UDK 61(061.231)=862=20

CODEN LIVJA5
ISSN 0024-3477 (TISAK)
ISSN 1849-2177 (ONLINE)

LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

SMJERNICE

Smjernice za neinvazivnu mehaničku ventilaciju pri liječenju kronične respiracijske insuficijencije
Gordana Pavliša, Ljiljana Bulat Kardum, Hrvoje Puretić, Ervin Žuljević, Asja Stipić-Marković, Igor Barković, Marija Žagar, Marinko Artuković, Gordana Matijević, Miroslav Samaržija
1

IZVORNI RADOVI

Transplantacija srca u djece u Hrvatskoj – naša prva iskustva
Ivan Malčić, Darko Anić, Dorotea Bartoniček, Dalibor Šarić, Hrvoje Kniewald, Dražen Belina, Milivoj Novak, Slobodan Galić, Miran Cvitković, Višnja Ivančan, Dražen Jelašić, Jasna Stoić Brezak
7

Totalna tiroidektomija kao kirurška metoda liječenja hipertireoze: naša iskustva
Ivan Kovačić, Marijan Kovačić
18

PREGLEDI

Imunizacija djece s kongenitalnim srčanim grješkama – klinički i kritički osvrt
Matej Katavić, Daniel Dilber
24

Stenoza spinalnog kanala slabinske kralježnice – od epidemiologije do rehabilitacije
Simeon Grazio, Vanja Bašić Kes, Lovorka Grgurević, Boris Božić, Darko Perović, Dijana Zadravec, Frane Grubišić, Dražen Kvesić, Ivan Mikula, Tomislav Nemčić, Igor Borić, Karlo Houra, Matej Mustapić, Tatjana Nikolić, Marijana Lisak, Ivo Dumić-Čule, Rudolf Vukojević, Ivan Koprek, Vedran Brnić, Krešimir Rotim
34

Enteralna prehrana – gdje smo danas u farmakonutriciji?
Tajana Pavić, Spomenka Tomek-Roksandić, Darija Vranešić Bender, Željko Krznarić
50

PISMO UREDNIKU

Karcinom mokraćnog mjehura u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom liječenih ciklofosfamidom
Ivan Padjen, Mislav Cerovec, Miroslav Mayer, Dubravka Bosnić, Mirna Sentić, Branimir Anić
57

IN MEMORIAM

Prim. dr. Boris Hainš, prim. dr. Vladimir Cvitanović
59

VIJESTI

58

IZ HRVATSKE MEDICINSKE PROŠLOSTI

Medicinski fakultet 1917.
Iz arhive Liječničkog vjesnika
61

BROJ
1–2

LIJEČ VJESN 140:1–76 **ZAGREB, SIJEČANJ–VELJAČA 2018.**

LIJEČNIČKI VJESNIK

THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

GUIDELINES

Guidelines for noninvasive mechanical ventilation for treatment of chronic respiratory failure
Gordana Pavliša, Ljiljana Bulat Kardum, Hrvoje Puretić, Ervin Žuljević, Asja Stipić-Marković, Igor Barković, Marija Žagar, Marinko Artuković, Gordana Matijević, Miroslav Samaržija
1

ORIGINAL ARTICLES

Heart transplantation in children in Croatia – our first experiences
Ivan Malčić, Darko Anić, Dorotea Bartoniček, Dalibor Šarić, Hrvoje Kniewald, Dražen Belina, Milivoj Novak, Slobodan Galić, Miran Cvitković, Višnja Ivančan, Dražen Jelašić, Jasna Stoić Brezak
7

Total thyroidectomy as a surgical method for treating hyperthyroidism: our experiences
Ivan Kovačić, Marijan Kovačić
18

REVIEWS

Immunisation of children with congenital heart defects – clinical and critical overview
Matej Katavić, Daniel Dilber
24

Lumbar spinal stenosis – from epidemiology to rehabilitation
Simeon Grazio, Vanja Bašić Kes, Lovorka Grgurević, Boris Božić, Darko Perović, Dijana Zadravec, Frane Grubišić, Dražen Kvesić, Ivan Mikula, Tomislav Nemčić, Igor Borić, Karlo Houra, Matej Mustapić, Tatjana Nikolić, Marijana Lisak, Ivo Dumić-Čule, Rudolf Vukojević, Ivan Koprek, Vedran Brnić, Krešimir Rotim
34

Enteral nutrition – where are we today in pharmaconutrition?
Tajana Pavić, Spomenka Tomek-Roksandić, Darija Vranešić Bender, Željko Krznarić
50

LETTER TO THE EDITOR

Urinary bladder carcinoma in patients with systemic lupus erythematosus treated with cyclophosphamide
Ivan Padjen, Mislav Cerovec, Miroslav Mayer, Dubravka Bosnić, Mirna Sentić, Branimir Anić
57

OBITUARIES

Prim. dr. Boris Hainš, prim. dr. Vladimir Cvitanović
59

NEWS

58

FROM CROATIAN MEDICAL HISTORY

School of Medicine 1917
From the archives of Liječnički vjesnik
61

LIJEČNIČKI VJESNIK

Utemeljen 1877. Founded 1877

SAVJET / ADVISORY BOARD

PREDSJEDNIK / PRESIDENT

Mladen Belicza

TAJNIK / SECRETARY

Miroslav Hromadko

ČLANOVI / MEMBERS

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

UREDNIČKI ODBOR / EDITORIAL BOARD

Branimir Anić (Zagreb) – Darko Antičević (Zagreb) – Alen Babacanli (Zagreb) – Želimir Bradamante (Zagreb) – Mislav Čavka (Zagreb) – Nada Čikeš (Zagreb) – Željko Ferenčić (Zagreb) – Rudolf Gregurek (Zagreb) – Smilja Kalenić (Zagreb) – Nikola Mandić (Osijek) – August Mijić (Zagreb) – Davor Miličić (Zagreb) – Mislav Planinc (Zagreb) – Stojan Polić (Split) – Željko Reiner (Zagreb) – Darko Richter (Zagreb) – Zvonko Rumboldt (Split) – Juraj Sepčić (Rijeka) – Zdenko Sonicki (Zagreb) – Davor Štimac (Rijeka)

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK / EDITOR-IN-CHIEF

Branimir Anić

TAJNIK UREDNIČKOG ODBORA / SECRETARY OF THE EDITORIAL BOARD

Željko Ferenčić

Osnivač i izdavač / Founder and Publisher
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

Za izdavača / For Publisher
ŽELJKO KRZNARIĆ

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

Tajnica redakcije / Secretary of the Editorial Office
DRAŽENKA KONTEK

Lektor za hrvatski jezik / Croatian Language Revision
BRANKO ERDELJAC

Lektorica za engleski jezik / English Language Revision
MIRJANA MAREČIĆ

Deskriptori / Descriptors
ANAMARIJA LABOŠ

Rješenje naslovne stranice / Front Page Design
BRANKO VUJANOVIĆ

Tehnički urednik / Technical Editor
JOSIP VLAHOVIĆ

Slog / Typesetting
»GREDICE« – Zagreb, Horvaćanska 67

Tisak / Printed by
PRINTERA – Sveta Nedelja

Web stranica / Web page
ALEN BABACANLI

Zagreb 2018.

Naklada 8.200 primjeraka

Rukopis i svi članci šalju se *Uredništvu Liječničkog vjesnika,* Zagreb, Šubićeva ul. 9, tel. (01) 46-93-300, e-mail: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr. Članarina, pretplata i sve novčane pošiljke šalju se Hrvatskomu liječničkom zboru, Zagreb, Šubićeva ulica 9, odnosno na žiro račun br. 2360000-1101214818 ili devizni račun br. 2100060384, Zagrebačka banka d.d., Savska c. 60, Zagreb, Swift: Zaba HR 2X, IBAN HR7423600001101214818, OIB 60192951611. Članarina Hrvatskoga liječničkog zbora iznosi 200 kuna; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 100 kuna; članarina za inozemne članove iznosi 54 eura. Pretplata za Liječnički vjesnik je 315 kuna (inozemstvo 84 eura). Radi redovitog primanja časopisa svaku promjenu adrese potrebno je javiti Uredništvu. Svaki član Hrvatskoga liječničkog zbora ima pravo besplatno objaviti članak u Liječničkom vjesniku; autori koji nisu članovi Zbora moraju platiti naknadu u iznosu od 187,50 kuna.

Liječnički vjesnik citiraju: MEDLINE/Index Medicus, PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, SCOPUS i HRČAK.

UPUTE AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

O ČASOPISU

Liječnički vjesnik (LV), službeni recenzirani časopis Hrvatskoga liječničkog zbora objavljuje uvodnike, stručne i znanstvene radove, preglede, prikaze bolesnika, lijekova i metoda, prethodna znanstvena i stručna priopćenja, osvrte, pisma uredništvu, prikaze knjiga i druge priloge uz uvjet da već nisu u istom obliku objavljeni u drugim časopisima ili knjigama. Časopis izlazi šest (6) puta godišnje.

Sadržaj iz časopisa Liječnički vjesnik smije se bez naknade koristiti u nastavne i istraživačke svrhe, uz potpuno navođenje izvora. Svaka druga uporaba zabranjena je bez izričitog pisanog dopuštenja izdavača.

PREDAJA RADA / OBJAVA RUKOPISA

Svi prilozi šalju se na adresu: Uredništvo Liječničkog vjesnika, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb. (Telefon +385 1 46 93 310)

LV se pridržava i upućuje autore na preporuke za pripremu rukopisa objavljene u tekstu Međunarodnog odbora urednika medicinskih časopisa (*International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE; http://icmje.org/icmje-recommendations.pdf) i Svjetske udruge medicinskih urednika (*World Association of Medical Editors* – WAME; http://www.wame.org), a etički standardi sukladni su onima Odbora publicističke etike (*Committee on Publication Ethics* – COPE; https://publicationethics.org/resources) i Vijeća znanstvenih urednika (*Council of Science Editors* – CSE; https://www.councilscienceeditors.org/wp-content/uploads/entire_whitepaper.pdf

Čitav rukopis, uključujući sve priloge, treba poslati u jednom tiskanom primjerku te na mail: (lijecnicki-vjesnik@hlz.hr) . Mora se rabiti dvostruki prored, veličine slova 11 točaka, na jednoj strani lista. Svaki dio rukopisa treba započeti na novoj stranici. Uz rukopis je obavezno priložiti popratne dokumete koje možete naći na: https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr

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

Rukopisi upućeni bez priloženih dokumenata neće biti razmatrani.

Radovi se ne objavljuju prema redoslijedu prispijeća rukopisa u uredništvo časopisa. Rukopisi i ostali dostavljeni materijali pošiljateljima se ne vraćaju.

AUTORSTVO

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

Uz rukopis treba priložiti pisanu izjavu da rad prethodno nije bio objavljen ili ponuđen/prihvaćen za objavu u nekom drugom časopisu, da su ga pročitali i odobrili svi autori te izjavu da ne postoji financijski ili bilo kakav drugi sukob interesa. Također, uz rukopis treba priložiti i izjavu o prijenosu autorskih prava na časopis.

ABOUT THE JOURNAL

Liječnički vjesnik (LV), the official peer-reviewed journal of the Croatian Medical Association, publishes editorials, professional and research articles, review articles, case reports, drugs and methods reviews, preliminary scientific and professional communications, commentaries, letters to the editor, book reviews, and other contributions, provided they have not been published in the same format in another journal or book. The journal is published six times a year.

The contents of *Liječnički vjesnik* may be used free of charge for educational and research purposes, with full reference to the source. Any other use is prohibited without express permission by the publisher.

PAPER SUBMISSION / MANUSCRIPT PUBLICATION

All contributions should be mailed to: Uredništvo Liječničkog vjesnika, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb, Croatia. (telephone +385 1 46 93 310)

LV follows the instructions for the manuscript preparation published by the *International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE (http://icmje.org/icmje-recommendations.pdf) and the *World Association of Medical Editors* – WAME (http://www.wame.org), and recommends the same to authors. Ethical standards comply with those of the *Committee on Publication Ethics* – COPE (https://publicationethics.org/resources) and the *Council of Science Editors* – CSE (https://www.councilscienceeditors.org/wp-content/uploads/entire_whitepaper.pdf).

The complete manuscript, including all the supplements, should be sent in one printed copy, and submitted electronically to: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr. The text should be double-spaced, typed in 11-point font, printed on one side. Each section of the manuscript should begin on a new page. It is required to include with the manuscript the following documents (to be found at: https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr):

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

Manuscripts submitted without the above attachments will not be considered.

Manuscripts are not published in the order in which they are received by the editorial board. Manuscripts and other submitted material are not returned to senders.

AUTHORSHIP

Individuals designated as authors must meet the criteria for authorship. Following the recommendations of the *International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE, authors are required to include with the manuscript a written statement indicating that they have made substantial contributions to the conception or design of the work, or to the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; that they have drafted the work or revised it critically for important intellectual content; that they give final approval of the version to be published; and that they agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. Individuals who do not meet the criteria for authorship, e.g. persons who have provided intellectual assistance, technical help, or special equipment or materials, should be listed under Acknowledgements.

It is required to include with the manuscript a written statement indicating that the paper has not been previously published or submitted/accepted for publication in another journal, that all the authors have read it and approved, and the statement that there is no financial or any other conflict of interest. Also, it is required to include with the manuscript a statement that the authors of the paper agree to transfer their copyright to the journal.

PLAGIRANJE I POVLAČENJE RADA

Svi se radovi provjeravaju na originalnost i plagiranje, umnažanje, dupliciranje i prekomjernu prijavu/publikacije i teksta i slikovnih prikaza iz drugih izvora (s pomoću, na primjer, programa Duplichecker, Plagiarism Checker, Plagium, PlagScan). Plagirani ili na bilo koji drugi neetički način objavljeni radovi bit će povučeni u skladu s COPE-ovim Uputama o povlačenju radova (COPE – *Retraction Guidelines*; https://publicationethics.org/files/retraction%20guidelines.pdf).

Uredništvo preporučuje autorima da se registriraju kod ORCID-a (https://orcid.org) i prilikom prijave rada dostave ORCID-ov identifikacijski broj (ID), koji će radi bolje vidljivosti autorstva i publiciranja biti naveden prije Literature.

Svi koji su sudjelovali u radu, a nisu autori trebaju biti spomenuti u Zahvali.

KATEGORIZACIJA, FORMAT I OPSEG RADOVA

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

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

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

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

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

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

Prikaz bolesnika (s pregledom literature) (*Case Report (with Review of the Literature)*): maksimalno 5000 riječi; do 5 slika ili tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; nestrukturirani sažetak do 300 riječi.

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

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

PRIPREMA RADA / RUKOPISA

Rukopis mora imati ovaj sadržaj:

1. ***Naslovnu stranicu*** s naslovom na hrvatskom i engleskom jeziku te imenima i prezimenima autora. Ispod toga treba navesti ustanove u kojima autori rade i nazive ustanova u kojima je rad napravljen te ponoviti ime i prezime svakog autora s akademskim stupnjem uz naziv ustanove u kojoj radi. Potrebno je posebno navesti adresu autora s kojime se Urednički odbor može dopisivati. Na dnu stranice potrebno je predložiti skraćeni naslov članka koji će se tiskati kao tekući naslov.

2. ***Sažetak i ključne riječi***

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

U sažetku valja naglasiti nove i važne aspekte studije ili opservacije. Ispod sažetka autori trebaju navesti četiri do šest ključnih riječi ili kratkih pojmova na hrvatskom i engleskom jeziku koji će pomoći pri indeksiranju članka i mogu se objaviti uz sažetak. Za

PLAGIARISM AND RETRACTION OF PAPERS

All papers are screened for originality and plagiarism, copying, the duplicate and redundant submission/publication of texts and images from other sources (with checker tools such as Duplichecker, Plagiarism Checker, Plagium, PlagScan). Plagiarized papers or papers unethically published in any other way will be retracted following COPE's Retraction Guidelines (https://publicationethics.org/files/retraction%20guidelines.pdf).

The editorial board recommends authors to register with ORCID (https://orcid.org) and, when submitting a paper, to provide their ORCID ID number that will be shown at the end of the paper and before the References to provide access to information on authorship and publications and to ensure better visibility.

All individuals who have participated in the paper and who are not authors should be mentioned under Acknowledgements.

CATEGORIZATION, FORMATTING AND WORD LIMIT FOR PAPERS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ARTICLE / MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscript should include:

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

2. ***Abstract and Keywords***

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

New and important aspects of the study or observation should be emphasized in the abstract. Below should be given four to six keywords or short terms in Croatian and in English, to assist

ključne riječi treba se koristiti pojmovima iz popisa *Medical Subject Headings* (MeSH) Indexa Medicusa. Općenite, pluralne i mnogostruke koncepte (primjerice uz uporabu „i“, „ili“) treba izbjegavati. Sažetak ne smije sadržavati navode referencija.

3. ***Uvod***

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

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

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

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

5. ***Rezultati***

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

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

6. ***Rasprava***

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

7. ***Zaključci***

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

8. ***Statistička obrada***

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

9. ***Etika i etički standardi***

U radovima koji se bave istraživanjima na ljudima jasno treba navesti da su postupci provedeni sukladno etičkim standardima institucijskog ili regionalnog odbora odgovornog za izvođenje istraživanja na ljudima te u skladu s Helsinškom deklaracijom iz 1975. godine, revidiranom 1983. godine. Ne smije se navoditi ispitanikovo ime i/ili prezime, osobito u ilustrativnim materijalima. U radovima koji se bave istraživanjima na životinjama treba navesti da je poštovan institucionalni ili nacionalni pravilnik o brizi o laboratorijskim životinjama i njihovu korištenju.

in indexing the article and to be published with the abstract. Terms from the *Medical Subject Headings* (MeSH) list of Index Medicus should be used for keywords. General, plural and multiword concepts (e.g. use of “and”, “or”) should be avoided. The abstract should not include references.

3. ***Introduction***

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

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

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

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

5. ***Results***

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

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

6. ***Discussion***

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

7. ***Conclusions***

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

8. ***Statistics***

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

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

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

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

10. ***Kratice***

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

11. ***Simboli***

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

12. ***Tablice***

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

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

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

13. ***Slike***

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

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

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

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

14. ***Popis literature***

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

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

10. ***Abbreviations***

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

11. ***Symbols***

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

12. ***Tables***

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

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

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

13. ***Figures***

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

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

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

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

14. ***References***

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

Primjeri citiranja literature:

Članak u časopisu

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

Suplement časopisa:

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

Knjige i monografije

Autor(i) pojedinci

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

Urednik

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

Poglavlje u knjizi

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

Članak na internetu

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [pristupljeno 2002 Aug 12];102(6):[oko 3 str.]. Dostupno na: http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm

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

16. ***Zahvala***

U zahvali treba navesti sve suradnike koji nisu zadovoljili kriterije za autorstvo, poput osoba koje su pružile tehničku podršku pomoć pri pisanju ili opću podršku. Financijska i materijalna potpora također treba biti navedena.

PROCES OCJENE RADA

Svaki će se rukopis tretirati kao strogo povjerljiv materijal, a proces ocjene rada provodi se anonimno. Prispjele rukopise najprije procijenjuje uredrički odbor te ih potom šalje najmanje dvojici recenzenata anonimno. Svaki upućeni rad dobiva svoj broj i oznaku (ID), a autori će biti obaviješteni o prijmu rada i njegovu broju. Autori su se dužni tim ID brojem koristiti u svakoj budućoj korespondenciji. Autor kojega su ostali autori imenovali za korespondenciju djeluje u ime ostalih u procesu vezanom za publikaciju rada. Rukopisi i ostali dostavljeni materijali ne vraćaju se pošiljateljima.

Nakon što uredrički odbor razmotri pristigle recenzije upućuje ih autoru/ima na uvid i popravak rukopisa. Ovisno o naravi recenzentskih primjebi popravljeni rukopis se može ponovno uputiti na recenziju istim recenzentima. Prihvaćeni radovi ne moraju se objavljivati onim redom kojim pristižu. Izneseni stavovi predstavljaju mišljenje autora.

Rukopisi se ne vraćaju, a svi tiskani prilozi vlasništvo su Hrvatskog liječničkog zbora. Sadržaj Liječničkog vjesnika može se reproducirati uz navod „preuzeto iz Liječničkog vjesnika".

Svaki objavljeni članak dobiva svoj DOI (*Digital Object Identifier*) koji je jedinstven za svaki članak objavljen u *Liječničkom vjesniku*. Uredništvo će osigurati svakom autoru (ili autoru koji je zadužen za korespondenciju ako je grupa autora prijavila rad) jednu kopiju *Liječničkog vjesnika.*

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

Citing references – examples:

Journal article

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

Journal supplement

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

Books and monographs

Individual author(s)

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

Editor

Dausset J, Colombani J, editor. Histocompatibility testing. Copenhagen: Munksgaard; 1973, pp. 12–8.

Chapter in a book

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA jr, Sodeman WA, editor. Pathogenic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974, pp. 457–72.

Article on the Internet

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about p. 3]. Available from: http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm

15. ***Letter of submission***

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

16. ***Acknowledgements***

All contributors who do not meet the criteria for authorship, such as persons who have provided technical help, or support in general, should be listed under Acknowledgements. Financial and material support should also be listed.

REVIEW PROCESS

Each manuscript is treated as highly confidential material, and the review process is performed anonymously. The submitted manuscripts are firstly assessed by the editorial board, and then sent to a minimum of two reviewers for a double-blind peer review. Each submitted manuscript is assigned a number and an ID. The authors are informed that the manuscript has been received and a number assigned. The authors are obliged to use such an ID number in all correspondence. A corresponding author acts on behalf of the others in the process related to the manuscript's publication. Manuscripts and other submitted material are not returned to senders.

After all the submitted reviews have been considered by the editorial board, they are returned to the author(s) for checking and amendment. The amended manuscript may be resent for another revision to the same reviewers, depending on the nature of the reviewers' comments. Accepted manuscripts are not necessarily published in the order in which they are received. The views expressed are those of the author.

Manuscripts are not returned, and all printed contributions are owned by the Croatian Medical Association. The contents of *Liječnički vjesnik* may be reproduced providing the source is acknowledged in the form: "taken from Liječnički vjesnik".

Each published article is assigned a DOI (Digital Object Identifier), a unique identifier for every article published in *Liječnički vjesnik*. The editorial board provides one copy of *Liječnički vjesnik* for each author (or for a corresponding author, if the manuscript was submitted by a group of authors).

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

https://doi.org/10.26800/LV-140-1-2-1

SMJERNICE ZA NEINVAZIVNU MEHANIČKU VENTILACIJU PRI LIJEČENJU KRONIČNE RESPIRACIJSKE INSUFICIJENCIJE

GUIDELINES FOR NONINVASIVE MECHANICAL VENTILATION FOR TREATMENT OF CHRONIC RESPIRATORY FAILURE

GORDANA PAVLIŠA, LJILJANA BULAT KARDUM, HRVOJE PURETIĆ, ERVIN ŽULJEVIĆ, ASJA STIPIĆ-MARKOVIĆ, IGOR BARKOVIĆ, MARIJA ŽAGAR, MARINKO ARTUKOVIĆ, GORDANA MATIJEVIĆ, MIROSLAV SAMARŽIJA*

Deskriptori: Neinvazivna ventilacija – metode, uređaj; Respiracijska insuficijencija – etiologija, liječenje; Kronična opstruktivna plućna bolest – komplikacije; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. U posljednja dva desetljeća znatno je porasla upotreba neinvazivne mehaničke ventilacije (NIV) kao učinkovite metode zbrinjavanja akutne i kronične respiracijske insuficijencije. U bolesnika s kroničnom respiracijskom insuficijencijom NIV se može primijeniti u kućnim uvjetima. Najčešće bolesti koje dovode do razvoja kronične respiracijske insuficijencije jesu: kronična opstruktivna plućna bolest, sindrom hipoventilacije u pretilih, restriktivne plućne bolesti i neuromuskularne bolesti. Primjena NIV-a poboljšava vrijednosti dišnih plinova, simptome, kvalitetu života i produžuje životni vijek bolesnika s kroničnom respiracijskom insuficijencijom. Danas se NIV uglavnom provodi primjenom pozitivnog tlaka zraka na dišne putove bolesnika, a dvorazinska tlačna potpora najčešći je način ventilacije. Izbor adekvatnog sučelja osnova je uspješne primjene NIV-a. Kućni NIV može se indicirati i započeti u specijaliziranim centrima. Liječnik je odgovoran za postavljanje indikacija, izbor ventilatora, načina i parametara ventilacije. Ciljevi ovih smjernica jesu: pružanje informacija o tehničkim aspektima kućnog NIV-a kliničarima i određivanje indikacija, kontraindikacija te preporučenih postavka ventilacije za svaku skupinu bolesti.

Descriptors: Noninvasive ventilation – instrumentation, methods; Positive-presssure respiration; Respiratory insufficiency – etiology, therapy; Pulmonary disease, chronic obstructive – complications; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. The use of noninvasive ventilation (NIV) has been markedly increased over the past two decades, as an effective method of managing acute and chronic respiratory failure. Patients suffering from chronic respiratory failure can be introduced to home NIV. The most frequent diseases leading to chronic respiratory failure are chronic obstructive pulmonary disease (COPD), obesity hypoventilation syndrome (OHS), restrictive thoracic diseases and neuromuscular diseases (NMD). NIV application improves blood gases, symptoms, quality of life and prolongs survival of these patients. Nowadays, noninvasive ventilation is mostly performed by positive pressure ventilators and bilevel positive airway pressure (BiPAP) is the most common mode used. The choice of appropriate interface is the key to successful application of noninvasive ventilation. Home NIV must be introduced through specialized centers. The physicians are responsible for indicating home NIV, choosing the type of ventilator, the ventilation mode and ventilation parameters. The objective of this document is to provide clinicians with information on technical aspects of home NIV, to establish diagnostic and therapeutic strategies for initiating home NIV, indications, contraindications and recommended settings for each group of diseases.

Liječ Vjesn 2018;140:1–6

* Uime Hrvatskoga pulmološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga torakalnog društva i Hrvatskog društva za neuromuskularne bolesti i kliničku elektromioneurografiju Hrvatskoga liječničkog zbora.
Smjernice nisu financijski potpomognute.
Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (doc. dr. sc. Gordana Pavliša, dr. med.; prim. Hrvoje Puretić, dr. med.; Ervin Žuljević dr. med.; akademik Miroslav Samaržija, dr. med.), **Klinika za neurologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Marija Žagar, dr. med.), **Klinika za plućne bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (doc. dr. sc. Ljiljana Bulat Kardum, dr. med.; Igor Barković, dr. med.), **Odjel za kliničku imunologiju, reumatologiju i pulmologiju, Klinička bolnica „Sv. Duh"** (prof. dr. sc. Asja Stipić-Marković, dr. med.; prim. dr. sc. Marinko Artuković, dr. med.), **Specijalna bolnica za plućne bolesti, Zagreb** (prim. dr. sc. Marinko Artuković, dr. med.; Gordana Matijević, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. G. Pavliša, Klinika za plućne bolesti „Jordanovac", Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Jordanovac 104, 10000 Zagreb; e-mail: gordana_pavlisa@net.hr

Primljeno 19. listopada 2016., prihvaćeno 9. siječnja 2018.

1. Opći dio

1.1. Uvod

U posljednja dva desetljeća znatno je porasla upotreba neinvazivne mehaničke ventilacije (NIV) kao učinkovite metode zbrinjavanja akutne i kronične respiracijske insuficijencije. Posljednjih godina u Republici Hrvatskoj moguća je primjena neinvazivne mehaničke ventilacije (NIV) u kućnim uvjetima radi zbrinjavanja kronične respiracijske insuficijencije različitih uzroka. Sve veći broj pacijenata koji provode ovaj oblik mehaničke potpore potaknuo je autore na izradu smjernica koje bi kliničarima pružile informacije o tehničkim aspektima kućnog NIV-a i određivanju indikacija, kontraindikacija te preporučenih postavka ventilacije za svaku skupinu bolesti. Smjernice su izrađene u suradnji Hrvatskoga pulmološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga torakalnog društva i Hrvatskog društva za neuromuskularne bolesti i kliničku elektromioneurografiju Hrvatskoga liječničkog zbora. Razina dokaza i klasa preporuka upotrijebljene u ovim smjernicama temelje se na sustavu Oxfordskog centra za medicinu utemeljenu na dokazima (*The Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*).[1]

Pojam neinvazivna mehanička ventilacija (NIV) odnosi se na primjenu mehaničke ventilacijske potpore bez potrebe za endotrahealnom intubacijom bolesnika ili traheotomijom. Danas se NIV provodi primjenom pozitivnog tlaka zraka na bolesnikove dišne putove preko različitih sučelja (nosna maska, maska za nos i usta, maska preko cijelog lica, kaciga, usnik).

U posljednja dva desetljeća upotreba NIV-a znatno je porasla i postala sastavni dio zbrinjavanja akutne i kronične respiracijske insuficijencije te je dokazano da se radi o učinkovitom obliku respiracijske potpore. Kad je pravilno primijenjen, NIV rezultira smanjenjem zaduhe, sniženjem frekvencije disanja, povećanjem dišnog volumena (engl. *tidal volume* – TV), redukcijom transdijafragmalnih tlakova, smanjenjem dišnog rada, poboljšanjem oksigenacije i smanjenjem hiperkapnije.[2–4] Ventilacijska se potpora može postići upotrebom tlačnih ili volumnih načina ventilacije. Pri primjeni tlačnih načina ventilacije u inspiriju i ekspiriju kao potpora ventilaciji isporučuju se ovi tlakovi zraka:

- IPAP (engl. *inspiratory positive airway pressure*, pozitivan tlak u udahu),
- EPAP (engl. *expiratory positive airway pressure*, pozitivan tlak u izdahu).

Način ventilacije s pozitivnim tlakovima u inspiriju i ekspiriju naziva se dvorazinska tlačna potpora ventilaciji (engl. *bilevel positive airway pressure* – BiPAP). Kako bi se osiguralo ispiranje CO_2 iz sustava, preporučeni minimalni EPAP iznosi 4 cmH_2O.[5] Maksimalni preporučeni EPAP iznosi 25 – 40 cmH_2O. Uobičajeni ciljani dišni volumeni jesu 6 – 10 ml/kg idealne tjelesne težine.

Simptomi kronične respiracijske insuficijencije (KRI) brojni su i obično kombinirani sa simptomima osnovne bolesti. Najčešći su simptomi zaduha, jutarnja glavobolja, pospanost, smetenost, a u najtežim oblicima i gubitak svijesti. Klinički se očituje upotrebom pomoćne dišne muskulature. Bolesnici koji pate od KRI-ja mogu postati kandidati za kućnu mehaničku ventilaciju. NIV se uobičajeno primjenjuje intermitentno: na početku liječenja samo noću, dok danju bolesnik diše bez potpore stroja.[6,7] Cilj je primjene NIV-a normalizacija vrijednosti dišnih plinova tijekom provođenja mehaničke ventilacije, ali i tijekom faze spontanog disanja. Glavni je cilj primjene NIV-a sniženje parcijalnog tlaka ugljičnog dioksida u arterijskoj krvi ($PaCO_2$) radi postizanja normokapnije.[7]

Ključ uspješne primjene neinvazivne mehaničke ventilacije jest dobro poznavanje njezinih mogućnosti i ograničenja. Pravilni odabir bolesnika presudan je za njezinu uspješnu primjenu. Pri indiciranju NIV-a treba imati na umu potencijalne nuspojave, a svakako treba uzeti u obzir bolesnikovo prihvaćanje ovog oblika liječenja. Prije indiciranja kućnog liječenja NIV-om treba ga primijeniti u bolničkim uvjetima i dobro procijeniti bolesnikovo podnošenje ove vrste ventilacijske potpore, kao i motiviranost za njegovu primjenu.

1.2. Multidisciplinarni tim za primjenu NIV-a

Multidisciplinarni tim treba koordinirati i osigurati kontinuirano vođenje i liječenje bolesnika na neinvazivnoj ventilaciji u kućnim uvjetima, što uključuje redovitu procjenu ukupnoga zdravstvenog i respiracijskog statusa te kontrolu primjene neinvazivne ventilacije. Tim treba uključivati specijalista pulmologa, neurologa, višu medicinsku sestru, respiratornog fizioterapeuta te, po mogućnosti, specijalista palijativne skrbi i psihologa. Članovi tima koji provode neinvazivnu ventilaciju trebaju imati odgovarajuće kompetencije.

1.3. Informacije i potpora bolesniku, obitelji i njegovatelju

Bolesnicima, njihovim obiteljima ili njegovateljima potrebno je dati potpunu informaciju o mogućnosti primjene NIV-a u kućnim uvjetima te potporu pri primjeni. To može biti ubrzo nakon dijagnosticiranja bolesti, kad se respiracijska funkcija pogoršava ili ako bolesnik sam zatraži informacije o ovom obliku liječenja. Informativni razgovor treba biti primjeren stupnju bolesti, provodi se pažljivim pristupom i uključuje informacije o mogućim simptomima i znakovima razvoja respiracijske slabosti, o prirodnom tijeku i očekivanoj progresiji bolesti unatoč liječenju NIV-om te o mogućnostima palijativne skrbi. Nakon postavljanja indikacije za liječenje treba educirati obitelj ili njegovatelja o upotrebi neinvazivne ventilacije i sučelja te im dati jasne upute o postupcima koje valja provesti ako se jave tehnički problemi s opremom ili primijete pogoršanje zdravstvenog stanja bolesnika. Prije postavljanja indikacije za NIV potrebno je potvrditi spremnost obitelji/njegovatelja da prihvate bolesnika na NIV-u na kućnu njegu i procijeniti njihovu sposobnost da pomognu bolesniku u provođenju neinvazivne ventilacije. Kad bolesnik, njegova obitelj ili njegovatelj prihvate liječenje NIV-om u kućnim uvjetima, potrebno je obavijestiti sve relevantne zdravstvene radnike o ključnim odlukama donesenim u suglasju s bolesnikom i njegovom obitelji ili njegovateljem te im osigurati potporu i pomoć. Potrebno je osigurati redovite posjete patronažne sestre. Bolesniku i obitelji (odnosno njegovatelju) potrebno je osigurati trajnu emocionalnu i psihološku potporu. Dobavljač respiratora i opreme za neinvazivnu ventilaciju obvezan je osigurati kompletnu tehničku potporu.

1.4. Tehnički aspekti

Kućna neinvazivna mehanička ventilacija indicira se u specijaliziranim centrima. Liječnik je odgovoran za izbor

mehaničkog ventilatora, način ventilacije i postavljanje ventilacijskih parametara. Nekontrolirane promjene postavka ventilacije mogu rezultirati komplikacijama opasnim za život. Zbog toga se svaka promjena na ventilacijskom sustavu provodi pod nadzorom liječnika u bolničkim uvjetima.

1.5. Mehanički ventilator

Osnovni zahtjevi za mehaničke ventilatore utvrđeni su prema standardima ISO i razlikuju:

- „kućne ventilatore za bolesnike ovisne o ventilatoru" (ISO 10651-2: 2004) te
- „uređaje za ventilacijsku potporu u kućnim uvjetima" (ISO 10651-6: 2004).

Prema standardu ISO 10651-2: 2004, uređaji koji se rabe za održavanje na životu ili pomažu bolesnicima koji ne mogu sami ukloniti masku moraju imati unutarnju bateriju. Zamjena postojećeg ventilatora drugim tipom, odnosno prilagodba modaliteta ventilacije treba se provesti u bolničkim uvjetima.[8–10]

1.6. Sučelja

Za primjenu NIV-a u kući koristimo se raznim sučeljima za disanje kao što su: nosne maske, maske za nos i usta, maske preko cijelog lica, kacige i usnici. Izbor sučelja ovisi ponajprije o bolesnikovoj sklonosti i toleranciji pojedinog sučelja. Izbor sučelja ovisi i o tlakovima ventilacije. Nosna maska uobičajena je kod nižih tlakova ventilacije, a maska za nos i usta kod viših. Ako se NIV primjenjuje tijekom cijelog dana, preporučuje se bolesnika opskrbiti s nekoliko tipova maski jer se njihovom izmjenom mijenja mjesto pritiska na lice i snizuje rizik od razvoja dekubitalnih ulkusa.[11,12] Maska se upotrebom oštećuje i troši te ju treba zamijeniti novom barem jedanput na godinu. U bolesnika kod kojih se NIV provodi više od 16 sati na dan, masku treba mijenjati barem dvaput na godinu.

1.7. Obrada prije indiciranja NIV-a

Prije indiciranja NIV-a liječnik treba uzeti bolesnikove anamnestičke podatke i klinički ga pregledati.

Uz osnovnu laboratorijsku obradu nužno je učiniti plinsku analizu arterijske krvi i acidobazni status. Kod sumnje na hiperkapniju tijekom spavanja optimalno je provesti kontinuirano cjelonoćno transkutano mjerenje CO_2 ($PTcCO_2$). Alternativno se može učiniti plinska analiza arterijske krvi odmah nakon buđenja.

Također je nužno učiniti:

- funkcionalnu plućnu dijagnostiku (procjena funkcije respiratornih mišića i mjerenje vršnog protoka zraka u kašlju (engl. *peak cough flow*), ORL pregled i evaluaciju prohodnosti gornjih dišnih putova),
- radiogram prsnog koša,
- poligrafiju ili polisomnografiju ako je moguće u kombinaciji s kapnometrijom (kada postoji sumnja na istodobno postojanje sindroma apneje u spavanju),
- ultrazvuk srca i EKG pri sumnji na srčani komorbiditet.

Važno je naglasiti da samo noćna oksimetrija nije dovoljna za postavljanje dijagnoze noćne hipoventilacije i indikacije za kućnu neinvazivnu mehaničku ventilaciju.

1.8. Indiciranje i započinjanje terapije NIV-om

Ciljevi su primjene NIV-a poboljšanje bolesnikovih kliničkih simptoma i normalizacija dišnih plinova u krvi, osobito snižavanje ili, još bolje, normalizacija $PaCO_2$.[7]

Postavljanje indikacije za NIV, namještanje i titracija parametara ventilacije, nabava uređaja, edukacija i prilagodba bolesnika provode se tijekom hospitalizacije. Indiciranje i započinjanje terapije NIV-om provodi se u specijaliziranim centrima: na specijaliziranim otvorenim odjelima, odjelima postintenzivne ili intenzivne skrbi ili u laboratorijima za medicinu spavanja (1, C).

Pri započinjanju NIV-a potrebno je 24-satno praćenje vitalnih funkcija (srčanog ritma, krvnog tlaka, oksimetrije, cjelonoćno transkutano mjerenje CO_2 ($PTcCO_2$) i praćenje dišnog volumena). NIV propisuju centri s iskustvom u provođenju ovog oblika ventilacijske potpore i sa znanjem o indikacijskim kriterijima. Ovi kriteriji za pojedine poremećaje navedeni su u daljnjem tekstu.

Manualna noćna titracija tlakova uz polisomnografsko praćenje najbolja je metoda određivanja adekvatnog tipa ventilacije i postavka. Prihvatljiva je alternativa prilagođavanje temeljeno na pokušajima i pogrješkama ili primjenom uređaja s mogućnošću automatske dvorazinske tlačne potpore ventilaciji (BiPAP). U tom slučaju učinak noćne ventilacije treba objektivizirati poligrafijom ili polisomnografijom u kombinaciji s kontinuiranim cjelonoćnim transkutanim mjerenjem CO_2 ili plinskom analizom arterijske krvi odmah nakon buđenja bolesnika. Oksimetrija i kapnometrija korisne su za praćenje bolesnika i korekciju parametara ventilacije ili koncentracije (protoka) primijenjenog kisika.

Detaljna procjena kliničkog stanja bolesnika i bolesnikova motiviranost za liječenje preduvjet su započinjanja NIV-a.

