekonomskom i kulturnom okružju, smanjuju varijabilnost teško mjerljivih/nemjerljivih čimbenika, što pridonosi točnijem uvidu u utjecaj dojenja na debljinu. Jedno takvo istraživanje usporedilo je pojavu debljine u adolescentnoj dobi kod 112 parova braće i sestara, gdje je jedno dijete bilo dojeno, a drugo nije i utvrdilo da dojenje nema učinak

na pojavu debljine.[41] Slično istraživanje (n=2 372) ispitivalo je povezanost trajanja dojenja i debljine. Prosječna razlika u trajanju dojenja među braćom i sestrama iznosila je 3,7 mj. Utvrđeno je da je rizik od pojave debljine unutar obitelji kod duže dojene djece (>7 mj.) u odnosu na kraće dojenu djecu (<3 mj.) sličan riziku od pojave debljine u čitavoj skupini ispitanika uspoređenih s obzirom na različito trajanje dojenja (OR [OR prema engl. odds ratio=omjer vjerojatnosti] 0,92 vs. OR 0,94). Rezultati potvrđuju protektivni učinak dojenja i sugeriraju da teško mjerljivi sociokulturološki čimbenici nemaju važniji utjecaj na navedeni učinak.[42] Raznolikost rezultata svakako zahtijeva razjašnjenje provedbom opsežnijih studija ili primjenom drugačijih metoda mjerenja izloženosti pojavi kojom se ne može manipulirati, kao što je to dojenje.

Dojenje, astma i atopijske bolesti

Danas je nezamislivo govoriti o primarnoj prevenciji astme i alergijskih bolesti a pri tome ne istakuti ulogu dojenja. Ipak, još nema jasnog i jednoznačnog odgovora na pitanje da li prehrana majčinim mlijekom sprječava nastanak alergijskih bolesti. Dvije recentne metaanalize studija objavljenih u razdoblju 1966–2000. god. pokazuju da dojenje ima protektivni učinak na razvoj atopijskog dermatitisa, osobito u djece s visokim rizikom od razvoja atopije (koja imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu ili povišenu koncentraciju IgE u krvi pupkovine) te protektivni učinak na razvoj astme u visokorizične djece koja su isključivo dojena najmanje 3 mj. Međutim, kod djece s niskim rizikom od atopije dojenje nema učinak ni na razvoj atopijskog dermatitisa ni na nastanak astme.[43,44]

Rezultati novijih istraživanja su kontroverzni i pokazuju da dojenje može imati protektivni učinak, biti bez učinka ili čak povećati rizik od nastanka astme i atopije. Tako su Sears i sur. prateći kohortu novozelandske djece (n=1 037), utvrdili da dojena djeca (4 i više tjedna) imaju značajno veći rizik od pojave astme u dobi 9 do 26 god. (OR 1,8; 95% CI 1,4–2,5) nego nedojena djeca.[45] Nedavno objavljenja studija među 14-godišnjacima u Australiji pokazuje, pak, da dojenje (uključivo i različitu dužinu dojenja) niti povećava niti smanjuje prevalenciju astme.[46] Za razliku od toga, Kull i sur. su kod švedske djece (n=4 089) ustanovili da dojenje smanjuje rizik od nastanka astme u prve 4 godine života. Prevalencija astme kod djece koja su bila isključivo dojena <4 mj. iznosila je 9,1%, dok je u djece isključivo dojene ≥4 mj. iznosila 6,4% (OR 0,72; 95% CI 0,53–0,97).[47]

Veću prevalenciju atopijskog dermatitisa neki autori povezuju s dužim trajanjem dojenja.[48,49] Tako su Bergmann i sur. utvrdili da se u djece do 7 god. učestalost atopijskog dermatitisa povećava sa svakim dodatnim mjesecom dojenja (OR 1,03; 95% CI 1,00–1,06) i s pozitivnom obiteljskom anamnezom za atopijski dermatitis (OR 2,06; 95% CI 1,38–3,08).[49] Kull i sur. su, međutim, utvrdili da isključivo dojenje ≥4 mj. smanjuje rizik od pojave egzema u dobi od 4 godine, neovisno o pridruženosti astme i senzibilizacije na uobičajene alergene kod ispitivane djece te obiteljskoj anamnezi o atopijskim bolestima.[50]

Poznato je da je pozitivna obiteljska anamneza za atopijske bolesti jedan od najvažnijih čimbenika utjecaja na pojavu bolesti u djece. U kakvoj su povezanosti dužina isključivog dojenja i atopija u obitelji s obzirom na pojavu atopije u djeteta? Wright i sur. su ispitujući pojavu astme kod djece (n=1 246) čije su majke imale astmu, utvrdili da dojenje ima protektivan učinak samo u prve dvije godine života, dok su u dobi od 6 do 13 god. isključivo dojena djeca (≥4 mj.) imala povećani rizik od nastanka astme.[51] Za razliku od toga, Oddy i sur. su ispitujući australsku djecu (n=2 602), našli da majčina astma nije rizični čimbenik za nastanak astme kod isključivo dojene djece.[52] Što se tiče pojave atopijskog dermatitisa, GINA-studija je utvrdila protektivni učinak isključivog dojenja ≥4 mj. u djece čija oba roditelja imaju atopiju,[53] dok je nedavno objavljena studija Pesonena i sur. pokazala da dugotrajno isključivo dojenje (tijekom 9 i više mj.) povećava rizik od pojave atopijskog dermatitisa kod 5-godišnjaka s pozitivnom obiteljskom anamnezom.[54] Protektivni učinak majčina mlijeka na pojavu atopije objašnjava se djelovanjem antimikrobnih, antiinflamatornih i imunomodulacijskih tvari u mlijeku. Istraživanja pokazuju da se mlijeko majki s atopijom razlikuje od mlijeka majki bez atopije u sastavu leukocita, citokina, kemokina i masnih kiselina.[55–58] Neki autori nalaze da je visok sadržaj n-3 LCPUFA u mlijeku povezan s manjim rizikom od pojave atopije kod djece čije majke imaju atopiju,[59,60] dok je jedno istraživanje pokazalo upravo suprotno, tj. da visok sadržaj n-3 PUFA povećava rizik od pojave atopije.[61]

Kontroverznost rezultata svakako zahtijeva daljnja istraživanja u ovom području, a dotle većina stručnjaka smatra da u cilju sprječavanja atopijskih bolesti dojenje treba preporučivati kako za djecu s visokim rizikom od nastanka atopije tako i za djecu s niskim rizikom.[62,63]

Dojenje i dijabetes tipa I

Istraživanja etiologije dijabetesa tipa I sugeriraju da dojenje ima protektivan učinak na pojavu ove bolesti, odnosno da izloženost proteinima kravljeg mlijeka može djelovati kao »trigger« na pojavu dijabetesa tipa I u genski predisponirane djece. Europska multicentrična studija je pokazala da dojenje smanjuje rizik za 41%, i to neovisno o trajanju dojenja.[64] Studija iz Njemačke u kojoj su genski predisponirana djeca (n=1 610) praćena do 5 god. nije utvrdila povezanost dojenja i pojave protutijela vezanih uz dijabetes tip I, i to protutijela na inzulin (engl. IAA), protutijela na glutamičku kiselu dekarboksilazu (engl. GADA) i protutijela na tirozin fosfatazu (engl. IA-2A), ali je pokazala da rano uvođenje glutena u dojenačku prehranu (prije navršena 3 mj.) povećava rizik od pojave navedenih protutijela.[65] Za razliku od toga, Wahlberg i sur. su u kohorti švedske djece (n=7 208) utvrdili da su kod 2,5-godišnjaka rizični čimbenici od pojave protutijela GADA i IA-2A kratko trajanje dojenja (< 2 mj.), rano uvođenje uobičajenih dojenačkih formula, kasno uvođenje glutena i obilna konzumacija mlijeka u dobi od godine dana.[66]

Važan doprinos razjašnjenju uloge kravljeg mlijeka u etiologiji dijabetesa tipa I očekuje se od TRIGR (Trial to Reduce Type 1 Diabetes in the Genetically at Risk) istraživanja započetog 1992. god. U istraživanju sudjeluju genski predisponirana djeca koja su nakon 6–8 mj. dojenja slučajnim odabirom dobivala ili hidroliziranu formulu ili uobičajenu dojenačku formulu. Predviđeno je praćenje djece do dobi od 10 god., a rezultati bi mogli uputiti na način prevencije dijabetesa tipa I određenom vrstom prehrane, odnosno odgovoriti trebaju li genski predisponirana djeca nakon dojenja biti hranjena hidroliziranom formulom kako bi se spriječila pojava bolesti. Preliminarni rezultati (prosječna dob djece 4,7 god.) pokazuju da je uporaba hidroliziranih formula vezana uz smanjenje autoimunosti na β-stanice gušterače.[67]

Dojenje i ostale imunosno uvjetovane bolesti

Isključivo dojena djeca imaju smanjen rizik od obolijevanja od Crohnove bolesti (OR 0,67; 95% CI 0,52–0,86) i ulceroznog kolitisa (OR 0,77; 95% CI 0,61–0,96) kako to pokazuje metaanaliza 17 studija koje su istraživale ovu problematiku.[68] Zaštita od pojave imunosno posredovanih bolesti crijeva pripisuje se imunomodulacijskom učinku bioaktivnih tvari u mlijeku.

Celijakija je još jedna bolest gdje dojenje ima protektivan učinak, što pokazuju rezultati metaanalize šest studija objavljenih između 1966. i 2004. god. Rizik od pojave celijakije kod djece koja su za vrijeme uvođenja prehrane glutenom još uvijek na prirodnoj prehrani značajno je smanjen, i to za 52% u usporedbi s djecom koja u vrijeme uvođenja glutena nisu dojena. Dugotrajno dojenje također smanjuje rizik od pojave celijakije. Mehanizam na koji majčino mlijeko štiti od pojave ove bolesti nije točno poznat, a pretpostavlja se ovo: prvo, djeca koja su u vrijeme uvođenja prehrane glutenom na majčinu mlijeku dobivaju manje količine glutena nego djeca hranjena dojenačkim formulama; drugo, tijekom infekcija gastrointestinalnog trakta povećava se permeabilnost sluznice crijeva za gluten, a dojenje štiti od infekcija; i treće, imunomodulacijski učinak putem IgA-protutijela i supresija T-limfocita.[69]

Dojenje i neoplastične bolesti

Mogući protektivni učinak majčina mlijeka na pojavu malignoma objašnjava se stimulirajućim i modifikacijskim djelovanjem na imunosni sustav te pospješivanjem njegove maturacije. Što se tiče pojave malignoma u dječjoj dobi, Martin i sur. su na temelju rezultata 26 studija utvrdili da dojenje smanjuje rizik od pojave akutne limfoblastične leukemije (ALL) za 9%, Hodgkinove bolesti za 24% i neuroblastoma za 41%. Nije nađena povezanost dojenja i ostalih tumora kao što su akutna ne-limfoblastična leukemija, non-Hodgkinov limfom, tumori SŽS-a, maligni tumor germinativnih stanica i juvenilni tumor kosti.[70] U nedavno objavljenome preglednom članku o utjecaju dojenja na rizik od pojave leukemije u djece, od četiri rada koja su bila dovoljno visoke kvalitete za traženu analizu, samo su dva pokazala da dojenje smanjuje rizik od pojave ALL.[71] Recentna studija iz SAD-a je, pak, utvrdila da dojenje (i trajanje dojenja) ne utječe na rizik od pojave ALL u djece dobi 0–14 god.[72]

Također je zanimljivo pitanje da li prehrana majčinim mlijekom utječe na pojavu karcinoma u odrasloj dobi. Prema rezultatima The Boyd Orr studije dojenje ne utječe niti na rizik od ukupne pojave karcinoma u odraslih, niti na rizik od pojave pojedinih karcinoma, i to prostate, dojke, želuca i debelog crijeva. Dodatna analiza povezanosti dojenja i karcinoma dojke, koja je osim rezultata ove studije uključila još i rezultate 10 drugih studija, potvrdila je da nema povezanosti, no utvrđeno je da žene koje doje imaju manji rizik od pojave premenopauzalnog karcinoma dojke.[73]

Zaključak

Posljednjih 5 godina istraživači posvećuju sve više pozornosti dugotrajnim učincima dojenja na zdravlje djece i odraslih. Budući da se iz etičkih i praktičnih razloga zdrava djeca ne mogu randomizirati na one koji će biti dojeni i one koji će se hraniti dojenačkom formulom, zaključci se većinom temelje na opažajnim studijama koje govore o povezanosti dojenja i određene pojave ili bolesti, ali ne potvrđuju kauzalitet. Najkonzistentniji rezultati odnose se na povezanost dojenja i kognitivnog razvoja pokazujući da dojene osobe imaju bolji kognitivni razvoj, dok se najkontroverzniji rezultati odnose na povezanost dojenja i atopijskih bolesti. Buduća istraživanja trebala bi jasnije utvrditi dugotrajni programirajući učinak rane prehrane majčinim mlijekom. Ako dojena djeca imaju smanjen rizik od pojave određenih kroničnih dječjih bolesti, a to pokazuje većina dosadašnjih istraživanja, promicanje dojenja i povećanje broja dojene djece bio bi učinkovit način prevencije navedenih bolesti, a ujedno i prevencije nekih od najznačajnijih zdravstvenih rizika na populacijskom nivou. Pedijatri i ostali zdravstveni djelatnici, ali i društvo u cjelini, trebali bi još aktivnije nego do sada podupirati dojenje kao najbolji i najekonomičniji način prehrane djeteta te najbolji način sprečavanja bolesti, promicanja zdravlja i ostvarivanja dobrobiti obitelji i društva.