Sigurnost i učinkovitost konačnih postavka ventilacije treba evaluirati praćenjem dišnih plinova u arterijskoj krvi. Kada započne liječenje NIV-om, liječnik treba imati na umu moguće nuspojave liječenja, kao i bolesnikovu mogućnost tolerancije NIV-a. Dužina bolničkog liječenja pri započinjanju NIV-a ovisi o individualnim potrebama.

NIV se najčešće provodi intermitentno, tj. bolesnik primjenjuje NIV tijekom spavanja, dok danju diše bez mehaničke potpore. U uznapredovalim slučajevima, osobito u uznapredovalim fazama neuromuskularnih bolesti, ventilacijska potpora može biti 24-satna.

Ako je NIV potrebno provoditi duže od 16 sati na dan, treba razmotriti primjenu invazivne mehaničke ventilacije.

1.9. Kombinacija NIV-a i terapije kisikom

Kisik se primjenjuje u kombinaciji s NIV-om kada unatoč adekvatnoj ventilaciji i prevladavanju apneja i hipopneja utvrdimo:

- $SaO_2 < 90\%$ ili $PaO_2 < 55$ mmHg (7,3 kPa).

1.10. Kontrolni pregledi

Prvi kontrolni pregled nakon započete terapije NIV-om treba biti u relativno kratkom razdoblju (nakon 4 – 6 tjedana). U idealnim uvjetima prvi kontrolni pregled trebao bi uključivati poligrafsku ili polisomnografsku procjenu učinkovitosti mehaničke ventilacije. Tijekom tog pregleda treba provjeriti cijeli ventilacijski sustav, zabilježiti postoje li neke nuspojave liječenja i pokušati ih prevladati.

Ako su cjelonoćnim praćenjem (monitoringom) tijekom uvođenja NIV-a već dokazane njegova učinkovitost i ispravnost postavka te je bolesnik opskrbljen uređajem koji bilježi indeks apneja/hipopneja (AHI), respiracijske volumene i frekvenciju disanja, prihvatljiva je alternativa provjera podataka s memorijske kartice uređaja uz analizu dišnih plinova iz arterijske krvi. Ako se na kontrolnom pregledu utvrdi da je ventilacijska potpora učinkovita i da bolesnik redovito rabi uređaj, sljedeće kontrole mogu biti 2 – 3 puta na godinu, ovisno o tipu osnovne bolesti, njezinoj očekivanoj progresiji i kvaliteti dosadašnjeg odgovora na terapiju.

U slučaju slabe suradljivosti bolesnika treba hospitalizirati i u bolničkim uvjetima provjeriti postavke i učinkovitost ventilacije. Ako unatoč optimalnim postavkama ventilacije bolesnik i dalje neredovito rabi NIV (prosječno kraće od 4 sata na dan), kućnu ventilaciju treba obustaviti.

1.11. Ciljevi liječenja

Početni su ciljevi primjene NIV-a ublažavanje kliničkih simptoma i poboljšanje vrijednosti dišnih plinova (osobito $PaCO_2$), ne samo tijekom primjene NIV-a već i tijekom perioda dana bez njegove primjene.

Dugotrajni ciljevi liječenja mehaničkom ventilacijom jesu: poboljšanje kvalitete života, sniženje rizika od smrti i smanjenje broja hospitalizacija zbog akutne respiracijske insuficijencije.[7]

2. Indikacijski kriteriji

2.1. Bolesti koje mogu dovesti do respiracijske insuficijencije i potrebe za NIV-om

Među najčešćim bolestima koje mogu dovesti do globalne respiracijske insuficijencije jesu kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB), sindrom hipoventilacije u pretilih (engl. *Obesity Hypoventilation Syndrome* – OHS), restriktivne plućne bolesti, neuromuskularne bolesti i neke bolesti središnjega živčanog sustava.

2.2. Opstruktivne plućne bolesti

NIV se sve više rabi u bolesnika s vrlo teškom, nestabilnom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću. Randomizirane kontrolirane studije daju oprečne rezultate što se tiče kliničke koristi primjene NIV-a u bolesnika s KOPB-om i kroničnom hiperkapnijom. Zbog nedostatka znanstvenih dokaza ni najnovija revizija Globalne inicijative za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (engl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – GOLD) ne daje preporuke vezane uz dugotrajnu primjenu NIV-a kod ove subpopulacije bolesnika.[13–15] Kombinacija NIV-a s dugotrajnim liječenjem kisikom mogla bi biti korisna samo u pojedinih bolesnika s KOPB-om i naglašenom dnevnom hiperkapnijom.[16] Za razliku od toga, jasno su dokazani pozitivni učinci primjene kontinuiranoga pozitivnog tlaka zraka u dišnim putovima (engl. *Continuous Positive Airway Pressure* – CPAP) u bolesnika s KOPB-om i s pridruženom opstruktivnom apnejom u spavanju (engl. *Obstructive Sleep Apnoea* – OSA), a očituju se duljim preživljenjem i smanjenjem broja hospitalizacija (1, C).[17]

Indikacije za primjenu NIV-a kod bolesnika s KOPB-om

Indikacije za primjenu NIV-a uključuju simptomatsku kroničnu respiracijsku insuficijenciju i smanjenu kvalitetu života uz barem jedan od ovih kriterija:

- kronična dnevna hiperkapnija s $PaCO_2 \geq 50$ mmHg (6,7 kPa),
- noćna hiperkapnija s $PaCO_2 \geq 55$ mmHg (7,3 kPa),
- stabilna dnevna hiperkapnija s $PaCO_2$ 46 – 50 mmHg (6,6 – 6,7 kPa) uz porast $PTcCO_2 \geq 10$ mmHg (1,3 kPa) tijekom noći,
- stabilna dnevna hiperkapnija s $PaCO_2$ 46 – 50 mmHg (6,6 – 6,7 kPa) uz barem dvije akutne egzacerbacije s respiratornom acidozom koje su nalagale hospitalizaciju u posljednjih godinu dana (2, B).

Relativna kontraindikacija za primjenu NIV-a jest loša suradljivost bolesnika pri uzimanju lijekova i dugotrajnom liječenju kisikom. Bolesnike treba snažno poticati na potpunu apstinenciju pušenja.

Preporučene postavke ventilatora kod bolesnika s KOPB-om

- EPAP 4 – 6 cmH_2O
- ako uz KOPB bolesnik ima i OSA, EPAP se titrira do tlaka kojim se prevladavaju opstruktivne apneje/hipopneje
- titrirati IPAP radi prevladavanja hipoventilacije, odnosno do maksimalnog bolesnikova podnošenja. Najčešće se primjenjuje IPAP od 18 do 25 cmH_2O
- vrijeme postizanja IPAP-a (*rise time*) 100 – 200 ms
- minimalna osigurana frekvencija disanja (*backup respiratory rate*) od 12/min
- vrijeme udaha 1/3 respiratornog ciklusa.[8,9,18]

2.3. Restriktivne plućne bolesti

NIV je primarna terapijska opcija u bolesnika s restriktivnim plućnim bolestima i posljedičnim KRI-jem. U ovu grupu bolesti ubrajamo: tešku skoliozu, kifozu, pektus karinatum, pektus ekskavatum, ankilozantni spondilitis, fibrotoraks, posttuberkulozne sekvele, posttraumatske i postoperativne deformacije torakalnog zida.

Indikacije za NIV kod bolesnika s restriktivnim plućnim bolestima

Indikacije za primjenu NIV-a kod bolesnika s restriktivnim plućnim bolestima jesu simptomatska kronična respiracijska insuficijencija i smanjena kvaliteta života uz barem jedan od ovih kriterija:

- kronična dnevna hiperkapnija s $PaCO_2 \geq 45$ mmHg (6 kPa),
- noćna hiperkapnija s $PaCO_2 \geq 50$ mmHg (6,7 kPa),
- dnevna hiperkapnija uz porast $PTcCO_2 \geq 10$ mmHg (1,3 kPa) tijekom noći (1, D).

Bolesnici koji nemaju manifestnu hiperkapniju, ali imaju teški restriktivni poremećaj ventilacije (vitalni kapacitet pluća < 50%), trebali bi imati češće kontrole (svaka 3 mjeseca), uključujući polisomnografsku/poligrafsku reevaluaciju (2, B).

Preporučene postavke ventilatora kod bolesnika s restriktivnim plućnim bolestima

- može se izabrati tlačni ili volumni način ventilacije ()
- pri tlačno kontroliranoj ventilaciji, da bi se postigli zadovoljavajući respiracijski volumeni, često je potreban IPAP 20 – 25 cmH_2O
- ako nema bronhoopstrukcije, dovoljan je EPAP od 4 cmH_2O
- vrijeme postizanja IPAP-a (*rise time*) 300 – 400 ms (2, B).[8,9,18]

2.4. Sindrom hipoventilacije u pretilih (OHS)

Kako je u bolesnika s OHS-om prevalencija opstruktivne apneje u spavanju visoka (do 90%), u njih je nužna polisomnografska obrada. CPAP je primarni izbor u OHS-u (1, A), a NIV se primjenjuje u bolesnika s OHS-om u kojih terapija CPAP-om nije bila uspješna. Ako se na kontrolnom pregledu (koji uključuje poligrafiju/polisomnografiju) pokaže da terapija CPAP-om nije rezultirala poboljšanjem simptoma kronične hipoventilacije ili se nije postigla dnevna normokapnija, potrebno je bolesnika prevesti na NIV.

Indikacije za NIV u bolesnika s OHS-om

Indikacije za NIV u bolesnika sa simptomatskom kroničnom respiracijskom insuficijencijom, a koji provode adekvatnu terapiju CPAP-om jesu:

- noćna hiperkapnija s $PaCO_2 \geq 55$ mmHg (7,3 kPa) dokazana plinskom analizom arterijske krvi odmah nakon buđenja ili $PTcCO_2 \geq 55$ mmHg (7,3 kPa) duže od 5 minuta,
- porast $PTcCO_2 \geq 10$ mmHg (1,3 kPa) tijekom noći dokazan transkutanom kapnometrijom,
- desaturacija hemoglobina tijekom noći < 80% SaO_2 za vrijeme ≥ 10 minuta (2, B).

U slučaju teške hiperkapnije ili teških komorbiditeta može se razmotriti primjena NIV-a kao primarna opcija.

Gubitak tjelesne težine dugotrajni je cilj liječenja bolesnika s OHS-om. Ako se nakon liječenja NIV-om postigne redukcija tjelesne težine od barem 10%, preporučuje se ponoviti polisomnografiju i razmotriti modifikacije liječenja.

Preporučene postavke ventilatora kod bolesnika koji uz terapiju CPAP-om imaju simptomatsku kroničnu respiracijsku insuficijenciju (KRI):

- titrirati EPAP do prevladavanja opstruktivne apneje/hipopneje
- titrirati IPAP do prevladavanja hipoventilacije (hiperkapnije), odnosno do maksimalnog bolesnikova podnošenja
- ciljani dišni volumen bio bi 8 – 10 ml/kg idealne tjelesne težine
- vrijeme postizanja IPAP-a (*rise time*) 200 – 300 ms.[8,9,18]

2.5. Neuromuskularne bolesti

Grupa neuromuskularnih bolesti (NMB) obuhvaća širok spektar entiteta. Respiracijsku insuficijenciju najčešće uzrokuju: amiotrofična lateralna skleroza, Duchenneova mišićna distrofija, miastenija gravis, spinalna mišićna atrofija, posttraumatsko i postinfektivno oštećenje središnjega živčanog sustava.

Bolesnicima s NMB-om koji imaju povišen rizik od razvoja slabosti dišne muskulature treba redovito kontrolirati dišne plinove u arterijskoj krvi i plućnu funkciju (svaka 3 do 12 mjeseci, ovisno o podležećoj bolesti) (1, C). Poligrafija je nužna ako je VC < 70% (2, C). Ove su mjere potrebne da bi se osigurala pravodobna dijagnoza slabosti dišne muskulature i na vrijeme spriječilo njezino otkrivanje tek u fazi respiratorne dekompenzacije.

Indikacije za primjenu NIV-a kod bolesnika s NMB-om

Indikacije za primjenu NIV-a kod bolesnika s NMB-om jesu simptomatska kronična respiracijska insuficijencija i smanjena kvaliteta života uz barem jedan od ovih kriterija:

- kronična dnevna hiperkapnija s $PaCO_2 \geq 45$ mmHg (6 kPa),
- noćna hiperkapnija s $PaCO_2 \geq 50$ mmHg (6,7 kPa),
- dnevna normokapnija uz porast $PTcCO_2 \geq 10$ mmHg (1,3 kPa) tijekom noći,
- brz, znatan pad vitalnog kapaciteta pluća (2, B).

Pri prvom otkrivanju noćne hiperkapnije ne smije se odgađati primjena NIV-a radi izbjegavanja nastanka hiperkapnije tijekom budnosti. Ako bolesnik treba primjenu NIV-a duže od 16 h na dan, potrebno je razmotriti traheotomiju i primjenu invazivne mehaničke ventilacije.

Preporučene postavke ventilatora kod bolesnika s NMB-om:

- inicijalni IPAP/EPAP od 10/5 cmH_2O s titracijom kako bi se postigao dišni volumen od 5 do 7 ml/kg idealne tjelesne težine
- povisivati IPAP za 2 cmH_2O pri hiperkapniji, a IPAP i EPAP za 2 cmH_2O pri hipoksemiji
- maks. IPAP 20 – 25 cmH_2O
- maks. EPAP 10 – 15 cmH_2O
- osnovna frekvencija disanja 12 – 16 udaha/min.[8,9,18]

Oslabljeni refleks kašlja i čišćenje sekreta

Oslabljeni refleks kašlja (vršni protok zraka pri kašlju < 270 l/min) vezan je uz povišen rizik od aspiracijske pneumonije i akutnog pogoršanja respiracijske insuficijencije.[19]

Kad je refleks kašlja oslabljen, valja stupnjevito uvoditi mjere potpomognutog kašlja (1, C). Sastoje se od mjera čijom se primjenom povećava intrapulmonalni volumen (npr., nagomilavanje udisaja, glosofaringealno disanje ili ventilacija balonom za oživljavanje), zatim manualno asistiranog kašlja (abdominalni tlak) te primjene mehaničke insuflacije/eksuflacije pluća (2, B).[20,21] U slučaju hipersalivacije treba pokušati primijeniti antikolinergike.

Indikacije za traheotomiju kod bolesnika s NMB-om:

- nemogućnost adekvatnog namještanja sučelja
- netolerancija NIV-a
- neučinkovitost NIV-a
- teški bulbarni simptomi s učestalim aspiracijama
- neučinkovito neinvazivno zbrinjavanje sekreta
- neuspjeh prelaska na NIV nakon invazivne ventilacije.[23–25]

2.6. Kontraindikacije za kućni NIV jesu:

- svako stanje koje nalaže intubaciju/traheotomiju
- kardijalna nestabilnost
- gastrointestinalno krvarenje
- nemogućnost zaštite dišnih putova
  - poremećen refleks kašlja ili gutanja
  - neadekvatna mogućnost iskašljavanja
  - poremećaj svijesti
- nekontrolirani epileptički napadaji
- stanja koja mogu dovesti do opstrukcije gornjih dišnih putova
  - tumori glave i vrata
  - ostali tumori koji dovode do opstrukcije dišnih putova.[8,9,18]

LITERATURA

1. *OCEBM Levels of Evidence.* Oxford Centre for Evidence-Based Medicine; 2001. Dostupno na: www.cebm.net. Pristupljeno: 24. 8. 2017.
2. *Simonds AK, Elliott MW.* Outcome of domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in restrictive and obstructive disorders. Thorax 1995;50:604–9.
3. *Leger P, Bedicam JM, Cornette A, Reybet-Degat O, Langevin B, Polu JM i sur.* Nasal intermittent positive pressure ventilation. Long-term follow-up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. Chest 1994;105:100–5.
4. *Priou P, Hamel J-F, Person C, Meslier N, Racineux J-L, Urban T i sur.* Long-term outcome of noninvasive positive pressure ventilation for obesity hypoventilation syndrome. Chest 2010;138:84–90.
5. *Schettino GPP, Chatmongkolchart S, Hess DR, Kacmarek RM.* Position of exhalation port and mask design affect CO_2 rebreathing during noninvasive positive pressure ventilation. Crit Care Med 2003; 31:2178–82.
6. *Mehta S, Hill NS.* Noninvasive ventilation. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:540–77.
7. *Tobin MJ, Laghi F, Brochard LJ.* Role of the respiratory muscles in acute respiratory failure of COPD: lessons from weaning failure. J Appl Physiol 2009;107:962–70.
8. *Windisch W, Walterspacher S, Siemon K i sur.* Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz. Pneumologie 2010;64:207–40.
9. *Honnerová M, Kemlink D, Lněnička J, Šonka K, Vyskočilová J.* Indication criteria for home noninvasive ventilation support, 2011. Dostupno na: http://www.sleep-society.cz/doporucene-postupy/doc/Indikace_NIV.pdf. Pristupljeno 24. 8. 2017.
10. *AARC clinical practice guideline.* Long-term invasive mechanical ventilation in the home–2007 revision & update. Respir Care 2007; 52:1056–62.
11. *Storre JH, Schönhofer B.* Noninvasive mechanical ventilation in chronic respiratory failure: ventilators and interfaces. U: Muir J, Ambrosino N, Simonds AK, ur. European Respiratory Monograph. Sheffield: ERS Journals 2008:319–37.
12. *Navalesi P, Frigerio P, Gregoretti C.* Interfaces and humidification in the home setting. U: Muir J, Ambrosino N, Simonds AK (ur.). European Respiratory Monograph. Sheffield: ERS Journals 2008: 338–49.
13. *Struik FM, Lacasse Y, Goldstein RS, Kerstjens HA, Wijkstra PJ.* Nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in stable COPD: a systematic review and individual patient data meta-analysis. Respir Med 2014;108:329–37.
14. *Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S i sur.* Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. Lancet Respir Med 2014;2:698–705.
15. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD: 2016. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Dostupno na: http://goldcopd.org/gold-reports/. Pristupljeno: 24. 8. 2017.
16. *McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, Esterman A, Ellis EE, Catcheside PG i sur.; Australian trial of non-invasive Ventilation in Chronic Airflow Limitation (AVCAL) Study Group*. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. Thorax 2009;64:561–6.
17. *Wijkstra P, Lacasse Y, Guyatt G, Goldstein R.* Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2002;(2):CD002878.
18. *Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR.* Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2010;182:325–31.
19. *ACI – Domiciliary Non-Invasive Ventilation in Adult Patients: a Consensus Statement.* Dostupno na: http://www.aci.health.nsw.gov.au/data/assets/pdf_file/0008/159794/ACI-NIV-guidelines.pdf. Pristupljeno: 24. 8. 2017.
20. *Bach JR, Ishikawa Y, Kim H.* Prevention of pulmonary morbidity for patients with Duchenne muscular dystrophy. Chest 1997;112: 1024–8.
21. *Bach JR, Bianchi C, Vidigal-Lopes M i sur.* Lung inflation by glossopharyngeal breathing and 'air stacking' in Duchenne muscular dystrophy. Am J Phys Med Rehabil 2007;86:295–300.
22. *Gomez-Merino E, Bach JR.* Duchenne muscular dystrophy: prolongation of life by noninvasive ventilation and mechanically assisted coughing. Am J Phys Med Rehabil 2002;81:411–415.
23. *Cazzolli PA, Oppenheimer EA.* Home mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis: nasal compared to tracheostomy-intermittent positive pressure ventilation. J Neurol Sci 1996;139 Suppl:123–128.
24. *Hill NS.* Ventilator management for neuromuscular disease. Semin Respir Crit Care Med 2002;23:293–305.
25. *Simonds AK.* NIV and neuromuscular disease. U: Muir J, Ambrosino N, Simonds AK (ur.). European Respiratory Monograph. Sheffield: ERS Journals 2008:224–39.

https://doi.org/10.26800/LV-140-1-2-2

TRANSPLANTACIJA SRCA U DJECE U HRVATSKOJ – NAŠA PRVA ISKUSTVA

HEART TRANSPLANTATION IN CHILDREN IN CROATIA – OUR FIRST EXPERIENCES

IVAN MALČIĆ, DARKO ANIĆ, DOROTEA BARTONIČEK, DALIBOR ŠARIĆ, HRVOJE KNIEWALD, DRAŽEN BELINA, MILIVOJ NOVAK, SLOBODAN GALIĆ, MIRAN CVITKOVIĆ, VIŠNJA IVANČAN, DRAŽEN JELAŠIĆ, JASNA STOIĆ BREZAK*

Deskriptori: Transplantacija srca – imunologija, komplikacije, smrtnost; Dilatacijska kardiomiopatija – kirurgija; Restrikcijska kardiomiopatija – kirurgija; Prirođene srčane greške – kirurgija; Odbacivanje transplantata – dijagnoza, imunologija, liječenje; Poslijeoperacijske komplikacije; Poslijeoperacijska skrb; Imunosupresivi – terapijska primjena; Ishod liječenja; Analiza preživljavanja; Kaplan –meirova analiza; Kvaliteta života; Djeca; Hrvatska

Sažetak. *Uvod:* Transplantacija srca (TS) prihvatljiva je metoda liječenja teških srčanih bolesti i kod djece kada se iscrpe sve ostale mogućnosti. Namijenjena je primarno djeci s kardiomiopatijama, rjeđe s teškim aritmijama ili prirođenim srčanim grješkama. Liječenje tom metodom nalaže multidisciplinarnu specijalističku suradnju te potporu okoline u kojoj dijete živi. *Cilj:* Glavni je cilj prikazati razvoj pedijatrijske transplantacijske kardiologije u Hrvatskoj. Sporedni je cilj podizanje svijesti o transplantaciji srca u djece, radi motivacije za donaciju organa jer je to najveći ograničavajući čimbenik ove metode. *Rezultati studije:* Prva transplantacija srca u djeteta učinjena je u Hrvatskoj 2011. godine. Priprema za transplantaciju napravljena je za 11-ero djece. Dvoje je umrlo na listi čekanja, jedno je skinuto s liste čekanja zbog oporavka, a u osmero je učinjena transplantacija; dvoje od njih je umrlo, jedno dijete neposredno nakon transplantacije, a jedno u ranome posttransplantacijskom razdoblju. Svi su pacijenti zadovoljili kriterije srčane insuficijencije, četvero sa stadijem C – status 2 i sedmero sa stadijem D – status 1A i 1B. Od 11-ero koji su zadovoljili kriterije za TS svi su imali kardiomiopatiju, osmero dilatacijsku i troje restrikcijsku. U skupini bolesnika s dilatacijskom kardiomiopatijom nalaze se četiri s postmiokarditičnim DKM-om, jedan s idiopatskim, jedan u okviru aritmogenog KM-a, jedan u okviru entitetskog oblika koji se zove Carvajalov sindrom (ADVK/LV), dok je jedno dijete imalo DKM kod HLHS-a, ali kao NkKM. Od dvoje umrlih prije transplantacije jedno je dijete imalo postmiokarditični DKM, a jedno Carvajalov sindrom. Neposredno nakon transplantacije umrlo je dojenče sa sindromom hipoplastičnoga lijevog srca koje je prethodno imalo Norwoodove operacije I i II (Glennova operacija ili PCPC), a indikacija je bila teški DKM zbog i u okviru NkKM-a. PHD je pokazao hiperakutno odbacivanje. U ranome postoperativnom razdoblju umro je i 15-godišnji mladić s aritmogenim DKM-om, prethodno dugotrajno liječen konvencionalno i elektroterapijom, zbog zatajenja DV-a (možda zbog akutnoga staničnog odbacivanja). Podjednaka je zastupljenost prema spolu (ž : m) u cijeloj skupini (6 : 5) i u skupini transplantiranih (4 : 4). Srednja dob kod transplantacije srca bila je 84,8 mjeseci (22 – 167 mj.), a srednje vrijeme čekanja donora 53 dana (7 – 147 dana). Kaplan-Meierove krivulje za šestogodišnje razdoblje pokazuju 75%-tno preživljenje. U radu se opisuju brojne posttransplantacijske komplikacije, imunosupresivna terapija, protokol praćenja bolesnika i kvaliteta života. Prema kriterijima NYHA-e, nalazimo izrazito poboljšanje kvalitete života za sve bolesnike (pomak s 3 – 4 na 1 – 2). *Zaključak:* Transplantacija srca u našoj se Klinici provodi od 2011. godine. Uspješnost ovisi o pravodobnom postavljanju dijagnoze i prepoznavanju terminalnog stadija bolesti s još zadovoljenim uvjetima za transplantaciju (PVR < 6 Wj, TPG < 15 mmHg) te svijesti javnosti i liječnika u prepoznavanju potencijalnih donora. Preživljenje u šestogodišnjem razdoblju (75%) svjedoči o osposobljenosti našeg tima za tako složen medicinski iskorak.

Descriptors: Heart transplantation – adverse effects, immunology, mortality; Cardiomyopathy, dilated – surgery; Cardiomyopathy, restrictive – surgery; Heart defects, congenital – surgery; Graft rejection – diagnosis, imunology, therapy; Postoperative complications; Postoperative care; Immunosuppressive agents – therapeutic use; Treatment outcome; Survival analysis; Kaplan-Meier estimate; Quality of life; Child; Croatia

Summary. *Introduction*: Heart transplantation (HT) is an acceptable method of treating severe heart diseases in children when all other options have been exhausted. It is primarily intended for children suffering from cardiomyopathies,

* **Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Ivan Malčić, dr. med.; Dorotea Bartoniček, dr. med.; Dalibor Šarić, dr. med.; Hrvoje Kniewald, dr. med.), **Odjel za dječju kardijalnu kirurgiju Klinike za kardijalnu kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Darko Anić, dr. med.; Dražen Belina, dr. med.), **Zavod za intenzivno liječenje novorođenčadi i djece, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Milivoj Novak, dr. med.; Slobodan Galić, dr. med.; Miran Cvitković, dr. med.), **Odjel za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje kardiokirurških bolesnika, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Višnja Ivančan, dr. med.), **Zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Dražen Jelašić, dr. med.), **EUROTRANSPLANT, Odjel za koordinaciju transplantacija i eksplantacije, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Jasna Stoić-Brezak, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. I. Malčić, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb; Referentni centar za pedijatrijsku kardiologiju RH; e-mail: ivan.malcic1@gmail.com

Primljeno 4. kolovoza 2017., prihvaćeno 6. veljače 2018.

less often for children with severe arrhythmias and congenital heart defects. This method of treating children requires a multidisciplinary specialist cooperation and support in the child's home surroundings. *Goal:* The main goal is to present the development of Croatian paediatric transplantation cardiology. The secondary goal is to raise awareness of heart transplantations in children in order to motivate organ donations, it being the most limiting factor of the method. *Results of study*: The first heart transplantation in a child in Croatia was performed in 2011. Transplantation preparations were performed in eleven children. Two of the children died while on the waiting list, one child was removed from the waiting list due to recovery, and in eight of the children a transplantation was performed. Two of the eight died, one during transplantation and one in the early post-transplantation period. All patients met the heart insufficiency criteria, four in stage C – status 2 and seven in stage D – status 1A and 1B. Of the initial eleven who met the HT criteria all had cardiomyopathies, eight dilated and three restrictive. In the dilated cardiomyopathy group of patients there were four with post-myocarditis DCM, one idiopathic, one within the arrhythmogenic CM, one within an entity form called the Carvajal syndrome (ARVCM/LV), while one child had DCM in HLHS, but as an NCCM. As for the two deceased before transplantation, one had post-myocarditis DCM, and one had Carvajal syndrome. An infant who died immediately after transplantation had hypoplastic left heart syndrome with previous Norwood I and Norwood II (Glenn or PCPC) surgeries, and the indication was severe DCM caused by and within NCCM.The death occurred because of hyperacute cellular rejection (PhD). A fifteen-year-old boy with arrhythmogenic DCM died in early postsurgical period due to RV failure (possibly because of acute cellular rejection). He had previously been subjected to a long-term conventional treatment and electrotherapy. Sex distribution (m, f) within the entire group (6:5) and within the HT group (4:4) was even. Mean age in heart transplantations was 84.8 months (22-167 months), and mean donor waiting period was 53 days (7-147 days). Kaplan-Meier curves for a six-year period indicate a 75% survival rate. The study describes numerous post-transplantation complications, immunosuppressive therapy, patient monitoring protocol and quality of life. A significant increase in quality of life is found according to the NYHA criteria (shift from 3-4 to 1-2) for all patients. *Conclusion*: Our Clinic has been performing heart transplantations since 2011. The success depends on timely diagnosing and identifying the terminal stage of the disease which also meets the transplantation criteria (PVR<6Wj, TPG <15mmHg), on public awareness and on the ability of doctors to recognize potential donors. The six-year period survival rate of 75% testifies to the ability of our team to make such a complex medical step forward.

Liječ Vjesn 2018;140:7–18

Transplantacija srca prihvaćena je terapijska metoda u djece i dojenčadi. Prva u svijetu učinjena je 1960. godine s preživljenjem od nekoliko dana.[1] Prema registru ISHLT-a (*International Society for Heart and Lung Transplantation*), na godinu se u svijetu učini 350 – 400 transplantacija srca u dječjoj dobi, što je 10% u odnosu prema odrasloj populaciji.[2]

Smatra se da danas u svijetu ima stotinjak centara koji na godinu transplantiraju najmanje 500 dječjih srca.[2] Tako je ortotopna transplantacija postala prihvatljiva metoda za liječenje kardiomiopatija i prirođenih srčanih grješaka uz strogo propisane indikacije. One su za transplantaciju određene stupnjem srčane insuficijencije. Tu ulaze stupanj C srčane insuficijencije (abnormalna morfologija i funkcija srca sa znakovima srčanog zatajenja) i stupanj D srčane insuficijencije (potreba za kontinuiranom primjenom inotropa, mehaničkom ventilacijom i prostaglandinima E1 (PGE1) u novorođenčadi).[3,4] Prema dostupnim podatcima, traži se plućna vaskularna rezistencija ispod 6 Wj, iako ovdje ima proturječnih mišljenja, a transpulmonalni gradijent niži od 15 mmHg.[5,6] Glavne su indikacije za transplantaciju srca u djece kardiomiopatije, a zatim slijede kongenitalne srčane grješke koje se ne mogu liječiti konzervativnim mjerama ili imaju teške postoperativne komplikacije (*failing Fontan*, sindrom PLE, aritmije) i, naposljetku, rijetki bolesnici s teškim aritmogenim epizodama koje se ne mogu sanirati medikamentno i elektroterapijom ili prelaze u aritmogene kardiomiopatije. U neke djece može se očekivati i retransplantacija.[4,7,8]

Prva transplantacija srca u Hrvatskoj učinjena je 1988. godine u adultnoj dobi,[9] a prvi TS u djece učinjen je 2011. godine, o čemu smo izvijestili na kongresu AEPC-a 2015. godine.[10]

Cilj rada jest prikazati svoja prva iskustva i analizirati ishod transplantacije srca u djece tijekom šestogodišnjeg razdoblja (2011. – 2017.).

Opće važne napomene prije prikaza bolesnika

Da bi se mogla učiniti transplantacija srca u djece, nužno je ostvariti teoretske i praktične uvjete za takav iskorak, a oni su vezani uz nekoliko važnih predoperativnih čimbenika:

– *Sustav Eurotransplant* ima nezamjenjivu ulogu jer omogućava ulazak u mrežu donora na razini cijele Europe. Da bi to bilo moguće, u našoj ustanovi postoji jedinica za kontakt s Eurotransplantom pod nazivom „Odjel za koordinaciju transplantacija i eksplantacije" koja ima nekoliko ključnih obilježja važnih za dobivanje srca. Kratak opis poslova vezanih uz alokaciju srca može se opisati u nekoliko osnovnih točaka: 1. Temeljna izobrazba iz kardiologije; 2. Sposobnost brze reakcije i organizacije; 3. Znanje engleskog jezika u govoru i pismu te komunikacijske vještine; 4. Rad na računalu; 5. Poznavanje propisa i zakona.

– *Kriteriji za odabir.* Pri odabiru bolesnika moraju se slijediti kriteriji iz literature na osnovi kojih se određuje stupanj srčane insuficijencije (samo stupnjevi C i D kako je prije opisano). Sve niže razine srčane insuficijencije ne dopuštaju pristup.[3] Uz poznavanje tih kriterija pedijatrijski i kardiokirurški tim moraju već sada biti spremni za zbrinjavanje bolesnika kod ovih stupnjeva srčane insuficijencije, ali i slijediti daljnje mogućnosti održavanja cirkulacijske stabilnosti koje se pojavljuju napretkom znanja i tehnologija.[2,4,8,11]

– *Prijeoperativna obrada – Protokol pretraga pri obradi za transplantaciju srca.* Uz niz općih i standardnih pretraga, ne samo srca već i drugih organa i organskih sustava (funkcija SŽS-a, jetre, bubrega), ovdje ističemo neke osobitosti prijeoperativne pripreme. U prvom je redu nužno odrediti antropometrijske vrijednosti prema standardima Eurotransplanta, markere na hepatitis B i C te

serologiju na viruse (herpes simpleks, herpes zoster, Epstein-Barrin virus, *Coxsackie* virus, *Echovirus* i citomegalovirus), a zatim na toksoplazmu, mikoplazmu i HIV. Uz obvezatnu HLA-tipizaciju valja učiniti detaljnu imunološku obradu te brojne supspecijalističke pretrage (okulist, ginekolog, stomatolog, neurolog itd.). Svim je našim bolesnicima učinjena i biopsija miokarda, ponajprije radi spoznaje o etiologiji kardiomiopatije, osim u djeteta s HLHS-om.

– *Spremnost kardiokirurškog tima i neprestano prožimanje s timom pedijatrijskih kardiologa.* Ovaj se uvjet može ostvariti nakon dugogodišnjeg prožimanja znanja i iskustva u timskom radu koji ovim iskorakom doživljava svoj vrhunac. Brojne vještine i teoretska znanja pedijatrijskih kardiologa, anesteziologa, kardijalnih kirurga, perfuzionista, a zatim transfuziologa, patologa i pedijatrijskih intenzivista te mnogih drugih profila stručnjaka dopuštaju uvrštavanje našeg Centra u jedan od stotinjak u svijetu koji su kadri transplantirati srce u djeteta. Dakako da su kultura komunikacije i nedvojbena profesionalnost u tako složenome timskom radu preduvjet za ostvarenje cilja.

– *Spremnost za postoperativni tretman.* S obzirom na to da se u različitim centrima razlikuju protokoli za postoperativni tretman, centar koji se odlučuje na TS mora biti spreman za neposredno djelovanje odmah nakon transplantacije jer prve komplikacije, uključujući i hiperakutno odbacivanje, počinju već prvih minuta i sati nakon TS-a. Zato moramo imati na raspolaganju ove mogućnosti: 1. antitimocitni globulin (neposredno nakon TS-a); 2. glukokortikoide (pulsne doze metilprednizolona pri sumnji na odbacivanje, a zatim Decortin u propisanim dozama do godinu dana nakon TS-a, uz izbjegavanje ijatrogenih nuspojava); 3. lijekove za trajnu imunosupresiju nesteroidnog podrijetla (u našem su protokolu mikofenolat mofetil – MMF (CellCept) i takrolimus (Prograf), uz sposobnost određivanja njihove razine u serumu; 4. antimikrobnu terapiju aciklovirom tijekom 2 – 3 mjeseca nakon TS-a (radi zaštite od moguće aktivacije citomegalovirusa) te sulfonamide radi zaštite od nozokomijalnih, odnosno oportunističkih infekcija (u prvom redu *Pneumocystis jirovecii*). Nepotrebno je naglašavati da jedinica za intenzivno liječenje (JIL) mora biti osposobljena za sve oblike intervencija, uključujući primjenu sustava ECMO-a i metode nadomještanja bubrežne funkcije, sofisticiranu elektroterapiju (elektrostimulacija, resinkronizacija, ICD) te brojne druge supspecijalističke usluge. Pedijatrijski kardiolozi moraju poznavati osnovne postulate infektologije i imunologije, ali i biti spremni na konzilijarno mišljenje stručnjaka tih supspecijalnosti.

Rezultati studije o transplantaciji srca kod djece u Hrvatskoj

Prva transplantacija srca u djeteta učinjena je u Hrvatskoj 2011. godine (tablica 1.). Priprema za transplantaciju

Tablica 1. *Bolesnici koji su stekli uvjete za TS, transplantirani bolesnici i ishod transplantacijskog postupka u našoj ustanovi u razdoblju od 2011. do 2017.*

Table 1. *Patients who met the HT criteria, patients with transplantations performed and outcomes of transplantation procedures in our institution from 2011 to 2017*

Broj i godina /Number and year	Inicijali, datum rođenja i spol /Initials, date of birth and sex	Dijagnoza /Diagnosis	Stupanj srčane insuficijencije /Heart failure degree	Datum TS-a /Date of HT	Ishod TS-a /HT outcome
1. 2011.	M. Č., r. 3. 3. 1999., ž./f	DKM, postmiokarditični /DCM, post-myocarditis	D	24. 7. 2011.	pozitivan /positive
2. 2013.	M. K., r. 19. 11. 1999., ž./f	RKM, idiopatski /RCM, idiopathic	C	12. 2. 2013.	pozitivan /positive
3.	K. T., r. 12. 10. 2006., ž./f	DKM, postmiokarditični /DCM, post-myocarditis	D		smrt prije TS-a 17. 4. 2013. /death before HT 17. 4. 2013
4. 2014.	B. D., r. 13. 5. 2009., m.	RKM/NkKM /RCM/NCCM	C	25. 4. 2014.	pozitivan /positive
5.	P. L., r. 10. 8. 2008., m.	Carvajalov sindrom (ADVK/LV KM) /Carvajal syndrome (ARV/LV CM)	D		smrt prije TS-a 11. 3. 2014. /death before HT 11. 3. 2014
6.	M. M., r. 21. 5. 1999., ž./f	DKM, idiopatski /DCM, idiopathic	D	6. 6. 2014.	pozitivan /positive
7.	J. T., r. 11. 2. 2002., m.	RKM idiopatski /RCM, idiopathic	C	3. 8. 2014.	pozitivan /positive
8.	Ć. I., r. 3. 9. 1999., m.	DKM, aritmogeni /DCM, arrhytmogenic	D	5. 8. 2014.	smrt nakon TS-a /death after HT
9. 2015.	I. V., r. 17. 11. 2014., ž./f	DKM, postmiokarditični /DCM, post-myocarditis	C		skinuta s liste – oporavak /removed from list – recovery
10. 2016.	M. C., r. 14. 10. 2014., ž./f	HLHS, NkKM (Norwoodova + Glennova operacija) /HLHS, NCCM (Norwood + Glenn)	D	10. 8. 2016.	smrt pri operaciji TS-a /death at HT operation
11. 2017.	M. T., r. 18. 2. 2014., m.	DKM, KKAVB, arrh. /DCM, CCAVB, arrhytmogenic	D	8. 1. 2017.	pozitivan /positive

Legenda/Legend: DKM/DCM – dilatacijska kardiomiopatija/dilated cardiomyopathy, RKM/RCM – restrikcijska kardiomiopatija/restrictive cardiomyopathy, ADVK/LV/ARV/LV – aritmogena kardiomiopatija desne/lijeve klijetke/arrhythmogenic right ventricular/left ventricular cardiomyopathy, HLHS/NkKM/HLHS/NCCM – sindrom hipoplastičnoga lijevog srca/nekompaktna kardiomiopatija/hypoplastic left heart syndrome/non-compaction cardiomyopathy, TS/HT – transplantacija srca/heart transplantation, KKAVB/CCAVB – kompletni kongenitalni atrioventrikularni blok/ congenital complete atrioventricular block

Tablica 2. *Prijetransplantacijska i posttransplantacijska medikamentna terapija, postoperativne komplikacije i kvaliteta života (kriteriji NYHA-e) u skupini djece s uspješnim TS-om*

Table 2. *Pre-transplantation and post-transplantation drug therapy, postsurgical complications and quality of life (NYHA criteria) in a group of children who had successful HT (empty cells refer to either patients who did not make it to the HT or to those who died during or after HT)*

Br./god. N/y.	Pac., mj./god. rođenja, spol/DG Patient,sex, age/Dg	Terapija prije TS-a Therapy pre-TS	Terapija za TS Therapy for TS	Komplikacije prije TS-a Pre-HT complications	PAPm, TPG, (mmHg) PVR (Wj)	Komplikacije poslije TS-a Post-HT complications	Trajna IS terapija Permanent IS Th	NYHA prije /poslije NYHA pre/post
1. 2011.	M. Č., 3./1999., ž./f DKM/DCM	ACEI, diuretici /diuretics, karvedilol, metildigoksin /methyldigoxin	Inotropi /Inotropes (levosimendan), MV	CVI, EPI, MOZ/MOF	30/10 (18), 12 2,3	UA, EK, CVI, sinusna bradikardija, ugradnja ES-a /AF, EC, CVI, sinus bradycardia, PM implantation	Takrolimus, MMF, prednizon 10 mj. /tacrolimus, MM, prednisone 10 months	4/2
2. 2013.	M. K., 11./1999., ž./f RKM (idiop.) /RCM (idiopathic)	ACEI, diuretici /diuretics			58/31 (42), 14 5	PH, renalna insuficijencija/renal failure, CVVHD, Cushing/Cushing's syndrome, osteoporoza/ osteoporosis, 24 mj. nakon TS-a stupanj odb. 3A/ 24 months after HT degree of rejection 3A	Takrolimus, MMF, prednizon – zbog odbijanja do danas /tacrolimus, MM, prednisone – due to rejection up to now	4/2
4. 2014.	B. D., 5./2009., m. RKM/RCM (NkKM)	ACEI, diuretici /diuretics, propranolol			65/33 (44), 22 4,8	PH, ECMO (V-A), pseudomembranozni kolitis, ijatrogeni Cushing /pseudomembranous colitis, iatrogenic Cushing's syndrome	Takrolimus, MMF, prednizon 12 mj. /tacrolimus, MM, prednisone 12 months	3/1
6.	M. M., 5./1999., ž./f DKM/DCM	Nisko-molekularni heparin /LW heparin	Inotropi /inotropes, metildigoksin/ methyldigoxin, ACEI, diuretici /diuretics	Tromboza LVS-a /LSV thrombosis	60/27 (38), 18 5,5	Hematoperikard, renalna insuficijencija st. III. /hematopericardium, renal failure 3rd degree	Takrolimus, MMF, prednizon 13 mj. /tacrolimus, MM, prednisone 13 months	3/1
7.	J. T., 2./2002., m. RKM/RCM	Spironolakton /spironolactone, aspirin			70/45 (50), 25 5,8	PH, ECMO (V-A, V-V), ugradnja ES-a, renalna insuficijencija, CVVHD /PH. ECMO (V-A, V-V), PM implantation, renal failure, CVVHD	Takrolimus, MMF, prednizon 13 mj. /tacrolimus, MM, prednisone 13 months	4/2
11. 2017.	M. T., 2./2014., m. DKM/KKAVB /DCM/CCAVB	ACEI, diuretici /diuretics, metildigoksin /methyldigoxin	Inotropi /inotropes, MV	Ugradnja ES-a /PM implantation 3./2016.	57/40 (46), 18 5,5	Akutno humoralno odbacivanje /acute humoral rejection	Metilprednizolon puls.), takrolimus, MMF, prednizon /methylprednisolone pulse, tacrolimus, MM, prednisone	4/2

Legenda/Legend: DG – dijagnoza/diagnosis, DKM/DCM – dilatacijska kardiomiopatija/dilated cardiomyopathy, RKM/RCM – restrikcijska kardiomiopatija/ restrictive cardiomyopathy, KKAVB/CCAVB – kongenitalni kompletni AV blok/congenital complete atrioventricular block, ACEI – inhibitori enzima koji konvertira angiotenzin/angiotensin converting enzyme inhibitors, CVI – cerebrovaskularni inzult/cerebrovascular insult, EPI – epilepsija/epilepsy, UA/AF – undulacija atrija/atrial flutter, MOZ/MOF – multiorgansko zatajenje/multiple organ failure, PVR – plućna vaskularna rezistencija/pulmonary vascular resistance, EK/EC – elektrokonverzija/electroconversion, PH – plućna hipertenzija/pulmonary hypertension, MMF/MM – mikofenolat mofetil/mycophenolate mofetil, CVVHD – kontinuirana venovenska hemodijaliza/continuous veno-venous hemodyalisis, TPG – transpulmonalni gradijent/transpulmonary gradient, LVS/ LSV – lijeva vena supklavija/left subclavian vein, ECMO – ekstrakorporalna membranska oksigenacija/extracorporeal membrane oxygenation, MV – mehanička ventilacija/mechanical ventilation

napravljena je za 11-ero djece, ali sva nisu preživjela vrijeme čekanja na srce. Dvoje je djece s liste čekanja umrlo (pac. 3 i 5), i to djevojčica s postmiokarditičnom dilatacijskom kardiomiopatijom (čekanje na srce 12 dana) i dječak s ADVK/LV-om, odnosno Carvajalovim sindromom; kod ovog dječaka primarno predloženu transplantaciju srca roditelji su odbili, a kod drugog pokušaja nismo dočekali srce (vrijeme čekanja na srce trajalo je 34 dana). Jednogodišnja djevojčica s postmiokarditičnim DKM-om skinuta je s liste nakon 6 mjeseci (pac. 9), zbog oporavka koji više nije zadovoljavao kriterije za transplantaciju srca (EF 35 – 40%). Oporavak je uslijedio nakon molekularnogenetičke analize s pomoću RT-PCR-a (Tübingen, Njemačka) kada je isključeno postojanje virusnog RNK u miokardu, pa je započelo slobodno liječenje glukokortikoidima (Decortin). Transplantacija je učinjena u osmero bolesnika

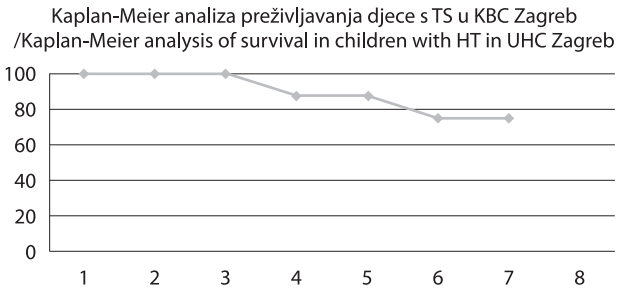
Tablica 3. *Rezultati posttransplantacijske biopsije srca (celularni i humoralni)*
Table 3. *Post-transplantation heart biopsy results (cellular and humoral)*

Br./god. N/y.	Pac., mj./god. rođenja, spol/DG Patient, sex, age/Dg	1 mj. /month	2 mj. /months	3 mj. /months	6 mj. /months	12 mj. /months	2 god. /years	3 god. /years	4 god. /years	5 god. /years
1. 2011.	M. Č., 3./1999., ž./f DKM/DCM	1A	0	0	0	0	0	0	0	0
2. 2013.	M. K., 11./1999., ž./f RKM (idiop.)/RCM (idiopathic)	0	0	1R	1R	1R	2R	0 1R	1R	
4. 2014.	B. D., 5./2009., m. RKM/RCM (NkKM)	0	0	0	0	0	0	2R		
6.	M. M., 5./1999., ž./f DKM/DCM	0	0	0	0	0	0			
7.	J. T., 2./2002., m. RKM/RCM	1R(1A)	0	1R	0	0	0			
11. 2017.	M. T., 2./2014., m. DKM/RKM, KKAVB DCM/RCM, CCAVB	1A (?)	C4d	C4d	0					

(pac. 1, 2, 4, 6, 7, 8, 10 i 11), a dvoje od njih je umrlo; jedno dijete neposredno nakon transplantacije (pac. 10), a drugo dva tjedna nakon transplantacije (pac. 8). Svi su pacijenti zadovoljili tražene kriterije srčane insuficijencije kojih smo se pridržavali (navedeno u uvodu). Četvero djece imalo je insuficijenciju sa stadijem C – status 2 i sedmero sa stadijem D – status 1A i 1B. Od 11-ero koji su zadovoljili kriterije za TS svi su imali kardiomiopatiju, od čega ih je osmero imalo dilatacijsku, a troje restrikcijsku kardiomiopatiju. Dilatacijska kardiomiopatija u troje je djece bila postmiokarditična (dokazano biopsijom miokarda) (pac. 1, 3, 9), jedno je dijete imalo idiopatski KM, jedno DKM u sklopu ADVK/LV-a (Carvajalov sindrom) (pac. 5), jedno aritmogeni DKM (pac. 8) i jedno DKM s kompletnim kongenitalnim AV-blokom (postmiokarditični – aritmogeni) (pac. 11). Jedini bolesnik na listi za transplantaciju koji je imao u osnovi prirođenu srčanu grješku (HLHS) imao je također kao glavni razlog za transplantaciju dilatacijsku kardiomiopatiju desne klijetke s obrascem NkKM-a (pac. 10). Druga prema učestalosti jest restrikcijska kardiomiopatija opisana u troje bolesnika, i to u dvoje kao idiopatska (pac. 2 i 7), a jedan je imao RKM u sklopu NkKM-a (pac. 4). Od dvoje umrlih prije transplantacije, jedno je dijete imalo postmiokarditični DKM, a jedno Carvajalov sindrom (ADV/LV DKM) (pac. 3 i 5). Za vrijeme transplantacije umrlo je dojenče sa sindromom hipoplastičnoga lijevog srca koje je prethodno imalo Norwoodove operacije I i II (Glennova operacija ili PCPC), a indikacija je bila teški DKM zbog i u okviru NkKM-a. U ranome postoperativnom razdoblju umro je 15-godišnji mladić zbog zatajenja desnog srca, s DKM-om uzrokovanim dugotrajnim aritmijama (aritmogeni KM), prethodno dugotrajno liječen konvencionalno antiaritmicima i elektroterapijom. Zastupljenost djece prema spolu (ž : m) jest podjednaka, i u cijeloj skupini (5 : 6) i u skupini transplantiranih (4 : 4). Srednja dob kod transplantacije srca bila je 84,8 mjeseci (22 – 167 mj.), a srednje vrijeme čekanja donora 52,6 dana (7 – 147 dana). Prosječno vrijeme boravka u JIL-u za transplantirane bolesnike iznosilo je 39 dana (19 – 66 dana).

U radu se opisuju brojne prijetransplantacijske i poslijetransplantacijske komplikacije, imunosupresivna terapija, protokol praćenja bolesnika i kvaliteta života (tablica 2.). Jedan je pacijent prijetransplantacijski imao CVI (pac. 1), a jedan trombozu VCS-a (pac. 6). Svi su prije TS-a imali kontinuiranu primjenu inotropa, mehaničku ventilaciju i stupanj D srčane insuficijencije sa statusom 1A i 1B ili stupanj C – status 1 i 2 (navedeno na tablici 1.). Dvoje djece zbrinjavao je pedijatrijski kardiolog od fetalne dobi, jedno s HLHS-om (pac. 10) (prethodno operirano Norwoodovim operacijama I i II), a jedno s miokarditisom i posljedičnim razvojem DKM/RKM-a s KKAVB-om. Zbog toga mu je ugrađen trajni elektrostimulator godinu dana prije stečenih indikacija za TS (pac. 11). Svi su bolesnici kompletno kardiološki obrađeni, uključujući i kateterizaciju srca s izmjerenim transpulmonalnim gradijentom i izračunanim PVR-om prema Fickovu principu. Svi su imali PVR < 6 J × m^2 (izraženo u hibridnim jedinicama), a transpulmonalni je gradijent čak u četiri od 6 transplantiranih (67%) bio viši od propisanoga. Najmlađi bolesnik predložen za transplantaciju imao je 8 mjeseci (r. 2015. god.), a najstariji 15 godina (r. 1999. god.). Prosječno vrijeme od postavljanja indikacije za transplantaciju do same transplantacije iznosi 63 dana (7 – 147 dana).

Posttransplantacijski dvoje je bolesnika bilo na ekstrakorporalnoj membranskoj oksigenaciji (pac. 4 i 7). Jedna je bolesnica imala posttransplantacijsku undulaciju atrija i cerebrovaskularni inzult od čega se potpuno oporavila uz dvogodišnju neuropedijatrijsku kontrolu. Sada završava gimnaziju s odličnim uspjehom (pac. 1). Dvoje je bolesnika dobilo elektrostimulator, jedna bolesnica zbog bradikardije, odnosno bolesti sinusnog čvora (pa su se počeli javljati znakovi srčane insuficijencije), a jedan bolesnik zbog kompletnog atrioventrikularnog bloka na transplantiranom srcu (pac. 1 i 7). Svi su imali imunosupresivnu terapiju posttransplantacijski: 1. antitimocitni globulin (neposredno nakon TS-a) dobili su svi bolesnici; 2. glukokortikoide: a) pulsnu dozu prednizolona pri sumnji na akutno odbacivanje (bolesnik 11), b) Decortin svim bolesnicima u propisanim dozama do godinu dana nakon TS-a; 3. trajnu imunosupresiju mikofenolat mofetilom (CellCept) (1200 mg/m^2) i takrolimusom (Prograf) (uz kontrolu razine u serumu); 4. antimikrobnu terapiju aciklovirom tijekom 2 – 3 mjeseca nakon TS-a (radi zaštite od moguće aktivacije citomegalovirusa) te trimetoprim-sulfametoksazol radi zaštite od nozokomijalnih, odnosno oportunističkih infekcija (u prvom redu *Pneumocystis jirovecii*). Biopsija miokarda rađena je u svih posttransplantacijski prema protokolu nakon 1, 2, 3, 6 i 12 mjeseci, a zatim svakih 12 mjeseci. Bioptat je analiziran citološki i prema zahtjevu humoralno u našoj ustanovi (tablica 3.). Prema podatcima iz tablice 3., dosad je posttransplantacij-



Grafikon 1. *Kaplan-Meierova krivulja preživljenja djece s transplantiranim srcem u razdoblju od 2011. do 2017.*

Chart 1. *Kaplan-Meier survival curve in children with heart transplantation from 2011 to 2017*

ski učinjeno 39 biopsija miokarda, s pozitivnim nalazom u 13 (33%) bolesnika od čega u dvije biopsije humoralno odbacivanje, a u 11 celularno odbacivanje različita stupnja. Najviše pozitivnih nalaza na odbacivanje, pa prema tome i potrebu za revizijom posttransplantacijske terapije imaju bolesnici s izvornim RKM-om (pac. 2, 7, 11). Svi su posttransplantacijski imali ijatrogeni Cushingov sindrom, pa je stoga u terapiju kod većine bila uključena adjuvancija zbog ijatrogenih nuspojava (npr., vitamin D i kalcij zbog glukokortikoida, magnezij zbog MMF-a i Prografa). Svi su bolesnici doživjeli znatno poboljšanje kvalitete života, uz normalno podnošenje fizičkih aktivnosti i normalnu školsku dob, bez znatne razlike od vršnjaka. Četvero je djece od NYHA 4 napredovalo u NYHA 2, a dvoje od NYHA 3 u NYHA 1 (tablica 2.). Šestogodišnje preživljenje naših bolesnika jest 75% (vidi Kaplan-Meierovu analizu – grafikon 1.).

Rasprava

Transplantacija srca uključuje nekoliko velikih indikacijskih područja. Iako se inicijalno činilo da je zbog velikog broja prirođenih srčanih grješaka to i glavno indikacijsko područje, razvoj kardijalne kirurgije i intervencijske kardiologije omogućuje netransplantacijske oblike liječenja u većine djece s PSG-om. Stoga su glavna indikacijska područja kardiomiopatije, a zatim aritmije i aritmogene kardiomiopatije pa tek onda prirođene srčane grješke. Nedostatak donora osnovni je razlog da se nastoje iscrpsti sve druge metode, a onda tek na osnovi strogih kriterija pristupiti transplantaciji srca kao posljednjoj i neizbježnoj metodi koja uvelike spašava i produžava život djeci. Zbog preglednosti u raspravi odlučili smo se na prikaz osnovnih indikacijskih područja.

Transplantacija i kardiomiopatije

Kardiomiopatije su najčešća indikacija za TS. Čine 45% indikacija kod djece do godinu dana, a 65% kod djece između 11 – 17 godina, s time da se taj broj u posljednje vrijeme povećava. Najčešće je na programu DKM, rijetko RKM, a još rjeđe HKM. Neki bolesnici imaju miješane fenotipove, npr., DKM i RKM.[2,12]

Dilatacijska kardiomiopatija (DKM):

Prema američkoj literaturi, 50% svih kardiomiopatija u djece jesu dilatacijske,[13] a prema hrvatskoj, dilatacijske kardiomiopatije čine 45,6% od svih registriranih u razdoblju od 1989. do 1999. godine.[14] Više od 66% uzrokovano je miokarditisom, genetski su uvjetovane ili spadaju u skupinu neuromuskularnih i metaboličkih bolesti, što smanjuje slobodu pri odlučivanju za TS. Općenito se smatra da je postmiokarditična kardiomiopatija manje rizična za TS nego DKM druge geneze.[15] Rizični čimbenici za posttransplantacijsku smrt jesu crna rasa, starija dob i dulje vrijeme ishemije. Podatci iz literature pokazuju da 11% djece s DKM-om umire na listi čekanja za transplantaciju, a da mehanička ventilacija i aritmije ne povisuju rizik od transplantacije. Prema rezultatima iz iste studije, 72% djece s DKM-om preživljava razdoblje od 10 godina.[16] Općenito se smatra da je krajnji ishod TS-a zbog DKM-a bolji od ishoda kod drugih oblika KM-a.[17,18]

Hipertrofična kardiomiopatija (HKM)

Prema američkoj literaturi, HKM čini 42% od ukupnih KM-a,[13] što je vrlo slično podatcima iz hrvatske epidemiološke studije.[14] Hipertrofične kardiomiopatije mogu biti nepoznata podrijetla, obiteljske sarkomiopatije, pridružene neuromuskularnim bolestima (distrofinopatije) i nekim metaboličkim bolestima, ali i u sklopu sindromnih bolesti koje se danas nazivaju RASopatijama (Noonanin sindrom – NS, NS s multiplom lentiginozom – NSML koji je prije nazivan sindrom LEOPARD, kardiofaciokutani sindrom – CFCS, Costellov sindrom – CS i sindrom sličan NS-u – NSLAH) te Beckwith-Weedemannov sindrom.[19] Budući da ovi bolesnici uglavnom ne očituju srčanu insuficijenciju (dobra sistolička funkcija) i više opterećuju pedijatrijsku kardiologiju sindromom iznenadne srčane smrti (ISS), osobito kod asimetrične hipertrofične kardiomiopatije nastale zbog mutacije teškog lanca beta-miozina i srčanog troponina T, to oni čine tek 5 – 6% bolesnika s TS-om.[17,19,20] Prema velikoj retrospektivnoj studiji PCMR-a (*Pediatric Cardiomyopathy Registry*),[24] koja uključuje 1085-ero djece, incidencija smrtnosti poslije transplantacije u ove je djece visoka zbog prirođenih metaboličkih bolesti (57% dvije godine od dijagnoze) i kod miješanih tipova (45% dvije godine nakon dijagnoze HKM/DKM-a i 38% dvije godine nakon dijagnoze HKM/RKM-a). Studija pokazuje da restrikcijska fiziologija (definirana prema ehokardiografskim parametrima) 3,5 puta povišava rizik od hospitalizacije i 5 do 7 puta povišava rizik od iznenadne smrti ili je indikacija za transplantaciju. Osnovni rizični čimbenici za iznenadnu smrt ili indikaciju za TS jesu, dakle, hipertrofija septuma (s opstrukcijom ili bez nje), restrikcijska fiziologija i sklonost teškim aritmogenim epizodama.[21,22,23] Mortalitet na listi čekanja pacijenata s HKM-om viši je nego kod DKM-a (14 : 11%),[16,17] a desetogodišnje posttransplantacijsko preživljenje u pacijenata s HKM-om, prema PCMR-u, iznosi 47%, što je znatno manje nego kod DKM-a (72%) i u odnosu prema skupini bez kardiomiopatije (63%).[24] Među našim bolesnicima s TS-om dosada nije bilo bolesnika s HKM-om.

Restrikcijska kardiomiopatija (RKM)

RKM je najrjeđi KM u djece i u osnovi se očituje smanjenim volumenom obih klijetki, biatrijskom dilatacijom, zadebljanjem ventrikularnih stijenki i atrioventrikularnih zalistaka, otežanim punjenjem klijetki zbog njihove loše rastegljivosti, ali vrlo često s normalnom ili približno normalnome sistoličkom funkcijom.[25] Incidencija je, prema američkoj studiji, 4,5%[13] u odnosu na druge kardiomio-

patije, a prema hrvatskoj studiji, 4,8%,[14] ali postoje i druge epidemiološke studije sa sličnim rezultatima.[26] Prema PCMR-u, trećina bolesnika s RKM-om ima miješani tip (RKM/HKM).[24,27] Povijesno gledajući, pacijenti s RKM-om češće umiru i teže se liječe od onih s drugim KM-om, tako da im je mortalitet 63% nakon tri godine, a 75% šest godina nakon dijagnoze.[28,29] Sinkopalne krize i evidentna ishemija loši su prognostički znakovi, konzervativna terapija gotovo je nemoćna, a progresivni razvoj plućne hipertenzije, tromboembolijski incidenti te ISS zbog aritmogenih epizoda većinu su centara, pa tako i nas, nagnali na TS odmah nakon postavljanja dijagnoze.[30] Kumulativni rezultati preživljenja nakon transplantacije bolji su nego nakon konzervativnog liječenja[27] i iznose 58% preživljenja pet godina nakon TS-a. Smrtnost je na listi čekanja 10%-tna, a rizični su čimbenici kao i kod drugih kardiomiopatija (niska dobna skupina, ovisnost o ventilatoru, ECMO, ventrikularna pumpa, intraaortalna balonska pumpa i inotropna potpora).[18] Preživljenje 10 godina nakon TS-a ima ovaj omjer: RKM – cijela skupina – DKM = 47 : 65 : 72%.[15,17,18] S obzirom na razdoblje od 6 godina u svojoj skupini, ne možemo o tome još raspravljati, ali od troje djece s RKM-om u našoj skupini svi su preživjeli TS, premda je dvoje od njih imalo znatno viši TPG od propisanoga. Mi smo se usudili te bolesnike uputiti na TS s obrazloženjem da je PVR u okvirima preporuka, a TPG previsok zbog venookluzivne plućne hipertenzije koja uklanja sumnju o histološkim promjenama na razini arteriola (kao pri razvoju Eisenmengerova sindroma). Činjenica je, međutim, da su posttransplantacijski rezultati biopsije miokarda najlošiji upravo kod djece s prethodnim RKM-om (tablica 3.). Moguće razloge nalazimo u činjenici da se kod većine djece s RKM-om ne zna etiologija koja može biti sistemskog podrijetla, pa etiološki čimbenik ne nestaje ni nakon TS-a.[28–30]

Prirođene srčane grješke i transplantacija srca u djece

Ovu skupinu čine bolesnici s PSG-om koji su prethodno neoperirani ili operirani potpuno ili palijativno kod kompleksnih srčanih grješaka. Iako registar ISHLT-a pokazuje da je KM najčešći razlog za TS, mnogi centri u SAD-u prikazuju rastući broj bolesnika s PSG-om spomenutim u gore navedenim skupinama. Voeller je sa suradnicima izvijestio o 57% (173/307) TS-a sa PSG-om, od čega je 80% imalo samo jednu klijetku.[12] Iako su rane ambicije za TS kod HLHS-a bile pretjerane, pokazalo se da palijativna rješenja valja respektirati do vremena dok se ne pojave simptomi zatajivanja palijativnih operacija kao što su insuficijencija desne klijetke ili razvoj teške trikuspidalne insuficijencije.[31–34] Takvo stajalište poboljšalo je i odnos prema pacijentima s pulmonalnom atrezijom i intaktnim interventrikularnim septumom s problematičnom koronarnom cirkulacijom,[35–37] kao i prema pacijentima s heterotaksijskim sindromom.[38,39] Ovakav pristup nameće se i zbog lista čekanja, odnosno termina koji su nužni za izvođenje nekih palijativnih zahvata (npr., operacije prema Norwoodu). No, u ovih se pacijenata povećava broj rizičnih čimbenika kao što su sindrom gornje šuplje vene (Glennova operacija), *failing Fontan*,[40,41] oslabljena ventrikularna funkcija,[42] plastični bronhitis, insuficijencija jedinog atrioventrikularnog zalistka, aritmije, elektrostimulacija, sindrom gubitka bjelančevina itd.[43,44,49]

Kod pacijenata s Fontanovom cirkulacijom još nema iznjedrenih smjernica, ali neke komplikacije iziskuju ranu odluku o transplantaciji srca, jer se čini kako je vrijeme preživljenja tih rijetkih bolesnika kratko i da je znatan rizični čimbenik.[34] Ti bolesnici, npr., imaju vrlo kratko vrijeme preživljenja u odnosu prema onomu poslije TS-a iako još ne postoje vjerodostojni podatci o tome. Kod bolesnika sa sindromom PLE TS dovodi do potpune rezolucije simptoma iako u dijela bolesnika naknadno dolazi do recidiva. Čini se da je odluku o TS-u potrebno donijeti prije zbog toga što se tako odgađa oštećenje jetre, odnosno ciroza jetre.[45–49]

Posttransplantacijski tretman

U posttransplantacijskom imunosupresivnom tretmanu za odbacivanje služili smo se smjernicama Međunarodnog društva za transplantaciju srca i pluća (ISHLT – *Task Force*) iz 2010. godine.[50,51] Primjena tih smjernica razumijeva poznavanje triju definicija odbacivanja:

1. *Hiperakutno odbacivanje* javlja se ubrzo nakon reperfuzije presatka (u nekoliko sati) zbog postojećih protutijela primatelja protiv antigena HLA I. klase na endotelu doniranog srca (molekule HLA II. klase obično nisu prisutne zbog niske ekspresije). Time se aktivira sustav komplementa (kaskada), što uzrokuje hiperakutno odbacivanje presatka (stanična smrt – upala – agregacija trombocita – tromboza – ishemija – nekroza – smrt).[52,53] Budući da ovaj proces dovodi do difuzne ishemije presatka i njegove nekroze, on uvijek završava fatalno. Prema nalazu patologa, uzrok smrti kod našeg bolesnika iz tablice 2. (pac. 10) jest upravo hiperakutno odbacivanje.

2. *Akutno stanično odbacivanje* (engl. *acute cellular rejection* – ACR) javlja se u prvih 6 mjeseci nakon transplantacije, a posredovano je T-limfocitima. 20 – 40% osoba s transplantiranim srcem ima barem jednu epizodu ACR-a tijekom prve posttransplantacijske godine. Smatra se da nastaje zbog migracije donorovih makrofaga u limfno tkivo primatelja gdje djeluju kao stanice koje prezentiraju antigen (engl. *antigen-presenting cells*) za donorove HLA-molekule primateljevim T-limfocitima. Time se snažno aktivira kalcineurinski put (ali i neki drugi), što rezultira oslobađanjem proupalnih interleukina (IL-2 i IL-15), kao i molekula CD-25 i CD-124. Aktivirani T-limfociti migriraju u endotel krvnih žila doniranog srca zbog čega nastaje i infiltracija plazma-stanicama, odnosno aktiviraju se B-limfociti iz makrofaga, što dovodi do imunosno posredovane stanične smrti (citoliza ili apoptoza). Imunolozi mogu danas detaljno razjasniti složene mehanizme citolize i apoptoze.[54,55]

Ovdje je nužno razjasniti evaluaciju i gradiranje odbacivanja na osnovi endomiokardijalne biopsije (EMB). Prva uniformna histološka klasifikacija odbacivanja srčanog alopresatka na osnovi EMB-a objavljena je 1990. godine i uključivala je 7 stupnjeva: 0 = nema odbacivanja, 1A i 1B = blago odbacivanje, 2 = fokalno odbacivanje srednjeg stupnja, 3A i 3B – odbacivanje srednje teškog stupnja i 4 = odbacivanje teškog stupnja.[54] Zbog varijabilnih tumačenja stupnjeva blagog i srednje teškog odbacivanja kriteriji su revidirani 2005. godine i danas se očituju ovako (i u našem radu):[55] stupanj 0 = nema celularnog odbacivanja, označava se kao R0 („R“ je oznaka za „revidirani kriteriji“ iz 2005.); intermedijarni nalazi, prethodno označeni kao 1A i 1B, ali i 2, sada se označavaju kao 1R =

blago celularno odbacivanje (infiltracija mononuklearima – limfocitima) s jednim fokusom oštećenog miokarda ili bez njega; prethodni stupanj 3A reklasificiran je kao 2R (infiltracija mononuklearima s multifokalnim oštećenjem miokarda), što označava umjereno akutno celularno odbacivanje; prijašnji 3B i 4 reklasificirani su kao 3R (infiltracija mononuklearima uz difuzno oštećenje miokarda, s pridruženim edemom, krvarenjem i vaskulitisom),[50] što je teško odbacivanje. K tome, AMR je priznat kao klinički entitet, a označava se kao AMR1 (postoji humoralno odbacivanje) i AMR0 (nema humoralnog odbacivanja).[55] Četiri naša bolesnika (50%) imala su tijekom prve godine epizodu akutnog odbacivanja, označenu kao 1R (blago celularno odbacivanje) (pac. 1, 2, 7 i 11) i većinom u prva tri mjeseca nakon transplantacije (pac. 1, 7 i 11), dok je pacijent s teškim restrikcijskim KM-om sklonost odbacivanju pokazao poslije šestog mjeseca pa sve do četvrte godine nakon TS-a (pac. 2). Umjereno odbacivanje (2R) zabilježeno je u dvoje pacijenata (pac. 2 i 4), dvije, odnosno tri godine nakon TS-a (tablica 3.).

3. *Akutno odbacivanje inducirano protutijelima* (engl. *acute macrophageal rejection* – AMR) javlja se u oko 10% simptomatskih hemodinamski nestabilnih bolesnika koji su možda prethodno bili senzibilizirani. Očituje se infiltracijom B-limfocitima i stvaranjem protutijela protiv endotelnih antigena krvnih žila doniranog srca, čime se aktivira sustav komplementa s naknadnim oštećenjem endotela i njegovom disfunkcijom (mikrovaskularna koagulacija, ishemije miokarda i disfunkcije alopresatka). U analizi bioptata očituje se kao AMR0 – nema humoralnog odbacivanja ili AMR1 – prisutno humoralno odbacivanje.[55] U 25% reakcija odbacivanja nalaze se ACR i AMR.[55,56,57,58,59] Kod jednoga našeg pacijenta (pac. 11) našli smo AMR šest mjeseci nakon transplantacije, a klinički se očitovao rijetkim desnoventrikularnim ekstrasistolama i granično povišenim vrijednostima markera miokardijalne disfunkcije, u prvom redu povišenim vrijednostima pro-BNP-a (tablica 3.).

Simptomi odbacivanja

Kod akutnog odbacivanja upala i stanična smrt dovode do edema miokarda, smanjenja njegove rastegljivosti i dijastoličke disfunkcije s naknadnim razvojem plućnog edema. Velik broj bolesnika nema osobitih simptoma pa je stoga nužno rutinski provoditi endomiokardijalnu biopsiju prema prihvaćenom protokolu i postupiti prema smjernicama određenima histološkim nalazom. Kod druge skupine bolesnika prisutni su osjećaj umora, opća slabost, povišena tjelesna temperatura, a zatim progresivni znakovi srčane insuficijencije uz dispneju, ortopneju, pojavu edema i distenziju abdomena. Uz sinkopalne krize nalaze se i aritmogene epizode (bradiaritmija, AV-blok), a zbog smanjenoga srčanog izbačaja i poremećaj svijesti, oligurija i hipotenzija, što završava kardiogenim šokom i sindromom iznenadne srčane smrti.[60–62] Možda je i naš pacijent (pac. 8) umro zbog odbacivanja jer se njegova klinička slika razvijala upravo na opisani način. Simptomi su kod dojenčadi nespecifični (odbijanje hrane, malaksalost, iritabilnost, povišena temperatura). Endomiokardijalnu biopsiju svojim smo bolesnicima radili nakon 1, 2, 3, 6 i 12 mjeseci, a zatim jedanput na godinu. Mi smo se kod svih bolesnika držali ovog rasporeda, premda postoje iznimke od pravila kod dojenčadi i bolesnika s povišenim rizikom od odbacivanja alopresatka.[63] Na osnovi podataka iz tablice 3. kod svojih bolesnika nalazimo kasne znakove ACR-a u dvoje bolesnika (pac. 2 i 4), a da nisu imali kliničkih simptoma odbacivanja. Stoga smatramo da je nužno pridržavati se propisanog vremena biopsije miokarda i ispravne interpretacije nalaza bioptata. Nakon 5 godina biopsija se provodi samo kad postoji sumnja na odbacivanje, iako se povremeno preporučuje učiniti kateterizaciju desnog srca radi isključivanja vaskulopatije srčanog alopresatka (engl. *Cardiac allograft vasculopathy* – CAV), ali i zbog kasne pojave restrikcijske fiziologije desne klijetke.[64,65] Sama biopsija miokarda u rukama iskusnih pedijatrijskih kardiologa, neovisno o tome izvodi li se na desnoj ili lijevoj strani, nosi vrlo nizak rizik od komplikacija.[66,67]

Neinvazivne metode kojima se služimo da bismo rano utvrdili sumnju na odbacivanje imaju različit stupanj senzitivnosti. Elektrokardiografski se mogu analizirati QRS-amplitude, varijabilnosti frekvencije i disperzije QT-intervala, ali s negativnom prediktivnosti točnosti (97%) i prognostičke vrijednosti s obzirom na sumnju na odbacivanje.[68] Ipak, neki autori smatraju da pojava aritmija s visokim stupnjem atrijske i ventrikularne ektopije, atrijske tahikardije (osobito undulacije), ventrikularne tahikardije i razvoja AV-bloka pobuđuju sumnju na odbacivanje i indikacija su za biopsiju miokarda i mimo protokola.[69,70]

Ehokardiografska evaluacija najvažnija je neposredno nakon transplantacije kad se može posumnjati na odbacivanje presatka ako se nalaze smanjenje frakcije skraćenja lijeve klijetke, zadebljanje srčanih stijenki, patološki nalaz indeksa ventrikularne učinkovitoti (engl. *Myocardial performance index* / *Tei index*) i drugi parametri (npr., mogućnost interpretacije tkivnog doplera). Ipak, interpretacija samog ultrazvuka nije dostatna za odluku o potrebi EMB-a, ali može pridonijeti ukupnim simptomima koji su mjerodavni za sumnju na odbacivanje i potrebu za EMB-om.[3,71,72] Primjena NMR-a posttransplantacijski ograničena je iz tehničkih razloga, poglavito kod male djece, a izolirana senzitivnost gotovo je zanemariva. Neinvazivne metode, dakle, imaju nisku prediktivnu vrijednost, odnosno nizak stupanj senzitivnosti ako se promatraju izolirano, ali korisnije su ako se interpretiraju u okviru sustava bodovanja.[73] Biokemijski markeri srčane patnje, kao što je, npr., BNP, mogu se smatrati vrlo senzitivnima za dokaz srčane patnje, ali i dobrim indikatorom za potrebu EMB-a kod jako povišenih vrijednosti. Neke studije pokazuju da je već povišenje vrijednosti BNP > 700 pg/ml znak 100%-tne osjetljivosti i 92%-tne specifičnosti u detekciji akutnog odbacivanja ako ne postoje drugi razlozi za njegov porast.[74,75] Čini se logičnim da troponin T ima odličnu negativnu prediktivnu vrijednost pri isključivanju teškog odbacivanja.[76] Najsuvremeniji pristup dopušta mjerenje markera koji označavaju aktivnost T-limfocita (interleukini, faktor tumorske nekroze alfa – TNF-α, interferon gama – IFN-γ, adhezijske molekule),[77,78,79] ali se razvija i vrlo atraktivan sustav koji se zove GEP (engl. *Gene expression profiling*), a zasniva se na mogućnosti otkrivanja transkripcijskih čimbenika koji aktiviraju gene za akutno odbacivanje u imunosnom procesu što rano oštećuje miokard. Nadamo se da će to u budućnosti biti *screening* za sve razvijene centre koji se bave transplantacijom srca.[80] U troje naših preživjelih bolesnika nalazimo rane simptome odbacivanja (pac. 1, 7 i 11) na osnovi kliničke slike, elektrokardiografskog nalaza i viso-

kih vrijednosti pro-BNP-a i CTT-a. U dvoje (pac. 1 i 7) sumnja je potvrđena biopsijom miokarda prije navršenoga prvog mjeseca, a u jednog pacijenta (pac. 11) pristupili smo imunosupresivnoj terapiji metilprednizolonom bez prethodne biopsije. Svi biokemijski parametri srčane patnje, uključujući i pro-BNP, naglo su se normalizirali, kao i aritmogene multifokalne atrijske i ventrikularne ekstrasistole te restrikcijska funkcija desne klijetke. Čini se da smo kod jednog pacijenta (pac. 8) imali kliničke simptome odbacivanja, a biokemijskim markerima nismo posvetili dostatno pozornosti. Na zahtjev roditelja pacijent je pošteđen od obdukcije. Pacijent 10 imao je sliku hiperakutnog odbacivanja, što je i potvrđeno nalazom PHD-a.

Imunosupresivna terapija

Iako postoje različiti pristupi imunosupresivnoj terapiji od centra do centra, mi smo je provodili tako da smo neposredno nakon transplantacije svim bolesnicima davali antitimocitni globulin, trajno mikofenolat mofetil (CellCept®) i takrolimus (Prograf®), a glukokortikoide smo davali tijekom prve godine u obliku Decortina®. Kod prepoznatog odbacivanja služili smo se pulsnom terapijom metilprednizolonom. K tome smo provodili antimikrobnu terapiju zbog moguće infekcije citomegalovirusom uz aciklovir (ganciklovir) tijekom 2 – 3 mjeseca i istodobnu primjenu trimetoprim-sulfametoksazola (radi zaštite od *Pneumocystis jirovecii* i drugih oportunističkih infekcija). Primjenjivali smo i adjuvantnu terapiju kao nadoknadu za neželjene pojave obvezatne terapije (Ca, Mg, vitamin D).

Antitimocitni globulin (ATG) monoklonsko je protutijelo koje služi kao uvod u terapiju odbacivanja nakon TS-a, zajedno s kalcineurinskim inhibitorima (MMF i takrolimus). Terapija obično traje 3 – 7 dana, a monoklonska protutijela djeluju tako da se vežu na receptor IL-2 (CD-25) pri aktivaciji T-limfocita te na taj način preveniraju njihovu klonsku ekspanziju. Primjena ATG-a navedena je u preporukama ISHLT-a.[2,81] Neovisno o tome što monoklonska protutijela izazivaju leukopeniju i povećavaju sklonost infekcijama, izvješća iz većih studija kod transplantacije različitih organa potvrđuju njihovu korisnost.[82,83]

Kalcineurinski inhibitori skupina su lijekova koji se u stanici vežu za specifični imunofilin i stvaraju kompleks što s intracelularnim kalcineurinom inhibira ekspresiju gena koji kodira stvaranje proupalnih citokina (npr., IL-2). Redukcijom citokina preveniraju se aktivacija T-limfocita i njihova proliferacija te time dolazi do znatnog smanjenja upalnih molekula.[84] Iako se ciklosporin počeo uspješno davati pri transplantaciji organa odraslih još 1980. godine, zbog nedovoljnog iskustva s ovim lijekom kod djece mi se zasada njime nismo koristili.[85,86] Od kalcineurinskih inhibitora davali smo takrolimus i mikofenolat mofetil.