LITERATURA

1. *American Academy of Pediatrics.* Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics 2005;115:496–506.
2. *WHO.* Global strategy for infant and young child feeding. Geneva: WHO; 2003.
3. *Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED i sur.* Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT): a randomized trial in the Republic of Belarus. JAMA 2001;285:413–20.
4. *Lucas A, Cole TJ.* Breast milk and neonatal necrotizing enterocolitis. Lancet 1990;336:1519–23.
5. *Lucas A.* Role of nutritional programming in determining adult morbidity. Arch Dis Child 1994;71:288–90.
6. *Anderson JW, Johnstone BM, Remley D.* Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. Am J Clin Nutr 1999;70:525–35.
7. *Daniels MC, Adair LS.* Breast-feeding influences cognitive development in Filipino children. J Nutr 2005;135:2589–95.
8. *Slykerman RF, Thompson JMD, Becroft DMO i sur.* Breastfeeding and intelligence of preschool children. Acta Paediatr 2005;94:832–7.
9. *Mortensen EL, Michaelsen KF, Sanders S, Reinish JM.* The association between duration of breastfeeding and adult intelligence. JAMA 2002; 287:2365–71.
10. *Richards M, Hardy R, Wadsworth ME.* Long-term effects of breastfeeding in a national birth cohort: educational attainment and midlife cognitive function. Public Health Nutr 2002;5:631–5.
11. *Elwood PC, Pickering J, Gallacher JE, Hughes J, Davies D.* Long term effect of breast feeding: cognitive function in the Caerphilly cohort. J Epidemiol Community Health 2005;59(2):130–3.
12. *Rodgers B.* Feeding in infancy and later ability and attainment: a longitudinal study. Develop Med Child Neurol 1978;20:421–6.
13. *Lauritzen L, Hansen HS, Jorgensen MH, Michaelsen KF.* The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. Prog Lipid Res 2001;38:1–94.
14. *Makrides M, Neumann MA, Byard RW, Simmer K, Gibson RA.* Fatty acid composition of brain, retina, and erythrocytes in breast- and formula-fed infants. Am J Clin Nutr 1994;60:189–94.
15. *Simmer K.* Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. Cochrane Database Syst Rev 2001;4:CD000376.
16. *Simmer K, Patole S.* Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2004;1: CD000375.
17. *Martin RM, Gunnell D, Smith GD.* Breastfeeding in infancy and blood pressure in later life: Systematic review and meta-analysis. Am J Epidemiol 2005;161:15–26.
18. *Lawlor DA, Riddoch CJ, Page AS i sur.* Infant feeding and components of the metabolic syndrome: findings from the European Youth Heart Study. Arch Dis Child 2005;90:582–8.
19. *Cook NR, Cohen J, Herbert PR, Taylor JO, Hennekens CH.* Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. Arch Intern Med 1995;155:701–9.
20. *Ebrahim S, Davey Smith G.* Lowering blood pressure: a systematic review of sustained effects of non-pharmacological interventions. J Public Health Med 1998;20:441–8.
21. *Martin RM, Ben-Shlomo Y, Gunnell D, Elwood P, Yarnell JW, Davey Smith G.* Breast feeding and cardiovascular disease risk factors, incidence, and mortality: the Caerphilly study. J Epidemiol Community Health 2005;59:121–9.
22. *Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE i sur.* Breastfeeding during infancy and the risk of cardiovascular disease in adulthood. Epidemiology 2004;15:550–6.

23. *Martin RM, Ebrahim S, Griffin M i sur.* Breastfeeding and atherosclerosis. Intima-media thickness and plaques at 65-year follow-up of the Body Orr cohort. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:1482–8.
24. *Schack-Nielsen L, Molgaard C, Larsen D, Martyn C, Michaelsen KF.* Arterial stiffness in 10-year-old children: current and early determinants. Br J Nutr 2005;94:1004–11.
25. *Leeson CPM, Kattenhorn M, Deanfield JE, Lucas A.* Duration of breastfeeding and arterial distensibility in early adult life: population based study. BMJ 2001;322:643–7.
26. *Owen CG, Whincup PH, Odoki K, Gilg JA, Cook DG.* Infant feeding and blood cholesterol: a study in adolescents and a systematic review. Pediatrics 2002;110:597–608.
27. *Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A.* Breastmilk feeding and lipoprotein profile in adolescents born preterm: follow-up of a prospective randomized study. Lancet 2004;363:1571–8.
28. *Ravelli ACJ, Van der Meulen JHP, Osmond C, Barker DJP, Bleker OP.* Infant feeding and adult glucose tolerance, lipid profile, blood pressure and obesity. Arch Dis Child 2000;82:248–52.
29. *Fall CHD, Barker DJP, Osmond C, Winter PD, Clark PMS, Hales CN.* Relation of infant feeding to adult serum cholesterol concentration and death from ischaemic heart disease. Br Med J 1992;304:801–5.
30. *Law MR, Wald NJ, Thompson SG.* By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? Br Med J 1994;308:367–73.
31. *Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JK, Furberg CD.* Cholesterol reduction yields clinical benefit: a new look at old data. Circulation 1995;91:2274–82.
32. *Deckelbaum RJ, Williams CL.* Childhood obesity: the health issue. Obes Res 2001;4:239–43.
33. *Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, von Kries R.* Breast-feeding and childhood obesity – a systematic review. Int J Obes Relat Metab Disord 2004;28:1247–56.
34. *Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Smith GD, Cook DG.* Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. Pediatrics 2005;115:1367–77.
35. *Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, Plagemann A.* Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. Am J Epidemiol 2005;162:397–403.
36. *Burdette HL, Whitaker RC, Hall WC, Daniels SR.* Breastfeeding, introduction of complementary foods, and adiposity at 5 y of age. Am J Clin Nutr 2006;83:550–8.
37. *Zakanj Z, Wickerhauser-Majer T, Grgurić J.* Prevenira li dojenje nastanak debljine? Paediatr Croat 2004;48:47–52.
38. *Li C, Kaur H, Choi WS, Huang TT, Lee RE, Ahluwalia JS.* Additive interactions of maternal pregnancy BMI and breast-feeding on childhood overweight. Obes Res 2005;13:362–71.
39. *Burke V, Beilin LJ, Simmer K i sur.* Breastfeeding and overweight: longitudinal analysis in an Australian birth cohort. J Pediatr 2005;147: 56–61.
40. *Shields L, O'Callaghan M, Williams GM, Najman JM, Bor W.* Breastfeeding and obesity at 14 years: a cohort study. J Paediatr Child Health 2006;42:289–96.
41. *Nelson MC, Gordon-Larsen P, Adair LS.* Are adolescents who were breast-fed less likely to be overweight? Analyses of sibling pairs to reduce confounding. Epidemiology 2005;16:247–53.
42. *Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Berkey CS i sur.* Breast-feeding and overweight in adolescence. Epidemiology 2006;17:112–4.
43. *Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M.* Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. J Am Acad Dermatol 2001;45: 520–7.
44. *Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M.* Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. J Pediatr 2001;139:261–6.
45. *Sears MR, Greene JM, Willan AR i sur.* Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. Lancet 2002;360:901–7.
46. *Burgess SW, Dakin CJ, O'Callaghan MJ.* Breastfeeding does not increase the risk of asthma at 14 years. Pediatrics 2006;117:e787–e792.
47. *Kull I, Almqvist C, Lilja G, Pershagen G, Wickman M.* Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. J Allergy Clin Immunol 2004;114:755–60.
48. *Purvis DJ, Thompson JM, Clark PM i sur.* Risk factors for atopic dermatitis in New Zealand children at 3.5 years of age. Br J Dermatol 2005;152:742–9.
49. *Bergmann RL, Diepgen TL, Kuss O i sur.* MAS-study group. Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema. Clin Exp Allergy 2002;32:205–9.
50. *Kull I, Bohme M, Wahlgren CF, Nordvall L, Pershagen G, Wickman M.* Breast-feeding reduces the risk for childhood eczema. J Allergy Clin Immunol 2005;116:657–61.
51. *Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD.* Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. Thorax 2001;56:192–7.
52. *Oddy WH, Peat JK, de Klerk NH.* Maternal asthma, infant feeding, and the risk of asthma in childhood. J Allergy Clin Immunol 2002;110: 65–7.
53. *Zutavern A, Lauberau B, von Berg A, Koletzko S, Wichmann E, Heinrich J.* Does the effect of breast-feeding on atopic dermatitis depend on family history of allergy? J Pediatr 2005;147:129.
54. *Pesonen M, Kallio MJT, Siimes MA.* Prolonged exclusive breastfeeding is associated with increased atopic dermatitis: a prospective follow-up study of unselected healthy newborns from birth to age 20 years. Clin Exp Allergy 2006;36:1011–8.
55. *Järvinen KM Suomalainen H.* Leucocytes in human milk and lymphocyte subsets in cow's milk-allergic infants. Pediatr Allergy Immunol 2002;13:243–54.
56. *Böttcher MF, Jenmalm MC, Björksten B, Garofalo RP.* Chemoattractant factors in breast milk from allergic and non-allergic mothers. Pediatr Res 2000;47:592–7.
57. *Laiho K, Lampi AM, Hamalainen M i sur.* Breast milk fatty acids, eicosanoids, and cytokines in mothers with and without allergic disease. Pediatr Res 2003;53:642–7.
58. *Laitinen K, Hoppu U, Hamalainen M, Linderborg K, Moilanen E, Isolauri E.* Breast milk fatty acids may link innate and adaptive immune regulation: analysis of soluble CD 14, prostaglandin E2, and fatty acids. Pediatr Res 2006;59:723–7.
59. *Hoppu U, Rinne M, Lampi AM, Isolauri E.* Breast milk fatty acid composition is associated with development of atopic dermatitis in the infant. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41:335–8.
60. *Wijga AH, van Houwelingen AC, Kerkhof M i sur.* Breast milk fatty acids and allergic disease in preschool children: the prevention and incidence of asthma and mite allergy birth cohort study. J Allergy Clin Immunol 2006;117:440–7.
61. *Stoney RM, Woods RK, Hosking CS i sur.* Maternal breast milk long-chain n-3 fatty acids are associated with increased risk of atopy in breastfed infants. Clin Exp Allergy 2004;34:194–200.
62. *American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition, Hypoallergenic infant formulas.* Pediatrics 2000;106:346–9.
63. *Host A, Koletzko B, Dreborg S i sur.* Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Pediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. Arch Dis Child 1999;81:80–4.
64. *EURODIAS Substudy 2 Study Group.* Rapid early growth is associated with increased risk of childhood type 1 diabetes in various European populations. Diabetes Care 2002;25:1755–60.
65. *Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E.* Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. JAMA 2003;290:1721–8.
66. *Wahlberg J, Vaarala O, Ludvigsson J.* ABIS-study group. Dietary risk factors for the emergence of type 1 diabetes-related autoantibodies in 2 ½ year-old Swedish children. Br J Nutr 2006;95:603–8.
67. *Akerblom HK, Virtanen SM, Ilonen J i sur.* National TRIGR Study Groups. Dietary manipulation of beta cell autoimmunity in infants at increased risk of type 1 diabetes: a pilot study. Diabetologia 2005;48: 829–37.
68. *Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S.* Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. Am J Clin Nutr 2004;80:1342–52.
69. *Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF.* Effect of breast feeding on risk of celiac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Arch Dis Child 2006;91:39–43.
70. *Martin RM, Gunnell D, Owen CG, Smith GD.* Breast-feeding and childhood cancer: a systematic review with metaanalysis. Int J Cancer 2005;117:1020–31.
71. *Guise JM, Austin D, Morris CD.* Review of case-control studies related to breastfeeding and reduced risk of childhood leukemia. Pediatrics 2005;116:e724–e731.
72. *Kwan ML, Buffler PA, Wiemels JL i sur.* Breastfeeding patterns and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. Br J Cancer 2005;93: 379–84.
73. *Martin RM, Middleton N, Gunnell D, Owen CG, Smith GD.* Breastfeeding and cancer: the Body Orr cohort and a systematic review with meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2005;97:1446–57.

PROJEKTI I IZGRADNJA KIRURŠKOGA PAVILJONA BJELOVARSKE BOLNICE

BUILDING OF THE SURGICAL PAVILION OF THE COUNTY HOSPITAL IN BJELOVAR

MARINA BAGARIĆ*

Deskriptori: Bolničko projektiranje i izgradnja – povijest; Bolnički kirurški odjel – povijest; Hrvatska

Sažetak. Godine 1913. na inicijativu dr. Antuna Gottlieba počinju pripreme za gradnju kirurškoga paviljona Županijske bolnice u Bjelovaru. Projekte paviljona izrađuje Ignjat Fischer (1870.–1948.), arhitekt koji se u prvim desetljećima 20. stoljeća specijalizirao za gradnju zdravstvenih objekata. Bjelovarski paviljon Fischer projektira kao jednokatnicu s prigradnjom u kojoj su smještene dvojne operacijske dvorane. U radu se tumači ranofunkcionalistički Fischerov pristup u projektiranju zgrada za zdravstvo i povlače paralele između bjelovarskoga kirurškoga paviljona i ostalih Fischerovih bolničkih zgrada. Bjelovarski paviljon minimalno je pregrađivan, raspored većine sadržaja ostao je – u odnosu na Fischerov projekt – neizmijenjen, pa te činjenice svjedoče o kvaliteti Fischerova projektantskoga postupka.

Descriptors: Hospital design and construction – history; Surgery department, hospital – history; Croatia

Summary. Preparations for the construction of the surgical pavilion of the County hospital in Bjelovar began in 1913 initiated by doctor Antun Gottlieb. The entire project documentation was drawn by Ignjat Fischer (1870–1948), the architect who specialized in the construction of medical buildings in the first decades of the 20th century. Fischer designed the Bjelovar Pavillion as a two-storey building with an annexe in which double operating rooms were situated. In this paper Fischer's early functionalist approach to the designing of medical buildings is dealt with and the parallels between the Bjelovar Surgical Pavilion and other Fischer's medical buildings are drawn. The Bjelovar Pavilion has only been slightly reconstructed to date, and the arrangement of the majority of facilities – compared to the Fischer's project – has remained unchanged, which bears testimony to the high quality of Fischer's designing procedure.

Liječ Vjesn 2007;129:299–303

Uz sjeverni rub »graničarskoga«, ortogonalnoga sustava ulica grada Bjelovara izgrađena je 1845. godine *K. und K. Landes–Spital des Warasdiner Regiments*. Bila je to druga bolnička zgrada u gradu – stotinjak metara jugoistočno nalazila se prva bolnica *Militair und Bürger Spital*, osnovana, prema povjesničarima bjelovarskoga zdravstva, 1760. ili 1782.[1]

Ukidanjem Vojne krajine 1873. godine bjelovarska je *K. und K. Landes–Spital des Warasdiner Regiments* preimenovana u Županijsku bolnicu Bjelovar, a četrdeset godina poslije izgrađeni paviljon za kirurgiju (1913.) odredio joj je popularni naziv Stara bolnica. Stara bolnica građena je za 80 bolesnika, smještenih u prizemlju i na katu zgrade L–tlocrta. Jedan krak toga *L-a* pruža se uz današnju Ulicu Antuna Mihanovića i na njemu je bio i glavni ulaz u bolničku zgradu. Takav položaj bolničkih zgrada s glavnim pročeljem paralelnim uz gradsku ulicu, s predvrtovima ili bez njih, tipičan je za razdoblje prve polovice 19. stoljeća. U Njemačkoj su primjeri smještaja bolničke zgrade uz gradsku ulicu Opća bolnica u Hamburgu (1821.–1823.), Gradska bolnica u Hannoveru (1828.–1832.), Gradska bolnica u Nürnbergu (1839.–1845.).[2] Pročelje Stare bolnice u Bjelovaru riješeno je krajnje jednostavno, s reduciranim klasicističkim vokabularom: na uličnom je pročelju plitki središnji rizalit (šira istaka na zgradi koja se proteže kroz cijelu visinu zgrade) koji završava trokutnim zabatom. Zona prizemlja artikulirana je imitacijom kamena u žbuci i razdjelnim je vijencem odvojena od glatke zone kata. Prozori su uokvireni pravokutnim kamenim okvirima, nešto složenijima u zoni prvoga kata, zaključenom profiliranim kamenim kornišem (završnim vijencem).