Takrolimus u djece se daje 2 puta na dan, uz kontrolu koncentracije u serumu koja se mjeri prije jutarnje doze. Mi smo se u svojem radu držali ovih preporučenih koncentracija u serumu: u prvim postoperativnim danima (0. – 60.) 10 – 15 ng/ml, sljedeća 3 – 6 mjeseci između 8 – 12 ng/ml, a u stabilnih pacijenata poslije šestog mjeseca 5 – 10 ng/ml. Akutni gastroenteritis s dehidracijom povisuje serumske koncentracije takrolimusa. Nalaže i nadoknadu magnezija.[87,88]

Mikofenolat mofetil (MMF) ili mikofenolna kiselina naziva se skraćeno i mikofenolat. Mehanizam djelovanja očituje se u inhibiciji proliferacije T i B-stanica, a time se znatno smanjuje citotoksični efekt T-limfocita i protutijela koja se stvaraju protiv alopresatka. To znači da dodatno djeluje na smanjenje humoralnog tipa odbacivanja.[58,59] Dozira se 40 mg/kg/dan ili 1200 mg/m^2 uz kontrolu serumske koncentracije (koncentracija < 1,5 mg/l smatra se supterapijskom).[89,90] S obzirom na to da MMF dramatično smanjuje resorpciju magnezija kroz probavnu cijev, magnezij se dodaje četiri sata prije i četiri sata nakon davanja lijeka. Na ovakav odabir lijekova odlučili smo se na osnovi izvješća iz literature, izbjegavajući maksimalno nuspojave imunosupresije.[91]

Ako usprkos opisanom protokolu dođe do odbacivanja, provodi se terapija prema vrsti odbacivanja.

Akutno stanično odbacivanje nalazi se u 20 – 40% bolesnika s TS-om tijekom prve godine, a u 60% naših bolesnika. Simptomatsko akutno stanično odbacivanje nalaže biopsiju miokarda, liječenje u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) i trenutačnu terapiju: 1. visoke doze glukokortikoida – intravenski metilprednizolon (250 – 1000 mg/d) tijekom 3 dana (nema postupnog snižavanja terapijske doze), a za manju djecu 10 – 20 mg/kg/dan tijekom 3 dana. K tome se u hemodinamski nestabilnih bolesnika daju intravenski inotropi za održavanje srčanoga minutnog volumena; 2. citolitička imunosupresivna terapija – ako 12 – 24 sata nakon uvođenja glukokortikoida nema kliničkog poboljšanja. To se provodi tako da se daju poliklonska antitimocitna protutijela (Thymoglobuline 0,75 – 1,5 mg/kg/dan tijekom 5 – 14 dana, Atgam (limfocitni imunoglobulin, antitimocitni globulin) 10 mg/kg/dan tijekom 5 – 14 dana ili monoklonska protutijela (OKT3) 5 mg/kg/dan tijekom 5 – 14 dana). Tijekom liječenja glukokortikoidima i citolitičkom imunosupresivnom terapijom potrebna je antibakterijska profilaksa protiv oportunističkih patogena. Potrebne su i promjene u temeljnoj imunosupresivnoj terapiji tako da se više ne snižavaju doze glukokortikoida (ili se ponovo uvode), koncentracije takrolimusa valja održati na gornjim granicama i povisiti dozu MMF. Uspjeh terapije treba potvrditi ponovnom biopsijom miokarda za 2 tjedna.

Zaključak

Transplantacija srca u našoj se Klinici provodi od 2011. godine. Njezina uspješnost ovisi o pravodobnom postavljanju dijagnoze i prepoznavanju terminalnog stadija bolesti s još zadovoljenim uvjetima za transplantaciju srca, sposobnosti kardiokirurškog tima i sposobnosti adekvatnog zbrinjavanja djeteta nakon TS-a.

Pokrate/Abbreviations:

TS/HT – transplantacija srca/heart transplantation; KM/CM – kardiomiopatija/cardiomyopathy; DKM/DCM – dilatacijska kardiomiopatija/dilated cardiomyopathy; HKM/HCM – hipertrofična kardiomiopatija/hypertrophic cardiomyopathy; RKM/RCM – restrikcijska kardiomiopatija/restrictive cardiomyopathy; ADVK/ARVC – aritmogena kardiomiopatija desne klijetke/arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; ADVK/LV/ARVC/LV – aritmogena kardiomiopatija desne klijetke proširena na lijevu klijetku/arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy expanded to left ventricle; NkKM/NCCM – nekompaktna kardiomiopatija/non-compaction cardiomyopathy; HLHS – sindrom hipoplastičnoga lijevog srca/hypoplastic left

heart syndrome); PCPC – parcijalna kavopulmonalna anastomoza (Glennova, Norwoodova II)/partial cavopulmonary stenosis (Glenn, Norwood II); PVR – plućna vaskularna rezistencija/pulmonary vascular resistance; TPG – transpulmonalni gradijent/transpulmonary gradient; MFM/MM – mikofenolat mofetil/mycophenolate-mofetil, KKAVB/CCAVB – kompletni kongenitalni atrioventrikularni blok/complete congenital atrioventricular block; ISS/SCD – iznenadna srčana smrt/sudden cardiac death; RT-PCR – reverse transcription polymerase chain reaction; JIL/ICU – jedinica za intenzivno liječenje/intensive care unit; CVI – cerebrovaskularni inzult/cerebrovascular insult; EMB – endomiokardijalna biopsija/endomyocardial biopsy, CAV – cardiac allograft vasculopathy; TNF-α – faktor tumorske nekroze alfa/tumor-necrosis-factor-alpha; IFN-γ – interferon gama/interferon-gamma; CTT – srčani troponin/cardiac troponin T; PHD – patohistološka dijagnoza/pathohistologic diagnosis; PSG/CHD – prirođena srčana grješka/congenital heart defect, ES/PM – elektrostimulator/pacemaker

LITERATURA

1. *Kantrowitz A, Haller JD, Joos H i sur.* Transplantation of the heart in an infant and an adult. Am J Cardiol 1968;22:782–90.
2. *Dipchand AI, Kirk R, Edwards LB i sur.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Sixteenth Official Pediatric Heart Transplantation Report–2013; focus theme: age. J Heart Lung Transplant 2013;32:979–88.
3. *Rosenthal D, Chrisant MR, Edens E i sur.* International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. J Heart Lung Transplant 2004; 23:1313–33.
4. *Canter CE, Shaddy RE, Bernstein D i sur.* Indications for heart transplantation in pediatric heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; the Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Circulation 2007;115:658–76.
5. *Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, Kirklin JK (ur.).* ISHLT guidelines for the management of pediatric heart failure. Birmingham, AL: University of Alabama at Birmingham; 2014.
6. *Hsu DT, Pearson GD.* Heart failure in children: Part I: History, etiology, and pathophysiology. Circ Heart Fail 2009;2:63–70.
7. *Ross RD.* The Ross classification for heart failure in children after 25 years: a review and an age stratified revision. Pediatr Cardiol 2012;33:1295–300.
8. *Thrush PT, Hoffman TM.* Pediatric heart transplantation – indications and outcomes in the current era. J Thorac Dis 2014;6(8):1080–96.
9. *Gašparović H, Ivanković S, Ljubas Maček J i sur.* Pretransplant and perioperative predictors of early heart transplantation outcomes. Croat Med J 2014;55:553–61. doi: 0.3325/cmj.2014.55.553.
10. *Malčić I, Anić D, Šarić D, Belina D, Bartoniček D, Kniewald H, Dilber D, Novak M, Galić S, Cvitković M, Ivančan V, Jelašić D.* Heart transplantation in children in Croatia – our first experiences. Zbornik izlaganja na 49. godišnjem kongresu AEPC-a; 2015 Svib 20–23; Prag. Cardiol Young 2015;25(Suppl 1):88.
11. *Copeland JG, Smith RG, Arabia FA i sur.; CardioWest Total Artificial Heart Investigators.* Cardiac replacement with a total artificial heart as a bridge to transplantation. N Engl J Med 2004;351:859–67.
12. *Voeller RK, Epstein DJ, Guthrie TJ i sur.* Trends in the indications and survival in pediatric heart transplants: a 24-year single-center experience in 307 patients. Ann Thorac Surg 2012;94:807–15; discussion 815–6.
13. *Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA i sur.* The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. N Engl J Med 2003;348:1647–55.
14. *Malčić I, Jelušić M, Kniewald H i sur.* Epidemiology of cardiomyopathies in children and adolescents: a retrospective study over the last ten years. Cardiol Young 2002;12:253–9.
15. *Towbin JA, Lowe AM, Colan SD i sur.* Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. JAMA 2006;296: 1867–76.
16. *Kirk R, Naftel D, Hoffman TM i sur.* Outcome of pediatric patients with dilated cardiomyopathy listed for transplant: a multi-institutional study. J Heart Lung Transplant 2009;28:1322–8.
17. *Gajarski R, Naftel DC, Pahl E i sur.* Outcomes of pediatric patients with hypertrophic cardiomyopathy listed for transplant. J Heart Lung Transplant 2009;28:1329–34.
18. *Zangwill SD, Naftel D, L'Ecuyer T i sur.* Outcomes of children with restrictive cardiomyopathy listed for heart transplant: a multi-institutional study. J Heart Lung Transplant 2009;28:1335–40.
19. *Gelb BD, Roberts AE, Tartaglia M.* Noonan Syndrome and Other RAS/MAPK Pathway Syndromes. U: Muenke M, Kruszka PS, Sable CA, Belmont JW (ur.). Congenital Heart Disease: Molecular Genetics, Principles of Diagnosis and Treatment. Basel: Karger; 2015, str. 122–130.
20. *Canter CE, Naftel DC.* Recipient Characteristics. Heart transplantation. U: Fine R, Webber S, Harmon W i sur. (ur.). Pediatric Solid Organ Transplantation, 2. izd. Oxford (UK): Blackwell Publishing; 2007, str. 259–64.
21. *Lipshultz SE, Orav EJ, Wilkinson JD i sur.* Risk stratification at diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: an analysis of data from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. Lancet 2013; 382:1889–97.
22. *Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P i sur.* Clinical features and outcomes of childhood hypertrophic cardiomyopathy: results from a national population-based study. Circulation 2005;112:1332–8.
23. *Maskatia SA, Decker JA, Spinner JA i sur.* Restrictive physiology is associated with poor outcomes in children with hypertrophic cardiomyopathy. Pediatr Cardiol 2012;33:141–9.
24. *Colan SD, Lipshultz SE, Lowe AM i sur.* Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children: findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. Circulation 2007; 115:773–81.
25. *Maron BJ, Towbin JA, Thiene G i sur.* Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation 2006;113:1807–16.
26. *Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P i sur.* The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. N Engl J Med 2003;348: 1639–46.
27. *Webber SA, Lipshultz SE, Sleeper LA i sur.* Outcomes of restrictive cardiomyopathy in childhood and the influence of phenotype: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. Circulation 2012; 126:1237–44.
28. *Planinc D, Buljević B.* Kardiomiopatije (Restrikcijske kardiomiopatije). U: Malčić I i sur. (ur.). Prirođene srčane greške od dječje do odrasle dobi – smjernice za liječenje odraslih s prirođenim srčanim greškama (OPSG). Zagreb: Medicinska naklada; 2017, str. 271–345 (317–339).
29. *Denfield SW, Rosenthal G, Gajarski RJ i sur.* Restrictive cardiomyopathies in childhood. Etiologies and natural history. Tex Heart Inst J 1997;24:38–44.
30. *Rivenes SM, Kearney DL, Smith EO i sur.* Sudden death and cardiovascular collapse in children with restrictive cardiomyopathy. Circulation 2000;102:876–82.
31. *Mahle WT, Spray TL, Wernovsky G i sur.* Survival after reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome: a 15-year experience from a single institution. Circulation 2000;102(19 Suppl 3):III136–41.
32. *Tweddell JS, Hoffman GM, Mussatto KA i sur.* Improved survival of patients undergoing palliation of hypoplastic left heart syndrome: lessons learned from 115 consecutive patients. Circulation 2002;106 (12 Suppl 1):I82–9.
33. *Azakie T, Merklinger SL, McCrindle BW i sur.* Evolving strategies and improving outcomes of the modified Norwood procedure: a 10-year single-institution experience. Ann Thorac Surg 2001;72: 1349–53.
34. *Chrisant MR, Naftel DC, Drummond-Webb J i sur.* Fate of infants with hypoplastic left heart syndrome listed for cardiac transplantation: a multicenter study. J Heart Lung Transplant 2005;24:576–82.
35. *Guleserian KJ, Armsby LB, Thiagarajan RR i sur.* Natural history of pulmonary atresia with intact ventricular septum and right-ventricle-dependent coronary circulation managed by the single-ventricle approach. Ann Thorac Surg 2006;81:2250–7; discussion 2258.
36. *Rychik J, Levy H, Gaynor JW i sur.* Outcome after operations for pulmonary atresia with intact ventricular septum. J Thorac Cardiovasc Surg 1998;116:924–31.

37. *Ashburn DA, Blackstone EH, Wells WJ i sur.* Determinants of mortality and type of repair in neonates with pulmonary atresia and intact ventricular septum. J Thorac Cardiovasc Surg 2004;127: 1000–7; discussion 1007–8.
38. *Larsen RL, Eguchi JH, Mulla NF i sur.* Usefulness of cardiac transplantation in children with visceral heterotaxy (asplenic and polysplenic syndromes and single rightsided spleen with levocardia) and comparison of results with cardiac transplantation in children with dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 2002;89:1275.
39. *Auerbach SR, Smith JK, Gralla J i sur.* Graft survival is better without prior surgery in cardiac transplantation for functionally univentricular hearts. J Heart Lung Transplant 2012;31:987–95.
40. *Marino BS.* Outcomes after the Fontan procedure. Curr Opin Pediatr 2002;14:620–6.
41. *Hess J.* Long-term problems after cavopulmonary anastomosis: diagnosis and management. Thorac Cardiovasc Surg 2001;49:98–100.
42. *Freedom RM, Hamilton R, Yoo SJ i sur.* The Fontan procedure: analysis of cohorts and late complications. Cardiol Young 2000;10: 307–31.
43. *Rychik J, Goldberg D, Rand E i sur.* End-organ consequences of the Fontan operation: liver fibrosis, protein-losing enteropathy and plastic bronchitis. Cardiol Young 2013;23:831–40.
44. *Lastinger L, Zaidi AN.* The Adult with a Fontan: a Panacea without a Cure? Review of long-term complications. Circ J 2013;77: 2672–81.
45. *Brancaccio G, Carotti A, D'Argenio P i sur.* Protein-losing enteropathy after Fontan surgery: resolution after cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant 2003;22:484–6.
46. *Backer CL, Russell HM, Pahl E i sur.* Heart transplantation for the failing Fontan. Ann Thorac Surg 2013;96:1413–9.
47. *Bernstein D, Naftel D, Chin C i sur.* Outcome of listing for cardiac transplantation for failed Fontan: a multi-institutional study. Circulation 2006;114:273–80.
48. *Carlo WF, Pearce FB, Kirklin JK.* Retransplantation as a successful therapy for post-transplant protein-losing enteropathy. J Heart Lung Transplant 2013;32:472–3.
49. *Malčić I, Sauer U, Greil G, Soppa Ch, Vogt M, Kirchner K i sur.* Protein losing enteropathy after Fontan operation. Paediatr Croat 1998;42:61–68.
50. *Costanzo MR, Dipchand A, Starling R i sur.* The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant 2010;29: 914–56.
51. *Thrush PT, Hoffman TM.* Pediatric heart transplantation–indications and outcomes in the current era. J Thorac Dis 2014;6(8):1080–96. doi: 10.3978j.issn.2072-1439.2014.06.16.
52. *Delgado JF, Sánchez V, de la Calzada CS.* Acute rejection after heart transplantation. Expert Opin Pharmacother 2006;7(9):1139–49.
53. *Cai J, Terasaki PI.* Humoral theory of transplantation: mechanism, prevention, and treatment. Hum Immunol 2005;66(4):334–42.
54. *Billingham ME, Cary NR, Hammond ME i sur.* A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation. J Heart Transplant 1990;9(6): 587–93.
55. *Stewart S, Winters GL, Fishbein MC i sur.* Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. J Heart Lung Transplant 2005;24(11): 1710–1720.
56. *Uber WE, Self SE, Van Bakel AB, Pereira NL.* Acute antibody-mediated rejection following heart transplantation. Am J Transplant 2007;7(9):2064–74.
57. *Reed EF, Demetris AJ, Hammond E i sur.* Acute antibody-mediated rejection of cardiac transplants. J Heart Lung Transplant 2006;25 (2):153–159.
58. *Behr TM, Feucht HE, Richter K i sur.* Detection of humoral rejection in human cardiac allografts by assessing the capillary deposition of complement fragment C4d in endomyocardial biopsies. J Heart Lung Transplant 1999;18(9):904–12.
59. *Terasaki PI.* Humoral theory of transplantation. Am J Transplant 2003;3(6):665–73.
60. *Mena C, Wencker D, Krumholz HM, McNamara RL.* Detection of heart transplant rejection in adults by echocardiographic diastolic indices: a systematic review of the literature. J Am Soc Echocardiogr 2006;19(10):1295–300.
61. *Fishbein MC, Kobashigawa J.* Biopsy-negative cardiac transplant rejection: etiology, diagnosis, and therapy. Curr Opin Cardiol 2004; 19(2):166–169.
62. *Chantranuwat C, Blakey JD, Kobashigawa JA i sur.* Sudden, unexpected death in cardiac transplant recipients: an autopsy study. J Heart Lung Transplant 2004;23(6):683–9.
63. *Boucek MM, Mathis CM, Boucek RJ Jr.* i sur. Prospective evaluation of echocardiography for primary rejection surveillance after infant heart transplantation: comparison with endomyocardial biopsy. J Heart Lung Transplant 1994;13(1 Pt 1):66–73.
64. *Kuhn MA, Deming DD, Cephus CE i sur.* Moderate acute rejection detected during annual catheterization in pediatric heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant 2003;22(3):276–80.
65. *Law Y, Boyle G, Miller S i sur.* Restrictive hemodynamics are present at the time of diagnosis of allograft coronary artery disease in children. Pediatr Transplant 2006;10(8):948–52.
66. *Deckers JW, Hare JM, Baughman KL.* Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardiomyopathy: a seven-year survey of 546 consecutive diagnostic procedures in a tertiary referral center. J Am Coll Cardiol 1992; 19(1):43–7.
67. *Malčić I, Jelašić D, Šarić D i sur.* Dijagnostička vrijednost biopsije miokarda i suvremena analiza bioptata u dijagramu dijagnostičkog toka primarnih i drugih kardiomiopatija u djece. Liječ Vjesn 2004; 126;227–34.
68. *Schweiger M, Wasler A, Prenner G i sur.* The prognostic validity of the ventricular evoked response (VER) signals in cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant 2005;24(11):1730–5.
69. *Collins KK, Thiagarajan RR, Chin C i sur.* Atrial tachyarrhythmias and permanent pacing after pediatric heart transplantation. J Heart Lung Transplant 2003;22(10):1126–33.
70. *Kertesz NJ, Towbin JA, Clunie S i sur.* Long-term follow-up of arrhythmias in pediatric orthotopic heart transplant recipients: incidence and correlation with rejection. J Heart Lung Transplant 2003; 22(8):889–93.
71. *Putzer GJ, Cooper D, Keehn C, Asante-Korang A, Boucek MM, Boucek RJ Jr.* An improved echocardiographic rejection-surveillance strategy following pediatric heart transplantation. J Heart Lung Transplant 2000;19(12):1166–74.
72. *Hsu DT.* Can non-invasive methodology predict rejection and either dictate or obviate the need for an endomyocardial biopsy in pediatric heart transplant recipients? Pediatr Transplant 2005;9(6):697–9.
73. *Rosenthal DN, Chin C, Nishimura K i sur.* Identifying cardiac transplant rejection in children: diagnostic utility of echocardiography, right heart catheterization and endomyocardial biopsy data. J Heart Lung Transplant 2004;23(3):323–9.
74. *Geiger M, Harake D, Halnon N, Alejos JC, Levi DS.* Screening for rejection in symptomatic pediatric heart transplant recipients: the sensitivity of BNP. Pediatr Transplant 2008;12(5):563–9.
75. *Rossano JW, Denfield SW, Kim JJ i sur.* B-type natriuretic peptide is a sensitive screening test for acute rejection in pediatric heart transplant patients. J Heart Lung Transplant 2008;27(6):649–54.
76. *Dengler TJ, Zimmermann R, Braun K i sur.* Elevated serum concentrations of cardiac troponin T in acute allograft rejection after human heart transplantation. J Am Coll Cardiol 1998;32(2):405–12.
77. *Perez-Villa F, Benito B, Llancaqueo M, Cuppoletti A, Roig E.* Elevated levels of serum interleukin-6 are associated with low grade cellular rejection in patients with heart transplantation. Transplant Proc 2006;38(9):3012–5.
78. *Azzawi M, Hasleton PS, Turner DM i sur.* Tumor necrosis factor--alpha gene polymorphism and death due to acute cellular rejection in a subgroup of heart transplant recipients. Hum Immunol 2001; 62(2):140–2.
79. *Weigel G, Grimm M, Griesmacher A i sur.* Adhesion molecule behavior during rejection and infection episodes after heart transplantation. Clin Chem Lab Med 2000;38(5):403–8.
80. *Horwitz PA, Tsai EJ, Putt ME i sur.* Detection of cardiac allograft rejection and response to immunosuppressive therapy with peripheral blood gene expression. Circulation 2004;110(25):3815–21.
81. *Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA i sur.; the International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases, Pediatric and Heart Failure and Transplantation Councils.* The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. J Heart Lung Transplant 2016;35(1)1:1–148.
82. *Uber WE, Uber LA, VanBakel AB i sur.* CD3 monitoring and thymoglobulin therapy in cardiac transplantation: clinical outcomes and pharmacoeconomic implications. Transplant Proc 2004;36(10): 3245–9.
83. *Uber PA, Mehra MR.* Induction therapy in heart transplantation: is there a role? J Heart Lung Transplant 2007;26(3):205–9.

84. *Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF i sur.* Drug therapy in the heart transplant recipient: part II: immunosuppressive drugs. Circulation 2004;110(25):3858–65.
85. *Oyer P, Stinson E, Jamieson S i sur.* Cyclosporin in cardiac transplantation: a 2 and 1/2 year follow-up. Transplant Proc 1983;15: 2546–52.
86. *Cooney GF, Jeevanandam V, Choudhury S, Feutren G, Mueller EA, Eisen HJ.* Comparative bioavailability of Neoral and Sandimmune in cardiac transplant recipients over 1 year. Transplant Proc 1998; 30(5):1892–4.
87. *Park SI, Felipe CR, Pinheiro-Machado PG, Garcia R, Tedesco-Silva H Jr, Medina-Pestana JO.* Circadian and time-dependent variability in tacrolimus pharmacokinetics. Fundam Clin Pharmacol 2007;21(2):191–7.
88. *Langers P, Press RR, den Hartigh J i sur.* Flexible limited sampling model for monitoring tacrolimus in stable patients having undergone liver transplantation with samples 4 to 6 hours after dosing is superior to trough concentration. Ther Drug Monit 2008;30(4): 456–61.
89. *Staatz CE, Tett SE.* Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. Clin Pharmacokinet 2007;46(1):13–58.
90. *Tsunoda SM, Aweeka FT.* Drug concentration monitoring of immunosuppressive agents: focus on tacrolimus, mycophenolate mofetil and sirolimus. BioDrugs 2000;14(6):355–369.
91. *Meiser BM, Groetzner J, Kaczmarek I i sur.* Tacrolimus or cyclosporine: which is the better partner for mycophenolate mofetil in heart transplant recipients? Transplantation 2004;78(4):591–8.

https://doi.org/10.26800/LV-140-1-2-3

TOTALNA TIROIDEKTOMIJA KAO KIRURŠKA METODA LIJEČENJA HIPERTIREOZE: NAŠA ISKUSTVA

TOTAL THYROIDECTOMY AS A SURGICAL METHOD FOR TREATING HYPERTHYROIDISM: OUR EXPERIENCES

IVAN KOVAČIĆ, MARIJAN KOVAČIĆ*

Deskriptori: Hipertireoza – etiologija, kirurgia; Tireoidektomija – komplikacije, metode; Gravesova bolest – kirurgija, komplikacije; Nodularna struma – kirurgija, komplikacije; Hipokalcemija – etiology; Poslijeoperacijsko krvarenje – etiologija; Ozljede povratnog laringealnog živca; Tumori štitnjače – epidemiologija, komplikacije; Papilarni karcinom – epidemiologija, komplikacije; Poslijeoperacijske komplikacije

Sažetak. Liječenje hipertireoze može se postići na dva načina: sprječavanjem same sinteze hormona antitiroidnim lijekovima ili obavljanjem trajne destrukcije tkiva štitne žlijezde radiojodnom terapijom ili kirurškim zahvatom. Danas se kirurgijom rješavaju odabrani slučajevi hipertireoze, redovito nakon neuspjeha i/ili nuspojava farmakološke i radiojodne terapije. Kirurgija kao inicijalna metoda liječenja ove bolesti dosta je rijetka. S obzirom na opseg kirurškog zahvata, razlikujemo suptotalnu, gotovo totalnu i totalnu tiroidektomiju. U ovom radu iznosimo svoja iskustva u liječenju bolesnika s hipertireozom metodom totalne tiroidektomije. Analizirali smo indikacije za kirurški zahvat i ocijenili njegovu uspješnost i sigurnost kod 163 bolesnika s hipertireozom. Od ukupnog broja prema uzroku bolesti formirali smo dvije grupe. U grupi G1 bili su bolesnici s Gravesovom bolesti (GB), njih 102 (62,5%), a u drugoj grupi (G2) 61 bolesnik (37,5%) s toksičnom multinodoznom strumom (tMNS). Liječenje antitiroidnim lijekovima prije operacije provedeno je kod 83% bolesnika, u G1 100%, a u G2 54%. Kirurški zahvat, kao jedina metoda liječenja u G2, bio je zastupljen u 46% (ukupno 17%). Osnovna indikacija za operacijsko liječenje u G1, osim povratka bolesti, bile su nuspojave antitiroidnih lijekova i oftalmopatija, a u G2 velika struma s kompresivnim sindromom ili bez njega, kao i njezina retrosternalna lokalizacija. Tijekom kirurškog zahvata kod svih su bolesnika obostrano prikazani povratni živac grkljana i dvije do četiri paratiroidne žlijezde. Revizijski je zahvat, zbog krvarenja, obavljen kod dvije bolesnice s GB-om, a kod jedne od njih učinjena je i traheotomija. Nijedan bolesnik nije imao obostranu ozljedu povratnog živca. Jednostrana kljenut neposredno nakon kirurškog zahvata zabilježena je kod troje bolesnika, od kojih je u njih dvoje došlo do potpunog oporavka pokretljivosti glasnice. Prolazne niske vrijednosti kalcija u krvi neposredno nakon zahvata nalazimo u 29% bolesnika (G1 26% : G2 36%), bez statistički značajne razlike po grupama. Tijekom prvoga poslijeoperacijskog tjedna vrijednosti su se kalcija normalizirale kod 67% bolesnika. Trajnu hipokalcemiju nije imao nijedan bolesnik. Incidencija papilarnog karcinoma ukupno je iznosila 8%, a nešto je viša bila u G2 (10%) nego u G1 (5%) ali bez statistički značajne razlike. S obzirom na uzrok bolesti, GB i tMNS, totalna tiroidektomija primijenjena je iz različitih razloga, ali je njezin rezultat za sigurnost i učinkovitost bio isti. Možemo je smatrati sigurnom i efikasnom metodom u selektivno

* **Odjel kirurgije, Opća bolnica Zadar** (Ivan Kovačić, dr. med.), **Odjel za bolesti uha, grla i nosa, Kirurgija glave i vrata, Opća bolnica Zadar** (prim. dr. sc. Marijan Kovačić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. sc. M. Kovačić, Obala kneza Branimira 2E, 23000 Zadar, Hrvatska; e-mail: mar.kova@yahoo.com

Primljeno 17. ožujka 2016., prihvaćeno 6. veljače 2018.

izabranih i prijeoperacijski dobro pripremljenih bolesnika. Ovaj zahvat iskusnog kirurga ima nizak postotak trajnih komplikacija i treba ga prezentirati bolesnicima kao opciju liječenja sa svim rizicima i prednostima u odnosu prema drugim metodama liječenja hipertireoze.

Descriptors: Hyperthyroidism – etiology, surgery; Thyroidectomy – adverse effects, methods; Graves disease – complications, surgery; Goiter, nodular – complications, surgery; Hypocalcemia – etiology; Postoperative hemorrhage – etiology; Recurrent laryngeal nerve injuries; Thyroid neoplasms – complications, epidemiology; Carcinoma, papillary – complications, epidemiology; Postoperative complications

Summary. Treatment of hyperthyroidism can be achieved in two ways, prevent the synthesis of hormones by antithyroid drugs or carry out permanent destruction of the thyroid tissue by radioiodine therapy or surgical intervention. Today, surgical treatment of selected cases of hyperthyroidism usually follows the failure andor side effects of medication and radioiodine treatment. Surgery as an initial method of treatment of this disease is quite rare. Considering the scope of the surgical procedure, we distinguish subtotal, almost total and total thyroidectomy. In this paper we present our experience in the treatment of patients with hyperthyroidism with total thyroidectomy method. We analyzed the indications for surgery and evaluated its effectiveness and safety in 163 patients with hyperthyroidism. Out of the total number we formed two groups according to the cause of the disease. G1 group included 102 (62.5%) patients with Graves' disease (GD), and the second group (G2) 61 patients (37.5%) with toxic multinodular goiter (TMNG). Prior to surgical treatment, 83% of patients were treated with antithyroid drugs, in G1-100%, and in G2 54%. The surgical procedure as the only treatment method in G2 was 46% (total 17%). The main indications for surgical treatment in G1, except recurrences, were side effects of antithyroid drugs and ophthalmopathy, and in G2 large goiters with or without compression syndrome, as well as their retrosternal localization. During the surgery, in all patientsa recurrent laryngeal nerve and two to four parathyroid glands were seen on both sides. Revision procedure, due to bleeding, was done in two patients with GD. One of them also underwent tracheotomy. None of the patients had bilateral recurrent laryngeal nerve injury. One sided paralysis, immediately after surgery, was observed in three patients, and in two of themthere was a complete recovery of the mobility of vocal cords. Transient low calcium levels in blood immediately after the procedure were observed in 29% of patients (G1 - 26%: G2 - 36%) with no statistically significant differences across groups. During the first postoperative week 67% of calcium levels were normalized. None of the patients had permanent hypocalcemia. The total incidence of papillary carcinoma was 8%, slightly higher in G2 (10%) than in G1 (5%), but without significant differences. With regard to the cause of the disease, GD and TMNG, total thyroidectomy was applied for various reasons, but it achieved identical scores of treatment safety and efficacy. We might consider it a safe and effective method in selectively chosen and before surgery well prepared patients. This surgery, performed by an experienced surgeon, has a low percentage of permanent complications and should be presented to patients as a treatment option with all risks and benefits compared to other methods of treating hyperthyroidism.

Liječ Vjesn 2018;140:18–23

Kirurško liječenje hipertireoze primjenjuje se više od dva stoljeća. Operacije na štitnoj žlijezdi bile su do prve polovine devetnaestog stoljeća visokorizične i opasne za život bolesnika. Mortalitet se kretao od 20 do 40%. Zbog loših rezultata Francuska medicinska akademija zabranila je 1850. godine operacije na štitnoj žlijezdi.[1] U drugoj polovini istog stoljeća napretkom anestezije, uvođenjem mjera asepse i antisepse, kao i kvalitetnije hemostaze, smrtnost je znatno snižena, na 10%, te se operacije na štitnoj žlijezdi ponovo izvode diljem svijeta. U tom razdoblju velik je doprinos daljnjem razvoju kirurgije ove žlijezde dao Emil Theodor Kocher (1841. – 1917.), koji je uveo stroge mjere asepse i brižnu hemostazu te promijenio kirurški pristup na štitnoj žlijezdi uvođenjem transverzalne kolarne incizije, koja je prema njemu i dobila ime. Znatno je snizio mortalitet na 0,5% pa je za taj, kao i za druge doprinose kirurgiji dobio Nobelovu nagradu 1909. godine.[1–3] Sve do četrdesetih godina prošlog stoljeća kirurška je terapija praktično bila jedini uspješni način liječenja hipertireoze. Nakon II. svjetskog rata i sinteze prvoga (propiltiouracil; MacKenzie, Astwood), a zatim i drugih antitiroidnih lijekova te njihove primjene, kao i primjenom, neznatno poslije, radioaktivnog joda, kirurški zahvati znatno gube primat.[2–4] Tako je danas najčešći početni način liječenja hipertireoze primjena antitiroidnih lijekova, a u slučaju njihova neuspjeha primjenjuju se radioaktivni jod ili kirurški zahvat.[5,6] Kirurškim zahvatom osigurava se brža i stabilnija remisija ovog endokrinog poremećaja od konzervativnih strategija liječenja, ali prisutnost rizika od privremenih i trajnih komplikacija znatno utječe na učestalost njegove primjene. Mnogi kirurzi, radi izbjegavanja mogućih komplikacija kao što su trajna ozljeda povratnog živca i permanentna hipokalcemija (hipoparatiroidizam), izvode kirurške zahvate s manjim opsegom resekcije štitne žlijezde, suptotalne i gotovo totalne tiroidektomije riskirajući povratak bolesti.[7] Indikacija za potpuno odstranjenje tkiva žlijezde (totalna tiroidektomija) do posljednjeg se kvartala dvadesetog stoljeća izvodila samo kod liječenja karcinoma štitne žlijezde. Ohrabreni malenim postotkom komplikacija i uvođenjem terapije supstitucije, kirurzi su postajali sve radikalniji te se danas često izvodi totalna tiroidektomija i kod liječenja benignih bolesti žlijezde kao što su Gravesova (GB) ili Basedowljeva bolest (BB), netoksična i toksična multinodozna struma (tMNS – Plummerova bolest) i povratna struma.[8–9]

U ovom radu pokušali smo ocijeniti indikacije, uspješnost i sigurnost totalne tiroidektomije kod liječenja naših bolesnika s hipertireozom, GB-om i tMNS-om te otkriti njihove međusobne razlike.

Metoda

Retrospektivno-prospektivnom analizom obuhvatili smo sve bolesnike kojima je zbog pojačanog rada štitne žlijez-

de, tijekom razdoblja od siječnja 2004. do srpnja 2016. godine, obavljena standardna primarna totalna tiroidektomija. Sve kirurške zahvate izveo je isti kirurg. Podijelili smo bolesnike prema uzroku hipertireoze u dvije grupe. U grupu 1 (G1) svrstali smo bolesnike s GB-om, a u grupu 2 (G2) one s tMNS-om (scintigrafski jedan-dva ili više aktivnih čvorova u nodozno promijenjenoj žlijezdi). Bolesnike smo podijelili prema demografskim podatcima, trajanju bolesti do kirurškog zahvata, kliničkoj manifestaciji prisutne strume, prijeoperacijskome farmakološkom liječenju antitiroidnim i drugim lijekovima (propiltirouracil, tiamazol, Lugolova otopina, propranolol) te indikacijama za kirurški zahvat. Svi su zahvati obavljeni u općoj anesteziji, kapsularnom disekcijom štitne žlijezde. Promatrali smo trajanje kirurškog zahvata, lokalizaciju strume (retrosternalna), težinu odstranjene štitne žlijezde (80 grama i više), kao i poslijeoperacijske komplikacije poput krvarenja (revizija zahvata), upale rane (antimikrobna terapija), prolazne trajne hipokalcemije i ozljede povratnog živca. Prije kirurškog zahvata bolesnici su bili u eutireozi, s urednim biokemijskim vrijednostima kalcija i pokretljivosti glasnica. Kod svih bolesnika identificirali smo obostrano povratni živac i obavili njegovu disekciju. Od paratiroidnih žlijezda dvije do četiri ostavili smo *in situ*, a ozlijeđene ili devaskularizirane implantirali u sternokleidomastoidni mišić. Sve su rane bile drenirane. Poslije operacije kontrolirali smo biokemijske vrijednosti kalcija nakon 24 – 48 sati i poslije 1 tjedna. Kod sniženih vrijednosti i pojave najblaže izraženih simptoma hipokalcemije uključili smo supstituciju kalcija. Trajnu hipokalcemiju definirali smo kao stanje niskih biokemijskih vrijednosti kalcija (normalna vrijednost: 2,14 – 2,53 mmol/L) i njegova supstitucijskoga permanentnog uzimanja dužeg od 6 mjeseci. Isto razdoblje iskorišteno je i za proglašavanje trajne ozljede povratnog živca grkljana koja se manifestira promuklim glasom i vidljivom paralizom glasnice. Odredili smo i učestalost maligne bolesti žlijezde u promatranim grupama. Dobivene podatke statistički smo obradili primjenom χ^2 i t-testom. U ovoj studiji isključili smo bolesnike prije tretirane radioaktivnim jodom, operativnom metodom suptotalne tiroidektomije, one s toksičnim adenomom, kao i bolesnike s hipertireozom kojima je citološki postavljena sumnja na malignu bolest žlijezde.

Rezultati

Od ukupno 732 bolesnika podvrgnuta kirurškom zahvatu totalne tiroidektomije, njih 163 (22,4%) imala su hipertireozu. GB (G1) bio je zastupljen kod 102 (62,5%), a tMNS (G2) kod 61 bolesnika (37,5%). Razdioba bolesnika prema spolu podudarala se u obje grupe s velikim omjerom u korist ženskog spola (4 : 1). Srednja dob bila je 43,3 godine sa širokim rasponom od 18 do 90 godina. Bolesnici s GB-om bili su statistički značajno mlađi od bolesnika s tMNS-om. Trajanje bolesti do kirurškog zahvata bilo je znatno kraće u grupi G1 (39 mj.) nego u G2 (63 mj.). U tom su vremenu svi bolesnici u prvoj grupi, u jednom ili više navrata, uzimali antitiroidne lijekove, a u drugoj grupi njih 54%. Fizikalnim pregledom razvrstali smo bolesnike prema veličini strume štitne žlijezde u grupama i skupno. Rabili smo podjelu prema Oertliju i Udelsmanu:[10] 1. stupanj (nevidljiva, nepalpabilna), 2. stupanj (nevidljiva, palpabilna), 3. stupanj (palpabilna i vidljiva struma). Ukupno je 60% bolesnika imalo vidljivu strumu, uz znatnu razliku među grupama (G1 51%; G2 74%). Prisutnost ili ponovno javljanje bolesti kao indikacija za kirurški zahvat bili su podjednako zastupljeni u obje grupe, dok su nuspojave na farmakološko liječenje češće bile uzrokom zahvata u grupi G1, a kompresivni sindrom i retrosternalna lokalizacija strume u grupi G2. Oftalmopatija kao indikacija za kirurški zahvat bila je prisutna samo u grupi G1 (17% bolesnika) (tablica 1.). Broj bolesnika s kirurškim zahvatom dužim od 120 minuta i odstranjenom žlijezdom težom od 80 grama statistički je bio značajno veći u grupi G2. Ukupni broj poslijeoperacijskih komplikacija bio je podjednako zastupljen po grupama, bez statističkog značenja. Prolaznu hipokalcemiju koja je bila podjednako prisutna u obje grupe tretirali smo supstitucijom kalcija uvedenom na temelju sniženih vrijednosti kalcija u krvi i pojave minimalno izraženih kliničkih znakova. Izraženu tetaniju nismo imali ni u jednog bolesnika. Od trajnih komplikacija imali smo jednostranu kljenut povratnog živca kod jednog bolesnika iz grupe G1 (1%), što je ukupno 0,6% komplikacija kod naših bolesnika nakon primjene totalne tiroidektomije u liječenju hipertireoze. Ukupna incidencija karcinoma u naših je bolesnika bila 8%, bez znatne razlike po grupama (tablica 2.).