Osim pregledom objekata na terenu, bolničku arhitekturu u Bjelovaru bilo je moguće proučavati zahvaljujući sačuvanim arhitektonskim nacrtima. U Hrvatskome državnom arhivu (HDA) u Zagrebu čuva se dokumentacija o gradnji velikoga broja različitih javnih objekata, čiji je glavni financijer bila Zemaljska vlada. Tako su u Zbirci nacrta HDA sačuvani i nacrti bjelovarskoga kirurškoga paviljona – glavni i izvedbeni projekt iz 1913. godine. U fondovima HDA pohranjena je i dokumentacija o gradnji zagrebačkih zdravstvenih objekata iz istoga razdoblja, što je omogućilo usporedbu tih objekata s bjelovarskim kirurškim paviljonom. Ovaj će tekst tako pokazati da je u projektiranju zdravstvenih objekata postojao jednak pristup i u pokrajini – Bjelovaru i u Zagrebu kao makroregionalnom centru. U proučavanju povijesti i izgradnje bjelovarske bolnice dragocjena su i sjećanja negdašnjih liječnika bolnice dr. Nikole Karlića i dr. Rudolfa Miculinića te opći tekstovi o arhitekturi za zdravstvo.

* **Muzej za umjetnost i obrt, Zagreb** (mr. sc. Marina Bagarić, dipl. povjesničar umjetnosti, viši kustos)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. M. Bagarić, Muzej za umjetnost i obrt, Trg maršala Tita 10, 10 000 Zagreb, e-mail: marina.bagaric@muo.hr

Primljeno 8. svibnja 2007., prihvaćeno 24. srpnja 2007.



Slika 1. *Dr. Antun Gottlieb (1880.–1967.)*
Figure 1. *Dr. Antun Gottlieb (1880–1967)*

Dr. Antun Gottlieb (1880.–1967.) i arhitekt Ignjat Fischer (1870.–1948.): gradnja paviljona za kirurgiju

Do 1901., kad je izgrađen novi paviljon za zarazne bolesti, svi su bolnički odjeli bili pod jednim krovom.[1] Smještaj pojedinih bolničkih odjela u zasebne paviljone, kao manifestacija modernizacije bjelovarske bolnice, tekao je razmjerno sporo. Kirurg dr. Antun Gottlieb (sl. 1), koji je od 1912. upravljao Županijskom bolnicom u Bjelovaru, zaslužan je za gradnju sljedećega novoga paviljona – paviljona za kirurgiju, čiji će projekt izraditi zagrebački arhitekt Ignjat Fischer (sl. 2). Tijekom prvih desetljeća 20. stoljeća Fischer je kao samostalni projektant i kao vanjski suradnik Građevnoga odsjeka Kr. zemaljske vlade izradio niz projekata za zdravstvene objekte u Zagrebu i pokrajini. Prvi njegov angažman na zgradama za zdravstvo bio je u Stenjevcu: poslije smrti graditelja Vjekoslava Šafraneka 1900. godine Fischer će preuzeti nadzor nad adaptacijama Kr. zemaljskoga zavoda za umobolne.[3] Godine 1908. nastaju dva arhitektova velika projekta: djelomično realizirani kompleks Zemaljske bolnice na Šalati (danas zgrade Medicinskoga fakulteta) i projekt Sanatorija u Klaićevoj ulici u Zagrebu (danas Dječja bolnica). Fischer je projektirao i sljedeće objekte: novi operacijski trakt u glavnoj zgradi Zemaljske bolnice u Pakracu (1908/9.), zagrebačko Zemaljsko rodilište, primaljsko učilište i ginekološku kliniku u Petrovoj ulici (1913.), barake vojne bolnice sljemenskoga lječilišta Brestovac (1915.–1917.) i nerealiziranu Zakladnu bolnicu na Bijeničkoj cesti u Zagrebu (1924).[4]



Slika 2. *Arhitekt Ignjat Fischer (1870.–1948.)*
Figure 2. *Architect Ignjat Fischer, (1870–1948)*

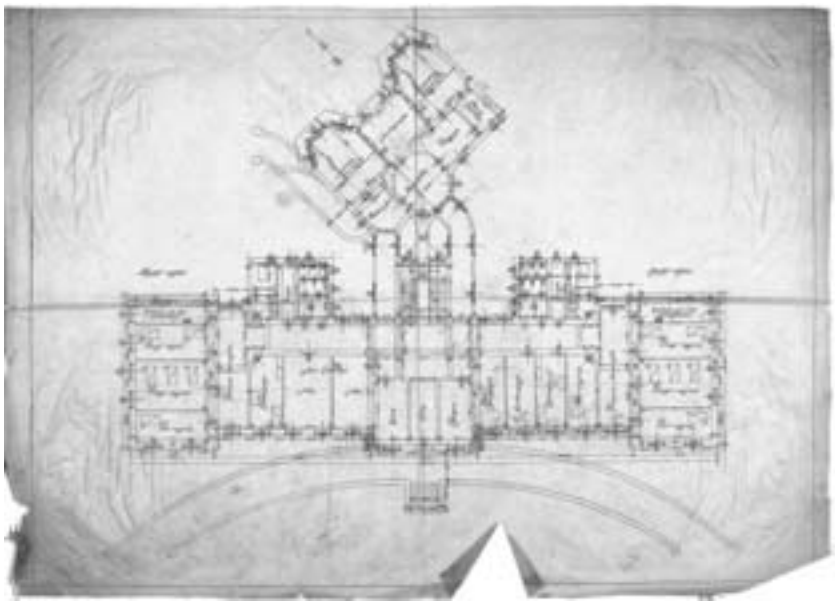
Do dolaska u Bjelovar dr. Antun Gottlieb, bečki student i stažist *Wiener Krankenhaus,* radio je kao kirurg u Bolnici Milosrdne braće u Zagrebu, zajedno s jednim od svojih učitelja dr. Dragutinom Schwarzom. Dr. Schwarz sudjelovao je u kreiranju programa gradnje paviljona za kirurgiju Zemaljske bolnice na Šalati, a bio je i jedan od većih dioničara društva »Sanatorij u Zagrebu« koje financira gradnju Sanatorija u Klaićevoj. Sasvim mogućom čini se pretpostavka da je upravo dr. Dragutin Schwarz uputio svojega asistenta Antuna Gottlieba na Ignjata Fischera, arhitekta specijaliziranoga za gradnju bolnica.

Glavninu sredstava za gradnju kirurškoga paviljona u Bjelovaru osigurala je Županijska zdravstvena zaklada, a važnu ulogu u prikupljanju sredstava za gradnju imao je i jedan od bivših Gottliebovih pacijenata – bjelovarski veliki župan Đuro Dedović.[5] Ignjat Fischer izradio je prvi projekt novoga paviljona bjelovarske bolnice u srpnju 1913. Novogradnja će biti smještena glavnim pročeljem uz Ulicu Antuna Mihanovića, pedesetak metara sjeveroistočno od postojeće zgrade. Usporedni položaj bolničkih zgrada, kojima se u bolničkom kompleksu daje jednaka vrijednost glavnoj zgradi i jednomu od paviljona, rijedak je u to vrijeme i u nas i u Europi. Sljedeća novogradnja indirektno vezana uz kompleks bjelovarske bolnice slijedi istu detaljnu regulaciju: tzv. Villa Marija, privatna klinika bolničkoga upravitelja dr. Nikole Karlića, izgrađena je 1928.–1931. jugoistočno od Stare bolnice. Zgradu je, prema Karlićevu programu, projektirao ing. Kraus. Od 1940. Villa Marija u sastavu je Bolnice, kao njezin paviljon za tuberkulozne bolesnike. Danas su u zgradi Odjeli psihijatrije i neurologije Županijske bolnice Bjelovar.

Gradnjom kirurškoga paviljona i Ville Marije uz potez Mihanovićeve ulice nanizane su tri bolničke zgrade. Iza njih su bolnički paviljoni izgrađeni nakon Drugoga svjetskog rata.

Izvedbeni projekt kirurškoga paviljona iz srpnja 1913.

Prema projektu Ignjata Fischera iz srpnja 1913. paviljon za kirurgiju Županijske bolnice u Bjelovaru jednokatna je zgrada s operacijskim traktom (sl. 3). Ispred glavnoga pročelja dugačka je dvokraka prilazna rampa s potezom ulaznoga stubišta u sredini. U prizemlju zgrade nalaze se prostorije za dijagnostiku, liječnički stan i sobe bolničarki, a tek je manji dio prostora, u bočnim rizalitima, namijenjen bolesničkim sobama. U podrumu su smješteni servisni sadržaji (kuhinja, spremišta, praonica itd.), a na katu su velike bolesničke dvorane s pratećim pomoćnim prostorijama. U tlocrtu kirurškoga paviljona bjelovarske bolnice Ignjat Fischer potrebne sadržaje raspoređuje funkcionalno, ponavljajući u

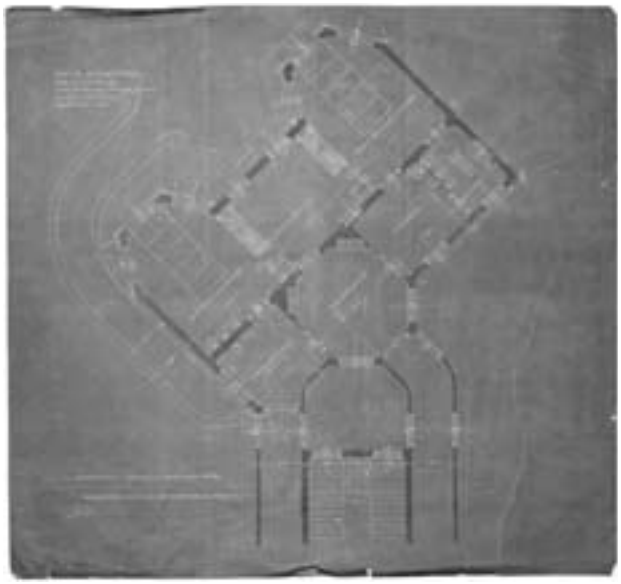


Slika 3. *Ignjat Fischer, Županijska bolnica u Bjelovaru – Paviljon za kirurgiju, Bjelovar, Ul. A. Mihanovića 8, tlocrt prizemlja, srpanj 1913. (Hrvatski državni arhiv u Zagrebu, Zbirka nacrta)*

Figure 3. *Ignjat Fischer, County Hospital in Bjelovar – Surgical Pavillion, Bjelovar, A. Mihanovića 8, ground floor plan, July 1913 (Croatian State Archives in Zagreb, Collection of Prints)*

skromnijem mjerilu rješenja iz ranijih i bjelovarskomu paviljonu suvremenih projekata zdravstvenih objekata. Tu su dugačka prilazna rampa, poligonalni pretprostori, raspored prostorija oko bolničkih hodnika (grupiranje dijagnostičkih sadržaja, bolesničkih soba, pomoćnih prostorija), već viđeni u projektima Sanatorija, paviljona Zemaljske bolnice na Šalati i Zemaljskoga rodilišta u Petrovoj ulici u Zagrebu. Operacijski trakt prizemna je prigradnja paviljonu, povezan je s njim dvama dugačkim uskim hodnicima i, da bi udovoljio zahtjevima bolničke arhitekture, tj. bio okrenut prema sjeveru, odstupa od centralne osi zgrade. Iz glavnoga korpusa zgrade izdvojeni operacijski trakt Fischer donosi u projektu kirurškoga paviljona Bolnice na Šalati, no u Bjelovaru ga mora »okrenuti« prema sjeveru. Tim potezom arhitekt pokušava pomiriti zadani urbanistički kontekst i pravila bolničke arhitekture. U rasporedu prostorija operacijskoga trakta ponavlja se već poznati model zagrebačkih projekata i pakračke bolnice (sl. 4).6 Dvije operacijske dvorane (za septičke i aseptičke operacije) simetrično su projektirane, između njih je prostorija za sterilizaciju instrumenata. Operacijske dvorane bjelovarske kirurgije, kao i u drugim Fischerovim istovrsnim projektima, imaju trostrani završetak s visokim prozorima i nadsvjetlo. Uz dvorane je projektiran i balkon koji ima dvostruku funkciju: za lakše čišćenje prozora dvorana i za odmor liječnika između dvaju kirurških zahvata. Svaka od operacijskih dvorana povezana je sa zasebnom prostorijom za pripremu pacijenata (na nacrtu označene kao »narkoza«), a uz jednu od dvorana je i soba za pripremu liječnika. Osnovno rješenje operacijskoga trakta Ignjat Fischer preuzima iz njemačke arhitekture za zdravstvo s kraja 19. stoljeća i uspješno ga prilagođava zahtjevima medicine u prvim desetljećima 20. stoljeća. Fischerove operacijske dvorane s funkcionalnim rasporedom pratećih prostorija i dovoljnom količinom svjetla u uporabi su i danas i u bjelovarskoj i u zagrebačkim bolnicama.

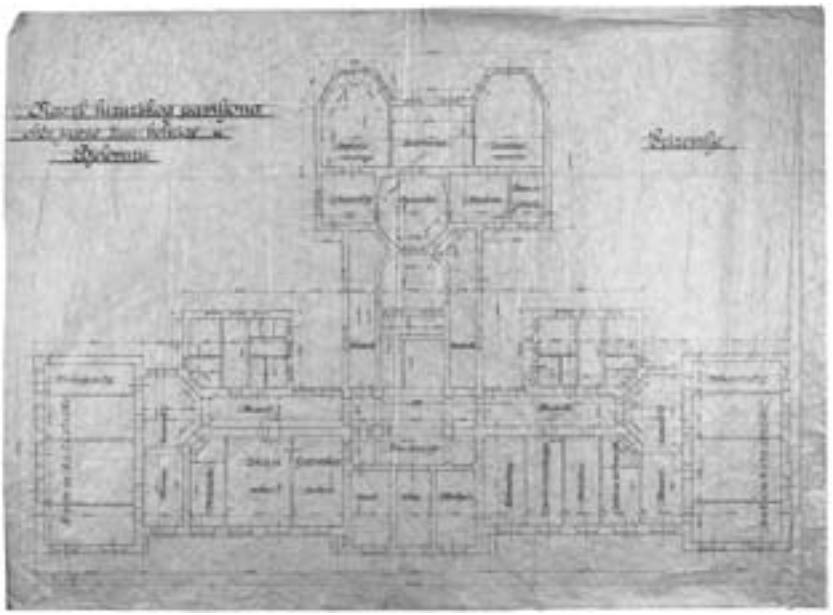
Druga grupa nacrta kirurškoga paviljona bjelovarske Bolnice nastala je svakako nakon srpnja 1913. i usporedbom s današnjim izgledom zgrade očito je da se radi o nacrtima prema kojima je zgrada izvedena. Operacijski trakt, koji Fischer u srpnju 1913. rotira prema sjeveru, na kasnijim se nacrtima nalazi na centralnoj osi zgrade. U tlocrtu prvoga kata ucrtane su uz dnevne boravke bolesnika i lođe, kojih na ranijem nacrtu nema (sl. 5. i 6).