Tablica 1. *Karakteristike bolesnika s GB-om i tMNS-om i indikacije za njihovo kirurško liječenje*
Table 1. *Characteristics of patients with GD and TMNS and indications for surgical treatment*

	Grupa 1 n = 102 Group 1 GB/GD	Grupa 2 n = 61 Group 2 tMNS/ tMNG	Ukupno n = 163 Total	Razlika na razini p < 0,05 Difference in level p < 0.05
Ž/F	83 (81%)	47 (77%)	130 (80%)	ne/no
M/M	19 (19%)	14 (23%)	33 (20%)	ne/no
Srednja dob /Mean age	37,4 god. /years	53,5 god. /years	43,3 god. /years	da/yes
Trajanje bolesti /Duration of illness	39 mj. /months	63 mj. /months	48 mj. /months	da/yes
Farmakološko liječenje* /Pharmacological treatment	102/100%	34/54%	136/83%	da/yes
Stupanj strume: /Goiter grade:				
I.	20 (20%)	7 (11%)	28 (17%)	ne/no
II.	29 (29%)	9 (15%)	38 (23%)	ne/no
III.	53 (51%)	45 (74%)	98 (60%)	da/yes
Indikacija za operaciju/Indication for surgery:				
Prisutnost bolesti /Presence of disease	47/46%	25/41%	72/44%	ne/no
Nuspojave lijekova[#] /Medication side effects[#]	25 (24%)	5 (8%)	30 (18%)	da/yes
Kompresivni sindrom /Compressive syndrome	14/14%	30/49%	44/27%	da/yes
Retrosternalna ekstenzija /Retrosternal extension	5 (5%)	12 (20%)	17 (10%)	da/yes
Oftalmopatija /Ophthalmopathy	17/17%	0	17/10%	/

GB/GD – Gravesova bolest/Graves' disease; tMNS/TMNG – toksična multinodozna struma/toxic multinodular goiter; *tiamazol, propiltiouracil, Lugolova otopina i dr./thiamazole, propylthiouracil, Lugol solution and others; [#]kožna alergijska reakcija, agranulocitoza, oštećenje jetara/allergic skin reactions, agranulocytosis, liver damage

Tablica 2. *Karakteristike kirurškog zahvata, njegove komplikacije i histološki poslijeoperacijski malignitet*
Table 2. *Characteristics of the operation, its complications, and histological postoperative malignancy*

	Grupa 1 n = 102 Group 1 GB/GD	Grupa 2 n = 61 Group 2 tMNS/ tMNG	Ukupno Total n = 163	Razlika na razini p < 0,05 Difference in level p < 0.05
Vrijeme operacije > 120 min /Operative time > 120 minutes	19 (20%)	25 (41%)	44 (27%)	da/yes
Težina žlijezde > 80 grama /Weight of the gland	14 (14%)	23 (38%)	37 (23%)	da/yes
Autotransplantacija paratiroidnih žlijezda /Parathyroid autotransplantation	10 (10%)	12 (20%)	22 (13%)	ne/no
Poslijeoperacijsko krvarenje /Postoperative bleeding	2 (2%)	0	2 (1%)	/
Traheotomija /Tracheotomy	1	0	1 (0,6%)	/
Upala rane /Inflammation of wounds	0	0	0	/
Postoperacijska hipokalcemija/Postoperative hypocalcemia:				
Prolazna/Transient:				
≤ 1 tj./week	17/27 (63%)	15/21 (71%)	32/48 (67%)	ne/no
> 1 tj./week	10/27 (37%)	6/21 (29%)	16/48 (33%)	ne/no
Ukupno/Total	27 (26%)	21 (34%)	48 (29%)	ne/no
Trajna/Permanent	0	0	0	/
Kljenut povratnog živca/Recurrent laryngeal nerve palsy:				
Obostrana/Bilateral	0	0	0	/
Jednostrana/Unilateral:				
Tranzitorna/Transient	1 (1%)	1 (2%)	2 (1%)	/
Trajna/Permanent	1 (1%)	0	1 (0,6%)	/
Ukupno/Total	2 (2%)	1 (2%)	3 (2%)	/
Poslijeoperacijski malignitet/Postoperative malignancy:				
Papilarni mikrokarcinom /Papillary microcarcinoma	5 (5%)	5 (8%)	10 (6%)	
Papilarni makrokarcinom /Papillary macrocarcinoma	0	1 (2%)	1 (0,6%)	
Ukupno/Total	5 (5%)	6 (10%)	11 (7%)	ne/no

Rasprava

Osnovni cilj liječenja hipertireoze jest utjecati na produkciju hormona štitne žlijezde. To se može postići na dva načina: sprječavanjem same sinteze hormona primjenom antitiroidnih lijekova ili obavljanjem trajne destrukcije tkiva štitne žlijezde primjenom radioaktivnog joda ili kirurškim zahvatom. Dominantan izbor liječenja hipertireoze jest farmakološka terapija antitiroidnim lijekovima. Nedostatci ove metode liječenja jesu česte kontrole, dugotrajno uzimanje lijekova (12 – 18 i više mjeseci) uz malen postotak remisije bolesti koji iznosi oko 50% tijekom prve godine, dok je u periodu od deset godina još i manji (30 – 40%). Moguće su i nuspojave lijeka, alergijske reakcije, agranulocitoza, vaskulitis, ozbiljna oštećenja jetre.[4,8,9,11] Radioaktivni jod, kao inicijalna metoda liječenja hipertireoze primjenjuje se niz godina, najviše u SAD-u.[12,13] Ova je metoda jednostavna i ekonomična, s malim brojem kontraindikacija (trudnice i dojilje), no nije lišena nedostataka. Eutireoza se postiže sporo i nakon nekoliko mjeseci pa su bolesnici prisiljeni za to vrijeme uzimati farmakološku terapiju. Hipotiroidizam je njezina česta posljedica, oko 86% deset godina nakon liječenja. Neriješeni slučajevi iziskuju primjenu sekundarne doze ili kirurškog zahvata i nisu rijetki (10 – 40%). Nakon terapije radioaktivnim jodom može nastupiti i progresija već postojeće oftalmopatije. Nisu rijetke pojave boli u području vrata zbog tiroiditisa, kao i tirotoksične krize kod bolesnika s narušenim zdravljem i velikom strumom. Također, kod bolesnika liječenih ovom metodom zabilježen je porast cerebrovaskularnih i malignih bolesti.[9,14,15] Kirurški zahvat, kao najstarija metoda liječenja hipertireoze, danas ponovo zauzima važno mjesto. Osnova za njegovu primjenu, osim neuspjeha i nuspojava antitiroidnih lijekova i radioaktivnog joda, svakako su bolje razumijevanje anatomije i patologije žlijezde, unapređenje instrumentarija, kirurške i anesteziološke tehnike, kao i kvalitetna izobrazba kirurga. Zahvati su postali sigurniji i s nižim rizikom od komplikacija. Mogućnost nadomjesne terapije (levotiroksin-natrij), koja omogućuje kvalitetan život bolesnika nakon zahvata, također je važna u češćem izvođenju kirurgije.[16] Kirurg nije opterećen resekcijom tkiva, može ju obaviti opsežno ili odstraniti žlijezdu u cijelosti, što zahvat čini znatno efikasnijim u liječenju bolesti. S obzirom na opseg resekcije tkiva žlijezde u kirurškom liječenju hipertireoze uzrokovane difuznom ili toksičnom multinodoznom strumom, tiroiditisom ili hipertireozom induciranom amiodaronom, razlikujemo suptotalnu, gotovo totalnu i totalnu tiroidektomiju. Krajem dvadesetog stoljeća suptotalna tiroidektomija bila je standardna i najčešće rabljena kirurška procedura pri liječenju hipertireoze (isključen solitarni toksični adenom). Obostranom resekcijom žlijezde i ostavljanjem 2 – 4 grama tkiva pokušala se sačuvati funkcija žlijezde i izbjeći komplikacije. S obzirom na to da se u tome nije uspjelo i zbog velikog postotka povratka bolesti (10 – 50%), sve više kirurga rabi gotovo totalnu i totalnu tiroidektomiju.[8,9,11,12] Gotovo totalna tiroidektomija također ima svrhu svjesnog ostavljanja tkiva žlijezde, iako znatno manje, oko 1 grama. Radi izbjegavanja komplikacija (koje su usprkos tomu prisutne) tkivo se ostavlja u najriskantnijem području za ozljedu povratnog živca i gornje paratiroidne žlijezde, okolini suspenzornog ligamenta (Berryjev ligament). Ostavljeni dio tkiva također može hipertrofirati i izazvati povratak bolesti, uzrokovati progresiju oftalmopatije i biti sijelo maligne bolesti.[17] Za razliku od ove dvije metode, totalnom tiroidektomijom odstranjujemo sve vidljivo tkivo žlijezde, što kod hipertireoze dovodi do brzog izlječenja. Ponovna pojava bolesti rijetka je: 0,3 – 0,5%.[17,18] Temelji se na ostatku tkiva tijekom operacije, za što je odgovoran kirurg. Najčešće je to piramidalni režanj, a rjeđe tuberkul žlijezde koji, osim svoje standardne središnje pozicije, može biti smješten i u području gornjeg (12%) i donjeg pola (5,2%) režnja te biti uzrokom previda kirurga.[19,20] U iznimno rijetkim slučajevima za povratak bolesti može biti odgovorna i aberantna štitna žlijezda. Totalnom tiroidektomijom eliminira se prisutnost maligne bolesti žlijezde s pomoću histološke analize odstranjenog tkiva. Potpunim uklanjanjem tkiva smiruju se postojeći autoimunosni procesi u organizmu i postižu povoljni efekti kod oftalmopatije.[9,21] Nakon totalne tiroidektomije odgovarajuća doza supstitucije, iako je do-

životna, brzo se uspostavlja i znatno smanjuje broj kontrola bolesnika.[22] Najveći nedostatak ove metode jest veća učestalost poslijeoperacijskih komplikacija u odnosu prema suptotalnoj i gotovo totalnoj tiroidektomiji. Međutim, u posljednjem desetljeću razlika se odnosi samo na prolazne komplikacije, dok su trajna hipokalcemija i ozljeda povratnog živca podjednako zastupljene (≤ 3%).[23–27] U ovom radu iznosimo svoja iskustva u liječenju hipertireoze primjenom totalne tiroidektomije. Ovim kirurškim zahvatom unatrag dva desetljeća, osim maligne bolesti, liječimo i benigne bolesti žlijezde, netoksičnu multinodoznu strumu, tMNS i GB. Od ukupno izvedenih totalnih tiroidektomija ovaj smo zahvat kod gotovo svakoga petog bolesnika obavili zbog hipertireoze (GB, tMNS). Nismo imali nijedan slučaj hipertireoze inducirane amiodaronom i/ili upalom žlijezde. Nešto više bolesnika bilo je s GB-om, a tMNS je imalo njih 37%. Sličnu zastupljenost ovih dvaju oblika hipertireoze navode Pradeep i sur.,[28] dok su Linos i sur.[29] imali sasvim drugačiji odnos između tMNS-a (57%) i GB-a (28%). Prisutna razlika između pojedinih autora ne ovisi samo o učestalosti oblika ove bolesti već i o izboru liječenja u pojedinim državama i dijelovima svijeta. Od ukupno promatranih bolesnika i onih razvrstanih po grupama oko 80% bile su žene. Zabilježena razlika u dobi između naših formiranih grupa standardna je i očekivana. GB je više zastupljen kod mlađih osoba, a tMNS kod starijih, a takva je i odluka o kirurškom liječenju. Mlađe se osobe prije odlučuju za kirurški zahvat kao trajno rješenje bolesti od starijih.[30] Najčešća indikacija za kirurški zahvat u obje naše grupe bio je jednokratni ili višekratni povratak bolesti nakon primjene antitiroidnih lijekova. Samo kod 17% bolesnika, i to svih s tMNS-om (46%), kirurški je zahvat bio inicijalni način liječenja. Veličina strume, s kompresivnim sindromom i retrosternalnom ekstenzijom ili bez njih, u grupi s tMNS-om drugi je vrijedeći razlog pri izboru kirurškog liječenja, dok su u grupi s GB-om to bile nuspojave primjene antitiroidnih lijekova i oftalmopatija. Trajanje kirurškog zahvata bilo je nešto duže kod bolesnika s tMNS-om zbog volumno veće i teže strume, kao i njezine češće retrosternalne lokalizacije. Jedna od ranih poslijeoperacijskih komplikacija kirurškog zahvata štitne žlijezde jest krvarenje. Obično se javlja tijekom prva 24 sata nakon operacije, najčešće između 6. i 9. sata od buđenja bolesnika iz opće anestezije. Danas potreba za revizijom kod krvarenja i nije tako velika. Lang i sur.[31] navode samo 0,7% krvarenja nakon 3086 izvedenih tiroidektomija. Maleni postotak ove komplikacije možemo pravdati osim kvalitetne kirurške tehnike i dobrom prijeoperacijskom pripremom. Kod većine bolesnika s hipertireozom, medikamentno se postigne eutireoza i primijeni Lugolova otopina dva tjedna prije zahvata. Ovakvom pripremom znatno se smanji vaskularizacija žlijezde i olakšava rad kirurga.[23] U našoj promatranoj grupi ovu smo komplikaciju imali kod dvije bolesnice (1%) s GB-om. Kod jedne od njih, sa znatno produženom agregacijom trombocita, izveli smo traheotomiju zbog otoka i hematoma u području gornjega respiratornog trakta. Donekle sličan slučaj opisuju Calo i sur.,[32] a Reeve i sur.[33] navode 31 traheotomiju (0,3%) kod 10.201 bolesnika nakon izvedene tiroidektomije. Upale rane također su rijetke, a mi nismo imali nijednu. Razlog tomu je ponajprije što se kirurški zahvat žlijezde radi u „čistoj" anatomskoj sredini. Dawn Elfenbein i sur.[34] zabilježili su upale rane u 0,36% od ukupno 49.326 operiranih bolesnika. Danas kirurška tehnika totalne tiroidektomije uključuje kapsularnu disekciju koju je uveo Theodor Kocher, a modernizirao Bliss.[35] Njome se mogu identificirati povratni živac grkljana i paratiroidne žlijezde te kvalitetno izvesti njihova disekcija. S pomoću ove kirurške tehnike poslijeoperacijske komplikacije kljenuti povratnog živca svedene su na minimum. Kao što je izvještavao Billroth, prije je ova komplikacija bila visoko zastupljena (36%).[36] Trajna ozljeda povratnog živca u posljednje je vrijeme rijetka i iznosi 1 – 2% i manje do 0%.[17,22,37,38] U našoj grupi bolesnika imali smo trajnu jednostranu kljenut kod jedne bolesnice (0,6%), i to nakon revizije zbog prije spomenutog krvarenja uzrokovanog poremećajem agregacije trombocita. Iako većina autora zagovara identifikaciju svih četiriju paratiroidnih žlijezda i njihovu prezervaciju radi izbjegavanja teške komplikacije trajne hipokalcemije, mi u tome nismo uspjeli. Vizualizirali smo i sačuvali od dvije do četiri žlijezde po bolesniku (prosječno 3,1 žlijezdu), od kojih smo kod 22 (13%) bolesnika obavili autotransplantaciju. Bez obzira na to, trajni hipoparatiroidizam nije bio zabilježen, a prolazne niske vrijednosti kalcija bile su kod većine bolesnika tijekom prvoga poslijeoperacijskog tjedna. Dobiveni rezultat temeljimo na iskustvu operatera, što navode i drugi autori.[21,28–30,39,40] Koincidencija maligne bolesti žlijezde i hipertiroidizma nije rijetka. Ukupno, bez obzira na oblike bolesti, kreće se u rasponu od 2 do 15%.[21,41] Incidencija karcinoma kod bolesnika s GB-om i tMNS-om razlikuje se od rada do rada. Tako su Pradeep i sur.[28] imali višu incidenciju karcinoma kod bolesnika s GB-om (8 : 4%), a Giles i sur.[42] u grupi s tMNS-om (6,4 : 3,8%). Kod nas je taj omjer išao u korist grupe s tMNS-om (10 : 5%), što još jedanput opravdava postavku o starijoj dobi kao važnom faktoru rizika od malignosti u bolesnika s hipertireozom.[39–45] Dobro diferencirani karcinomi štitne žlijezde kod bolesnika te dobi znatno su agresivniji i svako odgađanje njihove dijagnostike i liječenja može znatno smanjiti prognozu preživljenja.[45] Kod ukupno 11 bolesnika (8%) imali smo papilarni karcinom koji je otkriven nakon liječenja primarne bolesti te ovaj kirurški zahvat ima i važnu ulogu u ranom otkrivanju maligne bolesti štitne žlijezde. Iako se grupe bolesnika, ovdje formirane prema uzroku hipertireoze, razlikuju u znatnom broju promatranih prijeoperacijskih parametara, totalnom tiroidektomijom postignut je kvalitetno istovjetni rezultat. Stoga ovu metodu možemo smatrati podjednako sigurnom i uspješnom za sve bolesnike s hipertireozom (GB-om i tMNS-om).

Zaključak

Selektivnim odabirom bolesnika, njihovom kvalitetnom prijeoperacijskom pripremom i s iskusnim kirurškim timom komplikacije kirurškog liječenja hipertireoze svedene su na vrlo niske vrijednosti. Pri izboru kirurškog zahvata mi zagovaramo primjenu totalne tiroidektomije. Njome se tkivo žlijezde uklanja u cijelosti i postiže se neposredno izlječenje. Praktično se isključuje mogućnost povratka bolesti, smiruju se autoimunosne reakcije i rano otkrivaju maligne bolesti. Oporavak je bolesnika brz, a zbog mogućnosti i dostupnosti supstitucijskih lijekova kvaliteta života nije narušena. Hormonalni status rano se stabilizira, što smanjuje potrebu za čestim kontrolama bolesnika. Bez obzira na razlike u indikacijama, trajanju zahvata, težini i veličini odstranjene žlijezde kod bolesnika s GB-om i tMNS-om, totalnom tiroidektomijom po-

stigli smo istovjetne rezultate u pogledu visoke sigurnosti i učinkovitosti. Zbog toga ovaj zahvat treba prezentirati bolesnicima kao opciju liječenja hipertireoze, bez obzira na uzrok, te ih informirati o rizicima i prednostima u odnosu prema liječenju radioaktivnim jodom, farmakološkim preparatima i drugim kirurškim metodama.

LITERATURA

1. *Hannan SA*. The magnificent seven: a history of modern thyroid surgery. Int J Surg 2006;4:187–91.
2. *Sharma M, Aronow WS, Patel L, Gandhi K, Desai H.* Hyperthyroidism. Med Sci Monit 2011;17(4):RA85–91.
3. *Cooper DS.* Hyperthyroidism. Lancet 2003;362:459–68.
4. *Rivkees SA, Mattison DR.* Ending propylthiouracil-induced liver failure in children. N Engl J Med 2009;360:1574–75.
5. *Iagaru A, McDougall R.* Treatment of thyrotoxicosis. J Nucl Med 2007;48:379–89.
6. *Franklyn JA, Boelaert K.* Thyrotoxicosis. Lancet 2012;379:1155–66.
7. *Guo Z, Yo P, Liu Z, Si Y, Jin M.* Total thyroidectomy vs bilateral subtotal thyroidectomy in patients with Graves' diseases: a meta-analysis of randomized clinical trials. Clin Endocrinol (Oxf) 2013; 79:739–46.
8. *Efremidou EI, Papageorgiou MS, Liratzopoulos N, Monalas KJ.* The efficacy and safety of total thyroidectomy in the management of benign thyroid disease: a review of 932 cases. Can J Surg 2009; 52:39–44.
9. *Razack MS, Lore JM Jr, Lippes HA, Schaefer DP, Rassael H.* Total thyroidectomy for Graves' disease. Head Neck 1997;19(5)378–83.
10. *Oertli D, Udelsman R (ur.*). Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012, str. 122.
11. *Schussler-Fiorenza CM, Bruns CM, Chen H.* The surgical management of Graves' disease. J Surg Res 2006;133:207–14.
12. *Boostrom S, Richards ML.* Total thyroidectomy is the preferred treatment for patients with Graves' disease and a thyroid nodule. Otolaryngol Head Neck Surg 2007;136:278–81.
13. *Wartofsky L, Glinoer D, Solomon B i sur.* Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan and the United States. Thyroid 1991;1:129–35.
14. *Metso S, Jaatinen P, Huhtala H i sur.* Increased cardiovascular and cancer mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:2190–96.
15. *Acharya SH, Avenell A, Philip S i sur.* Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on for ophthalmopathy: a systematic review. Clin Endocrinol 2008;69:943–50.
16. *Kus LH, Hopman WM, Witterick IJ, Freeman JL.* Quality-of-life outcomes in Graves' disease patients after total thyroidectomy. Ear Nose Throat J 2017;96(4–5):E8–E15.
17. *Maschuw K, Schlosser K, Lubbe D, Nies C, Bartsch DK.* Total versus near-total thyroidectomy in Graves' disease and their outcomes on postoperative transient hypoparathyroidism: study protocol for a randomized controlled trial? Trials 2012;13:234–5.
18. *Genovese BM, Noureldine NI, Gleeson EM i sur.* What is the best definitive treatment for Graves' disease? A systematic review of the existing literature. Ann Surg Oncol 2013;20:660–67.
19. *Yalcin B, Tatar I, Ozan H.* The Zuckerkandl tubercle and the recurrent laryngeal nerve. Am J Surg 2008;196:311–2.
20. *Kovačić M, Kovačić I.* Učestalost i kirurška važnost piramidalnog režnja i tuberkula štitne žlijezde: prospektivna studija. Liječ Vjesn 2015;137:357–60.
21. *Mittendorf EA, McHenry CR.* Thyroidectomy for selected patients with thyrotoxicosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001;127: 61–65.
22. *Liu J, Bargren A, Schaefer S, Chen H, Sippel R.* Total thyroidectomy: a safe and effective treatment for Graves' disease. J Surg Res 2011;1:1–4.
23. *Bilosi M, Binquet C, Goudet P, Lalanne-Mistrih ML, Brun JM, Cougard P.* Is subtotal thyroidectomy still indicated in patients with Graves' disease? Ann Chir 2002;127:115–20.
24. *Khadra M, Delbridge L, Reeve TS i sur.* Total thyroidectomy: its role in management of thyroid disease. ANZ J Surg 1992;62:91–5.
25. *Harness JK, Fung L, Thompson NW i sur.* Total Thyroidectomy: complications and technique. World J Surg 1986;10:781–6.
26. *Vassiliou I, Tympa A, Arkadopoulos N, Nikolakopoulos F, Petropoulou T, Smyrniotis V.* Total thyroidectomy as the single surgical option for benign and malignant thyroid disease: a surgical challenge. Arch Med Sci 2013;21:74–8.
27. *Al-Adhami A, Snaith AC, Craig WL, Krukowski ZH.* Changing trends in for Graves' disease: a cohort comparison of those having surgery intended to preserve thyroid function with those having ablative surgery. J Otolaryngol Head Neck Surg 2013;42:37–45.
28. *Pradeep PV, Agarwal A, Baxi M, Agarwal G, Gupta SK, Mishra SK*. Safety and efficacy of surgical management of hyperthyroidism: 15-year experience from a tertiary care center in a developing country. World J Surg 2007;31:306–12.
29. *Linos DA, Karakitsos D, Papademetriou J.* Should the primary treatment of hyperthyroidism be surgical. Eur J Surg 1997;163: 651–7.
30. *Gough IR, Wilkinson D.* Total thyroidectomy for management of thyroid disease. World J Surg 2000;24:962–5.
31. *Lang BHH, Yih PCL, Lo CY.* A review of risk factors and timing for postoperative hematoma after thyroidectomy: is outpatient thyroidectomy really safe? World J Surg 2012;36:2497–502.
32. *Calò PG, Farris S, Tatti A, Piga G, Malloci A, Nicolosi A*. Emergencies in thyroid surgery. Our experience. Chir Ital 2006;58:323–9.
33. *Reeve T, Thompson NW.* Complications of thyroid surgery: how to avoid them, how to manage them, and observations on their possible effect on the whole patient. World J Surg 2000;24:971–75.
34. *Elfenbein DM, Schneider DF, Chen H, Sippel RS.* Surgical site infection after thyroidectomy: a rare but significant complication. J Surg Res 2014;190(1):170–6.
35. *Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW.* Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. World J Surg 2000;24(8):891–97.
36. *Delbridge L.* Total thyroidectomy: the evolution of surgical technique. ANZ J Surg 2003;73:761–68.
37. *Perzik SL.* Total thyroidectomy in the management of Graves' disease. A review of 282 cases. Am J Surg 1976;131:284–7.
38. *Harada T, Shimaoka K, Mimura T i sur.* Current treatment of Graves' disease. Surg Clin North Am 1987;67(2):299–314.
39. *Quérat C, Germain N, Dumollard JM, Estour B, Peoc'h M, Prades JM.* Surgical management of hyperthyroidism. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2014;132:63–6.
40. *Rios A, Rodriguez JM, Balsalobre MD i sur.* Results of surgery for toxic multinodular goiter. Surg Today 2005;35:901–6.
41. *Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R.* The importance of surgeon experience from clinical and economic outcomes from thyroidectomy. Ann Surg 1998;228: 320–30.
42. *Giles SY, Tunca F, Boztepe H, Kapran Y, Terzioglu T, Tezelman S.* The risk factors for malignancy in surgically treated patients for Graves' disease, toxic multinodular goiter, and toxic adenoma. Surgery 2008;144:1028–36.
43. *Raffaelli M, Bellantone R, Princi P, De Crea C, Rossi ED, Fadda G, Lombardi CP.* Surgical treatment of thyroid diseases in elderly patients. Am J Surg 2010;200:467–72.
44. *Pazaitou-Panayiotou K, Michalakis K, Paschke R.* Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. Horm Metab Res 2012;44: 255–62.
45. *Calò PG, Medas F, Loi G, Erdas E, Pisano G, Nicolosi A*. Differentiated thyroid cancer in the elderly: our experience. Int J Surg 2014;12 Suppl 2:S140–S143.

https://doi.org/10.26800/LV-140-1-2-4

IMUNIZACIJA DJECE S KONGENITALNIM SRČANIM GRJEŠKAMA – KLINIČKI I KRITIČKI OSVRT

IMMUNISATION OF CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DEFECTS – CLINICAL AND CRITICAL OVERVIEW

MATEJ KATAVIĆ, DANIEL DILBER*

Deskriptori: Prirođene srčane greške – imunologija, komplikacije; Imunizacija; Bakterijska cjepiva – doziranje; Virusna cjepiva – doziranje; Imunodeficijencije – komplikacije; Kromosomski poremećaji – komplikacije; Digeorge-ov sindrom – komplikacije, Down sindrom – komplikacije; Heterotaksija – komplikacije; Slezena – anomalije; Transplantacija srca – komplikacije; Kardiopulmonalno premoštenje – komplikacije; Enteropatije s gubitkom bjelančevina – patofiziologija; Vakcinacija

Sažetak. Brojni znanstveni radovi upućuju na dobrobit cijepljenja djece s prirođenim srčanim grješkama. Povišen rizik od razvoja infekcija povezuje se s kompromitiranim kardiopulmonalnim statusom, promijenjenim tlakovima u plućnoj cirkulaciji (uključujući plućnu hipertenziju) te poremećajima ventilacije i perfuzije. Brojne srčane malformacije u sklopu sindroma heterotaksije u svojoj osnovi imaju funkcionalnu hipospleniju s pojačanom sklonošću za razvoj infekcija. Kromosomopatije, genomopatije i genopatije često su udružene s hemodinamski važnim srčanim grješkama i prirođenim poremećajima imunosti i/ili malformacijama drugih organa koje pogoduju nastanku infektivnih bolesti. Velik dio prirođenih srčanih grješaka nalaže kardiokirurško liječenje operacijom na otvorenom srcu uz uporabu ekstrakorporalne cirkulacije ili je ona nužna za liječenje sindroma smanjenoga srčanog izbačaja, čime se snižava razina cirkulirajućih protutijela prije nastalih tijekom aktivne imunizacije. Slijedom navedenoga, u današnjoj medicinskoj znanosti nezaobilaznu ulogu u zaštiti takvih bolesnika ima sustavno procjepljivanje dodatnim cjepivima i oboljele djece i članova njihovih obitelji. Ovaj rad daje sustavni pregled navedene problematike.

Descriptors: Heart defects, congenital – complications, immunology; Immunization; Bacterial vaccines – administration and dosage; Viral vaccines – administration and dosage; Immunologic deficiency syndromes – complications; Chromosome disorders – complications; Digeorge syndrome – complications; Down syndrome – complications; Heterotaxy syndrome – complications; Spleen – abnormalities; Heart transplantation – adverse effects; Cardiopulmonary bypass – adverse effects; Protein-losing enteropathies – physiopathology; Vaccination

Summary. Numeruous scientific articles indicate the benefit of immunisation when dealing with children with congenital heart defects. High possibility of gaining infections can be related to compromised cardiopulmonary status, changed pressures in pulmonary circulation (including pulmonary hypertension) as well as ventilation-perfusion mismatch. Many children with heart anomalies within heterotaxy syndrome have functional hyposplenism with high susceptibilty to infections. Children with chromosomopathies and many other syndromes have a high frequency of immunodeficiency states of various intensity, alongside hemodynamically significant, often complex heart defects and numerous anomalies of other organs. Cardiopulmonary bypass and ECMO device are inevitably used for operative corrections and palliative procedures, however, main issue is their tendency to decrease the circulating antibodies that have occurred during active immunisation, thereby compromising the acquired immune system. Protecting such patients by systematic immunisation of children and their family members should be the main interest of scientific community. This paper gives a systematic overview of the above mentioned controversy.

Liječ Vjesn 2018;140:24–34

Brojna istraživanja i studije na odraslima i djeci upućuju na dobrobit cijepljenja. Djeca s prirođenim srčanim grješkama u odnosu prema zdravoj populaciji imaju povišen rizik od razvoja infekcija. Povišen rizik povezuje se s promijenjenim kardiopulmonalnim statusom u pogledu plućne pleonemije u grješaka s lijevo-desnim pretokom, posljedičnim porastom hidrostatskog tlaka, transudatima, sklonosti edemu pluća, poremećajem limfne drenaže, porastom centralnoga venskog tlaka, venskom stazom i drugim hemodinamski važnim reperkusijama prirođene srčane grješke (PSG) koje povisuju rizik od nastanka infekcije. Stanja s povišenim srednjim tlakom u plućima, stanja s cijanozom te ona s patološki promijenjenim ventilacijsko-perfuzijskim omjerom također pogoduju razvoju in-

* **Klinika za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice** (Matej Katavić, dr. med.), **Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Daniel Dilber, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Katavić, Klinika za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, Zagreb, katavicmatej@gmail.com

Primljeno 5. listopada 2017., prihvaćeno 6. veljače 2018.

fekcija. Kronično bolesna djeca s PSG-om i djeca s kardiomiopatijama dodatne su skupine s povišenim rizikom od nastanka infekcija. Najteže prirođene srčane grješke tipa totalnog anomalnog utoka plućnih vena u desni atrij, zajedničkog atrioventrikularnog kanala, jedinstvenog ventrikula bez abnormalnog izlazišta velikih krvnih žila ili s njim učestalo se nalaze u sklopu tzv. heterotaksijskih sindroma i kao takve nerijetko su združene s asplenijom ili polisplenijom (i funkcionalnom hiposplenijom) čime su postale osjetljive za razvoj infekcija uzrokovanih invazivnim sojevima inkapsuliranih bakterija. Uz navedeno, kromosomopatije, genomopatije i genopatije te razni drugi sindromi u svojoj biti imaju veću učestalost imunodeficijencija različita intenziteta, hemodinamski važne, nerijetko i složene prirođene srčane grješke te brojne anomalije drugih organa i organskih sustava. Istodobno, za operativne korekcije i palijativne zahvate nužna je primjena kardiopulmonalnog *bypassa* uz eventualno postoperativno premoštenje sindroma smanjenoga srčanog izbačaja upotrebom tzv. ECMO-a (*Extracorporeal membrane oxygenation*) – uređaja koji privremeno zamjenjuje funkciju srca kao mišićne crpke i pluća kao organa za izmjenu plinova u krvi. Takvi uređaji tijekom svojeg rada kompromitiraju imunost zbog nastanka sustavnog upalnog odgovora i smanjenja cirkulirajućih protutijela prije nastalih tijekom aktivne imunizacije. Svi navedeni entiteti nose povećanu mogućnost razvoja teških infekcija koje dodatno utječu na morbiditet i mortalitet ionako ranjive populacije, otežavajući klinički oporavak i povećavajući sveukupne troškove liječenja. Stoga u današnjoj medicinskoj znanosti nezaobilaznu ulogu pri zaštiti takvih bolesnika ima sustavno procjepljivanje dodatnim cjepivima i oboljele djece i članova njihovih obitelji, čime se rizik od infekcija i superinfekcija snižava na najmanju moguću mjeru. Temeljem službene statistike dostavljene Eurostatu i OECD-u, koja je javno dostupna u *Pregledu stanja zdravlja i zdravstvene zaštite 2017. – Hrvatska* te prema informacijama preuzetima sa Zavoda za javno zdravstvo Dubrovačko-neretvanske županije, procijepljenost djece vakcinama iz redovitog kalendara u našoj je zemlji i dalje razmjerno visoka. Tako je u našoj zemlji 2016. godine primarno cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca, poliomijelitisa, hepatitisa B i *Haemophilusa* tipa B (6u1) primilo oko 93% djece. Zabrinjava, pak, podatak o padu (!) procijepljenosti protiv ospica, rubeole i zaušnjaka, koja je prvi put u dvadeset godina pala ispod 90% na državnoj razini, dok u Dubrovačko-neretvanskoj županiji ta stopa za 2016. iznosi poražavajućih 64%. Nažalost, nema dostupnih podataka o procijepljenosti djece s prirođenim srčanim grješkama niti s imunodeficijencijama, već samo za kronične bolesnike neovisno o dobi.

Cilj rada

Ovaj rad osmišljen je radi pregleda mogućnosti aktivne i pasivne imunizacije temeljem niza preporuka preuzetih iz svjetske literature s dodatnim zadatkom – približavanjem cjelokupne problematike općim pedijatrima, pedijatrijskim kardiolozima, infektolozima i intenzivistima koji rade s posebno ugroženim skupinama djece. Podatci su preuzeti iz brojnih neonatoloških i pedijatrijskih udžbenika te udžbenika iz infektologije i pedijatrijske kardiologije, pretraživanjem baza *PubMed*, *UpToDate*, *Medscape*, *WebMed*, OMIM i ostalih medicinski važnih baza podataka te raznih smjernica i preporuka niza država Sjeverne Amerike, Europske unije i ostalih zemalja uz konačan osobni kritički osvrt na cjelokupnu problematiku sklapanjem svih podataka u složenu cjelinu.

Dodatna cjepiva koja se preporučuju izvan redovitog kalendara cijepljenja

Influenca i cijepljenje protiv gripe

Osim tipične kliničke manifestacije u obliku akutne infekcije gornjih dišnih putova, influenca se može prezentirati širokim spektrom respiratornih bolesti poput laringitisa (krupa), traheobronhitisa, bronhiolitisa i upalom pluća. Od komplikacija najčešće su sekundarne pneumonije (uzrokovane bakterijama) te upale uha i sinusa. Sekundarne bakterijske infekcije kao komplikacija influence javljaju se najčešće u primarno zdrave djece koja su inficirana virusom, no bolest uzrokovana virusom gripe osobito je teška među djecom s kroničnim bolestima, dok je za prethodno zdravu djecu to u većini slučajeva tek blaga samoizlječiva bolest koja najčešće traje nekoliko dana.[1,7,19] Više je studija i preglednih radova koji upućuju na dobrobit cijepljenja protiv gripe sve djece starije od šest mjeseci s hemodinamski važnim prirođenim srčanim grješkama, kroničnim bolestima pluća (uključivši astmu i cističnu fibrozu), kroničnim bubrežnim bolestima, metaboličkim bolestima (uključujući šećernu bolest), zatim djece s ugrađenim sustavom za odvodnju likvora i umjetnom pužnicom, imunosuprimiranih te djece koja dugotrajno primaju acetilsalicilnu kiselinu zbog Kawasakijeve bolesti.[1,7–10,58] Uz navedeno, postoji i logična indikacija za procjepljivanje ukućana koji žive s ugroženim skupinama djece te zdravstvenih djelatnika i svih osoba koje dolaze u dulji kontakt s djetetom uz nezaobilazne mjere prevencije širenja virusa pojačanom higijenom ruku tijekom sezone gripe.[1,2,21,22] Trenutačno na tržištu postoje živa atenuirana cjepiva (trovalentno i četverovalentno) koja se primjenjuju intranazalno (navedena nisu registrirana u RH) te inaktivirano cjepivo koje se daje intramuskularno.[23] Iako je intranazalna primjena jednostavnija, prema nedavnim istraživanjima, imunizacija djece živim atenuiranim intranazalnim cjepivom ne pruža bolju kolektivnu zaštitu od inaktiviranog cjepiva.[1,2,23,24] Istodobno, cijepljenje intranazalnim živim atenuiranim cjepivom kontraindicirano je u djece mlađe od dvije godine te pacijenata koji su predmet zanimanja ovog rada.[1,2,20–24] U Republici Hrvatskoj inaktiviranim cjepivom o trošku zdravstvenog sustava mogu se cijepiti sva djeca koja pripadaju u navedenu rizičnu skupinu. Tako djeca od 6 do 36 mjeseci (treće godine) primaju jednu dozu od 0,25 ml te drugu dozu nakon četiri tjedna, dok djeca od 3. do 8. godine primaju jednu dozu od 0,5 ml, a dodatnu (drugu) u razmaku od mjesec dana ako prije nisu cijepljena. Starija školska djeca, adolescenti i odrasli primaju samo jednu dozu od 0,5 ml.[1,2,20–24] Nažalost, nisu dostupni podatci o ukupnoj procijepljenosti sve djece protiv virusa gripe, već samo od šestog mjeseca do treće godine.

RSV (Respiratorni sincicijski virus) i pasivna imunoprofilaksa protiv RSV-a – Synagis

RSV je najčešći uzročnik infekcija donjih dišnih putova u dojenčadi i male djece, nešto češće muškog spola. Do kraja prve godine od tog virusa oboli 25 – 70% djece (ovi-

sno o autorima), dok do druge godine gotovo sva djeca barem jedanput prebole respiratornu infekciju uzrokovanu RS-virusom.[1,11] U dječjoj dobi oko 50% respiratornih infekcija uzrokovano je RS-virusom. To je ujedno i najčešći uzročnik bronhiolitisa (90%), upale pluća (40%), traheobronhitisa (30%) te oko 10% sindroma krupa.[9] Kod svih entiteta liječenje je simptomatsko, dok je antimikrobna terapija indicirana tek nakon razvoja sekundarne bakterijske infekcije.

Posebno su ugroženi pacijenti s bronhopulmonalnom displazijom, nedonoščad i nedostaščad te novorođenčad i dojenčad s hemodinamski važnim prirođenim srčanim grješkama, imunodeficijencijom i kroničnim plućnim bolestima jer se u njih znatno češće razvijaju komplikacije u sklopu akutne infekcije RSV-om, što dodatno utječe na morbiditet i mortalitet ionako ranjivih skupina.[1,2,7,11–13,16–18] Istodobno, porastom broja oboljelih iz gore navedene rizične skupine i porastom broja komplikacija koje treba aktivno, katkad i agresivno liječiti, proporcionalno raste i trošak u zdravstvenom sustavu.[14,15]

S kardiološkog aspekta, prema smjernicama kardioloških društava, profilaksu palivizumabom trebala bi primiti sva djeca do druge godine života s cijanotičnim i hemodinamski važnim srčanim grješkama, djeca koja medikamentno liječe kongestivno zatajenje srca, djeca sa znatnom plućnom hipertenzijom i/ili kroničnom plućnom bolešću te djeca s kardiomiopatijama.[1,2,11] No, kao i vezano za odluku o drugim cjepivima, preporuku o osobitoj potrebi za cijepljenje pedijatrijskoga kardiološkog bolesnika treba donijeti u konzultaciji s pedijatrijskim kardiologom.

Profilaksa nakon druge godine ne preporučuje se ni za jednu populaciju bolesnika. Određene skupine autora demotiviraju rutinsko cijepljenje djece s Downovim sindromom, cističnom fibrozom i blagom imunodeficijencijom, ne precizirajući težinu njihovih osnovnih bolesti i priloženih komorbiditeta.[11] Nedostaju istraživanja o dobrobiti imunoprofilakse djece s imunodeficijencijom u sklopu DiGeorgeova sindroma, no među mnogim autorima postoji stajalište da su i ti pacijenti kandidati za primjenu profilakse „cjepivom“ protiv RSV-a.[1,2,27,28] Pacijenti s kongestivnim zatajenjem srca kojima je srčana grješka adekvatno operativno korigirana, ali pritom ne primaju medikamentnu terapiju, pacijenti s hemodinamski nevažnim srčanim grješkama (ASD tipa sekundum, mali VSD, otvoreni Botallov duktus, blaga aortalna stenoza, blaga koarktacija aorte i blaga stenoza pulmonalne valvule) te djeca s blagom kardiomiopatijom (koja ne iziskuje terapiju) nisu kandidati za imunoprofilaksu Synagisom®.[1,2,10–14] Iako nema točno definiranih indikacija za procjepljivanje djece s funkcionalnom i anatomskom asplenijom, logično je da pacijenti s hemodinamski važnim srčanim grješkama i/ili kongestivnim zatajenjem srca prime imunoprofilaksu do druge godine života.

Pneumokokna bolest i pneumokokno cjepivo

Streptococcus pneumoniae gram-pozitivna je bakterija koja raste kao diplokok. Od brojnih dijelova najvažniju patogenu ulogu ima polisaharidna kapsula koja obavija mikroorganizam i s pomoću polisaharidnog kompleksa razvrstava ga u čak 90 antigeno različitih serotipova. Incidencija obolijevanja najčešća je u najranjivijim skupinama, tj. u dojenčadi i male djece te odraslih, starijih od 65 godina. Streptokok je najčešći uzročnik upale pluća u općoj populaciji, jedan od najčešćih uzročnika meningitisa, sinusitisa, mastoiditisa i upale srednjeg uha, nešto rjeđe endokarditisa, peritonitisa i artritisa. Ujedno je i najčešći uzročnik bakterijske upale pluća u sklopu superinfekcije kao komplikacije gripe.[1,24,32,33] S obzirom na to da je upravo slezena mjesto razgradnje bakterijske polisaharidne kapsule, djeca s anatomskom i funkcionalnom asplenijom posebno su ranjiva i osjetljiva za uzročnike invazivnih oblika bolesti. Istodobno, djeca s agamaglobulinemijom i hipogamaglobulinemijom zbog slabijeg stvaranja protutijela mogu se višekratno razboljeti zbog istog tipa pneumokoka.[1,2,32,33]

Rizične skupine kod kojih je indicirana primjena cjepiva dodatno su i bolesnici s hemodinamski važnim prirođenim srčanim grješkama, kroničnim bolestima pluća, bubrega i jetre, metaboličkim bolestima (uključujući šećernu bolest!), bolesnici s funkcionalnom ili anatomskom asplenijom te splenektomirana djeca, zatim pacijenti s ugrađenim kohlearnim implantatom(ima) („umjetnom pužnicom“), sustavom za odvodnju likvora (ventrikuloperitonealnim – VP *shuntom*) i na kraju djeca s prirođenim i stečenim imunodeficijencijama.[1,2,7,10,32–35,41–43,58] HZZO prepoznaje potrebu i priznaje troškove nabave i cijepljenja protiv invazivne pneumokokne bolesti ugroženih skupina.

Na tržištu u Republici Hrvatskoj trenutačno postoje dva cjepiva. Konjugirano, 13-valentno cjepivo, PCV13 koje se sastoji od 13 purificiranih kapsularnih polisaharidnih serotipova te polisaharidno 23-valentno cjepivo – PPSV23 (*23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine*) koje se sastoji od 23 polisaharidna serotipa.

PCV13 (13-valentno cjepivo) odobreno je za djecu ne mlađu od (6) 8 tjedana, ovisno o autorima, a do druge godine idealno bi bilo da se primijene sveukupno četiri doze cjepiva s najmanjim razmakom od dva mjeseca (preporučena shema 2 – 4 – 6 – 12 do 15 mjeseci). S obzirom na to da cjepivo PPSV23 nije ni imunogeno ni zaštitno u djece mlađe od 2 godine, u ranijoj se dobi ne daje. Nakon tog razdoblja preporučuje se PPSV23 (23-valentno cjepivo) s obvezatnim razmakom od minimalno dva mjeseca nakon posljednje doze PCV13. U slučaju potrebe daje se dodatna doza 23-valentnog cjepiva 5 godina nakon posljednje primjene.[1,2,7–10,32,33,36,58]

Meningokokna bolest i meningokokno cjepivo

Neisseria meningitidis gram-pozitivna je bakterija koja, kao i pneumokok, raste u parovima, a faktori virulencije ovog mikroorganizma jesu njegova polisaharidna kapsula, stvaranje IgA-proteaza, sposobnost vezanja željeza iz transferina te lipooligosaharid. Često asimptomatski kolonizira sluznicu nazofarinksa, nerijetko uzrokujući kliconoštvo. Nas zanimaju invazivni oblici zbog svoje potentnosti da životno ugrožavaju pacijente uzrokujući sepsu s gnojnim meningitisom ili bez njega, izolirani gnojni meningitis te fulminantnu meningokokcemiju. Od svih patogena u hrvatskoj populaciji ipak se najviše ističe meningokok grupe B (oko 80% slučajeva). Invazivni sojevi imaju kapsulu pa se zato preporučuje cijepljenje djece s funkcionalnom i anatomskom asplenijom, djece s imunodeficijencijama koje se javljaju u sklopu DiGeorgeova sindroma te imunokompromitirane djece (oboljele od zloćudnih bolesti i transplantirane).[1,2,7,10,34,36–40] Posebno su ugroženi pacijenti s defektnim terminalnim komponentama komplementa (deficitom C3, C5-9, properdina, fak-

tora D i H) pa njih zbog sprječavanja recidivirajućih infekcija treba dodatno zaštititi cjepivom protiv meningokoka grupe A, B, C, W135, X i Y.

Postoje dva cjepiva protiv meningokoka grupe B – četverovalentno cjepivo (Bexsero®) koje se sastoji od četiri komponente (fHBP, NadA, NHBA, PorA P1.4), dok dvokomponentno cjepivo (Trumenba®), čija suspenzija u sastavu ima dvije rekombinantne lipidirane varijante fHBP-a, nije dostupno u Republici Hrvatskoj (Halmed). Četverovalentno cjepivo registrirano je za djecu nakon druge godine života, *no HZZO zasad ne priznaje troškove procjepljivanja ugroženih pacijenata*. Daje se prema shemi 2 – 4 – 6 mjeseci te između 12. i 15. mjeseca (ukupno četiri doze), u dozi od 0,5 ml intramuskularno. Dojenčad između 6. i 11. mjeseca prima po dvije doze s razmakom ne manjim od dva mjeseca uz *booster* (docjepljivanje) u drugoj godini života (ukupno tri doze). Djeca koja dobivaju primovakcinaciju između druge godine i adolescentne dobi trebaju dobiti dvije doze s razmakom od dva mjeseca. Neki preporučuju *booster* svakih pet godina, ali još traju klinička istraživanja je li u kasnijoj dobi *booster* doza uopće potrebna.[1,2,37,38]

Rotavirusno cjepivo

Rotavirus je najčešći uzročnik akutnoga gastroenteritisa u dojenčadi i male djece i smatra se uzrokom oko 40% hospitalizacija zbog akutnoga gastroenteritisa u svijetu. Postoje brojni genotipovi, no četiri (G1P[8], G2P[4], G3P[8] i G4P[8]) odgovorna su za 90% svih infekcija. Razvojem infekcije stvara se „aktivna imunizacija“, a protutijela usmjerena protiv glavnih površinskih antigena (G i P-proteina) pokazuju križnu aktivnost i prema drugim sojevima pa primoinfekcija zapravo rezultira najtežom kliničkom slikom, dok su sljedeće epizode sve blaže.[9,10,46] Stoga je indicirana primjena rotavirusnog cjepiva za posebno ranjive skupine.[1,2,7,25,26]

Zbog osnovne bolesti i bojazni od razvoja komplikacija prepoznata je potreba za cijepljenje sve nedonoščadi rođene prije 33. tjedna gestacijske dobi, novorođenčadi s hemodinamski važnim prirođenim srčanim grješkama, novorođenčadi s prirođenim bolestima metabolizma, dojenčadi s kroničnim bolestima jetre i bubrega te dojenčadi s teškim oštećenjima SŽS–a.[1,2,7–10,25,26] Cjepivo je živo, atenuirano, monovalentno i daje se samo oralnim putem u dvije doze u razmaku ne manjem od 4 tjedna, najranije u dobi od šest tjedana. Idealno je primijeniti cjepivo do četvrtog mjeseca, no postoji *prozor* do šestog, odnosno osmog mjeseca života ovisno o autorima.[1,2,7,26] Za kardiološke bolesnike prije primjene cjepiva nužna je prethodna konzultacija s pedijatrijskim kardiolozima.

Dodatne informacije o svim navedenim cjepivima mogu se naći na stranicama Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), *European Medicines Agency* (EMA) te *Food and Drug Administration* (FDA).

Sindromi

Dolje su navedene najčešće kromosomopatije koje u sklopu kliničke slike mogu imati prirođene srčane grješke različite težine s konkomitantnim imunodeficijencijama ili bez njih i zato su predmet zanimanja ovog rada.

DiGeorgeov sindrom (OMIM#188400) i velokardiofacijalni sindrom (OMIM#192430) dio su spektra poremećaja koji se označava kraticom *CATCH*22 (*cardiac defects*, *abnormal facies*, *thymic hypoplasia*, *cleft palate*, *hypocalcemia*). Nastaje zbog mikrodelecije u području kromosoma 22q11.2, a dijagnosticira se FISH-om (fluorescentnom *in situ* hibridizacijom). Javlja se u 1 : 3000 do 1 : 4000 porođaja.[1,27–30] U klasičnom obliku mogu se naći konotrunkalne srčane anomalije, hipokalcemija zbog hipoplazije paratiroidnih žlijezda te u 75% slučajeva imunodeficijencija različita stupnja kao posljedica hipoplazije timusa sa smanjenim brojem limfocita T.

U konotrunkalne prirođene srčane grješke združene s DiGeorgeovim sindromom ubrajamo subaortalni ventrikularni septalni defekt, dvostruki izlaz velikih krvnih žila iz desne klijetke, Fallotovu tetralogiju, pulmonalnu atreziju s ventrikularnim septalnim defektom, aortopulmonalni prozor, prekid aortalnog luka i transpoziciju velikih krvnih žila. Redom je riječ o hemodinamski važnim srčanim grješkama koje se očituju povećanim lijevo-desnim pretokom s naknadnim razvojem plućne hipertenzije ili, pak, nalazimo grješke sa smanjenim protokom kroz pluća poput Fallotove tetralogije ili pulmonalne atrezije s cijanozom i ventilacijsko-perfuzijskim nerazmjerom. Kod transpozicije velikih krvnih žila nalazimo dva razdvojena kruga o čijoj će međusobnoj komunikaciji i stupnju miješanja krvi ovisiti stupanj cijanoze. Izuzev ove hemodinamske osobitosti nabrojenih prirođenih srčanih grješaka u sklopu DiGeorgeova sindroma, to su srčane grješke koje iziskuju jednu ili često i više kardiokirurških operacija s uporabom ekstrakorporalne cirkulacije.

Kada govorimo o imunodeficijencijama različita stupnja u sklopu DiGeorgeova sindroma, valja istaknuti da, iako postoji uredan broj limfocita B, nerijetko se nađe i hipogamaglobulinemija.[1,29,30] U sklopu inicijalne obrade nužno je određivanje frakcija limfocita s pomoću protočne citometrije (*Flow cytometric lymphocyte analysis*). Određuje se ukupan broj T-limfocita (CD3, CD40), „naivnih“ T-stanica (CD4/CD45RA), memorijskih T-stanica (CD4 ili CD45RO), B-stanica (CD19) i NK (*Natural killer*) stanica ($CD3^-CD56^+CD16^+$). Potrebno je i redovito praćenje koncentracije imunoglobulina (i eventualna nadoknada) uz redovit probir na postotak $CD4^+$-limfocita prije davanja živostaničnih cjepiva kako bi se objektivizirao stupanj imunodeficijencije.[1,3,27–31] Apsolutni broj CD4-stanica > 500 stanica/mm^3 i ≥ 200 CD8-stanica/mm^3 donja je granica za sigurnu primjenu cjepiva.[50] Naime, istraživanja na pacijentima s blagom do umjerenom imunodeficijencijom pokazuju dobar klinički odgovor nakon cijepljenja živostaničnim cjepivima (*MMR, vodene kozice, poliomijelitis* – IPV, *gripa* – inaktivirano, *Rotavirus*), stoga njihova primjena nije kontraindicirana, nego unatoč prijašnjim mišljenjima čak i preporučljiva.[1,27–30] Istodobno, istraživanja na zdravoj populaciji i onoj s velokardiofacijalnim sindromom pokazala su da je incidencija nuspojava u djece s blagim i srednje teškim oblikom imunodeficijencije slična onoj u zdrave populacije. Stoga je trenutačno stajalište da dobrobit cjepiva prelazi potencijalni rizik od cijepljenja[29,30] jer necijepljenje djece može rezultirati razvojem infekcije divljim sojem virusa. Ipak, živostanična cjepiva ne smiju se davati djeci s DiGeorgeovim sindromom koja imaju teške oblike imunodeficijencije zbog rizika od infekcije uzrokovane cijepnim sojem virusa.[1,3,28] Cijepljenje *protiv gripe i poliomijelitisa* preporučuje se samo inaktiviranim cjepivom, nikako atenuiranim.[1,2,7,21–24,27–30] Djecu s DiGeorgeovim sindromom koja

imaju imunodeficijenciju trebalo bi cijepiti protiv pneumokoka, meningokoka i infekcije *Haemophilusom influenzae* tipa B,[1–3,7–13,27,28] osobito pacijente s hipogamaglobulinemijom.[38,39] Podsjećamo da je nužno redovito praćenje takvih bolesnika i prema potrebi indicirana je nadoknada imunoglobulina.[1–3,23,27–30,34] Davanje MMR-a, varicelnog cjepiva (ako ukućani nisu preboljeli vodene kozice) te cjepiva protiv gripe i Rotavirusa preporučuje se i ukućanima (članovima obitelji) kako bi se „minikolektivnim" imunitetom dijete zaštitilo od potencijalnog prijenosa infektivnog agensa. Ponavljamo da se primovakcinacija MMR-om i varicelnim cjepivom daje odvojeno. Rotavirusno cjepivo može se dati dojenčadi koja živi s oboljelim od imunodeficijencija, no zabranjen je bilo kakav kontakt s pacijentom u tjedan dana od primjene cjepiva. Ako je ipak imunodeficijentno dijete zabunom cijepljeno živostaničnim cjepivom (varicela), potrebno je dati IVIG ili varicela-imunoglobulin u roku od 72 sata.[1,2,7]

Downov sindrom (OMIM#190685) najčešća je bolest uzrokovana kromosomskom aberacijom (trisomijom) na 21. (somatskom) kromosomu, fenotipski vjerojatno i najupadljivija. Javlja se u 1 : 700 – 800 djece, a karakterizira ga niži ili viši stupanj mentalne retardacije, fenotipski upadljive crte lica, uz (moguće) brojne anomalije unutarnjih organa. Prirođene srčane grješke javljaju se u otprilike 50 – 60% bolesnika, najčešće u obliku zajedničkog AV kanala, kompletnog ili parcijalnog oblika (oko 50% ukupnog broja srčanih grješaka), no mogu se naći atrijski i ventrikularni septalni defekti, perzistentni arterijski kanal (Botallov duktus), Fallotova tetralogija i plućna hipertenzija. Opisane prirođene srčane grješke nose sa sobom hemodinamsku važnost te povišen rizik od infekcija. Uz navedeno, zahvaćena djeca nerijetko imaju različit stupanj imunodeficijencije. Naime, na razini stanične i humoralne imunosti mogu se naći uredne vrijednosti limfocita B i T (uz smanjen omjer CD4/CD8), uredan broj neutrofila, monocita i NK-stanica, ali uz različit stupanj oslabljene funkcije te kvantitativno smanjen broj imunoglobulina, čime se znatno smanjuje sposobnost stvaranja specifičnih protutijela nakon cijepljenja. Šećerna bolest koja prati mnoge zahvaćene bolesnike dodatno takvu djecu čini osjetljivom za infekcije.

Osim uobičajenih cjepiva, dodatna imunizacija djece s trisomijom 21 preporučuje se cjepivom protiv *gripe* već nakon 6. mjeseca života te *pneumokoknim cjepivom* nakon druge godine života prema prije navedenoj shemi.[7,34,41–44] Inkonzistentna su stajališta oko primjene RSV-cjepiva.[11–18,41–44] Skupina autora[16] čak ne preporučuje rutinsko cijepljenje RSV-cjepivom djece s blagom imunodeficijencijom, djece s Downovim sindromom i kroničnom plućnom bolešću, ali postoji apsolutna indikacija procijepiti takvu djecu mlađu od 2 godine koja su prolongirano hospitalizirana zbog teške plućne bolesti te ako su teško imunodeficijentna ili imaju hemodinamski važnu srčanu anomaliju.

(Ullrich-)Turnerov sindrom (Bonnevie-Ullrichov sindrom) nešto je rjeđi, s incidencijom od 1 : 2000 – 5000 djece. Radi se o parcijalnoj ili potpunoj monosomiji 45X, koja ima karakteristična fenotipska obilježja, ali i heterogenu kliničku sliku. Srčane grješke javljaju se u 40% djece, a najčešće se nađe koarktacija aorte udružena s bikuspidalnom aortalnom valvulom, mnogo rjeđe sindrom hipoplastičnoga lijevog srca, anomalije mitralne valvule i aneurizma aorte.[45]

Noonanin sindrom (OMIM#163950) nasljeđuje se autosomno dominantno, s brojnim genima koji mogu uzrokovati heterogenu kliničku sliku sličnu onoj u djece s monosomijom 45X uz incidenciju 1 : 1000 – 1 : 2500. Pacijenti s ovim sindromom često imaju prirođene srčane grješke od kojih je najistaknutija stenoza pulmonalne valvule različita stupnja, nerijetko praćena displazijom zalistka. Mogu se registrirati i hipertrofična kardiomiopatija, defekt interatrijskog ili interventrikularnog septuma, parcijalni (češće nego kompletni) atrioventrikularni kanal, Fallotova tetralogija, dok je koarktacija aorte zapravo češća nego što se prije mislilo.

Williams-Beurenov sindrom (OMIM#194050) javlja se u 1 : 7000 – 10.000 ljudi. Izazvan je delecijom na kromosomu 7q11.23 koji kodira gen za elastin, uzrokujući supravalvularnu aortalnu stenozu sa stenozom ogranaka plućne arterije, stenozom koronarnih krvnih žila i/ili stenozom ogranaka sistemskih arterija ili bez njih. Mogu se vidjeti i VSD, ASD te sistemska hipertenzija. U dojenačkoj dobi karakteristična je hiperkalcemija s hiperkalciurijom i razvojem mokraćnih kamenaca, ali – maknuto. Zbog upadljivoga, simpatičnog izgleda takva se djeca često propuste do školske dobi kad počinju imati teškoće s koncentracijom i probleme s okolinom zbog izražene hiperaktivnosti i ekstrovertiranosti.[3–8,80,81]

Incidencija *Alagille(-Watsonova) sindroma (OMIM# 118450)* procjenjuje se na 1 : 7000. Uzrok u većini slučajeva leži u mutaciji gena *JAG1*, puno rjeđe (oko 1%) gena *NOTCH2*. S obzirom na moguću perifernu pulmonalnu stenozu s VSD-om ili bez njega te bolest jetre, nedvosmisleno je indicirano procjepljivanje *protiv pneumokoka i gripe*.[1–3]

Za sve gore navedene sindromske bolesti nedostaju smjernice o procjepljivanju izvan redovitog kalendara cijepljenja. Zbog prirode srčanih grješaka takva djeca nerijetko budu podvrgnuta kardiokirurškom zahvatu na otvorenom srcu primjenom kardiopulmonalnog *bypassa* čime se kompromitira imunost i snižava razina cirkulirajućih protutijela prije nastalih tijekom aktivne imunizacije. Istodobno, takva djeca često borave u manjim zajednicama čija je osnovna svrha prilagođena edukacija prema posebnom programu uz tjelesnu i psihičku potporu zahvaćenim pojedincima i cijeloj obitelji. Stoga je sa zdravorazumskoga medicinskoga gledišta takvu djecu s hemodinamski važnim srčanim grješkama, cijanozom, plućnom hipertenzijom, srčanom insuficijencijom te teškom ili srednje teškom imunodeficijencijom indicirano procijepiti protiv pneumokoka i gripe, a protiv meningokoka prema specifičnoj indikaciji.[1–3,58] U slučaju nedoumice preporučljiva je i konzultacija s pedijatrijskim infektolozima i pedijatrijskim kardiolozima.

Asplenija i polisplenija

Heterotaksija kao sindrom označava abnormalan odnos između bronha, želuca, jetre i srca te je snažan indikator prisutnosti kompleksne srčane grješke s pridruženim anomalijama okolnih krvnih žila ili bez njih, uz dodatne ekstrakardijalne anomalije kao što su asplenija ili polisplenija – prema kojima se i sami sindromi svrstavaju u dvije grupe. Riječ je o poremećaju u embriogenezi visceralnih, tj. torakoabdominalnih organa. *Asplenija koju obično nalazimo u sklopu desnog atrijskog izomerizma* ili bilateralna „desnostranost" očituje se bilateralnom sime-

trijom desne strane, oba plućna krila sastoje se od tri režnja, jetra je simetrično smještena, postoje bilateralni sinusni čvor i dvije atrijske aurikule, s odsutnosti ili hipoplazijom slezene. Često se nalazi i malrotacija crijeva. Nerijetko je združena s teškim i složenim srčanim grješkama poput atrioventrikularnoga septalnog defekta (85%), teške pulmonalne stenoze ili atrezije, transpozicije velikih krvnih žila (80%), totalnog anomalnog utoka plućnih vena u desni atrij (70 – 75%), univentrikularnog srca i dvostrukog izlaza iz desnog srca (*double outlet right ventricle*), a od krvožilnih anomalija česta je perzistentna gornja šuplja vena (50%).

Polisplenija (lijevi atrijski izomerizam ili obostrana „lijevostranost" – *bilateral left-sideness*) očituje se višestrukim slezenama (doduše slabo funkcionalnim), desnostrano postavljenim želucem, bilobularnim plućnim krilima (poput lijevog pluća) uz moguću odsutnost žučnog mjehura. Srčane i krvožilne anomalije ipak su nešto rjeđe, a osim gore navedenih mogu se naći dekstrokardija, prekid suprarenalnog dijela donje šuplje vene s *hemiazygos* kontinuitetom (70%), parcijalni anomalni utok plućnih vena u desni atrij (40%) i opstruktivne lezije lijevog srca.

Iako jedna skupina autora *Ivemarkovim sindromom (OMIM#208530)* označava samo aspleniju s kardiovaskularnim anomalijama, drugi, pak, navedeni entitet povezuju općenito sa sindromom heterotaksije. Treća skupina opisuje Ivemarkov sindrom mimo pojma heterotaksija, kao X-vezanu, autosomno dominantnu ili recesivnu bolest vezanu uz koneksin 43 i gen ZIC3[34–36] uz koje se nerijetko nađu složene srčane grješke.

Prema brojnim izvorima, djeca s asplenijom/hiposplenijom (anatomskom odsutnosti slezene) odnosno polisplenijom (nedostatnom funkcijom) sklona su infekcijama i fulminantnim sepsama uzrokovanim inkapsuliranim bakterijama. Stoga se potpuno opravdano preporučuje procjepljivanje *pneumokoknim i meningokoknim cjepivom te cjepivom protiv HiB-a*.[1,2,3,7,9,10,34–36] Djecu s asplenijom nije preporučljivo kombinirano cijepiti pneumokoknim (PCV13) i meningokoknim cjepivom tijekom istog posjeta liječniku, već je potreban razmak od najmanje četiri tjedna između primjene tih cjepiva.[2,7–10] Sva ostala cjepiva iz redovitog kalendara daju se prema standardnim smjernicama. Dodatno se preporučuje cijepljenje HiB-cjepivom (*booster*) nakon pete godine.[2]

Influenca

Iako nije opisan viši rizik od teških oblika gripe, cijepljenje u asplenične djece preporučljivo je radi prevencije sekundarne bakterijske superinfekcije (najčešće pneumokokom).[53] Prednost se daje inaktiviranom cjepivu.[1,2,20–23] Nema kontraindikacije za primjenu ostalih živih atenuiranih cjepiva *(MMR)* koja su u redovitom kalendaru cijepljenja.[1,2,7,10]

Splenektomija

Prije eventualne splenektomije (zbog bilo koje indikacije) preporučuje se potpuna procijepljenost *protiv pneumokoka, meningokoka i HiB-a*. Ako dijete nije prije procijepljeno, nakon druge godine indicirana je primjena PSV23 ≥ 2 tjedna prije splenektomije i ≥ 2 tjedna nakon operacije.[1,2,58] Uz navedeno, indicirana je profilaksa penicilinom ili amoksicilinom djeci do pete godine.[1,2]

Djeca nakon kardiokirurške operacije – kardiopulmonalni *bypass*

Svjedoci smo brzog razvoja pedijatrijske kardiologije i kardiokirurgije koja za sobom nosi niz dosad nepoznatih komplikacija i komorbiditeta kao što su sindrom gubitka bjelančevina (*Protein losing enteropathy* – PLE) i plastični (odljevni) bronhitis. Od gore navedenih najintenzivnije patofizioloških hemodinamske promjene događaju se nakon Fontanove operacije, tj. nakon uspostave totalne kavopulmonalne anastomoze. Iako etiologija dosad nije potpuno razjašnjena (jer se PLE javlja i u djece s Fontanovom cirkulacijom uz normalne tlakove u venskom sustavu), gubitak proteina može se povezati s povišenim sistemskim venskim tlakovima koji se uz ionako oslabljenu sistoličku funkciju i povišenu plućnu vaskularnu rezistenciju retrogradno prenose na limfni sustav i *ductus thoracicus*, što je i dokazano u hemodinamskim studijama.[49–52] Navedeno stanje u konačnici rezultira hipoalbuminemijom, hipoproteinemijom, limfocitopenijom, gubitkom imunoglobulina i povišenim klirensom alfa-1-antitripsina.[49] Gubitak imunoglobulina i limfocita povisuje rizik od infekcija, što i jest predmet zanimanja ovog rada. Perioperativno oštećenje sluznice crijeva i koagulopatija kao posljedica jetrene lezije dodatno pogoduju gore navedenim procesima. Istodobno, zamijećeno je da se PLE češće javlja u djece s postoperativnim konstriktivnim perikarditisom i kongestivnim zatajenjem srca te u djece koja su dugo bila na kardiopulmonalnom *bypassu*. Isti se sindrom opisuje i pri Mustardovoj operaciji[54] te kod kardiomiopatija i konstriktivnog perikarditisa, nepovezanih s operacijom. PLE se uz dekongestivnu terapiju liječi i nadoknadom imunoglobulina i albumina, a zbog opasnosti od razvoja težih infekcija preporučuje se dodatno cijepljenje protiv *gripe, pneumokoka i Haemophilusa tipa B*.[53,56]

Sama srčana kirurgija koja uključuje kardijalni *bypass* povezana je sa sistemskim upalnim odgovorom koji obuhvaća aktivaciju alernativnog sustava komplementa, stimulaciju i degranulaciju leukocita, sintezu citokina i povećanu reakciju između leukocita i endotela. Glavni induktori sistemskog upalnog odgovora na stres jesu kontakt između krvi i strane površine za vrijeme kardiopulmonalnog premoštenja te ishemijsko-perfuzijska oštećenja. Proinflamatorni citokini kao što je TNF-α glavni su medijatori upale koji uzrokuju vazodilataciju, povećavaju propusnost krvožilja i pogoduju razvoju intersticijskog edema. Time se potiče stvaranje mikroinfarkta nastalih nakupljanjem leukocita s naknadnom hipoperfuzijom tkiva i gubitkom funkcije organa. Kad se isti mehanizam počne odvijati i u miokardu, TNF-α djeluje kao kardiodepresivni citokin, čime se remeti protok kalcija i smanjuje osjetljivost miofilamenata na β-adrenoreceptorski odgovor. Depresija miokarda kao odgovor na citokine klinički se očituje oslabljenom sistoličkom i dijastoličkom funkcijom, prolaznim srčanim aritmijama te slabim odgovorom na inotropnu terapiju.[34,55] Nakon kardiopulmonalnog *bypassa* nerijetko se može registrirati i trombocitopenija koja čak može biti intenzivnija zbog prethodno primljenog cjepiva (npr., protiv ospica) tako da je potreban oprez kod idućih davanja cjepiva protiv morbila.[1,2] Nekoliko radova opisuje suprimiranu funkciju T-limfocita,[55,58] a njihova je funkcija dodatno oslabljena zbog sinergističke uporabe kortikosteroida. Time se postoperativno dodatno povisuje rizik od infekcije. U jednom radu[55] pokušaj da se

Tablica 1. *Djeca s težim prirođenim srčanim grješkama i stanjima koja uz prethodnu konzultaciju s pedijatrijskim kardiologom nalažu cijepljenje dodatnim cjepivima (modificirano prema referenciji 18. i kombinacijom ostalih)*

Table 1. *Children with severe CHDs and conditions who need additional immunisation (after consultation with pediatric cardiologist) (modified after ref. 18 and other combined)*

1) Cijanotične srčane grješke /Cyanotic congenital heart defects (CHD)	– Fallotova tetralogija/tetralogy of Fallot – pulmonalna atrezija bez ventrikularnoga septalnog defekta /pulmonary atresia without ventricular septal defect – trikuspidalna atrezija/tricuspid atresia – Ebsteinova anomalija/Ebstein's anomaly – transpozicija velikih krvnih žila/transposition of great arteries – sve ostale srčane grješke s cijanozom (SO_2 < 85%) /all other cyanotic congenital heart defects with SO_2 < 85%
2) Acijanotične, hemodinamski važne srčane grješke /Acyanotic hemodinamically significant CHDs	– znatan ventrikularni septalni defekt/significant ventricular septal defect – atrioventrikularni kanal/AV channel defect – velik defekt interatrijskog septuma/significant atrial septal defect – perzistentni Botallov duktus/persistent ductus arteriosus Botalli – znatne stenoze ili insuficijencije srčanih zalistaka /significant stenosis or insufficiency of cardiac valves – ostale hemodinamski važne srčane grješke/other hemodinamically significant CHDs
3) Stanja koja uključuju znatnu hipetrofiju lijeve klijetke /Conditions that include significant left ventricular hypertrophy	– hipertrofična kardiomiopatija/hypertrophic cardiomyopathy – znatna stenoza aortalne valvule/significant aortic valve stenosis
4) Stanja sa znatnom disfunkcijom lijeve klijetke (EF LV < 45%) /Conditions with significant left ventricular disfunction (EF LV < 45%)	– dilatacijska kardiomiopatija/dilatated cardiomyopathy – ostala stanja s disfunkcijom LV-a/other conditions with LV disfunction
5) Svi pacijenti sa srednje teškom i teškom plućnom hipertenzijom/All patients with medium and highly increased pulmonary artery pressure	
6) Cijanotične srčane grješke na kojima je obavljen palijativni zahvat /Cyanotic CHDs after palliative procedure	– uz stavljanje spoja između sistemske i plućne cirkulacije (Blalock-Taussigin *shunt*) s *bandingom* plućne arterije ili bez njega/with connection between systemic and pulmonary circulation (Blalock-Taussig shunt) – operacije prema Norwoodu, Glennu, Fontanu/Norwood. Glenn, Fontan operation – druge palijativne operacije/other palliative procedures
7) Djeca s genetskim bolestima s hemodinamski važnom kongenitalnom srčanom grješkom/Children with genetic disorders having hemodinamically significant CHDs	– Downov, Noonanin, Turnerov, Williamsov, Alagilleov sindrom /Down, Noonan, Turner, Williams, Alagille syndromes
8) Pacijenti s funkcionalnom ili anatomskom asplenijom /Patients with functional or anatomic asplenia	– desni atrijski izomerizam – anatomska asplenija /right atrial isomerism – anatomic asplenia – lijevi atrijski izomerizam – polisplenija (funkcionalna asplenija) /left atrial isomerism – polysplenia (functional asplenia)
9) Pacijenti nakon transplantacije srca /Patients after heart transplantation	

supresija funkcije T-limfocita smanji promjenom dugodjelujućeg kortikosteroida u kratkodjelujući, nažalost, nije bio uspješan.

Istodobno, tijekom uporabe kardiopulmonalnog premoštenja nužna je primjena krvnih derivata (koncentrata eritrocita, trombocita i svježe smrznute plazme) koji u sebi sadržavaju obilje imunoglobulina, čime se remete stanični i humoralni odgovor na primjenu cjepiva.

Također, valja napomenuti da djeca s univentrikularnim srcem i srčanim grješkama ovisnim o prohodnosti aortopulmonalnih anastomoza (npr., Norwoodova operacija ili implantacija Blalock-Taussigine anastomoze kod pulmonalne atrezije) tijekom primovakcinacije svim cjepivima imaju povišen rizik od hipotenzije i/ili kardiocirkulatornog kolapsa pa bi nakon primjene cjepiva trebala biti monitorirana 24 sata uz redovito praćenje vitalnih funkcija (krvni tlak, frekvencija pulsa, SO_2). Pri pojavi febriliteta ili hipotenzije indicirana je adekvatna hidracija s ostalim standardnim mjerama liječenja.[7,8]

Iako ne postoje gotove smjernice za preoperativni i postoperativni period određenoga kirurškog zahvata, koristimo se brojnim iskustvima, aktivnim promišljanjima i stajalištima kako bismo uspostavili ravnotežu između apsolutne potrebe za cijepljenjem i nepotrebnog troška procjepljivanja.

Na tablici 1. pojednostavnjeno je predstavljen popis težih srčanih grješaka koje, samo uz prethodnu konzultaciju s pedijatrijskim kardiologom, nalažu dodatno procjepljivanje.

Stanja nakon transfuzije krvnih pripravaka

Prema CDC-u (*Centers for Disease Control and Prevention*), nakon transfuzije koncentrata eritrocita razmak prije davanja živih cjepiva *(MMR-a i varicelnoga)* mora biti 3 – 5 mjeseci, dok nakon primjene opranih eritrocita razmak nije potreban. Primjena svježe smrznute plazme, pune krvi i trombocita nalaže razmak od šest do sedam mjeseci prije nastavka procjepljivanja, a nakon primjene imunoglobulina, ovisno o dozi, 8 do 11 mjeseci.[2,58] Preporučuje se primjena *HiB*-cjepiva 2 mjeseca nakon *bypassa*,[53] a temeljem istraživanja na cjepivu protiv MMR-a,[56] čini se da humoralni i stanični odgovor i dalje zadovoljavaju dva mjeseca nakon kardiokirurške operacije, čime se omogućavaju pozitivna imunogenost i zaštitnost. Stoga je, prema sadašnjim spoznajama, preporučljivo da se u navedenom razdoblju (vjerojatno) mogu primijeniti i cjepiva protiv *pneumokoka i gripe*.[1,2,56] Valja izdvojiti da svim populacijama (i zdravoj i bolesnoj djeci) nije preporučljivo istodobno davanje MMR-a i varicelnog cjepiva tijekom primovakcinacije (oko 12. mjeseca života) zbog povišenog rizika od nastanka febrilnih konvulzija.[1,2] Stoga su trenutačna stajališta da se primovakcinacija daje odvojeno, a kasnija cjepiva mogu se primijeniti zajedno. Na

Tablica 2 – Table 2. *Imunizacija djece sa srčanim grješkama nakon specifičnih postupaka/Immunisation of children with CHDs after specific procedures*

Cjepivo /Vaccine	Posljednja doza *prije* transplantacije /Last dose *before* transplantation	Prva doza *poslije* transplantacije /First dose *after* transplantation	Nakon transfuzije opranih eritrocita /koncentrata eritrocita /After transfusion of washed erythrocytes /erythrocyte concentrate	Nakon primjene svježe smrznute plazme/trombocita /After administration of fresh frozen plasma/platelets	Nakon primjene imunoglobulina (ovisno o dozi) /After immunoglobulin administration (dose depenedant)
MMR[1]	≥ 4 tjedna /weeks	24 mjeseca (imunokompetentni) /24 months (immunocompetent)	Bez razmaka /3 – 5 mjeseci /Without interval /3–5 months	6 – 7 mjeseci /months	8 – 11 mjeseci /months
Varicela[2]/Varicella	≥ 4 tjedna/weeks		Kao gore/As above	6 – 7 mjeseci/months	8 – 11 mjeseci/months
Influenca[3] (*inaktivirana*) /Influenza (*inactivated*)	≥ (2) 4 tjedna/weeks	6 mjeseci/months	2 mjeseca (nakon KPB-a) /2 months (after CPB)		
Influenca (*živo atenuirano*) /Influenza (*live attenuated*)	≥ 4 tjedna /weeks	Kontraindicirano /Contraindicated			
S. pneumoniae	≥ 4 tjedna? /weeks	6 mjeseci/months	2 mjeseca (nakon KPB-a) /2 months (after CPB)		
Haemophilus influenzae tipa B (+DiTePer-IPV)?	≥ 4 tjedna? /weeks	6 – 12 mjeseci	2 mjeseca (nakon KPB-a) /2 months (after CPB)		
N. meningitidis	≥ 4 tjedna?/weeks	6 mjeseci/months			
Hepatitis B	≥ 4 tjedna /weeks	6 mjeseci/months	2 mjeseca (nakon KPB-a) /2 months (after CPB)		
OPV	Ukinuto u RH /Repealed in the Republic of Croatia	Kontraindicirano /Contraindicated	Nije primjenjivo /Not applicable		
BCG	Daje se u rodilištu /Given at maternity ward	Kontraindicirano /Contraindicated	Nije primjenjivo /Not applicable		

MMR – morbili, mumps, rubela/measles, mumps, rubella; DiTePer-IPV – difterija, tetanus, pertusis – inaktivirana poliomijelitisna vakcina/diphteria, tetanus, pertussis – inactivated poliomyelitis vaccine; OPV – oralna poliomijelitisna vakcina/oral poliomyelitis vaccine; BCG – *Bacillus* Calmette-Guérin; KPB – kardiopulmonalni *bypass* (premoštenje)/cardiopulmonary bypass

[1] MMR – primovakcinacija je moguća najranije sa šest mjeseci života, druga doza između 12. i 15. mjeseca (ako dijete u međuvremenu nije transplantirano). /primovaccination is posible earliest at 6 months of life, second dose between 12 and 15 months (if the child did not undergo a transplantation in the meantime.