Slika 4. *Ignjat Fischer, Županijska bolnica u Bjelovaru – Paviljon za kirurgiju, Bjelovar, Ul. A. Mihanovića 8, tlocrt operacijskoga trakta, srpanj 1913. (Hrvatski državni arhiv u Zagrebu, Zbirka nacrta)*

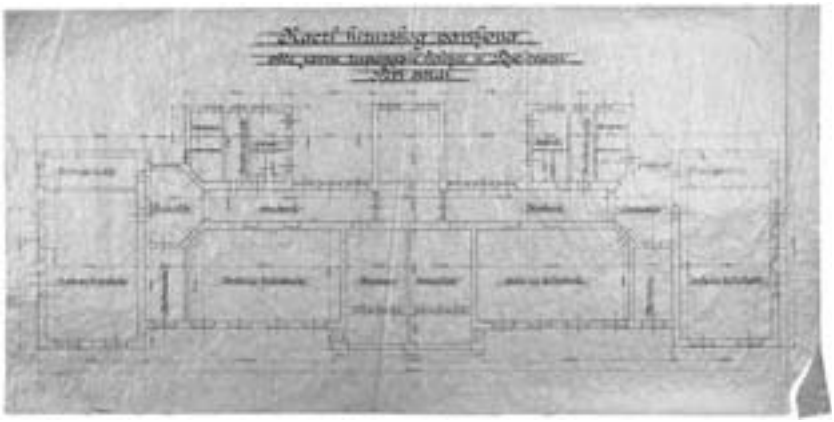
Figure 4. *Ignjat Fischer, County Hospital in Bjelovar – Surgical Pavillion, Bjelovar, A. Mihanovića 8, operating rooms plan, July 1913 (Croatian State Archives in Zagreb, Collection of Prints)*

Pročelje paviljona za kirurgiju Županijske bolnice u Bjelovaru u širini 17 prozorskih osi sa središnjim i bočnim rizalitima također ponavlja neka ranija Fischerova rješenja ili rješenja s objekata u čiju je gradnju bio involviran. Imitacija rustike u žbuci kombinirana s glatkim plohama zida te pilastri velikoga reda korišteni su u projektu Rodilišta u Petrovoj ulici u Zagrebu. »Valoviti« parapeti (potprozornici) varijacija su rješenja s prijamne zgrade Zemaljske bolnice na Šalati. Mansardni krov središnjega rizalita kombiniran s krovom na dvije vode na krilima zgrade nekoliko je mjeseci ranije Ignjat Fischer projektirao na zgradi zagrebačkoga Rodilišta. Oprema zgrade, tj. onaj njezin dio koji je bio dovršen prije Prvoga svjetskoga rata, također je istovjetna opremi



Slika 5. *Ignjat Fischer, Županijska bolnica u Bjelovaru – Paviljon za kirurgiju, Bjelovar, Ul. A. Mihanovića 8, tlocrt prizemlja, promjembeni nacrt, 1913/14. (Hrvatski državni arhiv u Zagrebu, Zbirka nacrta)*

Figure 5. *Ignjat Fischer, County Hospital in Bjelovar – Surgical Pavillion, Bjelovar, A. Mihanovića 8, ground floor plan, file project, 1913/14 (Croatian State Archives in Zagreb, Collection of Prints)*



Slika 6. *Ignjat Fischer, Županijska bolnica u Bjelovaru – Paviljon za kirurgiju, Bjelovar, Ul. A. Mihanovića 8, tlocrt 1. kata, promjembeni nacrt, 1913/14. (Hrvatski državni arhiv u Zagrebu, Zbirka nacrta)*

Figure 6. *Ignjat Fischer, County Hospital in Bjelovar – Surgical Pavillion, Bjelovar, A. Mihanovića 8, 1st floor plan, file project, 1913/14 (Croatian State Archives in Zagreb, Collection of Prints)*



Slika 7. *Ignjat Fischer, Županijska bolnica u Bjelovaru – Paviljon za kirurgiju, Bjelovar, Ul. A. Mihanovića 8, razglednica, prije 1923. (privatno vlasništvo, Bjelovar)*

Figure 7. *Ignjat Fischer, County Hospital in Bjelovar – Surgical Pavillion, Bjelovar, A. Mihanovića 8, postcard, before 1923 (private collection, Bjelovar)*

Rodilišta u Petrovoj – i danas su sačuvani prozori s istim tipom *oberlihta* te jednaka ograda na glavnom stubištu.

Gradnju paviljona za kirurgiju usporio je i zaustavio Prvi svjetski rat. U zgradu čiju je unutrašnjost još trebalo urediti i opremiti uselili su se gradski beskućnici i ruski vojni i civilni emigranti.[5] Nastavak radova na kirurškom paviljonu omogućen je tek 1923. godine kad su zalaganjem šefa Inspektorata narodnoga zdravlja dr. Josipa Locherta i dr. Andrije Štampara, načelnika Higijenskoga odjela Ministarstva narodnoga zdravlja Kraljevine SHS, osigurana financijska sredstva potrebna za dovršetak gradnje. Prema zahtjevima tadašnjega upravitelja Bolnice dr. Nikole Karlića nadzornik radova ing. Filip Rosenzweig intervenirao je u Fischerov projekt tek na jednome mjestu: uz lođe dnevnoga boravka na katu zgrade dograđen je balkon. Tim je potezom izmijenjeno Fischerovo rješenje ulaza u kirurški paviljon. S druge strane, upravo je dogradnjom balkona nad glavnim ulazom bjelovarski paviljon postao još sličniji svojoj suvremenici – zgradi Rodilišta u zagrebačkoj Petrovoj ulici. Raspored prostorija ostao je isti, a tek su neznatno izmijenjene njihove namjene (sl. 7. i 8).

Gradnja kirurškoga paviljona Županijske bolnice u Bjelovaru završena je u siječnju 1924. Nakon Drugoga svjetskoga rata uz kirurgiju je u paviljonu bio smješten i ginekološki odjel, koji je kasnije izmješten u zasebnu novogradnju.



Slika 8. *Ignjat Fischer, Zemaljsko rodilište, primaljsko učilište i ginekološka klinika, Zagreb, Petrova 13, fotografija glavnog pročelja, 1913.–1920. (fotografija oko 1925.; Muzej za umjetnost i obrt, Zagreb, Zbirka arhitekture)*

Figure 8. *Ignjat Fischer, National Maternity Home and Midwife College, Zagreb, Petrova 13, main façade, 1913–1920 (photo about 1925; Museum of Arts and Craftst, Zagreb, Architectural Collection)*

Zaključak

Kirurški paviljon bolnice u Bjelovaru izgrađen je prema modelu koji je u hrvatsku bolničku arhitekturu prvih desetljeća 20. stoljeća, oslanjajući se na njemačke uzore, uveo arhitekt Ignjat Fischer. Dajući u projektima zdravstvenih objekata apsolutni primat prostoru i podređujući sve njegovoj racionalnoj organizaciji, Ignjat Fischer odaje pripadnost ranofunkcionalističkom arhitektonskom postupku. U projektu bjelovarskoga paviljona naći će se i Fischerov »zaštitni znak« – operacijske dvorane s nadsvjetlom i trostranim vanjskim zidovima s velikim prozorima. Unatoč nespornom Fischerovu doprinosu u povijesti hrvatske bolničke arhitekture, dosad su se tek poneki njegovi zdravstveni objekti spominjali u općim pregledima zagrebačke arhitekture 20. stoljeća, dok je projekt bjelovarskoga kirurškoga paviljona bio potpuno zaboravljen. Sadržaji današnjih odjela kirurgije i traumatologije Opće bolnice Bjelovar, raspoređeni u velikoj mjeri isto onako kako su projektirani 1913. godine, svjedoče o kvalitetnom i racionalnom Fischerovu pristupu u projektiranju prostora arhitekture za zdravstvo.

Rezultati ovog rada dio su istraživanja na projektu 101-1012555-2553 financiranom od Ministarstva znanosti, tehnologije i športa RH.

LITERATURA

1. *Miculinić R.* Iz starije prošlosti bjelovarske bolnice. Bjelovarski zbornik 2003;6:31–94.
2. *Murken AH.* Vom Armenhospital zum Grossklinikum. Die Geschichte des Krankenhauses vom 18. Jahrhundert bis zur Gegenwart. Köln: DuMont Buchverlag; 1988, str. 56–70.
3. *Zavodi za umobolne.* Viesti družtva inžinira i arhitekata u Hrvatskoj i Slavoniji 1900;21:86.
4. *Bagarić M.* Arhitekt Ignjat Fischer: zdravstveni i školski objekti (magistarski rad). Filozofski fakultet u Zagrebu: Sveučilište u Zagrebu; 2006.
5. *Karlić N.* Nešto iz prošlosti bjelovarske bolnice. Bjelovarski zbornik 2003;6 :15–30.
6. *Bagarić M.* Sanatorij u Klaićevoj ulici u Zagrebu – djelo arhitekta Ignjata Fischera. Radovi Instituta za povijest umjetnosti 2006;30:265–80.

* * *

Vijesti
News

NAJAVA

»7. osječki urološki dani«

Izvješćujemo Vas da će se tradicionalni osječki 7. urološki dani održati u Osijeku od 11. do 13. listopada 2007. godine, u organizaciji Klinike za urologiju KB Osijek. Simpozij ima međunarodni karakter s pozvanim gostima predavačima iz SAD, Velike Britanije, Njemačke, Češke, Slovenije i Srbije.

Doc. Josip Galić
Dr. Dalibor Koprolčec

Pisma uredniku
Letters to the Editor

NEDOSTATAK VITAMINA D U POSTMENOPAUZALNIH ŽENA KOJE SE LIJEČE ZBOG OSTEOPOROZE

VITAMIN D DEFICIENCY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN RECEIVING OSTEOPOROSIS THERAPY

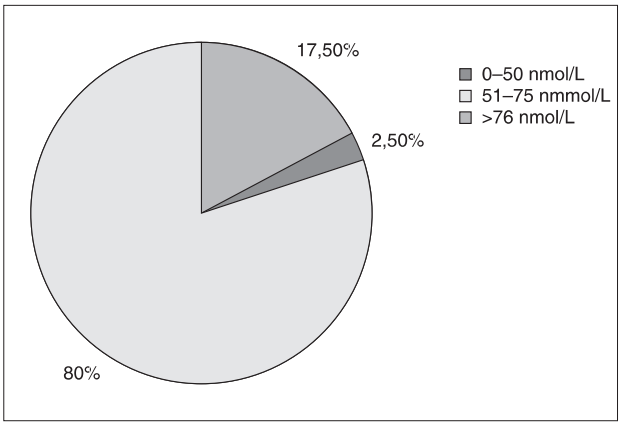
Poštovani gospodine uredniče,

Vitamin D ima ključnu ulogu u očuvanju zdravlja kostiju. Glavni izvor ovog vitamina je izlaganje suncu, dok unos hranom ima manju važnost. U nedostatku vitamina D smanjuje se crijevna apsorpcija kalcija, a time i razina kalcija u serumu, što ima za posljedicu povećano lučenje paratiroidnog hormona (PTH). Rezultat sekundarnog hiperparatiroidizma je mobilizacija kalcija iz kostiju, smanjenje mineralne gustoće kostiju i osteoporoza koju u Hrvatskoj, prema novijem epidemiološkom istraživanju, ima 16,2% muškaraca i 30,7% žena starijih od 50 godina.[1]

Koncentracija 25(OH)D u krvi služi kao pokazatelj statusa vitamina D u tijelu. Prema današnjim spoznajama koncentracije 25(OH)D u rasponu 75–150 nmol/l smatraju se optimalnim za zdravlje skeleta.[2] No, na uzorku od 1536 liječenih žena s postmenopauzalnom osteoporozom Holick i suradnici[3] pokazali su da je koncentracija 25(OH)D u njih 52% bila manja od 75 nmol/L, a u njih 18% manja od 50 nmol/L.

Potaknuti saznanjem o visokoj učestalosti manjka vitamina D u populaciji izmjerili smo koncentraciju 25(OH)D u krvi 80 bolesnica koje se liječe od osteoporoze u endokrinološkoj ambulanti KBC-a Zagreb. Bolesnice su uzimale dozu vitamina D od 400 do 3000 IU (prosječno 843,1±470,4 IU), ovisno o koncentraciji kalcija u dnevnom urinu. Prosječna dob bolesnica bila je 65,6±8,5 godina. Prosječna koncentracija 25(OH)D bila je 37,5±19,3 nmol/L. U samo 2.5% bolesnica koncentracija 25(OH)D bila je veća od 75 nmol/L, u 17,5% njih 51–75 nmol/L, a čak 80% bolesnica imalo je koncentraciju 25(OH)D manju od 50 nmol/L (grafikon 1).

Prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije preporučeni dnevni unos vitamina D3 u osoba starijih od 65 godina iznosi 400 do 800 IU. S druge strane, istraživanja pokazuju da više od 50% bolesnika s osteoporozom ima nedostatak vitamina D usprkos unosu preporučene doze, što je potvrđeno i našim istraživanjem u kojem je 97,5% bolesnica imalo manjak vitamina D (koncentracija 25(OH)D <75 nmol/l).



Grafikon 1. *Raspodjela 25(OH)D u ispitivanoj populaciji*
Figure 1. *Distribution of 25(OH)D in study population*

U skladu s tim rezultatima smatramo da je određivanje koncentracije 25(OH)D nužno u dijagnostičkoj evaluaciji bolesnica s osteoporozom te da dozu vitamina D treba povisiti kako bi se postigla optimalna koncentracija 25(OH)D u krvi.

Ivana Kraljević, Darko Kaštelan, Irma Goršić, Mirsala Solak, Zlatko Giljević, Mario Kasović, Jadranka Sertić, Mirko Koršić
Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb
Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb
Kineziološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

LITERATURA

1. *Kraljević I, Kaštelan D, Kolčić I i sur.* Calcaneal ultrasound parameters in men and women from central Croatia. Med Sci Monit 2007;13(9): 29–33.
2. *Holick MF.* Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357(3):266–81.
3. *Holick MF, Siris ES, Binkley N i sur.* Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(6):3215–24.

USPOREDBA NISKOMOLEKULARNIH HEPARINA I NEFRAKCIONIRANIH HEPARINA U LIJEČENJU BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI

LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARINS *VERSUS* UNFRACTIONATED HEPARIN FOR TREATMENT OF HEMODIALYSED PATIENTS

Poštovani gospodine uredniče,

Prema preporukama »Europskog postupnika za dobru medicinsku praksu u hemodijalizi«[1] u poglavlju V.2. *Prevencija zgrušavanja u hemodijaliziranih pacijenata s normalnim rizikom od krvarenja* u skladu s postupnicima V.2.1 odnosno V.2.2 navedeno je da:

A. U pacijenata bez povećanog rizika od krvarenja treba rabiti niske doze nefrakcioniranog heparina (NFH) ili niskomolekularni heparin (NMH) za sprečavanje zgrušavanja krvi u sustavu izvantjelesnog optoka tijekom postupka hemodijalize (HD). (razina dokaza: A).
B. Zbog sigurnosti (razina dokaza: A) i jednake učinkovitosti (razina dokaza: A) i jednostavnog rukovanja (razina dokaza: C) prednost treba dati NMH u odnosu na NFH. Ostale dobrobiti NMH su bolji profil lipida (razina dokaza: B), manje česta hiperkaliemija (razina dokaza: B) i manji gubitak krvi (razina dokaza: C).