[2] Varicela – za pacijente od 1. do 12. godine razmak između dviju doza 3 mjeseca, za pacijente starije od 13 godina razmak od mjesec dana. U iznimnim slučajevima, ovisno o terminu zahvata, najranije se primovakcinacija daje s 9 mjeseci, a druga doza nakon 4 tjedna./for patients between 1 and 12 years the interval between two doses is 3 months, for those older than 13 years the interval of a month; in exceptional cases, depending on the time of the procedure, primovaccination is applied earliest at 9 months, and the second dosea after 4 weeks.

[3] Influenca – iznimno, inaktivirano cjepivo može se u slučaju epidemije dati mjesec dana nakon transplantacije. /exceptionally, in case of epidemic inactivated vaccine can be given a month after transplantation

tablici 2. sistematizirano su navedene sheme cijepljenja djece nakon određenih kirurških postupaka i nadoknade krvnih pripravaka.

Djeca s transplantiranim srcem

Mnoge bolesti i stanja mogu dovesti do ireverzibilnog oštećenja globalne sistoličke i/ili dijastoličke funkcije srca pa, nakon prethodnog iscrpljenja konzervativne terapije mogu nalagati i transplantaciju srca. Kandidati za presadbu najčešće su djeca s primarnim kardiomiopatijama, restrikcijskom kardiomiopatijom bilo kojeg uzroka te dilatacijskom kardiomiopatijom (npr., nakon akutne nokse kakvu nalazimo kod akutnog miokarditisa, međutim, bez oporavka globalne srčane funkcije i s razvojem kroničnog miokarditisa).[1,46–48] Među indikacije za transplantaciju srca u djece ubrajamo i nekontrolirane aritmije, višestruki muskularni VSD (tzv. swiss cheese) te stanja nakon iscrpljenja postojećih metoda kardiokirurškog liječenja kakva nalazimo u kroničnih bolesnika s totalnim kavopulmonalnim konekcijama (Fontan). Zbog dugotrajne preoperativne pripreme i procesa biranja potencijalnih donora, složenosti samoga kirurškog zahvata i brojnih mogućih postoperativnih komplikacija uz konkomitantnu imunosupresivnu terapiju, nužno je razmišljati i o aktivnoj imunizaciji. Naime, imunosupresivna terapija kortikosteroidima utječe na stvaranje citokina blokirajući time proliferaciju T-limfocita induciranih antigenom. Takrolimus i/ili ciklosporin izravno inhibiraju proliferaciju T-stanica, funkciju B-limfocita i produkciju protutijela. Azatioprin i mikofenolat mofetil blokiraju proliferaciju i T i B-limfocita.[4–6] Zbog navedenoga preporučuje se procjepljivanje cjepivima protiv gripe, hepatitisa B, *Haemophilusa influenzae* tipa B, difterije, tetanusa i pneumokoka sve djece prije i nakon presadbe organa.[1–6,10,21–24,32–34,58] Apsolutno je kontraindicirano oralno cjepivo protiv poliomijelitisa i besežiranje (BCG-cjepivo), dok je cijepljenje protiv varicela i rubeole i dalje predmet rasprave.[1–7] Nužno je ponoviti kako je prije primjene svih cjepiva potrebno konzultirati pedijatrijskog infektologa i pedijatrijskog kardiologa.

Preoperativni period

Ako je moguće, *donor organa* ne bi trebao primiti živostanična cjepiva četiri tjedna prije presadbe (što je za donore srca praktički nemoguće staviti pod kontrolu).[3,58]

Idealno bi bilo da *djeca – primatelji organa* budu kompletno procijepljena prema vrijedećem kalendaru cijepljenja.[1,2,7,58] U sklopu preoperativne pripreme nužna je i provjera titra antigena na hepatitis B (anti-HBV-IgG), vodene kozice (IgG) i MMR radi utvrđivanja procijepljenosti odnosno preboljenja bolesti.[2,3,7,10,58] Ako dijete nije potpuno procijepljeno, konzultacija s pedijatrijskim infektologom svakako je poželjna.[5,58]

Potreban je poseban oprez s primjenom živostaničnih cjepiva prije transplantacije. Prema smjernicama, živosta-

nična cjepiva *(influenca, MMR)* smiju se primijeniti ≥ 4 tjedna prije presadbe organa (i započinjanja imunosupresije), a inaktivirana ≥ 2 tjedna prije samog zahvata.[1–8,10,20–24,58] Ako se transplantacija organa planira prije prve godine (i primovakcinacije *MMR*-cjepivom (ospice–parotitis–rubeola)), dijete se može cijepiti već sa šest mjeseci. Dodatna doza MMR-a daje se ako presadba organa nije nastupila u vrijeme između 12. i 15. mjeseca života, ali ne u dva tjedna prije zahvata.[1–5]

U slučaju negativnog titra za *hepatitis B*, dijete se cijepi prema standardnim smjernicama (razmak između dviju doza trebao bi iznositi mjesec dana, shema 0 – 1 (– 2) – 6 mjeseci, s obvezatnim razmakom od minimalno 4 tjedna od posljednje doze cjepiva do samoga kirurškog zahvata.[1–8]

Ako dijete prije transplantacije nije preboljelo *vodene kozice*, motivira se davanje varicelnog cjepiva. Cjepivo se daje u dvije doze – za pacijente između prve i 12. godine u razmaku od 3 mjeseca, a za pacijente starije od 13 godina u razmaku od mjesec dana. Nuždan je razmak od najmanje 4 tjedna prije zahvata.[1–8] U iznimnim slučajevima, ovisno o terminu zahvata, najranija se primovakcinacija daje s 9 mjeseci, a druga doza nakon 4 tjedna.[3,4]

Pneumokok. Potpuno je opravdano i medicinski indicirano procijepiti dijete prije presadbe organa, po mogućnosti svim preporučenim dozama. Sheme za oba cjepiva (PCV13 i PPPSV23) navedene su prije u tekstu. Također se preporučuje potpuna procijepljenost *HiB*-cjepivom prema redovitom kalendaru cijepljenja. U slučaju nepotpune procijepljenosti daje se dodatna *booster* doza nakon pete godine.[1–8,10,20–24,58]

Postoperativni period

U postoperativnom (i imunosupresivnom razdoblju) izbjegava se primjena bilo kojeg cjepiva minimalno 6 mjeseci (tj. 2 – 3 mj. – ovisno o autorima) zbog slabijeg odgovora na antigene u cjepivu izazvanog visokim dozama kortikosteroida.[1,3,6,10,58] Više autora navodi da su živostanična cjepiva (BCG, OPV, varicela, MMR) potpuno kontraindicirana nakon presadbe organa i imunosupresije.[1–6,10] Međutim, neki imaju stajalište da se *MMR*-cjepivo može dati 24 mjeseca nakon transplantacije solidnih organa[57] i matičnih stanica, tako da zbog ograničenih istraživanja ostaje otvoreno pitanje je li poželjno dati cjepivo djetetu i nakon transplantacije solidnih organa, ali tijekom minimalne imunosupresije.[3] Prema preporukama, djeca nakon presadbe srca trebaju primiti *inaktivirano* cjepivo protiv *gripe* jedanput na godinu,[1,2,3,10] a samo se cijepljenje odgađa za dva mjeseca,[3] odnosno šest mjeseci[1,2,4,5] nakon zahvata zbog visokih doza imunosupresivne terapije. Iznimno, inaktivirano se cjepivo u slučaju epidemije može dati mjesec dana nakon transplantacije.[3] Nije li dijete primilo *pneumokokno cjepivo* prije zahvata, u 6 mjeseci od zahvata daje se PPSV23 (23-valentno cjepivo) ako je dijete starije od 2 godine.[1–8,10] Djeca mlađa od 2 godine cijepe se u istom periodu prije zahvata, ali 13-valentnim cjepivom. U istom razdoblju indicirana je (po mogućnosti istodobna) primjena cjepiva protiv *HiB-a*.[1–8,10,56,57]

U postoperativnom periodu nužno je i davanje profilakse ganciklovirom (prevencija infekcije CMV-om), nistatinom lokalno u usnu šupljinu (prevencija gljivnih infekcija) i kotrimoksazolom (za infekciju *Pneumocystis carinii*) tijekom najmanje 6 mjeseci, nakon čega većina centara prekida navedenu terapiju.[2–8,47] U transplantirane djece česte su infekcije HSV-om, osobito varicela-zosterskim virusom i CMV-om, a nastaju kao posljedica reaktivacije kronične latentne infekcije, iako mogu nastati i zbog primoinfekcije.[1–4,47] U slučaju razvoja vodenih kozica indicirano je agresivno liječenje aciklovirom.[47]

Procjepljivanje ukućana

Istodobno, ukućani stariji od 6 mjeseci, koji žive s transplantiranim djetetom, jedanput na godinu trebaju primiti *inaktivirano cjepivo protiv gripe*, dok se živostanično atenuirano cjepivo izbjegava minimalno dva mjeseca od zahvata. Ako se ipak primijeni atenuirano cjepivo protiv gripe, nije dopušten kontakt s pacijentom barem tjedan dana. Motivira se potpuna procijepljenost svih ukućana cjepivima iz redovitog kalendara cijepljenja *(DiTePer-IPV, HiB, HepB, MMR)*.[1,3,4] Oralno cjepivo protiv poliomijelitisa ukućanima ne bi trebalo davati.[1,2] Ohrabruje se cijepljenje *dojenčadi (koja žive s pacijentom) protiv rotavirusne infekcije* (uz izbjegavanje kontakta barem tjedan dana nakon primjene cjepiva), kao i cijepljenje protiv *vodenih kozica* članova obitelji koji dokazano nisu preboljeli infekciju (prema vrijednostima titra IgG).[1–6,10]

Zaključak

Unatoč već postojećim dokazima o dobrobiti i učinkovitosti cjepiva iz redovitog kalendara i dodatne imunizacije posebno ugrožene populacije, čini se da su takvi bolesnici ipak nedovoljno procijepljeni. Zbog prirode same bolesti, brojnih komorbiditeta i kirurških zahvata sa svim imunološkim zbivanjima i postoperativnim komplikacijama, imunosni odgovor nakon primjene cjepiva znatno je oslabljen. Stoga je nužna redovita i pravodobna procijepljenost jer se samo ustrajnom kontinuiranom primjenom adekvatnog cjepiva i docjepljivanjem može uspostaviti zadovoljavajući titar protutijela i zaštititi dijete od potencijalnih infekcija. Nažalost, nedostaju konkretnije smjernice za navedene entitete, stoga su potrebna dodatna istraživanja i zajednički napori da se osmisle standardizirani protokoli. Nadamo se da će ovaj pregledni rad biti motivacija radnoj skupini pedijatrijskih infektologa, kardiologa i imunologa za sastavljanje hrvatskih smjernica.

LITERATURA

1. *Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, ur.* Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30. izd. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015.
2. *Centers for Disease Control and Prevention.* U: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, ur. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 13. izd. Washington D.C.: Public Health Foundation; 2015. Dostupno na: http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/A/immuno-table.pdf, pristupljeno: rujan 2017.; http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/appdx-full-a.pdf, pristupljeno: kolovoz 2016.; www.cdc.gov/vaccines/who/teens/downloads/hcp-factsheet.pdf, www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-child-combined-schedule.pdf, https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/genrec.pdf, pristupljeno: svibanj 2016.
3. *Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P i sur.* 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014;58:e44–e100.
4. *Burroughs M, Moscona A.* Immunization of pediatric solid organ transplant candidates and recipients. Clin Infect Dis 2000;30(6): 857–69.
5. *Danziger-Isakova L, Kumarb D; the AST Infectious Diseases Community of Practice.* Vaccination in Solid Organ Transplantation. Am J Transpl 2013;13:311–317. DOI: 10.1111/ajt.12122.

6. *Duchini A, Goss JA, Karpen S, Pockros PJ.* Vaccinations for Adult Solid-Organ Transplant Recipients: Current Recommendations and Protocols. Clin Microbiol Rev. 2003;16(3):357–364.
7. *Ministry of health: Immunisation Handbook 2014.* 2. izd. 2016 (New Zealand). Dostupno na: http://immunisation.book.health.govt.nz/4+Immunisation+of+special+groups/4.2+Infants+with+special+immunisation+considerations.
8. *Ministry of health: Guidelines on vaccination of infants with Severe Congenital Heart Disease (Sri Lanka).* Dostupno na: http://www.epid.gov.lk/web/images/pdf/Circulars/circular_on_vaccination_of_infants_with_severe_congenital_heart_diseases.pdf. Pristupljeno: lipanj 2016.
9. http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/CongenitalHeartDefects/CareTreatmentforCongenitalHeartefects/Childrens-Special-Needs_UCM_307736_Article.jsp. Pristupljeno: lipanj 2016.
10. Community Health Programs Yukon Immunization Program Section 5 – Immunization of Special Populations 2015 November. Dostupno na: http://www.hss.gov.yk.ca/pdf/im_manual_section5.pdf. Pristupljeno: rujan 2016.
11. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection, Pediatrics, August 2014, VOLUME 134 / ISSUE 2, American Academy of Pediatrics, COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES AND BRONCHIOLITIS GUIDELINES COMMITTEE. Pristupljeno: studeni 2014.
12. *Alexander PM, Eastaugh L, Royle i sur.* Respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants with heart disease. J Paediatr Child Health 2012;48:395–401. DOI: 10.*1111/j.*1440-1754.2011.02219.x.
13. *Tulloh R, Marsh M, Blackburn M i sur.* Recommendations for the use of palivizumab as prophylaxis against respiratory syncytial virus in infants with congenital cardiac disease. Cardiol Young 2003;13(5):420–23.
14. *Robinson JL, Le Saux N; Canadian Paediatric Society.* Infectious Diseases and Immunization Committee. Preventing hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. Paediatr Child Health 2015; 20(6):321–26.
15. *Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC i sur.* Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant heart disease. J Pediatr 2003;143(4):532–40.
16. *Homaira N, Rawlinson W, Snelling TL, Jaffe A.* Effectiveness of Palivizumab in Preventing RSV Hospitalization in High Risk Children: A Real-World Perspective. Int J Pediatr 2014;2014:571609.
17. *Malčić I.* Palivizumab u zaštiti djece kardiopata od RSV infekcije; 4. Simpozij Hrvatskog društva za dječju kardiologiju i reumatologiju s međunarodnim sudjelovanjem, Rijeka, Hrvatska, 16–17. 11. 2007.
18. *Malčić I.* Prirođene srčane greške – sekundarna profilaksa. Odnos infekcije respiratornim sincicijskim virusom prema prirođenim srčanim greškama; Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I. kategorije, Slavonski Brod, Hrvatska, 16–18. 3. 2007.
19. *Tešović G, Stemberger L.* Komplikacije influence u djece. Medicus 2011;20:39–44.
20. *Grohskopf LA.* Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2016–Influenza Season: Recommendations and Reports. 2016;65(5):1–54.
21. *Pediatrics Committee on Infectious Diseases: Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2016–2017.* Policy Statement from the American Academy of Pediatrics; 2016. Dostupno na: http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2016/09/01/peds.2016-2527. Pristupljeno: rujan 2016.
22. *Pediatrics Committee on Infectious Diseases: Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2015–2016.* Policy Statement from the American Academy of Pediatrics; 2015. Dostupno na: http://pediatrics.aappublications.org/content/136/4/792#T1. Pristupljeno: kolovoz 2016.
23. *Loeb M, Russell ML, Manning V, Fonseca K i sur.* Live Attenuated Versus Inactivated Influenza Vaccine in Hutterite Children: a Cluster Randomized Blinded Trial. Ann Intern Med Published online 16 August 2016.
24. *Usonis V, Anca I, Tešović G i sur.* Central European Vaccination Advisory Group (CEVAG) guidance statement on recommendations for influenza vaccination in children. BMC Infectious Diseases 2010; 10:168. Dostupno na: http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-10-168. Pristupljeno 6. kolovoza 2016.
25. *Guarino A, Ashkenazi YS, Gendrel ZD i sur.* Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Disease. JPGN 2014;59:132–52.
26. *Vesikari T.* Foreword: ESPID/ESPGHAN evidence-based recommendations for rotavirus vaccination in Europe. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;46 Suppl 2:v–vi.
27. *Hofstetter AM, Jakob K, Klein NP i sur.* Live Vaccine Use and Safety in DiGeorge Syndrome. Pediatrics 2014;133(4): .
28. *Perez EE, Bokszczanin A, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Sullivan KE.* Safety of Live Viral Vaccines in Patients With Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome (DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial Syndrome). Pediatrics 2003;112(4) .
29. *Jawad AF, Prak EL, Boyer J i sur.* A prospective study of influenza vaccination and a comparison of immunologic parameters in children and adults with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (digeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). J Clin Immunol 2011;31(6):927–35. DOI: 10.1007/s10875-011-9569-8.
30. *McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B i sur.* 22q11.2 deletion syndrome. Nat Rev Dis Primers 2015;1:15071. DOI: 10.*1038/nrdp.*2015.71.
31. *Batinić D, Malenica B.* Racionalni pristup laboratorijskoj dijagnostici imunoloških poremećaja. Paediatr Croat 2012;56(Supl 1): 53–61.
32. *Prymula R, Chlibek R, Tešović G i sur.* Paediatric pneumococcal disease in Central Europe. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. DOI: 10.*1007/s10096-011-1241-y.*
33. *Tešović G.* Childhood vaccinations in Croatia. Period Biol 2012; 57:61 VOL. 114, No 2.
34. *Malčić I, Kniewald H, Jelušić M, Dorner S.* Imunodeficijencije u pedijatrijskoj kardiologiji. Paediatr Croat 2005;49(Supl 1):110–120.
35. *Bahceci Erdem S i sur.* Asplenia in children with congenital heart disease as a cause of poor outcome. Cent Eur J Immunol 2015;40 (2):266–69.
36. https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ID%2F91885&topicKey=ID%2F1412&source=see_link. Pristupljeno: kolovoz 2016.
37. https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ID%2F71265&topicKey=ID%2F1412&source=see_link. Pristupljeno: kolovoz 2016.
38. *Folaranmi T, Rubin L, Martin SW, Patel M, MacNeil JR; Centers for Disease Control (CDC).* Use of Serogroup B Meningococcal Vaccines in Persons Aged ≥ 10 Years at Increased Risk for Serogroup B Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2015;64(22):608–12.
39. *Crum-Cianflone N, Sullivan E.* Meningococcal Vaccinations. Infect Dis Ther 2016;5(2):89–112. DOI: 10.1007/s40121-016-0107-0.
40. *Cohn AC i sur.* Prevention and Control of Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Recommendations and Reports 2013;62(RR02): 1–22.
41. *Down syndrome and immunisation.* Immunisation Advisory Centre. The University of Auckland. Dostupno na: www.immune.org.nz/sites/default/files/resources/ProgrammeDownSynImac20151116V-01Final_0.pdf. Pristupljeno: rujan 2016.
42. Vaccination schedule for people with Down's syndrome, 2012. Rev Med Int Sindr Down 2011;15(3):45–47.
43. *Joshi AY, Abraham RS, Snyder MR, Boyce TG.* Immune evaluation and vaccine responses in Down syndrome: evidence of immunodeficiency? Vaccine 2011;29(31):5040–6.
44. *Ram G, Chinen J.* Infections and immunodeficiency in Down syndrome. Clin Exp Immunol 2011;164(1):9–16.
45. *Frías JL, Davenport ML; Committee on Genetics, Section on Endocrinology.* Health Supervision for Children With Turner Syndrome. Pediatrics 2003;111(3). Pristupljeno 3. listopada 2016.
46. *Schweiger M i sur.* Pediatric heart transplantation. J Thorac Dis 2015;7(3):552–559.
47. *Thrush PT, Hoffman TM.* Pediatric heart transplantation – indications and outcomes in the current era. J Thorac Dis 2014;6(8): 1080–96.
48. *Hsu DT, Lamour JM.* Challenges and opportunities in pediatric heart failure: Changing Indications for Pediatric Heart Transplantation. Complex Congenital Heart Disease 2015. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.001377. Pristupljeno: rujan 2016.
49. *Feldt RH, Driscoll DJ, Offord KP i sur.* Protein losing enteropathy after the Fontan operation. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;112: 762–80.

50. *Magdo HS, Stillwell TL, Greenhawt MJ i sur.* Immune Abnormalities in Fontan Protein-Losing Enteropathy: a Case-Control Study. J Pediatr 2015;167(2):331–7.
51. *Cheung YF, Tsang HY, Kwok JS.* Immunologic profile of patients with protein-losing enteropathy complicating congenital heart disease. Pediatr Cardiol 2002;23(6):587–93.
52. *Rychik J.* The Relentless Effects of the Fontan Paradox. Pediatric cardiac surgery annual 2016. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1053/j.pcsu.2015.11.006. Pristupljeno: lipanj 2016.
53. *Takanashi M, Ogata S, Honda T i sur.* The suitable timing of Haemophilus influenzae type b vaccination after cardiac surgery: Vaccination after cardiac surgery. Pediatr Int 2015.
54. *Yuan S-M, Jing H.* Palliative procedures for congenital heart defects. Arch Cardiovasc Dis 2009;102(6–7):549–57.
55. *Sano T i sur.* Cardiopulmonary bypass, steroid administration and surgical injury synergistically impair memory T cell function and antigen presentation. International review – Cardiopulmonary bypass. Interact Cardiovasc Thora Surg 2003;2:598–602.
56. Canadian Immunization Guide: Part 1 – Key Immunization Information; Blood products, human immune globulin and timing of immunization. Updated: December 2013. Dostupno na: http://healthycanadians.gc.ca/publications/healthy-living-vie-saine/1-canadian-immunization-guide-canadien-immunisation/index-eng.php?page=11. Pristupljeno: svibanj 2016.
57. *Danerseaus AM i sur.* Efficacy and safety of measles, mumps, rubella and varicella live viral vaccines in transplant recipients receiving immunosuppressive drugs. World J Pediatr 2008;4(4):254–58.
58. *Gagro A.* Vaccinating an Immunocompromised Child. Period Biol 2012;114(2):167–74.

https://doi.org/10.26800/LV-140-1-2-5

STENOZA SPINALNOG KANALA SLABINSKE KRALJEŽNICE – OD EPIDEMIOLOGIJE DO REHABILITACIJE

LUMBAR SPINAL STENOSIS – FROM EPIDEMIOLOGY TO REHABILITATION

SIMEON GRAZIO, VANJA BAŠIĆ KES, LOVORKA GRGUREVIĆ, BORIS BOŽIĆ, DARKO PEROVIĆ, DIJANA ZADRAVEC, FRANE GRUBIŠIĆ, DRAŽEN KVESIĆ, IVAN MIKULA, TOMISLAV NEMČIĆ, IGOR BORIĆ, KARLO HOURA, MATEJ MUSTAPIĆ, TATJANA NIKOLIĆ, MARIJANA LISAK, IVO DUMIĆ-ČULE, RUDOLF VUKOJEVIĆ, IVAN KOPREK, VEDRAN BRNIĆ, KREŠIMIR ROTIM*

Deskriptori: Spinalna stenoza – etiologija, dijagnoza, kirurgija, rehabilitacija; Slabinska kralješnica – anatomija, kirurgija, patologija; Fizioterapijski postupci; Kirurška dekompresija – metode; Spinalna fuzija – metode; Minimalno invazivni kirurški zahvati – metode

Sažetak. Prevalencija stenoze spinalnog kanala slabinske regije u stalnom je porastu zbog starenja pučanstva. Naime, unatoč etiološkoj raznovrsnosti, ona najčešće nastaje kao posljedica degenerativnih promjena na kralježnici. Nema općeprihvaćene klasifikacije stenoze spinalnog kanala slabinske regije. Za postavljanje dijagnoze potrebno je povezati nalaze iz anamneze, kliničkog statusa i slikovnih metoda zajedno s elektrofiziološkim nalazima. Liječenje bolesnika sa stenozom spinalnog kanala slabinske regije može biti konzervativno (farmakološko i nefarmakološko) i kirurško, s tim da se u potonjem u posljednje vrijeme preferiraju minimalno invazivne tehnike. U ovom radu dajemo sveobuhvatni suvremeni pogled na stenozu spinalnog kanala slabinske regije.

Descriptors: Spinal stenosis – diagnosis, etiology, rehabilitation, surgery; Lumbar vertebrae – anatomy and histology; Pathology, surgery; Physical therapy modalities; Decompression, surgical – methods; Spinal fusion – methods minimally invasive surgical procedures – methods

Summary. Lumbar spinal stenosis (LSS) is becoming an increasingly prevalent condition due to trends of aging population. That is because, although etiologically heterogenous, it is most often the consequence of degenerative changes

*** Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Medicinski fakultet u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb** (prof. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.; prim. dr. sc. Frane Grubišić, dr. med.; prim. dr. sc. Tomislav Nemčić, dr. med.; prim. Tatjana Nikolić, dr. med.; Vedran Brnić, dr. med.), **Klinika za neurologiju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb** (prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes, dr. med.; dr. sc. Marijana Lisak, dr. med.), **Zavod za anatomiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Centar za translacijska i klinička istraživanja** (prof. dr. sc. Lovorka Grgurević, dr. med.; dr. sc. Ivo Dumić-Čule, dr. med.), **Klinika za neurokirurgiju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb** (prof. dr. sc. Krešimir Rotim, dr. med.; prof. dr. sc. Boris Božić, dr. med.; Ivan Koprek, dr. med.), **Zavod za ortopediju, KB Dubrava, Zagreb** (dr. sc. Darko Perović, dr. med.), **Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb** (doc. dr. sc. Dijana Zadravec, dr. med.; dr. sc. Matej Mustapić, dr. med.; Rudolf Vukojević, dr. med.), **Specijalna bolnica Arithera, Zagreb** (mr. sc. Dražen Kvesić, dr. med.), **Specijalna bolnica za ortopediju, kirurgiju, internu medicinu, neurologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Sveta Katarina** (prof. dr. sc. Igor Borić, dr. med.; prof. dr. sc. Ivan Mikula, dr. med.), **Specijalna bolnica za neurokirurgiju i ortopediju Aksis** (doc. dr. sc. Karlo Houra, dr. med.), **Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, KBC Zagreb, Zagreb** (dr. sc. Ivo Dumić-Čule, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. S. Grazio, Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb, e-mail: simeon.grazio@zg.t-com.hr

Primljeno 30. kolovoza 2017., prihvaćeno 22. siječnja 2018.

of the spine. There is no generally accepted classification of LSS. To make the diagnosis of LSS it is crucial to interrelate history, clinical examination and imaging alongside with neurophysiological findings. The treatment of patients with LSS may be conservative (pharmacological and non-pharmacological) and surgical, and in this respect in the latter minimally invasive techniques are preferred lately. In this paper we comprehensively present a state-of-the-art view on LSS.

Liječ Vjesn 2018;140:34–49

Stenoza spinalnog kanala suženje je tog kanala s popratnim pritiskom na neurološke strukture, a najčešća je u području slabinske kralježnice.[1] Uzroci stenoze spinalnog kanala mogu biti različiti, ali ipak su najčešći uzrok degenerativne promjene.[2] Stoga će, s obzirom na starenje pučanstva, stenoza spinalnog kanala slabinske regije biti sve veći problem. Uz boli i druge simptome stenoza spinalnog kanala može dovesti do progresivnog i u konačnici vrlo znatnog smanjenja funkcionalne sposobnosti.[3] Njezini se simptomi mogu zamijeniti s drugim stanjima, a stenoza se nerijetko razvija i bez izraženije križobolje.[4] Zato je važno na vrijeme prepoznati te bolesnike i poduzeti mjere prevencije i odgovarajućeg liječenja, koje su u rasponu od edukacije i korekcije posture do kirurških zahvata i postoperativne rehabilitacije. U ovom radu iznosimo najvažnije činjenice o stenozi spinalnog kanala u području slabinske regije kralježnice, i to od anatomije, epidemiologije, etiopatogeneze i kliničke slike do mogućnosti suvremene dijagnostike, konzervativnog i kirurškog liječenja te rehabilitacije tih bolesnika. Tekst je nastao na temelju radova sa simpozija u organizaciji Hrvatskoga vertebrološkog društva HLZ-a, a pod pokroviteljstvom Razreda za medicinske znanosti Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti, održanog 13. listopada 2016., u povodu Svjetskog dana kralježnice.

Osnovna funkcionalna i topografska anatomija lumbosakralnog dijela kralježnice

Kralješke slabinskog dijela karakterizira čvrsti ovalni trup, trokutasti i relativno velik otvor, *foramen vertebrale*, te postranično splošteni trnasti nastavak (*processus spinosus*) koji je usmjeren prema straga i horizontalno, dok je od rebrenih nastavaka (*processus costarius*) posebno izražen onaj petog kralješka gdje ga izvlači iliolumbalna sveza. Između trnastih nastavaka ima relativno dosta prostora, što je važno kod lumbalne punkcije, a igla najlakše prolazi između četvrtog i petoga slabinskog kralješka.[5] Položaj zglobnih nastavaka (*processus articularis*) sa zigapofizealnim (ili fasetnim) zglobovima određuje kretnje u slabinskom dijelu kralježnice.[6] Križna se kost sa zdjeličnim kostima povezuje tako da je postavljena koso te s vodoravnom ravninom zatvara kut od 45°, a njezina se baza dodiruje s intervertebralnom pločom posljednjega slabinskog kralješka, kao najizbočenijeg dijela čitave kralježnice, koji strši najdublje u zdjelicu (*promontorium*). Kanal križne kosti (*canalis sacralis*) prema dolje završava širokim otvorom (*hiatus sacralis*), a kroza nj se ostvaruje pristup za sakralnu epiduralnu anesteziju.[7] Lukovi kralježaka i površine trupova omeđuju intervertebralni otvor (*foramen vertebrale*) koji ispunjava kralježnična moždina sa svojim ovojnicama. Na mjestu gdje se luk nastavlja u trup kralješka na gornjem je rubu plitak, a na donjem duboko urezan (*incisura vertebralis superior* i *inferior*) pa s gornjim i donjim susjednim kralješcima formira intervertebralne otvore (*foramina intervertebralia*). Lateralni zaton (*recessus lateralis*) postranično je položen kratki kanal između incizura susjednih kralježaka kroz koji prolaze korjenovi spinalnih živaca. Straga je omeđen prednjim rubom gornje zglobne površine donjeg kralješka te manjim dijelom laminom i žutom svezom, ventralno stražnjim dijelom ruba korpusa, medijalno postoji komunikacija sa spinalnim kanalom, dok lateralno i dolje završava intervertebralnim otvorom. Spinalni korijeni prolaze lateralnim zatonom, da bi kroz foramen intervertebrale napustili kralježnicu. Navedeni zatoni i otvori od velikog su kliničkog značenja u dijagnostici stenoza i kompresivnih sindroma u području kralježnice.[8] Fibroznohrskavične ploče između kralježaka, intervertebralne ploče (*disci intervertebrales*) najdeblje su u slabinskom dijelu kralježnice (15 – 20 mm), a kod probijanja želatinozne jezgre (*nucleus pulposus*) kroz periferni fibrozni prsten (*anulus fibrosus*) nastaju hernijacije diska, pri čemu može doći do kompresije korijena spinalnih živaca i leđne moždine.[7]

Inklinacija u slabinskom dijelu kralježnice zbiva se u svim vertebralnim segmentima, dok je reklinacija posebno izražena u području lumbosakralnog prijelaza. Laterofleksija iznosi 30 – 40°, dok su kretnje rotacije ograničene. U oko 5% populacije peti slabinski kralježak potpuno ili djelomično sraste s križnom kosti na jednoj ili obje strane ili sa zdjeličnom kosti pa tada govorimo o asimilaciji ili sakralizaciji, odnosno hemisakralizaciji kralješka, dok, s druge strane, prvi sakralni kralježak može biti odvojen od križne kosti, što se naziva lumbalizacijom SI, a oboje može imati kliničke posljedice.[7]

Epidemiologija stenoze spinalnog kanala slabinske regije

Spinalnu stenozu prvi je u literaturi opisao Antoine Portal 1803. godine, a Verbiest je 1954. godine prvi dao njezin klinički opis, uveo termin „spinalna stenoza“ i povezao ga sa suženjem spinalnog kanala kao njegovim potencijalnim uzrokom.[9] 1970-ih godina Kirkaldy-Willis opisao je razvoj degenerativnih promjena na slabinskoj kralježnici kao uzrok spinalne stenoze.[10]

Premda je spinalna stenoza u području slabinske kralježnice jedno od najčešće dijagnosticiranih i liječenih patoloških stanja kralježnice, malo se zna o njezinoj epidemiologiji u općoj populaciji. Velika teškoća u tome jest nedostatak općeprihvaćenih kriterija definicije spinalne stenoze, odnosno nisu točno definirane mjere koje označavaju klinički znatno suženje spinalnog kanala.[11,12] Općenito, zbog starenja populacije i sve veće uporabe sofisticiranih tehnika oslikavanja očekuje se povišenje prevalencije dijagnosticirane stenoze spinalnog kanala slabinske regije.[13]

Prema starijim radovima, smatra se da je prevalencija stečene, tzv. degenerativne spinalne stenoze slabinske regije između 1,7 i 13,7%.[14–16] Godišnja incidencija spinalne stenoze slabinske regije u Švedskoj je procijenjena na 45 do 59 bolesnika na milijun stanovnika, a u Švicarskoj do 11,5 bolesnika na 100.000 stanovnika.[17,18] Poznati su i podatci da je stenoza spinalnog kanala u osoba starijih od 65

godina najčešći razlog za kirurški zahvat na slabinskoj kralježnici.[19] Tako je u 2007. godini u SAD-u učinjeno više od 37.000 laminektomija zbog spinalne stenoze, što je praćeno golemim troškovima.[13] U njemačkim je pak bolnicama tijekom 2005. godine liječeno 28.000 bolesnika starijih od 65 godina s dijagnozom degenerativne stenoze slabinske kralježnice, da bi se do 2011. godine taj broj udvostručio.[20] Prema recentnim američkim podatcima, 13 – 14% bolesnika s križoboljom koji posjete specijalista i 3 – 4% njih koje pregleda liječnik obiteljske medicine imaju stenozu spinalnog kanala slabinske regije.[21]

Iako su nađene određene razlike u patologiji kralježnice prema spolu, što bi moglo utjecati na različitost u prevalenciji simptomatske spinalne stenoze slabinske regije, rezultati su nekonzistentni. Tako su neki autori izvijestili o većoj zastupljenosti simptomatske spinalne stenoze u muškaraca, dok su drugi ustanovili podjednaku prevalenciju bolesti u oba spola ili čak višu prevalenciju u žena.[22–25]

Degenerativne promjene slabinske kralježnice vidljive magnetskom rezonancijom (MR) uobičajene su u starijoj životnoj dobi i prisutne u gotovo svih osoba starijih od 60 godina, a prema nekim radiološkim kriterijima, nađeno je da 21% osoba te dobne skupine ima i spinalnu stenozu slabinske regije.[26,27] Međutim, znatan postotak populacije koja ima anatomsku spinalnu stenozu bez kliničkih je simptoma. Tako je u jednome drugom populacijskom istraživanju (Wakayama) utvrđena puno viša prevalencija strukturne (anatomske) spinalne stenoze primjenom MR-a (76,5% ispitanika) u odnosu prema simptomatskoj (9,3%), stenoza je bila češća u starijoj dobi, a nije bilo statistički značajne razlike između muškaraca i žena.[28] U Framinghamskoj populacijskoj studiji, a ovisno o primijenjenim kriterijima, 19 – 47% osoba starijih od 60 godina imalo je radiografski verificiranu spinalnu stenozu, s tim da je apsolutna stenoza definirana kao promjer spinalnog kanala od 10 mm ili manje, a vrijednost od 10 do 12 mm definirana je kao relativna stenoza spinalnog kanala. I u ovoj populacijski temeljenoj studiji prevalencija stečene lumbalne stenoze bila je znatno viša s višom dobi pa je u skupini ispitanika mlađih od 40 godina iznosila 20% za relativnu i 4% za apsolutnu stenozu, dok je u ispitanika dobne skupine od 60 do 69 godina iznosila 47,2% za relativnu i 19,4% za apsolutnu stenozu. S obzirom na to da je u ispitanika s križoboljom, kojih je doduše bilo samo 19%, prevalencija za relativnu stenozu iznosila 29,7%, a za apsolutnu 18,9%, autori su zaključili da spinalna stenoza slabinske regije trostruko povisuje rizik od nastanka križobolje.[29]

Zasad možda najvrjedniji podatci o epidemiologiji izolirane stenoze spinalnog kanala u slabinskoj regiji dolaze iz istraživanja *Spine Patient Outcomes Research Trial* (SPORT).[30] Autori su izvijestili da je prosječna dob prezentacije bolesnika sa stenozom spinalnog kanala u slabinskoj regiji kralježnice 64,6 godina, dijagnoza je bila nešto češća u muškaraca nego u žena (omjer muškarci : žene = 1,55 : 1,0), dok se prosječno radilo o osobama prekomjerne tjelesne težine (indeks tjelesne mase – engl. *Body mass index* – BMI: 29,5 kg/m^2).