Desetljećima je primjena nefrakcioniranog heparina (NFH) bila osnovni princip antikoagulacije u bolesnika s rizikom od nastanka ili s odranije poznatim tromboembolijskim poremećajem. Danas se sve više primjenjuje niskomolekularni heparin (NMH) jer je jednako učinkovit, a prednosti u odnosu na NFH su dulje poluvrijeme eliminacije, manja učestalost trombocitopenije izazvane heparinom tip II (HIT-II), manji rizik od nastanka osteopenije, kao i predvidljiviji antikoagulacijski učinak. Velika klinička istraživanja pokazala su bolje rezultate liječenja s NMH u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom ili venskom tromboembolijom u odnosu na NFH.[2] Na žalost, istraživanje učinkovitosti i neškodljivosti NMF napravljeno je uglavnom u bolesnika s predvidivom farmakokinetikom lijeka, što znači da ispitivanjem nisu bili obuhvaćeni djeca, trudnice, vrlo stari, izrazito pretili bolesnici i bolesnici s 4. i 5. stadijem kroničnog zatajivanja bubrega (KZB). U bolesnika s KZB nakon ponovljenih doza NMH može doći do povišenja razine anti-Xa i značajnog produljenja poluvremena eliminacije lijeka u odnosu na osobe s normalnom funkcijom bubrega.[3] Nedavno su izneseni podaci o teškim, čak i fatalnim krvarenjima nakon primjene fiksne doze NMH u 6 dijaliziranih bolesnika i 4 bolesnika koji su dobivali NMH radi terapije ili profilakse. Bolesnici u kojih je došlo do krvarenja dobivali su enoksaparin (6 bolesnika), tinzaparin (3 bolesnika) i dalteparin (jedan bolesnik).[4] Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV) bilo je značajno produženo u 7 od 10 bolesnika. Iz ovog istraživanja,[4] ali i rezultata nekih drugih farmakokinetičkih i farmakodinamskih studija[5,6] može se zaključiti da u centrima za dijalizu treba rabiti jedan NMH s čijim značajkama liječnici moraju biti dobro upoznati. Na početku primjene dozu lijeka treba prilagoditi klirensu kreatinina, a kod produžene profilakse odnosno terapije može biti potrebno daljnje prilagođavanje doze NMH. Za sada je najbolje istražena farmakokinetika enoksaparina. Preporučeno sniženje doze lijeka u bolesnika s KZB iznosi 16% za stadij 3, 44% za stadij 4 i oko 50% za stadij 5.[5,6] Nije poznato da li dozu lijeka treba sniziti u bolesnika s 1. i 2. stadijem KZB. Nužna su daljnja istraživanja kojima treba utvrditi bitne podatke o farmakologiji i farmakokinetici različitih NMH, što će bitno olakšati odluku o liječenju bolesnika s rizikom od krvarenja (uključujući i profilaktičku primjenu tijekom HD i drugih postupaka izvantjelesne cirkulacije).[7,8]

NFH je mješavina polianionskih glikozaminoglikana čija je molekularna masa između 6 000 i 30 000 Da. Nakon primjene u farmakološkoj dozi, 30% NFH se veže na antitrombin (AT), što dovodi do strukturnih promjena AT koji se iz sporo djelujućeg mijenja u vrlo brzo djelujući inhibitor trombina. Antitrombin djeluje i na faktor koagulacije Xa i druge plazmatske čimbenike hemostaze kao što su faktori IXa, XIa i XIIa, plazmin, kalikrein i tripsin. Inaktivacijom trombina NFH inhibira stvaranje fibrina, aktivaciju trombocita induciranu trombinom, antikoagulacijske učinke trombina i osobito inaktivaciju faktora koagulacije Va i VIIIa aktivacijom proteina C induciranom trombin-trombomodulinom.[9] Zbog svoje polianionske stukture heparini se ne vežu samo s AT-om, nego i s velikim brojem različitih bjelančevina i staničnih membrana. Nespecifične interakcije puno su jače izražene za NFH nego za NMH i danaparoid. Zbog nespecifičnih interakcija antikoagulantna bioraspoloživost NFH nakon injekcije prvog bolusa je oko 30%. Rani klirens posljedica je nespecifičnog vezanja i zbog toga je brz, ograničen, promjenljiv i teško predvidiv. Da bi se postigla odgovarajuća antikoagulacija s NFH-om, potrebno je započeti liječenje primjenom bolusa. Nakon zasićenja nespecifičnih veznih mjesta moguće je ostvariti gotovo linearni odnos između doze i antikoagulantnog učinka NFH. Spori klirens NFH koji nije u vezi s nespecifičnim vezanjem, ovisi uglavnom o metaboliziranju u jetri i bubrežnom izlučivanju desulfatiranih fragmenata. U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre i/ili bubrega potrebno je sniziti dozu NFH kako bi se izbjeglo predoziranje. U bolesnika sa zatajivanjem bubrega rabe se različiti postupnici doziranja poput ponavljanih bolusa, kontinuirana infuzija i kombinacija obiju metoda. Zbog značajnih razlika u farmakokinetici među pojedinim osobama ne postoji nepromjenljivi postupak doziranja. Nakon primjene prvog bolusa NFH potrebno je praćenje antikoagulacijskog učinka određivanjem APTV-a ili aktiviranog vremena zgrušavanja (AZV). Pri tome su mogući problemi u tumačenju vjerodostojnosti nalaza jer postoji oko 300 različitih laboratorijskih metoda i sve daju različite vrijednosti APTV-a za iste koncentracije heparina u plazmi.[10] Unatoč dugogodišnjem iskustvu s terapijom NFH-om, za sada još nisu dostupna vjerodostojna istraživanja u kojima je uspoređena učestalost komplikacija u bolesnika s normalnom i oštećenom funkcijom bubrega. U *in vivo* uvjetima se u bolesnika na terapiji heparinom može dokazati porast slobodnih masnih kiselina u plazmi nakon aktivacije lipoprotein lipaze.[11] U vrlo visokim koncentracijama heparini paradoksalno mogu inducirati agregaciju trombocita, pojačavaju izlučivanje histamina i potiskuju sintezu aldosterona.[9]

U usporedbi s NFH, NMH imaju sljedeće prednosti: 1. manju aktivnost prema antifaktoru IIa u odnosu na Xa; 2. povoljniji odnos između koristi i rizika u eksperimentalnih

životinja; i 3. bolja farmakokinetička svojstva. Za inaktivaciju trombina kompleksom heparin-AT potrebna je molekula heparina koja se sastoji od najmanje 18 monosaharida. Manje molekule koje sadržavaju pentasaharid dovoljne su za inhibiciju faktora Xa. To objašnjava zašto NMH (srednja molekularna masa 3 000–9 000 Da) koji se dobivaju iz NFH kemijskom ili enzimatskom depolimerizacijom, pokazuju jaču inhibiciju faktora Xa u usporedbi s trombinom.[9] Veza između inaktivacije trombina i faktora Xa razlikuje se za pojedine NMH. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega NMH sa smanjenom duljinom polisaharidnih lanaca imaju prednost pred NFH zbog boljih farmakokinetičkih obilježja. Nakon supkutane primjene biološka raspoloživost doseže 100% čak i pri niskim apsolutnim dozama uz dulje poluvrijeme eliminacije u odnosu na NFH. Nakon dugotrajne primjene manja je učestalost nuspojava poput HIT-II ili osteopenije zbog slabijega nespecifičnog vezanja s trombocitima, makrofazima i osteoblastima. S farmakološkog stajališta glavno ograničenje predstavlja uglavnom bubrežno uklanjanje NMH, što produžava vrijeme poluživota u bolesnika sa zatajivanjem bubrega.[10] Rasche i sur.[12] naglašavaju da su teškoće u praćenju učinaka NFH (suboptimalne doze i praćenje antikoagulacije) značajan nedostatak za tumačenje rezultata istraživanja u kojima se uspoređuju učinci NFH i NMH. Bez obzira na iznesene činjenice, u velikim istraživanjima usporedbe NMH i NFH u liječenju venske tromboembolije i akutnoga koronarnog sindroma pokazale su bolje rezultate liječenja s NMH.[2,5,6] Nije bilo značajne razlike s obzirom na krvarenje. Zahvaljujući dobrim rezultatima liječenja, jednostavnoj primjeni, kao i tomu što nije potrebno rutinsko praćenje koagulacije, posljednjih godina bitno je povećana primjena NMH. Sporno je (uglavnom zbog produženog vremena eliminacije lijeka) i za sada još uvijek nedovoljno istraženo da li potencijalne prednosti NMH vrijede i u bolesnika s različitim stadijima KZB.

U postupku proizvodnje danaparoida uklanjaju se NFH i njegovi fragmenti, a ostaje mješavina heparan sulfata, dermatan sulfata i hondroitin sulfata A i C kao aktivnih komponenata. Pripravak je visoko selektivan s obzirom na inaktivaciju faktora Xa, a ima nizak afinitet za čimbenik trombocita 4 (PF4), što ga čini prikladnim za bolesnika s dokazanim HIT-II. Kompleks AT-heparin se kovalentno veže za trombin, faktor Xa i druge faktore koagulacije i ireverzibilno inhibira njihovo prokoagulantno djelovanje. Nakon toga heparini se oslobađaju iz kompleksa i mogu se ponovno iskoristiti, dok se proteaza-AT kompleks uklanja putem retikuloendotelnog sustava. Nakon vezanja na endotelne stanice sinteza heparan sulfata se povećava čime se povećava antikoagulacijski učinak, vjerojatno u kombinaciji s otpuštanjem tkivnih faktora inhibicije koagulacije.[9,10]

Zanimljivo je da postoji znatno više podataka o primjeni NMH kao antikoagulantnog sredstva u HD nego u bolesnika koji su u 3. ili 4. stadiju KZB. U Hrvatskoj su odobrena tri NMH (dalteparin, enoksaparin i nadroparin) za primjenu na HD (*Narodne novine, broj 56/07.)*, koji se mogu rabiti i u metodama kontinuiranog nadomještanja bubrežne funkcije. Svi proizvođači preporučuju pojedinačni bolus na početku postupka HD, ali je vrlo važno naglasiti potrebu individualnog pristupa bolesniku. Nakon primjene jednog bolusa postoji mogućnost postizanja trajne antikoagulacije, što je posljedica produljenog vremena uklanjanja NMH u bolesnika s bubrežnim zatajenjem, ali i činjenice da se NMH ne uklanja značajno tijekom HD ili hemofiltracije (profil eliminacije koji gotovo odgovara profilu prvog reda).[13] Mala propusnost membrane visokoprotočnih dijalizatora za NMH (molekularna masa 3 000–9 000 Da) mogla bi se objasniti negativnim električnim nabojem heparina i prisutnošću kompleksa NMH-AT-faktor Xa koji se ne uklanjaju s HD, a imaju antikoagulantno djelovanje. Guillet i sur.[14] u farmakokinetičkom istraživanju utvrdili su da i 10 sati nakon primjene enoksaparina postoji djelotvorna koncentracija anti-faktor Xa. Postoji samo malen broj istraživanja u kojima su uspoređena antikoagulantna svojstva NMH u bolesnika koji su liječeni s HD. Polkinghorne i sur.[15] proveli su prospektivno randomizirano istraživanje farmakokinetike dalteparina, enoksaparina i danaparoida u 21 HD bolesnika. Bolesnici svrstani u tri skupine tijekom 4 tjedna (12 postupaka hemodijalize) na početku HD dobivali su pojedinačni bolus dalteparina (prosječno 39 J/kg), enoksaparina (0,7 mg/kg) ili danaparoida (34 J/kg). Sustavno su praćeni aktivnost anti-faktora Xa na kraju prvog i četvrtog tjedna, akumuliranje lijeka i nuspojave. Tijekom prvog i četvrtog tjedna aktivnost anti-faktora Xa danaparoida bila je nakon 3 sata HD bitno veća od one dalteparina i enoksaparina. Nakon 4 tjedna uporabe aktivnost anti-faktora Xa dalteparina i enoksaparina ostale su nepromijenjene, dok se aktivnost anti-faktora Xa nakon primjene danaparoida bitno povećala. Tijekom istraživanja nisu zabilježeni tromboembolijski incidenti niti krvarenje. Jednokratna primjena na početku HD ispitivanih NMH u dozama koje su bile niže od onih što ih preporučuju proizvođači lijeka, ali dovoljna da osigura odgovarajuću antikoagulaciju tijekom 4 sata HD. Nakon 4 tjedna uporabe dalteparin i enoksaparin nisu, za razliku od danaparoida, pokazali sklonost kumuliranju.[15] U svih ispitanika zabilježena je značajna antikoagulantna aktivnost i 24 sata nakon jednokratnog bolusa NMH prije HD,[15] što govori u prilog prijašnjim opažanjima da treba rabiti dozu lijeka koja je niža od one koju preporučuju proizvođači.[5,6]

Postoje proturječni podatci i smjernice o uporabi antikoagulansa u bolesnika s 3. odnosno 4. stadijem KZB. Proizvođači NMH ističu ograničenja ili kontraindikacije za njihovu primjenu u bolesnika sa zatajivanjem bubrega, što ne znači da je u tih bolesnika sigurnija uporaba NFH (čak i uz praćenje APTV-a). U dva velika istraživanja (**E**fficacy and **S**afety of **S**ubcutaneous **E**noxaparin in **N**on-Q-wave **C**oronary **E**vents; ESSENCE i **T**hrombolysis in **M**yocardial **I**nfarction; TIMI 11B) rizik od jakih krvarenja u bolesnika s klirensom kreatinina < 30 ml/min, bio je značajno veći u usporedbi s bolesnicima bez oštećenja bubrežne funkcije, bez obzira na to jesu li liječeni NFH ili enoksaparinom.[16,17] U *post hoc* analizi TIMI 11 A studije (**T**hrombolysis in **M**yocardial **I**nfarction) klirens kreatinina pokazao se najvažnijom odrednicom klirensa heparina, farmakokinetike eliminacije i aktivnosti anti-faktora Xa enoksaparina.[18] Nakon ponovljene primjene u bolesnika s klirensom kreatinina <40 ml/min, izmjerene su najniže, no ne i najviše vrijednosti, što upućuje na moguće nakupljanje tvari. Kako bi se izbjeglo krvarenje kao posljedica predoziranja NMH, Becker i sur.[18] preporučuju sniženje doze (0,5–0,75 mg/kg umjesto 1,0–1,25 mg/kg) ili prilagodbu doze na temelju praćenja anti-faktora Xa. Missmetti i sur.[19] dokazali su vezu između klirensa kreatinina, aktivnosti anti-faktora Xa i opasnosti od nakupljanja NMH (nadroparin), čak i u bolesnika s početnim stadijem KZB. S druge strane, Siguert i sur.[20] u 30 starijih bolesnika koji su imali prosječni klirens kreatinina 40,6 ml/min (raspon 20–72 ml/min), nisu uspjeli dokazati vezu između anti-faktora Xa i bubrežne funkcije, kao ni nakupljanje tinazaparina. Odgovor na navedene proturječne podatke nude Nagge i sur.[21] u svojoj metaanalizi. U najbolje osmišljenim istraživanjima nedvojbeno je dokazana pove-

ćana aktivnost anti-faktora Xa u bolesnika sa smanjenim klirensom kreatinina, a razlike između pojedinih NMH mogu se objasniti učinkom oštećene bubrežne funkcije na farmakokinetiku.[21] Za sada nije moguće odrediti graničnu vrijednost klirensa kreatinina koja bi mogla pretkazati opasnost od krvarenja u slučaju primjene pojedinačnih NMH. Kako je sigurnost standardnih doza NMH u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije upitna, za postizanje terapijske antikoagulacije preporučuje se primjena NFH, budući da se radi o pripravku s kraćim vremenom poluživota čije se djelovanje lako može kontrolirati praćenjem APTV-a.[9] U slučaju profilaktičke antikoagulacije NMH-om nije zabilježena povećana incidencija epizoda krvarenja. Prednosti NMH, kao što su manji rizik od nastanka HIT-II te osobito manji rizik od nastanka osteopenije, čine ga pogodnim za dugoročnu tromboprofilaksu.[10] Iako su u bolesnika s teškim bubrežnim zatajenjem zabilježene veće aktivnosti anti-faktora Xa u odnosu na pojedince s normalnom ili umjereno smanjenom bubrežnom funkcijom,[9] danas rabimo NMH za tromboprofilaksu, i to bez obilnijih krvarenja. Ipak, i na tom području primjetan je nedostatak podataka te su potrebna dodatna klinička istraživanja.

NFH ili NMH obično se rabe u kratkom periodu kada je potrebno postići trenutačni učinak antikoagulacije, dok se za dugotrajne učinke rabe kumarinski preparati. U trudnica se prednost u prevenciji i liječenju venskih tromboembolija, prevenciji sistemskih embolija u žena s mehaničkim srčanim zaliskom, kao i prevenciji gubitka ploda u žena s antifosfolipidnim protutijelima, daje NMH. Liječenje s NFH ili NMH indicirano je i u osoba s tromboembolijama ponavljanim usprkos oralnoj antikoagulantnoj terapiji, kao i u dugotrajno imobiliziranih osoba. U tijeku su klinička istraživanja koja trebaju odgovoriti je li dugotrajno liječenje s NMH djelotvorno u bolesnika s koronarnom bolesti.[10] U svim navedenim skupinama bolesnika dugotrajna uporaba NFH ili NMH može dovesti do povećanog rizika od osteoporoze. Liječenje s NFH dulje od mjesec dana može dovesti do gubitka koštane mase i osteoporotskih prijeloma u oko 30% bolesnika,[10] dok u 2,2% trudnica nakon 3 do 6 mjeseci liječenja s NFH mogu nastati simptomatske frakture kralježaka.[21] Na temelju istraživanja na eksperimentalnim životinjama može se zaključiti da se NFH veže za matriks kosti, a posljedica interakcije s koštanim stanicama su smetnje u diferencijaciji mezenhimalnih stanica, usporavanje dozrijevanja osteoblasta, otpuštanje faktora rasta i citokina koji su odgovorni za stvaranje osteoklasta.[22] NFH je odgovoran za gubitak koštanog tkiva zbog utjecaja na smanjeno stvaranje i pojačanu razgradnju kosti. NMH se povezuju s nižom incidencijom osteoporotskih prijeloma u usporedbi s NFH, čak i u slučaju dugotrajne primjene.[23] Dok NFH smanjuje volumen kosti smanjujući stvaranje i pojačavajući razgradnju koštanog tkiva, NMH uzrokuje bitno manju osteopeniju, i to uglavnom smanjujući stvaranje kosti.[23] U literaturi nema podataka o istraživanju dugotrajnog utjecaja NFH ili NMH na pregradnju kosti u kroničnih bolesnika koji su liječeni s HD.

HIT-II je najčešća trombocitopenija inducirana lijekovima. Radi se o poremećaju uzrokovanom IgG-protutijelima koja se vežu na PF4 s posljedicom nastanka kompleksa PF4-IgG na površini trombocita i endotelnih stanica i oslobađanja tkivnog faktora 4. Aktivacija trombocita i koagulacijskih mehanizama u plazmi dovodi do tromboembolija. Komplikacija je vrlo ozbiljna, a nijedan od dostupnih testova, kao što su određivanje protutijela protiv heparin-PF4 kompleksa, procjena agregacije trombocita inducirane heparinom (HIPA) i procjena aktivacije trombocita inducirane heparinom ne može je sa sigurnošću potvrditi niti isključiti.[24] Osim trajanja liječenja heparinom, još dva važna čimbenika utječu na rizik od nastanka HIT-II: 1. vrsta heparina koja se primjenjuje (NFH iz goveđih pluća >NFH iz svinjskih crijeva >NMH iz svinjskih crijeva); i 2. tip bolesnika (postoperativni >medikamentni >opstetrički). U bolesnika s KZB koji su liječeni s HD prevalencija protutijela protiv PF4-heparinskog kompleksa bila je između 2,8 i 12%.[25] Početni događaj za HIT-II, vezanje heparina na PF4, ovisi o duljini lanaca i stupnju sulfatacije heparina, što je moguće objašnjenje niže incidencije HIT-II u bolesnika koji su liječeni s NMH. Međutim, u slučaju sigurne dijagnoze HIT-II prelazak s NFH na liječenje s NMH nije prihvatljivo, dok drugi oblici liječenja nisu osobito uspješni. NFH se može zamijeniti danaparoidom. Rezultati retrospektivnog istraživanja na 708 bolesnika s HIT-II pokazali su da je primjena danaparoida bila učinkovita (remisija ili stabilizacija trombocitopenije, kontrola tromboembolijskih incidenata, izostanak ozbiljnih nuspojava) u 546 (77%) ispitanika.[26] Kada se radi o bolesnicima s KZB, a posebno dijaliziranima, treba biti vrlo oprezan s primjenom danaparoida koji u tih bolesnika ima gotovo dvostruko produženo vrijeme eliminacije (31 sat u bolesnika na HD u odnosu na 18 sati za zdrave osobe).[10] Ostali lijekovi koji se mogu rabiti u bolesnika s HIT-II su lepirudin i argatroban, dok je primjena ostalih lijekova do sada uglavnom bila ograničena na kliničke pokuse. Varfarin se u akutnom HIT-u može rabiti u kombinaciji s navedenim antikoagulantnim lijekovima koji smanjuju stvaranje trombina sve dok broj trombocita ne bude veći od 100 x 10^9/L, kada se može nastaviti uzimati sam. U akutnom HIT-u kontraindicirane su profilaktičke transfuzije trombocita.[10]

Na temelju dosadašnjih iskustava i podataka koji su objavljeni u literaturi,[10,15] a posebno na temelju novijih metaanaliza,[27,28] može se zaključiti da su NMH barem jednako učinkoviti i sigurni kao NFH kada se rabe za HD i slične postupke izvantjelesne cirkulacije – nema razlike u učestalosti i težini krvarenja, kao ni zgrušavanju u izvantjelesnom optoku krvi. Ipak, zaključke treba prihvatiti s rezervom jer postoji značajna heterogenost rezultata, koja se barem djelomično može protumačiti uporabom više vrsta NMH u različitim dozama (koje se uglavnom razlikuju od preporuke proizvođača). Prethodna istraživanja utvrdila su da je za učinkovitu antikoagulaciju tijekom HD potrebna aktivnost anti-Xa > 0,5 IJ/ml, što je moguće osigurati uporabom NFH u dozi od 5 000 IJ (bolus) i infuzijom 1500 IJ/sat.[7] Posljedica je da su u istraživanjima optimalne doze NFH uspoređivane s suboptimalnim dozama NMH, što u drugoj skupini ispitanika može rezultirati manjim brojem krvarenja,[10] ali češćim trombozama u izvantjelesnom optoku tijekom HD.[29] Antikoagulantne učinke NMH nije u slučaju krvarenja moguće poništiti s pomoću protamin sulfata, za razliku od krvarenja koje je posljedica davanja NFH. Zbog te činjenice bolesnici na HD koji imaju povećani rizik od krvarenja nisu prikladni za antikoagulaciju pomoću NMH. Naše je mišljenje da u bolesnika sa zatajivanjem bubrega koji su na terapiji s NMH ili NFH treba pažljivo pratiti antikoagulaciju. Važno je razlikovati pojedine oblike NMH zbog razlika u farmakokinetici. Preporuka je da centri za dijalizu primjenjuju samo jedan pripravak NMH u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću, bez obzira na kliničku indikaciju i uz sniženje doze prema vrijednosti glomerularne filtracije te uz pažljivo praćenje APTV-a i anti-faktor Xa. Upitno je hoće li noviji pripravci heparina koji se danas primjenjuju u pojedinih bolesnika s HIT-II u budućnosti imati važniju ulogu. Konačna

odluka o izboru najprikladnijeg heparina za hemodijalizu moći će se donijeti nakon velikoga randomiziranog istraživanja u kojem će se usporediti farmakokinetska obilježja i klinički ishod u bolesnika s različitim stadijima kroničnog zatajenja bubrega te posebno u bolesnika koji se liječe s HD.

Petar Kes, Nikolina Bašić-Jukić i Ivana Jurić
Zavod za dijalizu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

LITERATURA

1. European best practice guidelines for haemodialysis (Part 1). Nephrol Dial Transplant 2002;17(Suppl 7):1–111.
2. *Antman EM, Cohen M, Radley D i sur.* Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. Circulation 1999;100:1602–8.
3. *Sandernik GJ, Guimart CG, Ozoux ML i sur.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. Thromb Res 2002; 105:225–31.
4. *Farooq V, Hagerty J, Chandrasekar T i sur.* Serious adverse incidents with the usage of low molecular weight heparins in patients with chronic kidney disease. Amer J Kidney Dis 2004;43:531–7.
5. *Becker RS, Spencer FA, Gibson M i sur.* For the TIMI 11A Investigators. Influence of patient characteristics and renal function on factor Xa inhibition pharmacocinetics and pharmacodynamics after enoxaparin administration in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Am Heart J 2002;143:753–9.
6. *Collet JP, Montalescot G, Choussat R i sur.* Enoxaparin in unstable angina patients with renal failure. Int J Cardiol 2001;80:81–2.
7. *Kes P.* Hemodijaliza: prošlost i sadašnjost. Medicus 2001;10:269–82.
8. *Kes P.* Slow continuous renal replacement therapies: an update. Acta Med Croat 1999;53:69–84.
9. *Hetzel GR, Sucker C.* The heparins: all a nephrologists should know. Nephrol Dial Transplant 2005;20:2036–42.
10. *Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG i sur.* Heparin and low-molecular-weight heparin mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. Chest 2001;119:64–94.
11. *Kes P.* Lipid abnormalities in chronic renal failure, nephrotic syndrome and dialysis. Acta Med Croat 2001;55:177–86.
12. *Raschke R, Hirsh J, Guidry JR.* Suboptimal monitoring and dosing of unfractionated heparin in comparative studies with low-molecular-weight heparin. Ann Intern Med 2003;138:720–3.
13. *Ljungberg B, Jacobson SH, Lins LE, Pejler G.* Effective anticoagulation by a low molecular weight heparin (Fragmin) in hemodialysis with a highly permeable polysulfone membrane. Clin Nephrol 1992;38:97–100.
14. *Guillet B, Simon N, Sampol JJ i sur.* Pharmacokinetics of the low molecular weight heparin enoxaparin during 48 h after bolus administration as an anticoagulant in haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2003;18:2348–53.
15. *Polkinghorne KR, McMahon LP, Becker GJ.* Pharmacokinetic studies of dalteparin (Fragmin), enoxaparin (Clexane), and danaparoid sodium (Orgaran) in stable chronic hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2002;40:990–5.
16. *Cohen M, Demers C, Gurfinkel E, for the ESSENCE Trail.* A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. N Engl J Med 1997;337:447–52.
17. *Harenberg J.* Pharmacology of low molecular weight heparins. Semin Thromb Hemost 1990;16:12–8.
18. *Becker RC, Spencer FA, Gibson M.* Influence of patient characteristics and renal function on factor Xa inhibition pharmacokinetics and pharmacodynamics after enoxaparin administration in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Am Heart J 2002;143:753–9.
19. *Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Navarro C i sur.* Aging and venous thromboembolism influence the pharmacodynamics of the anti-factor Xa and anti-thrombin activities of a low molecular weight heparin (nadroparin). Thromb Haemostasis 1998;79:1162–5.
20. *Siguret V, Pautas E, Fevrier M i sur.* Elderly patients treated with tinzaparin (Innohep) administered once daily (175 anti-Xa IU/kg): anti-Xa and anti-IIa activities over 10 days. Thromb Haemostasis 2000; 84:800–4.
21. *Dahlman TC.* Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. Am J Obstet Gynecol 1993; 168:1265–70.
22. *Bhandari M, Hirsh J, Weitz JI i sur.* The effect of heparin and low molecular weight heparin on osteoblastogenesis *in vitro*. Blood 1998;92: 1474.
23. *Muir JM, Hirsh J, Weitz JI i sur.* A histomorphometric comparison of the effects of heparin and low molecular weight heparin on cancellous bone in rats. Blood 1997;89:3236–42.
24. *Warkentin TE, Sheppard JA, Horsewood P i sur.* Inpact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. Blood 2000;96:1703–8.
25. *O'Shea SI, Sands JJ, Nudo SA i sur.* Frequency of anti-heparin-platelet factor 4 antibodies in hemodialysis patients and correlation with recurrent vascular access thrombosis. Am J Hematol 2002;69:72–3.
26. *Magnani HN.* Orgaran (danaparoid sodium) use in the syndrome of heparin-induced thrombocytopenia. Platelets 1997;8:74–81.
27. *Lim W, Cook DJ, Crowther MA.* Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. J Am Soc Nephrol 2004; 15:3192–206.
28. *Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD i sur.* A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: Examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. Arch Intern Med 2000;160:181–8.
29. *Lord H, Jean N, Dumont M i sur.* Comparison between tinzaparin and standard heparin for chronic hemodialysis in a Canadian center. Am J Nephrol 2002;22:58–66.

INCIDENCIJA METABOLIČKOG SINDROMA U BOLESNIKA S AKUTNIM KORONARNIM INCIDENTOM U KLINIČKOJ BOLNICI MOSTAR 2005. GODINE

THE INCIDENCE OF METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN MOSTAR CLINICAL HOSPITAL DURING YEAR 2005

Današnji način života pridonosi pojavi novih medicinskih entiteta obilježenih narušavanjem zdravlja i sklonošću razvoju pojedinih bolesti. Jedan od najvažnijih je metabolički sindrom (MS) koji je u posljednje vrijeme, izgleda, sve češći i usko povezan sa životnim stilom i navikama. U literaturi se MS spominje i pod drugim nazivima kao što su sindrom X (SyX), sindrom X plus, sindrom inzulinske rezistencije, »diabesity« i dr.[1] S druge strane, kardiovaskularne (KV) bolesti najčešći su uzrok smrti suvremenog čovjeka. Među tim bolesnicima posebno mjesto zauzima ishemijska bolest srca s vrlo visokim morbiditetom i letalitetom. Kao posebno ozbiljan i čest medicinski problem javlja se u obliku akutnoga koronarnog sindroma (AKS).[2]

Osnovna osobina MS je pretilost centralnog tipa koja je praćena dislipidemijom, rezistencijom na inzulin, te hiperglikemijom i hipertenzijom, što uzajamnim djelovanjem potiče aterosklerotske promjene krvnožilnog sustava s nepovoljnim kardiovaskularnim ishodom. Postoji više kriterija za postavljanje dijagnoze MS.[4–7] U Klinici za unutarnje bolesti KB Mostar služimo se IDF obrascem[7] koji zahtijeva pretilost centralnog tipa (opseg struka >80 cm za žene i >94 cm za muškarce) uz zadovoljena bar još dva kriterija:

a) trigliceridi >1,7 mmol/l ili hipolipidemička terapija,
b) HDL-kolesterol <1,03 mmol/l u žena ili <1,29 mmol/l u muškaraca,
c) arterijski tlak >130/85 mmHg ili provođenje antihipertenzivne terapije,
d) glikemija natašte >5,6 mmol/l ili provođenje antidijabetičke terapije.

AKS je posljedica naglo nastalog poremećaja protoka krvi u koronarnim arterijama s ishemijom odgovarajućeg dijela miokarda, a u kliničkoj slici u pravilu se očituje prekordijskom boli.[2] Dijagnostički kriteriji za AKS zahtijevaju uz kliničku sliku i elektrokardiografske, te biokemijske otklone.[2,3]

Željeli smo provjeriti vezu između MS i razvoja AKS u naših bolesnika: utvrditi koliko osoba s ASK ispunja i kriterije za MS te ustanoviti koliki rizik od razvoja AKS predstavlja MS. Statistički podaci iz drugih sredina pokazuju da 25–30% bolesnika s AKS ispunja kriterije i za MS.[8,9]

Obradili smo podatke za osobe hospitalizirane u Klinici za unutarnje bolesti KB Mostar između 1. siječnja i 31. prosinca 2005. godine (tabl. 1.).

Tablica 1. *Pregled hospitalizacija tijekom 2005. godine u Internoj klinici KB Mostar*
Table 1. *Hospitalizations in department of internal medicine in Mostar Clinical Hospital during 2005*

Bolesnika ukupno: 2374 /Patients total	AKS 226 (9,5%)	MS 327 (13,8%)
Bolesnika s AKS: 226 /Patients with AKS	MS 128 (56,6%)	Bez MS 98 (43,4%)
Bolesnika s MS: 327 /Patients with MS	Bez AKS 199 (60,9%)	AKS 128 (39,1%)

AKS – akutni koronarni sindrom / acute coronary syndrome; MS – metabolički sindrom / metabolic syndrome

Od 2374 liječena bolesnika bilo ih je 327 s MS (13,8%), a onih koji su zadovoljavali kriterije AKS 226 (9,52%); 97 žena (42,9%) i 129 muškaraca (57,1%). AKS bez kriterija za MS imalo je 98 (43,4%) bolesnika; 39 žena (39,4%) i 59 muškaraca (59,6%). Od 226 bolesnika s AKS 128 ih je imalo i MS, što iznosi čak 56,6%. Opažena je učestalost značajno viša od očekivane (oko 56% prema 30%); $\chi^2 df_1 = 12,75$, $p=0,00186$.

Između 97 žena s AKS 58 ih je imalo i MS (59%), a od 129 muškarca njih 70 (54%). Opažene razlike među spolovima ne dostižu konvencionalnu razinu statističke značajnosti ($\chi^2 df_1=0,48$, $p=0,49$).

Odnose učestalosti AKS i MS u naših bolesnika prikazuje tabl. 2. Očita je vrlo visoka prevalencija AKS među bolesnicima s MS ($\chi^2 df_1=300$; $p<0,001$).

Tablica 2. *Usporedba frekvencija AKS i MS u analiziranom razdoblju*
Table 2. *Frequency of AKS and MS in given period*

	MS +	MS –	ukupno/total
AKS +	128	98	226
AKS –	199	1949	2148
Ukupno/Total	327	2047	2374

AKS – akutni koronarni sindrom / acute coronary syndrome; MS – metabolički sindrom / metabolic syndrome

Tabl. 3 prikazuje podskupine akutnoga koronarnog incidenta. Skupina »rano umrlih« predstavlja one bolesnike koji su egzitirali prvog dana nakon prijma, mahom pod slikom kardiogenog šoka, no dijagnostički ostali nerazvrstani (nijedan od njih nije obduciran). Svi su oblici akutnoga koronarnog sindroma češći u osoba s MS, a najviše NSTEMI (»akutni intramuralni infarkt«); opažene razlike ipak ne dosežu konvencionalnu razinu statističke značajnosti (npr. za NSTEMI: STEMI $\chi^2=0,67$; $p=0,414$).

Tablica 3. *Pregled kliničkih oblika AKS*
Table 3. *Clinical variants of AKS*

	Svi bolesnici All patients	MS +	MS –
NSTEMI	20	13	7
STEMI	141	78	63
Nestabilna AP /nonstable AP	54	31	23
Rano umrli /early death	11	6	5
Ukupno/Total	226	128	98

AKS – akutni koronarni sindrom / acute coronary syndrome; MS – metabolički sindrom / metabolic syndrome

Iz navedenoga zaključujemo da je MS važan čimbenik za razvoj AKS u populaciji Mostara i zapadne Hercegovine, koju svojim djelovanjem pokriva Klinika za unutarnje bolesti KB Mostar. Može se zaključiti da gotovo 60% bolesnika

s AKS u našoj klinici ispunja kriterije MS, što je približno dvostruko više od svjetskog prosjeka. Analiza uzroka te pojave prelazi okvire našeg dopisa.

Dobrom prevencijom, koja se prije svega odnosi na promjene životnog stila s prihvaćanjem zdravog načina prehrane i tjelovježbe (uz uvijek koristan prestanak eventualnog pušenja), u znatnoj se mjeri može smanjiti učestalost MS, kao i broj oboljelih od ishemijske bolesti srca, poglavito AKS, te smanjiti kako patnje i gubitak radne sposobnosti, tako i troškove liječenja, s izravnim učincima na zdravstvenom, socijalnom i financijskom polju.

Emil Babić, Zvonko Rumboldt
Klinika za unutarnje bolesti, KB Mostar
Bijeli Brijeg b.b., 88 000 Mostar
Bosna i Hercegovina

LITERATURA

1. *Wilson PEF, D'Agostino RB, Parise H, Swullivan L, Meigs JB.* Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. Circulation 2005;112:3066–72.
2. *Fox KAA.* Acute coronary syndromes: presentation – clinical spectrum and management. Heart 2000;84:93–100.
3. *MICHELANGELO/OASIS 5 Steering Committee.* Design and rationale of the OASIS-5 trial program evaluating fondaparinux, a synthetic factor Xa inhibitor, in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. Am Heart J 2005;150:1107–16.
4. *WHO.* Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of WHO Consultation. Geneva: WHO, 1999.
5. *Balkau B, Charles MA.* Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabet Med 1999;16:442–3.
6. *Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.* Executive summary of the third National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATO III). JAMA 2001;285:2486–78.
7. *Ford ES.* Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes federation among adults in the US. Diabetes Care 2005; 28:2745–9.
8. *Hanley AJG, Karter AJ, Wiliams K, Festa A, D'Agostino RB, Wagenknecht LE, Haffner SM.* Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative definitions of the metabolic syndrome. Circulation 2005;112:3713–21.
9. *Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S.* Does the IDF definitions of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the British Women's Heart and Healthy Study. Diabetologia 2006;49:41–8.

* * *

Prikaz knjige
Book review

Tija Žarković Palijan, Dražen Kovačević: IZ FORENZIČNE PSIHIJATRIJE 2, Naklada Ceres Zagreb, Ogranak Matice hrvatske Kutina, NPB Dr. Ivan Barbot Popovača, 2007, str. 446

Druga knjiga, kao i prva istih urednika i istog naslova, donosi iste kvalitete, mnoštvo korisnih članaka kao pomoć u (samo)edukaciji i informiranju sudskih vještaka, ali i drugih zainteresiranih. Vrijedan je to doprinos 25-ero autora, istaknutih forenzičara, praktičara sudske psihijatrije, znanstvenika i stručnjaka te obogaćenje naše literature iz tog područja. Kao priručnik pomaže u neposrednom radu na tematici i problemima s kojima se svakodnevno susreću naši sudski vještaci. Kako se vidi iz naslova i podnaslova svih četiriju dijelova knjige koja ima 22 poglavlja, tretiraju se najvažnije teme psihijatrijske domene: 1) Forenzična psihijatrija između teorije i prakse, 2) Forenzično-psihologijski aspekti vještačenja, 3) Forenzično-psihijatrijski aspekti vještačenja i 4) Tretman forenzičnih pacijenata. Dvanaest poglavlja pisano je koautorski (od 2 do 4 autora), a deset je poglavlja s po jednim autorom. Svaki urednik sudjeluje u 7 poglavlja.

Druga se knjiga pojavljuje pet godina nakon prve i također ima karakter zbornika. Ona je po neslužbenoj namjeni udžbenik, priručnik (*manual*), kompendij i u svakom slučaju zanimljivo je štivo iz područja psihijatrije, psihologije, jurisprudencije, forenzične medicine, intrigantna i sociolozima i antropolozima, a svakako (sup)specijalistima, liječnicima, studentima, pravnicima, socijalnim radnicima i edukativnim rehabilitatorima, ali i obrazovnim laicima.

Osobito je dobrodošla jer dotiče određene teme koje su nedostajale u dosadašnjoj hrvatskoj literaturi s područja forenzike. Jedan od naših najvažnijih suvremenih problema PTSP obrađen je stručno i detaljno. Brojni prikazi slučajeva (*case studies*) iz vlastite kliničke prakse autorâ ilustriraju iznesene postavke. Koliko su pedantno sastavljeni ti članci govori izdašna prezentacija uporabljenih knjiških i časopisnih referenci iz dobro pročešljane strane i domaće bibliografije.

Autorima su trebala, mogla biti i bila dostupna vlastita i tuđa vještva iz suvremene sudske prakse pri pisanju članaka iz specijalne problematike i o određenim temama. Šteta je što članci nemaju engleske sažetke kako bi i stranci mogli imati uvid u preokupacije i sagledavanja naših stručnjaka. Pluridimenzionalnost i krosdisciplinarnost važne su karakteristike knjige koje su brižno njegovali urednici s posebnim entuzijazmom u svom pristupu. Ova knjiga, kao i prva, dokazuje koliko je problematika iz područja psihijatrijske forenzike rafinirana, detaljizirana, precizna, senzibilna, raznovrsna i suptilna te je baš takva publikacija bila prijeko potrebna praktičarima i cijelomu zainteresiranom čitateljstvu. Knjiga će svakako naići na velik odaziv motivirane publike i pridonijeti podizanju kvalitete budućih sudskih ekspertiza i vještva općenito u sudskoj teoriji i praksi. Tako Neuropsihijatrijska bolnica *Dr. Ivan Barbot* u Popovači uspijeva okupiti stručnjake iz sva četiri hrvatska sveučilišna grada te se ponovno afirmira kao vodeća, uz legendarnu KPB Vrapče, u toj superspecijalističkoj psihijatrijskoj sferi. Ostaje otvorena mogućnost izdavanja i treće takve edicije jer potreba i zanimanje uvelike postoje. Sudeći po pregledu svjetske literature, na planu forenzične psihijatrije našlo bi se još neobrađenih i nedodirnutih tema. Osim toga vehementni razvoj znanosti i neprestana mijena kazuistike u žarištu garantiraju buduće potrebe.

Želim(o) mnogo ovakvih daljnjih uspjeha agilnim urednicima uz srdačne čestitke! Posebna pohvala izdavačima za besprijekornu opremu knjige (tvrdi uvez, likovni dizajn naslovnice…).

Prim. dr. sci. Ljubomir Radovačević

In memoriam
Obituaries

Dr. ŽELJKO MATAIJA
(18. 12. 1931. – 22. 10. 2005.)



Dana 22. listopada 2005. godine u kasnim večernjim satima napustio nas je zauvijek naš Željko Mataija koji je posjedovao duh vedrog, samozatajnog, dobrog i uvijek nasmijanog kolege, supruga i oca. Njegov je život naglo prekinut nakon što je brojnim svojim pacijentima pomogao da žive kvalitetno produženi život. Grad Vinkovci izgubio je svog sugrađanina, vrsnog liječnika, poznatog športaša i dragog nesebičnog prijatelja kojeg su svi cijenili i voljeli.

Dr. Željko Mataija rođen je 18. prosinca 1931. godine u Vinkovcima gdje je pohađao osnovnu školu i gimnaziju. Godine 1951/52. upisuje se na Veterinarski fakultet u Zagrebu i nakon toga sljedeće godine prelazi na Medicinski fakultet u Zagrebu gdje je i diplomirao 1959. godine. U Zagrebu je završio poslijediplomski studij kardiologije, specijalizaciju interne medicine, tečaj iz dijabetologije, ultrazvučne dijagnostike, nefrologije, kateterizacije srca i niz drugih oblika stručnog usavršavanja. Sudjelovao je aktivno na brojnim znanstvenim sastancima i kongresima internista, kardiologa, dijabetologa, nefrologa i drugima. Objavio je 20 radova iz područja kardiologije.

U svom radu isticao se izuzetnim ljudskim odnosom kako prema bolesnicima tako i prema svom osoblju i suradnicima. Ulijevao je povjerenje svima i odisao skromnošću i nenametljivošću, kritičan i do krajnosti karakteran. Za mlađe kolege bio je dobar i drag učitelj. Upravo zbog svojih karakteristika bio je jedan od najomiljenijih liječnika kako u široj javnosti tako i među zdravstvenim djelatnicima i kolegama na području Vinkovaca i šire Hrvatske. Nikada nije prestao učiti i kontinuirano je pratio sva novija dostignuća na području interne medicine i posebno kardiologije. Željko je bio divan suradnik. Nije se želio štedjeti i do posljednjeg časa predano je obavljao dužnost liječnika čak i nakon umirovljenja. Nakon umirovljenja otvorio je u Vinkovcima privatnu internističku kardiološku ordinaciju.

Čitav svoj radni vijek proveo je u svome rodnom gradu, strpljivo liječeći i slušajući pacijente. Intelektualno i profesionalno radoznao obrazovao se cijeli život. Specijalni medicinski interes dr. Željka Mataije uključuje internu medicinu, posebno kardiologiju, otvorio je koronarnu jedinicu u vinkovačkoj bolnici 1973. godine te uvodi invazivnu dijagnostiku srca primjenom Ganz-Swanove metode. Obavljao je mikrokateterizaciju srca u koronarnoj jedinici u Vinkovcima. Sudjelovao je u realizaciji i dovršenju novog bolničkog objekta te preseljenju starih i tada novootvorenih odjela, kao i kompletne bolničke djelatnosti s modernom medicinskom opremom. Otvoreni su novi odjeli: očni, neuropsihijatrijski, urološki te koronarna jedinica kao prva u Slavoniji i izvan Zagreba. U skladu s takvim promjenama uveden je niz novih dijagnostičkih metoda u području kardiologije, gastroenterologije, dijabetologije i infektologije. Kao šef internog odjela, dr. Mataija je realizirao edukaciju potrebnih djelatnika, liječnika, medicinskih sestara te poslijediplomsko usavršavanje liječnika u skladu sa supspecijalističkom podjelom. Zbog svoga plodonosnog života i predanog rada obnašao je mnoge važne dužnosti kao voditelj dužnosti direktora Medicinskog centra u Vinkovcima, pomoćnik direktora za bolničku službu, šef internog odjela, član Izvršnog vijeća Vinkovci za zdravstvo, dugogodišnji predsjednik Zbora liječnika podružnice Vinkovci i brojne druge.

Dr. Željko Mataija kao dugogodišnji aktivni član HLZ-a i za svoj predani rad primio je brojna priznanja i diplome među kojima treba posebno istaknuti Diplomu Hrvatskoga liječničkog zbora prigodom 125. obljetnice HLZ-a 1999. godine te Odličje začasni član HLZ-a 2003. godine. Bio je član HLZ-a, Hrvatskoga kardiološkog društva, Kardiološke sekcije HLZ-a, Hrvatskog društva za internu medicinu, Društva internista Slavonije i Europskoga kardiološkog društva od 1984. godine.

Zahvaljujemo dr. Mataiji na svemu dobrome što je učinio svojim brojnim bolesnicima, a posebno formiranju i razvoju kardiološke struke. Volio je život i sve radosti koje život može pružiti a osobito dijeleći ih s prijateljima uz veselje i pjesmu. Smrću Željka Mataije izgubili smo dragog prijatelja, suradnika, kolegu i prije svega čovjeka koji je volio svoju obitelj, prijatelje, pacijente, svoje Vinkovce i Bosut. Toplina sjećanja na dragog Željka, suradnika, prijatelja i posebno odanog člana svoje obitelji ostat će trajno dio našeg sjećanja. Na svakom od nas ostavio je zauvijek svoj trag.

Dragi naš Željko, neka je vječna zahvalnost i za sve dobro koje si učinio. Želimo ti mirni pokoj u tvojem najdražem gradu Vinkovcima blizu Bosuta.

Prof. dr. sc. Eugenija Žuškin

Prim. dr. ĐURO FRIŠIĆ, spec. mikrobiolog
(11. 11. 1925. – 22. 01. 2007.)



Primarijus Đuro Frišić rođen je 11. 11. 1925. godine u Osijeku, gdje je završio osnovnu školu i gimnaziju. Diplomirao je 1954. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Obvezatni liječnički staž obavio je u Osijeku, a nakon toga je radio na terenu u zdravstvenoj stanici Tovarnik i Babina Greda.

Od 1958. godine radi u Medicinskom centru Slavonski Brod, sve do umirovljenja 1990. godine.

Već 1961. godine vraća se sa specijalizacije iz Zagreba kao specijalist medicinske mikrobiologije i parazitologije. Radio je kao šef Laboratorija i kao šef Higijensko-epidemiološke službe, kada je uveo obvezatnu deratizaciju dva puta na godinu. U suradnji s Imunološkim zavodom Zagreb ispitivao je tifusnu vakcinu na našem području i vakcinu protiv morbila. Zajedno s ostalim službama Medicinskog centra proveo je jedinstvenu doktrinu kontinuiranog cijepljenja na cijelom području.

Programski i sustavno rješavao je probleme kadrova i opreme te time stvorio uvjete za rad i razvoj Službe za mikrobiologiju, koja je kao zasebna služba zaživjela 1973. godine.

Prim. Đ. Frišić je za cijelo vrijeme rada u Medicinskom centru bio aktivan u organima samoupravljanja i u društveno-političkim organizacijama. U više navrata bio je predsjednik Savjeta i Upravnog odbora Medicinskog centra Slavonski Brod, u dva mandata delegat u Vijeću udruženog rada Skupštine Općine Slavonski Brod, predsjednik Savjeta za narodno zdravlje i socijalnu zaštitu Općine Slavonski Brod, kao i zdravstveni savjetnik u Komunalnom zavodu za SO Slavonski Brod.

U tom razdoblju prim. Đ. Frišić bio je predsjednik podružnice Zbora liječnika u Slavonskom Brodu, kada je svojim primjerom i zalaganjem pokrenuo stručnu aktivnost liječnika Medicinskog centra.

Tada, a osobito kasnije kontinuirano se stručno usavršavao sudjelujući na brojnim stručnim i znanstvenim skupovima, kao i objavljujući svoje radove u stručnoj literaturi. Objavio je dvadesetak stručnih i znanstvenih radova na temelju čega mu je 1974. godine priznat naziv primarijus.

Od 1976. godine prim. dr. Đ. Frišić obnašao je dužnost voditelja OUR-a Dijagnostičkih djelatnosti Medicinskog centra (Mikrobiologija, Patologija, Biokemijski laboratorij, Transfuziologija, ATD, Rendgen). Tada je to za Mikrobiologiju bilo »zlatno doba«, a danas je ona respektabilna Služba s tri specijalista medicinske mikrobiologije s parazitologijom, veoma aktivna i stručno i znanstveno.

Svoga šefa sjećamo se kao pravoga gospodina, koji nas ni u čemu nije sputavao, a obitelj ga pamti kao brižna supruga i oca četiriju kćeri, djeda sedmero unučadi i pradjeda troje praunučadi.

Prim. dr. sc. Mirna Petanović

Prim. dr. Krsto Babić
(22. 3. 1931. – 18. 2. 2007.)



S dubokom tugom primili smo vijest da nas je naš dragi primarijus dr. Krsto Babić napustio. Prim. dr. Krsto Babić rođen je 22. ožujka 1931. u Zagrebu u kojem se školovao i kao jedan od najboljih studenata medicine diplomirao je na Medicinskom fakultetu u Zagrebu 1955. godine. Nakon pripravničkog staža i kratkotrajnog rada u domovima zdravlja Zaprešić i Trešnjevka, započeo je specijalizaciju iz infektologije u tadašnjoj Bolnici za zarazne bolesti krajem 1960. g. Specijalistički ispit položio je 1964. g. i iste je godine izabran za asistenta Katedre za infektologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Stekao je naslov primarijusa 1977. godine. Od 1972. g. je šef odjela u Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević« i na tome mjestu ostaje punih 25 godina, do umirovljenja 1997. godine. Prim. Babić mogao je birati između karijere sveučilišnog nastavnika i karijere liječnika praktičara koji je stalno uz bolesnika. Odabrao je, za nas danas možda neobično, karijeru liječnika praktičara. Živio je uz bolesnički krevet, inzistirao je na detaljno uzetoj anamnezi, preciznom i sveobuhvatnome kliničkom pregledu, nečemu što danas u eri raznih pretraga i aparatura često zaboravljamo. Vjerovao je da bolesnici trebaju samo dobrog liječnika, a ne znanstvenika. Bavio se različitim područjima infektologije. Pisao je o trbušnom tifusu, hepatitisu, sepsi, zoonozama i dakako HIV/AIDS-u.

Danas u infektologiju ulaze novi mladi liječnici, koji ga nisu upoznali, ali su čuli predaju o njemu. Najčešće je to refren »... e da si to napravio Krsti Babiću, ne bi to samo tako prošlo...«. I mnogi od njegovih suvremenika koji su mislili da ga poznaju, nisu ga zapravo poznavali. Bio je dušom i tijelom infektolog stare škole, učenik prof. Mihaljevića, naš učitelj, autoritet mnogih naraštaja infektologa, prijatelj, kolega i šef odjela, doajen hrvatske infektologije. Kao čovjek bio je izuzetno širokih pogleda i interesa, bibliofil kojeg je zanimala ne samo infektologija nego i povijest, književnost, povijest umjetnosti, klasična glazba, paleontologija, tenis, šah i mnoga druga znanja. U dežurstvu rijetko se dogodilo da je spavao, jer je želio svakog novog bolesnika vidjeti i uvijek biti spreman pravodobno intervenirati. Bio je perfekcionist, kritičan prema svojim i tuđim greškama. Bojao se da ne pogriješi i zbog toga je, jedino zbog toga, koji put pretjerao u revnosti u radu s bolesnicima, što se onda tumačilo na druge načine. Pamtit ćemo njegove riječi »ne vjerujem u medicinsku genijalnost, vjerujem samo u dobru rutinu i preciznost – naučite to mlade liječnike i bit će mnogo manje propusta«. Bio je izuzetno pošten u radu. Nikada se nije kitio tuđim uspjesima, a vrlo je cijenio, dapače tražio, borbu mišljenja. To mu je bio medicinski izazov. Nije bio tašt ni zlopamtilo, tako da je s njim bio užitak raspravljati. Imao je iznimnog razumijevanja za malog, običnog čovjeka i često u povodu toga citirao riječi ili postupke prof. Mihaljevića koji mu je bio uzor. Uvijek se htio prihvatiti izazova koji su drugi izbjegavali. Spremno je prihvatio da se na njegovu odjelu improvizira izolacija, bio je u karanteni za vrijeme epidemije variole, na njegovu su odjelu hospitalizirane sumnje na karantenske bolesti, prvi je prihvatio i liječio bolesnike oboljele od AIDS-a. Njegovi su nastupi bili zapaženi na brojnim simpozijima, kongresima i medicinskim skupovima osobito od mlađih liječnika, koji su od njega uvijek mogli mnogo toga naučiti jer je svojim velikim iskustvom znao pogoditi meritum i naglasiti praktičnu stranu problema. Ne umire onaj tko se ugradio u živote drugih. Poštovanje i sjećanje na tebe naša je volja i obaveza. Bila nam je čast živjeti i raditi s tobom.

Prof. dr. sc. Miroslav Lisić

Vijesti
News

KVANTITATIVNA KLINIČKA REUMATOLOGIJA
poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja
Zagreb, 17.–19. svibnja 2007.

Suvremena medicina značajno je napredovala kroz kvantitativna mjerenja u definiranju, opisivanju stanja bolesnika i učinkovitosti liječenja. Promjene u sustavu zdravstvene zaštite, također, zahtijevaju mjerenje ishoda liječenja da bi se opravdala primjena različitih oblika skrbi za pacijenta i da se osigura njena kvaliteta. Razvoj i validacija mjera zdravlja i funkcioniranja omogućila je njihovu primjenu u raznim područjima medicine, pa tako i u reumatologiji. Mnogi od tih instrumenata, koji se obično izražavaju u obliku indeksa, objavljeni su u časopisima i knjigama, ali postoji potreba za njihovim objedinjavanjem i sustavnim prikazom.

Stoga je u organizaciji Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klinike za reumatske bolesti i rehabilitaciju i Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb od 17.–19. svibnja 2007. održan poslijediplomski tečaj stalnoga medicinskog usavršavanja I. kategorije KVANTITATIVNA KLINIČKA REUMATOLOGIJA. Voditelji tečaja bili su prof. dr. sc. Đurđica Babić-Naglić i doc. dr. sc. Branimir Anić. Na tečaju su prikazani aktualni klasifikacijski, klinički i psihometrijski instrumenti kod najčešćih reumatskih bolesti (reumatoidni artritis, spondiloartropatije, sistemski eritemski lupus, vaskulitisi i osteoartritis). Tijekom 26 sati predavanja i 5 sati seminara 50-tak polaznika upoznato je sa svim relevantnim elementima kliničke i laboratorijske obrade. Predavači su bili naši eminentni reumatolozi: prof. dr. sc. Nada Čikeš, prof. dr. sc. Božidar Ćurković, prof. dr. sc. Đurđica Babić-Naglić, prof. dr. sc. Kristina Potočki, doc. dr. sc. Branimir Anić, prof. dr. sc. Jadranka Morović-Vergles, doc. dr. sc. Simeon Grazio, prof. dr. sc. Zrinka Jajić, prof. dr. sc. Branko Malenica, doc. dr. sc. Jasenka Markeljević, prim. mr. sc. Zoja Gnjidić, mr. sc. Porin Perić, mr. sc. Nadica Laktašić, dr. Dubravka Bosnić, dr. Mirna Sentić, dr. Miroslav Mayer, te mlađi liječnici dr. Mislav Cerovac i dr. Miro Barešić.

Sva su predavanja i seminari bili izuzetno kvalitetni, a polaznici su pokazali izuzetno veliki interes, aktivno sudjelujući u raspravama, pa su neka predavanja i seminari značajno premašili predviđeno vrijeme. Sva predavanja i upitnici tiskani su i podijeljeni polaznicima, da ih mogu primijeniti u svakodnevnom kliničkom radu s bolesnicima ili u istraživanjima.

Tečaj je bio bodovan europskim sustavom bodova – ECTS (2,7) te bodovima Hrvatske liječničke komore. Veliki uspjeh tečaja opravdao je njegovo održavanje, a nadamo se da će i na budućim tečajevima svi stručnjaci iz područja reumatologije i njoj graničnih struka imati prigodu nadopuniti svoja znanja i razmijeniti mišljenja, a u cilju što kvalitetnijeg liječenja bolesnika s reumatskim bolestima.

Doc. dr. sc. Simeon Grazio

ISPRAVCI IZ BROJA 6–7/2007.

U sažetku članka »Cervikogena glavobolja: etiopatogeneza, karakteristike, dijagnoza, diferencijalna dijagnoza i terapija« autora Vjekoslava Grgića, ispušten je dio teksta na engleskom. Ispravan oblik 8. rečenice u engleskom sažetku jest: »The folowing is used in the treatment of CH: medical therapy, acupuncture, neural therapy, local botulinum toxin injection, cervical epidural corticosteroid injection, physical therapy, massage, manual therapy, kinezitherapy, traction and surgical treatment.«

Uz članak »Cirkumcizija: kulturni identitet i medicinska kontroverza« autora Miroslava Hromadka i Stelle Fatović-Ferenčić nepotpuno su navedene institucije autora. Ispravan navod glasi: **Akademija medicinskih znanosti Hrvatske** (prof. dr. sc. Miroslav Hromadko, dr. med.); **Zavod za povijest i filozofiju znanosti, Odsjek za povijest medicinskih znanosti Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti** (prof. dr. sc. Stella Fatović-Ferenčić, dr. med.).

U istom je članku ispuštena fusnota na stranici 241, a koja je vezana uz pojam »cirkumcizija« u trećoj rečenici uvoda. Tekst fusnote glasi: »* Pod pojmom cirkumcizija autori u ovom radu razumijevaju isključivo zahvat na muškom spolovilu, ne upuštajući se u pozadinu i kulturnopovijesnu analizu cirkumcizije žena.«

Ispričavamo se autorima zbog nenamjernih propusta.

Uredništvo