Etiopatogeneza stenoze spinalnog kanala slabinske regije

Stenoza spinalnog kanala može se razviti na tri osnovna mjesta: centralni kanal, subartikularni kanal ili lateralni recesus i intervertebralni otvori ili korijen živca koji se nalazi ispod pedikula. Postoje i neke varijacije spinalne stenoze u slabinskoj regiji kao što su: unilateralna stenoza (npr., zbog kratkog pedikula), asimetrična stenoza (npr., zbog nejednake hipertrofije dorzalno smještenih struktura), diskontinuirana (engl. *skipped level stenosis*) itd.[31] Simptomatska stenoza spinalnog kanala najčešća je u segmentu LIV – LV, a slijede vertebralni segmenti LIII – LIV, LII – LIII, tek zatim LV – SI.[30,32] Ipak, u praksi bolest najčešće zahvaća više slabinskih segmenata, a u 10% bolesnika pojavljuje se tandemska cervikolumbalna stenoza, osobito u osoba starijih od 65 godina.[33]

Etiološki razlikujemo dvije osnovne skupine stenoza spinalnog kanala: kongenitalne i stečene. Stečena je stenoza češća od kongenitalne pa je tako u Framinghamskoj studiji kongenitalna relativna stenoza nađena u 4,7%, a apsolutna stenoza u 2,6% ispitanika, dok je stečena relativna stenoza utvrđena u 22,5%, a apsolutna u 7,3% ispitanika.[29] Kongenitalne spinalne stenoze idiopatske su i ahondroplastične. Razvojna stenoza cijeloga spinalnog kanala karakteristično je obilježje ahondroplastične nerazvijenosti. Kralješci osoba s ovim poremećajem imaju kratke pedikule i smanjenu interpedikularnu distanciju s posljedičnom i anteroposteriornom i lateralnom stenozom kanala.[34] Iako je prirođena stenoza inicijalno uzrok radikulopatije u tek oko 2% bolesnika, važna je jer može biti predisponirajući čimbenik za nastanak radikulopatije poslije tijekom života (u oko 30% bolesnika), što je posljedica poslije nastalih degenerativnih promjena.[31] Stoga ovi bolesnici u odrasloj dobi imaju predispoziciju za razvoj progredirajućih oblika spinalne stenoze ili čak sindroma kaude ekvine. U dosad najvećoj studiji u kojoj se pokušalo karakterizirati kongenitalnu stenozu spinalnog kanala Kitab i sur. prospektivno su pratili 66 bolesnika mlađih od 50 godina s perzistentnim simptomima koji su upućivali na stenozu spinalnog kanala i s kongenitalnom stenozom na magnetskoj rezonanciji (MR) u usporedbi s nalazom u bolesnika koji su imali pojedinačnu epizodu križobolje (kontrola).[35] Iako autori nisu našli razlike u incidenciji degenerativnih promjena i.v. diskova između dvije grupe, u glavnima promatranim ishodima (različite mjere za stenozu spinalnog kanala) bolesnici s kongenitalnim promjenama imali su teži stupanj stenoze i na više vertebralnih razina.[35]

Stečena stenoza spinalnog kanala slabinske regije najčešće je degenerativne etiologije, npr., hernije i.v. diska, hipertrofija žutih ligamenata i/ili spondilolisteza. Prema učestalosti, slijede postoperativne i posttraumatske stenoze, one koje su posljedica određenih metaboličkih ili endokrinih bolesti (npr., akromegalija, Pagetova bolest), u sklopu upalnih reumatskih bolesti (npr., ankilozantni spondilitis) te stenoze kao posljedica tumora.[33]

Hipertrorfija ligamenata i protruzija i.v. diska najčešće dovode do stenoze centralnog kanala, hipertrofija ligamenata i/ili degenerativne promjene gornjih faseta uzrokuju stenozu u lateralnom recesusu, foraminalna stenoza nastaje zbog formiranja osteofita ispod *pars interarticularis* (na mjestu gdje se hvataju žuti ligamenti), foraminalne protruzije i.v. diska ili angulacije zbog skolioze, a ekstraforaminalni pritisak na korijen živca najčešće nastaje zbog „daleke“ lateralne hernije i.v. diska. Slijed promjena obično je takav da degenerativne promjene i.v. diska dovode do poremećaja u biomehanici kralježnice s posljedičnom

subperiostalnom osteogenezom na mjestima gdje se anulus fibrozus veže za trup kralješka, što rezultira formiranjem osteofita. Sniženje visine i.v. diska vodi suženju neuralnih foramena, a hernijirano tkivo diska može sužavati centralni kanal, lateralne recesuse ili neuralne foramene. Također, povećava se opterećenje na intervertebralne (fasetne) zglobove i ligamente, što rezultira njihovom hipertrofijom. Žuti ligamenti normalno mjere 2 – 5 mm, a hipertrofični mogu biti 5 – 10 mm te kao takvi mogu postati glavnim uzrokom stenoze spinalnog kanala.[31,36]

Promjene na staničnoj / biokemijskoj razini uvelike objašnjavaju patogenetske mehanizme. Naime, kontinuirani mehanički spinalni stres i pojačano lučenje citokina iz hernijiranog i.v. diska pridonose degenerativnim promjenama žutih ligamenata koji gube elastična vlakna, dok se pojačano stvara fibroza. Naime, mehanički stres potencira lučenje TGF-β1 (engl. *transforming growth factor-beta 1*), ključnog citokina koji je promotor fibroze u tkivima, a njegova je ekspresija pojačana u degenerativno promijenjenima žutim ligamentima.[37–39] Pojačana je i ekspresija CTGF-a (engl. *connective tissue growth factor*), profibrotičkog faktora uključenog u procese cijeljenja i proliferacije. Protein kinaza aktivirana mitogenom (MAPK) uključena je u regulaciju ekspresije CTGF-a.[40] Interakcija TGF-β1 i CTGF-a ključna je za regulaciju proliferacije stanica i sintezu sastavnica ekstracelularnog matriksa.[41] Međutim, ostaje nejasno regulira li ekspresiju CTGF-a TGF-β1 u stanicama žutih ligamenata i je li u taj proces uključena aktivacija MAPK. Odgovor bi moglo dati istraživanje Yan-Liu Cao i Yang Duan koje su dokazale ovo: TGF-β1 pojačao je ekspresiju CTGF-a na razini mRNK i proteina, pojačao je mRNK-ekspresiju sastavnica ekstracelularnog matriksa (kolagen tipa I i III). Ovaj je učinak dokinut prisutnošću neutralizirajućih CTGF-antitijela, što pokazuje da TGF-β1 pridonosi hipertrofiji žutih ligamenata u interakciji s CTGF-om. Povezanost između TGF-β1, CTGF-a i hipertrofije žutog ligamenta posredovana je putem osi p38 MAPK.[42] Histološka analiza uzoraka žutih ligamenata dobivenih iz operativnog materijala pokazala je promjene poput fragmentacije, degeneracije i nestanka elastičnih vlakana (koja se nisu regenerirala nakon ozljede), a nađena je i pojačana vaskularizacija s posljedičnim odlaganjem kolagena. U svjetlu navedenoga zamjetna uloga u patogenezi promjena pripada i VEGF-u (engl. *vascular endothelial growth factor*), inače važnome u procesima cijeljenja. U prilog tomu govori i istraživanje Napaphat Jirathanathornnukul i sur. koje je pokazalo pojačanu ekspresiju VEGF-a, ali i njegovu povišenu razinu u hipertrofičnima žutim ligamentima u usporedbi s kontrolom. Imunohistokemijski nađeno je pozitivno bojenje VEGF-om u stanicama endotela, fibroblastima i upalnim stanicama upozoravajući na neovaskularizaciju u hipertrofičnima žutim ligamentima.[43]

Spondilolisteza, odnosno iskliznuće jednog kralješka prema drugomu jedan je od uzroka stenoze spinalnog kanala slabinske regije, a najčešće je posljedica uznapredovalih degenerativnih promjena fasetnih zglobova i njihova subluksacijskog položaja, a u manjem broju slučajeva posljedica spondilolize, odnosno rascjepa luka kralješka. Spondilolisteza bez spondilolize dovodi do suženja centralnog kanala, lateralnih recesusa, a ako je snižena visina i.v. diska, katkad i suženja u području foramena. Spondilolisteza sa spondilolizom dovodi do suženja foramena i katkad lateralnih recesusa.[31]

Klinička slika stenoze spinalnog kanala lumbalne regije

Za dijagnozu stenoze spinalnog kanala slabinske regije ključni su detaljna anamneza i klinički pregled, to više jer su abnormalni nalazi primjenom visokosofisticiranih slikovnih metoda često koincidentni i ne mogu se povezati s odgovarajućom simptomatologijom. Klinički simptomi stenoze spinalnog kanala slabinske regije tipično se razvijaju polako, nekoliko mjeseci ili godina, a mogu biti izraženi jednostrano ili obostrano. U najvećem broju slučajeva bolesnici s centralnom stenozom spinalnog kanala prezentiraju se neurogenim klaudikacijama, a oni sa stenozom lateralnog recesusa i stenozom intervertebralnog foramena kliničkom slikom radikulopatije, s tim da je u potonjem slučaju bol obično izraženija u nozi nego u križima.[44,1] Neurogena klaudikacija ili pseudoklaudikacija specifičan je simptom stenoze u slabinskoj regiji kralježnice, a vezana je uz kompresiju duralne vreće.[45] Najčešće se radi o bolnom sindromu i parestezijama, kao i unilateralnoj ili bilateralnoj motoričkoj slabosti donjih ekstremiteta ili, pak, samo o slabosti pojedinih mišićnih skupina, a rjeđi su noćno grčenje mišića nogu ili sindrom neurogenog mjehura. Iako su simptomi uglavnom bilateralni, nisu jasno raspoređeni po dermatomima i miotomima, a često je jedan od donjih ekstremiteta više zahvaćen. U pojedinih bolesnika patelarni refleks ili refleks Ahilove tetive bude asimetrično snižen, a katkad i ugašen.[46] Većina bolesnika ima skraćenu hodnu prugu i skraćeno vrijeme stajanja, a duže hodanje može dovesti do slabosti dorzifleksije stopala i učestalijih padova. Obilježje neurogenih klaudikacija jest povezanost položaja bolesnika i simptoma, pri čemu antefleksija kralježnice i sjedenje dovode do olakšanja simptoma, dok ih retrofleksija trupa pogoršava.[9] Stoga bolesnici sa stenozom spinalnog kanala slabinske regije kod ležanja najčešće zauzimaju položaj na boku koji u odnosu prema ležanju na leđima lakše omogućava fleksiju slabinskog dijela kralježnice. Pri hodanju oporavak, odnosno mogućnost nastavka hodanja veća je ako se bolesnici postave u položaj s antefleksijom trupa (npr., ako sjednu). Radikularna bol, koja se segmentalno širi uzduž noge, javlja se kad je spinalni korijen direktno komprimiran u lateralnom recesusu ili u neuralnom foramenu.[47] Kod uznapredovalih promjena kralježnice može se naći kombinacija neurogenih klaudikacija i radikulopatije. Urinarna disfunkcija relativno je često prisutna u bolesnika sa stenozom spinalnog kanala slabinske regije, ali treba biti oprezan u povezivanju ovog simptoma s kliničkom slikom stenoze, jer se najčešće radi o populaciji treće životne dobi, koja inače često ima ovu simptomatologiju uzrokovanu drugim bolestima.[48]

Sveukupno, anamnestički podatci imaju veću relativnu vrijednost od samoga kliničkog pregleda u postavljanju sumnje na dijagnozu spinalne stenoze slabinske regije.[49] Ipak, uvijek se mora voditi računa o proturječnostima glede korelacije anamnestičkih podataka i nalaza kliničkog pregleda, s jedne strane, i radiološki vidljive stenoze spinalnog kanala slabinske regije, s druge strane. Prema nekim autorima, mali poprečni presjek kaude ekvine snažan je navještivač (prediktor) kraće hodne pruge, križobolje i boli u nogama te direktno utječe na kvalitetu života bolesnika s centralnom spinalnom stenozom,[50] dok drugi autori nisu utvrdili povezanost stupnja spinalne stenoze i kliničkih simptoma.[44,50–52] Osim toga i druge se bolesti i

stanja mogu prezentirati sličnim simptomima, npr., okluzivna bolest perifernih arterija nogu, druge zglobne bolesti slabinske kralježnice i donjih ekstremiteta, multipla skleroza ili periferna polineuropatija. U razlikovanju neurogenih klaudikacija i periferne vaskularne bolesti Dyck i Doyle su 1977. uočili da se kod vožnje biciklom pri naginjanju trupa prema naprijed smanjuju simptomi neurogenih klaudikacija, ali ne i simptomi periferne vaskularne bolesti.[53] U sustavnom pregledu literature nađeno je da ako ranije opisani neugodni osjetni fenomeni nisu prisutni u položaju sjedenja, vjerojatnost spinalne stenoze u slabinskoj regiji iznosi oko 7,4 puta. Ostala obilježja koja povisuju vjerojatnost za tu dijagnozu jesu smanjenje simptoma kod savijanja trupa prema naprijed (6,4 puta), bol u obje natkoljenice i uzduž nogu (6,3 puta) i prisutnost tipičnih neurogenih klaudikacija (3,7 puta).[54]

Zaključno, simptomi i klinička slika raznoliki su, ali imaju važno mjesto u identificiranju bolesnika sa stenozom spinalnog kanala slabinske regije, iako je u postavljanju te dijagnoze najčešće potrebna dodatna dijagnostička obrada pri kojoj ključno mjesto imaju slikovne metode.

Radiološka dijagnostika stenoze spinalnog kanala slabinske regije

Radiološka dijagnostika stenoze spinalnog kanala slabinske regije, uz razjašnjenje etiologije stenoze, ključna je pri određivanju lokacije stenoze (npr., centralni kanal, lateralni *recesus,* foraminalno i ekstraforaminalno) te ocjeni njezine težine, dakako, uvijek u korelaciji s kliničkom slikom i nalazima drugih pretraga.[55] Ocjena međuodnosa radiološkog nalaza i kliničke slike može biti otežana činjenicom da je stenoza spinalnog kanala slabinske regije nerijetko udružena sa skoliozom ili spondilolistezom.

Glede etiologije stenoze spinalnog kanala slabinske regije postoje određena radiološka obilježja različitih tipova stenoze. Naime, kod prirođene stenoze spinalnog kanala slabinske regije na radiološkoj slici vide se kratki i široki pedikuli, uz smanjenu interpedikularnu udaljenost. Dakle, pedikuli su kraći od 6,5 mm, interpedikularna udaljenost mjeri manje od 25 mm, dok je omjer anteroposteriornog (AP) promjera trupa kralješka i dužine pedikula manji od 2 : 1.[31,56] Lamine su također skraćene i zadebljane uz smanjen interlaminarni kut, a fasete malih zglobova povećane i medijalnije položene. Anteroposteriorni promjer spinalnog kanala u visini trupa kralješka mjeri manje od 12 mm, iako se u literaturi mogu naći i granične vrijednosti od 13, 14 ili čak 15 mm.[31,56] Na poprečnim presjecima centralni je kanal sploštena izgleda u usporedbi s normalnim, više okruglim izgledom.[56] Stečena stenoza spinalnog kanala slabinske regije najčešće nastaje zbog degenerativnih promjena te u tom slučaju nalazimo različite promjene kao što su hernija i.v. diska, osteofiti trupova kralješka, hipertrofija žutih ligamenata, degenerativne promjene gornjih faseta itd.[31]Radiološka dijagnostika stenoze spinalnog kanala lumbalne regije obuhvaća nativnu radiografiju (RTG), kompjutoriziranu tomografiju (CT) i magnetsku rezonanciju (MR).

Radiografija je zbog svoje dostupnosti najčešće prva metoda u obradi bolesnika sa sumnjom na stenozu spinalnog kanala. Iako je vrlo ograničena u pružanju dijagnostičkih informacija, daje brz uvid u stanje koštanih dijelova slabinske kralježnice.[31] Uobičajeno se rade nativne radiografske snimke u dvije projekcije. To omogućava prikaz spondilodeformirajućih promjena u smislu osteofita te kalcifikata u longitudinalnim i postraničnim intervertebralnim ligamentima, kao i degenerativnih promjena fasetnih zglobova u smislu hipertrofije i osteofitoze. Na profilnoj snimci može se ispratiti prednja i stražnja interkorporalna linija koja daje uvid u položaj trupova kralježaka te eventualnu spondilolistezu, dok se na AP snimci najbolje prikazuju deformacije u smislu skolioze. Profilne snimke omogućuju, iako ne sasvim precizno, mjerenje dužine pedikula i AP promjera trupa kralješka te djelomičan uvid u širinu spinalnog kanala.[56] Indirektno, nativna radiografija može dati informacije o degenerativnim promjenama i.v. diska, dok se mekotkivne strukture ovom metodom ne mogu prikazati. Destruktivne promjene kosti, zbog ekspanzivnog procesa kralježnice, ovisno o smještaju i opsegu, ne moraju uvijek biti jasno prikazane na nativnom radiogramu. Također, da bi upalne promjene, ponajprije one infektivnog spondilodiscitisa, bile očite na radiografskim snimkama, katkad treba proći i više tjedana, kada se prikazuju kao destruktivne promjene pokrovnih ploha trupova kralježaka uz suženja i.v. prostora.[57,58] Definitivna dijagnoza stenoze spinalnog kanala samo na osnovi nativnog radiograma najčešće nije moguća.[31,59]

Kompjutorizirana tomografija (CT) metoda je oslikavanja koja prije svega prikazuje koštane strukture, ali puno detaljnije zbog mogućnosti multiplanarnog (MPR) prikaza i veće prostorne rezolucije.[59] Zbog bolje kontrastne rezolucije CT može dati određeni uvid i u stanje mekotkivnih struktura, ali detaljna procjena sadržaja spinalnog kanala primjenom ove metode nije potpuna. Karakteristike stenoze spinalnog kanala slabinske regije na CT-slikama jesu širokobazna hernija diska, uzak koštani dio spinalnog kanala, hipertrofija faseta i zadebljanje žutih ligamenata (slika 1.). Obliteracija epiduralnoga masnog tkiva



Slika 1. *Transverzalni CT-presjek kroz lumbalnu kralježnicu pokazuje stenozu spinalnog kanala nakon hernije diska, hipertrofije fasetnih zglobova i žutih ligamenata, s komprimiranom duralnom vrećom i obliteracijom epiduralnoga masnog tkiva*

Figure 1. *Transversal CT view of lumbar spine showing spinal canal stenosis caused by disc herniation, hypertrophy of facet joints and ligamenta flava, with dural sac compression and obliteration of epidural fat tissue*

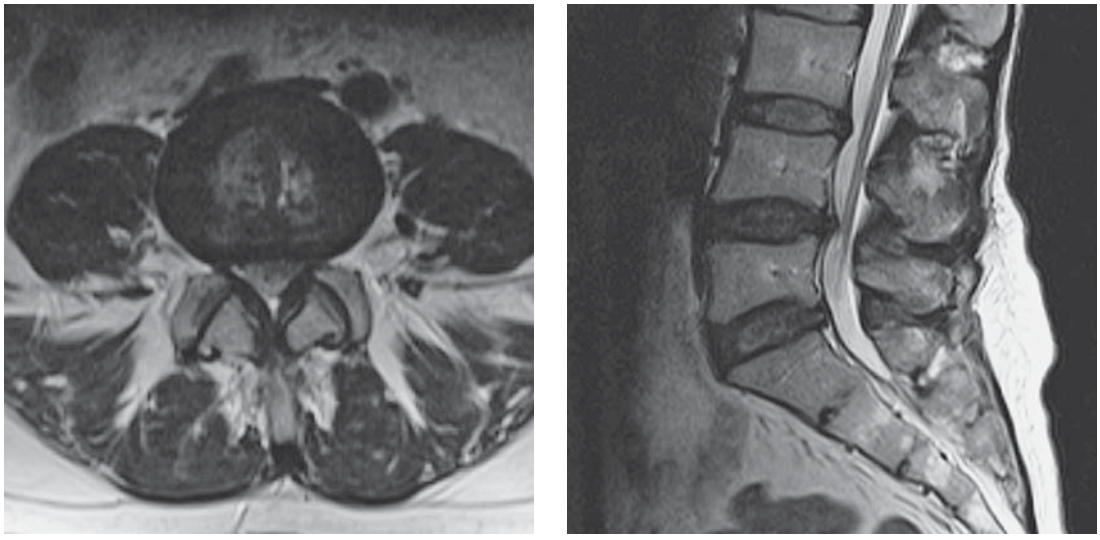
na transverzalnim presjecima kroz i.v. prostor dobar je pokazatelj stenoze.[31] Nešto masnog tkiva može biti prisutno u medijalnoj liniji ispod spinoznog nastavka čak i kod uznapredovale stenoze, dok oskudno epiduralno masno tkivo na transverzalnim presjecima u visini pedikula može biti normalan nalaz. Masno je tkivo obliterirano u suženima neuralnim foramenima kao posljedica utiskivanja tkiva i.v. diska, dorzalnih osteofita trupova kralježaka ili hipertrofičnih faseta malih zglobova (slika 2.). Destruktivne promjene kosti zbog ekspanzivnog ili upalnog procesa najbolje se prikazuju ovom metodom. Uz pomoć MPR-prikaza mogu se detaljno analizirati položaj i izgled koštanih struktura, opseg destrukcije kosti te prikaz koštanih dijelova ili kalcifikata u spinalnom kanalu. Na poprečnim i sagitalnim presjecima kroz slabinsku kralježnicu CT omogućuje precizno mjerenje širine koštanog dijela centralnog kanala, lateralnih recesusa i neuralnih foramena, kao i izmjere pojedinih dijelova kralježaka (pedikuli, AP promjer trupa, interpedikularna udaljenost) koji upućuju na eventualnu stenozu.[56,60]



Slika 2. *Sagitalni CT-presjek kroz lumbalnu kralježnicu pokazuje dorzalnu osteofitozu trupova kralježaka i hipertrofiju fasetnih zglobova s naknadno suženima neuralnim foramenima*

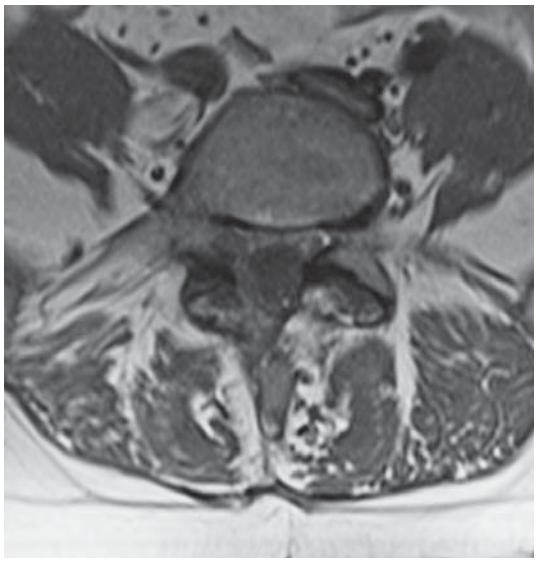
Figure 2. *Sagittal CT view of lumbar spine showing dorsal osteophytosis of the vertebral body and hypertrophy of facet joints causing stenosis of neural foramen*

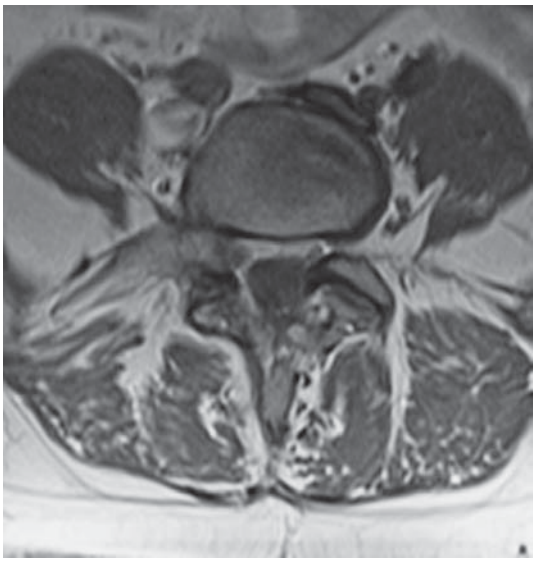
Magnetska rezonancija (MR) metoda je izbora u dijagnostici stenoze spinalnog kanala slabinske regije, primarno ako je stenoza uzrokovana patološkim promjenama na mekotkivnim strukturama, kao što su hernija i.v. diska, zadebljanja ligamenata ili zbog drugih mekotkivnih supstrata (npr., tumori, apscesi) (slike 3.a i 3.b). Razlog tomu je visoka kontrastna rezolucija u usporedbi s drugim metodama oslikavanja. Također, MR je metoda izbora za prikaz epiduralne fibroze koja sužava i deformira duralnu vreću te postoperativno može biti uzrokom stenoze najčešće lateralnog recesusa te asimetričnoga centralnog kanala (slike 4.a i 4.b). Uobičajeno se rabe TI i TII mjerene slike u sagitalnim i transverzalnim presjecima te sekvencija STIR (engl. *short time inversion recovery*) u sagitalnoj ravnini. Takav MR-pregled u većini slučajeva pruža dovoljno informacija prije svega o herniji i.v. diska, ali i o promjenama na trupovima kralježaka, fasetnim zglobovima ili ligamentima.[61] Prema potrebi mogu se učiniti koronarni presjeci koji daju bolji uvid u skoliozu i deformacije. Postkontrastne slike važne su za prikaz tumorskih i upalnih procesa te postoperativne fibroze.[57,62] Danas je mijelografija većinom zamijenjena MR-oslikavanjem kralježnice, a uz pomoć određenih MR-tehnika moguć je prikaz likvorskih prostora slično mijelografiji, a bez invazivnog pristupa, odnosno primjene kontrastnog sredstva intratekalno[63] (slike 5.a i 5.b). Neke novije MR-tehnike oslikavanja nalažu i dodatnu softversku potporu, kao što je DTI (engl. *diffusion tensor imaging*), kojom se prikazuju neuralne strukture na temelju difuzije molekula vode, uz mogućnost razlikovanja i prikaza komprimiranih korjenova živaca.[64] Zbog nemogućnosti MR-a da prikaže kalcificirani koštani matriks, detaljna analiza koštanih promjena ovom metodom ne zadovoljava. Zato nisu rijetki slučajevi da je uz MR potrebno kao komplementarnu metodu učiniti i CT, primjerice, kod spondilolize sa spon-



Slike 3.*a i 3.b. Transverzalni i sagitalni MR-presjeci kroz lumbalnu kralježnicu pokazuju stenozu spinalnog kanala na razini segmenta LIV – LV nakon koštano užega spinalnog kanala, hernije diska i zadebljanja žutih ligamenata*

Figures 3a and 3b. *Transversal and sagittal MR view of lumbar spine showing spinal canal stenosis at the level LIV-LV caused by narow spinal canal, herniated disc, and thickened ligamenta flava*

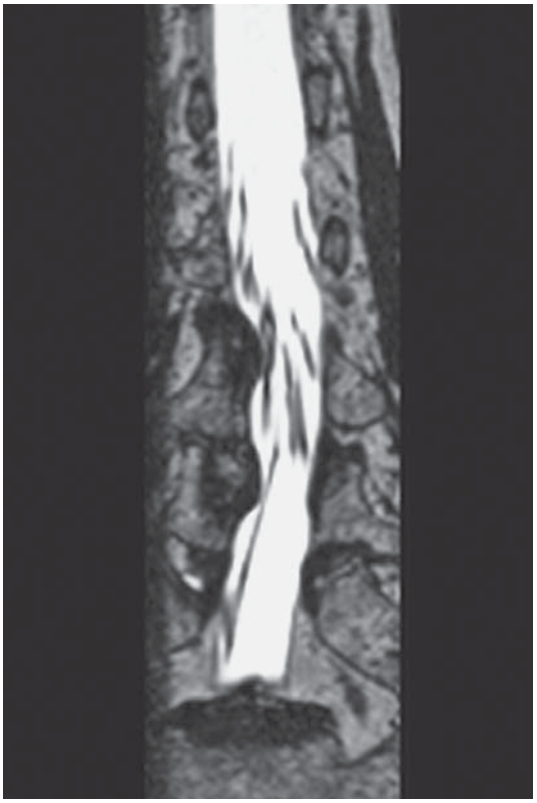




Slike 4.*a i 4.b. Prekontrastni i postkontrastni transverzalni MR-presjeci kroz lumbalnu kralježnicu pokazuju difuzno izraženu postoperativnu fibrozu epiduralnoga masnog tkiva s deformitetom duralne vreće te zadebljanim korijenom živca u desnome lateralnom recesusu*

Figures 4a and 4b. *Precontrast and postcontrast transversal MR view of the lumbar spine showing diffuse postoperative fibrosis of the epidural fat tissue with deformity of the dural sac and thickened spinal root in the right lateral recess*





Slike 5.*a i 5.b. Sagitalni i koronarni presjeci MR-mijelografije lumbalne kralježnice pokazuju suženje desnoga lateralnog recesusa na razini segmenta LIII – LIV*

Figures 5a and 5b. *Sagittal and coronal view of MR myelography of the lumbar spine showing narrowing of the right lateral recess at the level LIII-LIV.*

dilolistezom, gdje se CT-pregledom detaljno prikazuju koštane promjene, odnosno rascjep luka kralješka, a MR služi za pogled u strukture spinalnog kanala.

I CT i MR omogućavaju u različitim ravninama mjerenje pojedinih prostora unutar kralježnice, odnosno procjenu kvantitativnih parametara. U sustavnom pregledu literature Andreisek i sur. naveli su 14 parametara u definiciji spinalne stenoze slabinske regije, s velikom varijabilnošću njihove definicije, dok su u drugom članku temeljenom na pregledu literature i mišljenja stručnjaka identificirali čak 27 mogućih radioloških kriterija.[65,66] Verbiest je prvi predložio definiciju apsolutne kongenitalne stenoze spinalnog kanala (sagitalni promjer koštanog kanala manji od 10 mm) i relativne stenoze (između 10 i 12 mm).[22] Međutim, ovi kriteriji nisu postali općeprihvaćeni između ostaloga jer su se odnosili samo na centralnu koštanu ste-

nozu, a ne, primjerice, na bolesnike koji imaju tzv. trolisnu stenozu ili stenozu zbog promjena na ligamentima.[67] Vjerojatno u kliničkoj praksi najčešće upotrebljavana klasifikacija stenoze spinalnog kanala jest ona Lurieja i sur.[68] Blaga stenoza definirana je kao smanjenje manje od 1/3 raspoloživog prostora za neuralne elemente, umjerena je stenoza smanjenje od 1/3 do 2/3, a teška je smanjenje veće od 2/3 tog prostora. Uz promjer duralne vreće (uzdužne, poprečne) predložene su i druge mogućnosti kvantifikacije stenoze spinalnog kanala kao što je smanjena površina duralne vreće.[60] U takvoj klasifikaciji kad je površina manja od 100 mm^2, stenoza se smatra umjerenom, dok se površina manja od 75 mm^2, smatra teškom stenozom spinalnog kanala.[55,69] Steuer i sur. su 2011. god. sustavnim pregledom literature našli ove parametre kao korisne u identificiranju bolesnika s necentralnom spinalnom stenozom: lateralni recesus visine $\leq$ 2 mm (definirano kao najmanja udaljenost između gornjih zglobnih faseta i stražnjeg ruba tijela kralješka), za lateralni recesus dubina $\leq$ 3 mm (definirano kao udaljenost između gornjih zglobnih faseta i stražnjeg ruba tijela kralješka) i lateralni rub recesusa < 30° (definiran kao kut između linija paralelnih s gornjim i donjim rubom lateralnog recesusa).[70] Noviji pregledni rad daje ponešto jednostavnije granične parametre za necentralnu spinalnu stenozu: širina lateralnog recesusa manja od 3 mm mjerena na transverzalnim slikama te anteroposteriorni promjer neuralnog foramena manji od 3 mm mjeren na sagitalnim slikama.[60] Za spondilolistezu obično se rabe dvije klasifikacijske metode: etiološka prema Wiltseu i ona prema stupnju pomaka gornjeg kralješka u odnosu na donji prema Meyerdingu.[71,72] Predložene su i druge jednostavnije ili kompleksnije klasifikacije stenoze spinalnog kanala slabinske regije, ali rasprava o njima izvan je opsega ovog članka.[73–75]

Elektrofiziološka dijagnostika kod stenoza spinalnog kanala

Elektrofiziološka dijagnostika spada u funkcionalne metode dijagnostike i kao takva je komplementarna slikovnim pretragama. Radi se o praktički neinvazivnim pretragama, s vrlo malom traumom uboda igle, a ispitivanjem se dobivaju kvantitativne ili semikvantitativne informacije koje se mogu direktno usporediti s drugim nalazima.[76] U okviru neurofiziološke dijagnostike u bolesnika sa stenozom spinalnog kanala slabinske regije najčešće se rabe elektromiografija (EMG) donjih ekstremiteta (u kombinaciji s mjerenjem perifernih brzina provođenja motornih i senzornih živaca – elektromioneurografija), s pomoću koje ispitujemo mišiće inervirane od slabinskih i križnih korjenova živaca, najčešće u okviru segmenata LIII – SI (kod specijalnih indikacija mogu se dodati gornji slabinski korjenovi i ThXII). Algoritam EMG-ispitivanja donjih ekstremiteta zamišljen je da budu zastupljeni mišići inervirani od svih korjenova u segmentu LIII – SI pa se uvijek ispituju po dva mišića inervirana od istih korjenova, ali od različitih živaca te se s velikom vjerojatnošću može utvrditi jesu li promjene radikulopatske, polineuropatske ili mononeuropatske. Očekivani nalaz kod stenoza spinalnog kanala jesu primarno radikulopatske lezije (najčešća LV), ali mogući su i nalaz neuronopatije (lezije motornih stanica prednjeg roga) ili indirektni znakovi oštećenja gornjega motornog neurona ako je prisutna i lezija spinalne medule. Ispitivanjem mišića dna zdjelice dobiva se uvid u stanje kaudalnije smještenih, sakralnih korjenova, u segmentima SI – IV.[77,78] Osim EMG-a, u okviru elektrofiziološke dijagnostike stenoza spinalnog kanala rabe se još i somatosenzorni evocirani potencijali (SSEP) kore mozga, posebice n. tibialisa ili u slučaju sumnje na oštećenja kaudalnih sakralnih korjenova, n. pudendus. S obzirom na to da je senzorna neurografija integralni dio ispitivanja SSEP-om, a standardno se izvodi i u okviru EMG-obrade, evociranim potencijalima primarno se služimo radi utvrđivanja funkcionalnog stanja kranijalnih dijelova senzornih putova, posebice dorzalnih kolumna. Ako postoji sumnja na izolirano oštećenje autonomnih živčanih struktura, u okviru elektrofiziološke obrade obično se ispituje simpatički kožni odgovor na mehaničku ili električku stimulaciju. Posebnu vrijednost ispitivanja autonomnih struktura čini diferencijalna dijagnoza radikularnih oštećenja prema proksimalnim oštećenjima ishijadičkog živca, jer se autonomna vlakna priključuju perifernom živcu poslije, pa nisu zahvaćena kod radikularnih lezija, dok su kod oštećenja perifernog živca oštećena i autonomna vlakna. Raspon normalnih vrijednosti kod ove je pretrage širok, a devijacije velike te se kao glavno mjerilo uzima eventualna asimetrija između nalaza s lijeve i desne strane. Razvojem kompjutorske analize bioelektričnih signala sve se češće u specijaliziranim laboratorijima za ispitivanje neuromišićnih bolesti pretrage iz okvira standardne neurofiziološke obrade kombiniraju s nalazima neuromišićnog ultrazvuka i površinskom analizom signala visoke gustoće s pomoću plosnatih „blanket“ elektroda (HD-SEMG).[79]

Konzervativno liječenje stenoze spinalnog kanala lumbalne regije

Pristup liječenju stenoze spinalnog kanala slabinske regije često nije jednostavan i nalaže pažljivo razmatranje omjera potencijalnih rizika i dobrobiti. Pri nepostojanju progresivnoga neurološkog deficita ili sindroma kaude ekvine liječenje tih bolesnika trebalo bi započeti konzervativnim metodama. U nekirurške oblike liječenja ubrajamo fizikalnu terapiju, farmakoterapiju i epiduralne injekcije. Trenutačno nedostaje znanstvenih dokaza koji bi utvrdili najučinkovitiji način liječenja ili slijed provođenja metoda liječenja u tih bolesnika.

Fizikalna terapija glavna je sastavnica konzervativnog liječenja, iako nedostaje čvrsta potpora u literaturi temeljenoj na dokazima. Najčešće upotrebljavani tretmani uključuju aerobne vježbe, vježbe snaženja i opsega pokreta, specifične vježbe za lumbalnu fleksiju (vožnja biciklom), posturalne vježbe, trening ravnoteže i koordinacije, ortoze, modalitete fizikalne terapije (toplina, hladnoća, električna stimulacija, ultrazvuk i dr.), masažu i manipulacijske tehnike. Jedno je istraživanje pokazalo da nefarmakološke neinvazivne metode najčešće rabe bolesnici sa stenozom spinalnog kanala slabinske regije: masažu (27%), vježbe snaženja (23%), vježbe opsega pokreta (18%) i aplikaciju topline ili hladnoće (14%), dok fizioterapeuti najviše zagovaraju vježbe opsega pokreta (87%), stabilizacijske vježbe (86%), vježbe snaženja (83%), aplikaciju topline ili hladnoće (76%), akupunkturu (63%) te tehnike mobilizacije zglobova (62%).[80]

Ciljevi fizičkog vježbanja u bolesnika sa stenozom spinalnog kanala slabinske regije ponajprije uključuju povećanje mišićne stabilnosti i korekciju posture, tako da se

najčešće preporučuju vježbe istezanja, vježbe jačanja i aerobni trening, iako u tom smislu ne postoji standardizacija.[81] Williamsove fleksijske vježbe standardne su vježbe za bolesnike sa stenozom spinalnog kanala slabinske regije, a usmjerene su na smanjenje lumbalne lordoze, istezanje paravertebralne muskulature i mišića stražnje lože natkoljenice te jačanje abdominalnih mišića. One uključuju manevre koljena na prsa, vježbe naginjanja zdjelice, vježbe lumbalne fleksije uz naslanjanje na zid te izbjegavanje lumbalne ekstenzije. Zanimljivo je da recentna randomizirana kontrolirana studija u tih bolesnika nije pokazala znatnu razliku u smanjenju simptoma i poboljšanju funkcije primjenom kirurške dekompresije i fizikalne terapije s naglaskom na vježbe, specifično na vježbe lumbalne fleksije, vježbe usmjerene na deficit snage ili fleksibilnosti i vježbe općeg kondicioniranja. U obje skupine bolesnika napredak je zabilježen nakon 10 tjedana, a pozitivan je učinak održan i nakon dvije godine praćenja. Šezdeset i jedan posto bolesnika koji su bili kirurški liječeni i 52 posto onih koji su liječeni fizikalnoterapijskim mjerama izvijestili su o poboljšanju fizičkih funkcija mjerenih zdravstvenim upitnikom *Short Form-36*.[82] Istražujući učinak manualne terapije, Julie Whitman i sur. pokazali su da je za bolesnike s centralnom spinalnom stenozom slabinske regije sveobuhvatan plan liječenja koji uključuje tehnike mobilizacije i manipulacije usmjerene na lumbopelvičnu regiju učinkovit u smislu poboljšanja oporavka, s tim da su se bolesnici koji su bili podvrgnuti manualnoj terapiji bolje oporavljali nakon 6 tjedana i 1 godine od skupine bolesnika koja je provodila fleksijske vježbe.[83] Sustavni pregled literature iz 2013. godine pokazao je da se ne mogu izvući zaključci o tome koje su fizikalnoterapijske metode najbolje za bolesnike sa stenozom spinalnog kanala slabinske regije.[84] Sekundarna analiza nerandomiziranog *Spine Patient Outcomes Research Trial* (SPORT) utvrdila je da provođenje fizikalne terapije nije dovelo do smanjenja boli, ali jest do određenoga funkcionalnog poboljšanja i smanjene vjerojatnosti operativnog liječenja u roku od jedne godine.[85] Za pretile bolesnike smanjenje tjelesne težine važan je cilj radi smanjenja lumbalne lordoze i aksijalnog pritiska na kralježnicu. Ortoze za slabinsku kralježnicu mogu pomoći u smanjenju lordoze i povećati toleranciju za provođenje vježba. Međutim, njihova je upotreba prijeporna s obzirom na to da prekomjerna primjena može dovesti do slabljenja trbušnih i leđnih mišića.

U liječenju bolesnika sa stenozom spinalnog kanala slabinske regije primjenjuju se različiti lijekovi. Cilj farmakoterapije jest smanjenje boli, i to radi djelovanja na poboljšanje funkcije. Ipak, u literaturi nema kvalitetnih dokaza koji bi pomogli u izboru optimalnog lijeka, pa posljedično nema ni općeprihvaćenih smjernica za farmakoterapiju u tih bolesnika, uključujući i novije smjernice *Degenerative Spinal Stenosis Guidelines*, publicirane od *North American Spine Society* (NASS).[49] Stoga se odluke o farmakološkom liječenju u svakodnevnoj praksi često donose na temelju rezultata studija i preporuka za liječenje bolesnika s kroničnom križoboljom. Prva linija farmakoterapije za bolesnike s tom križoboljom donedavno je uključivala nesteroidne antireumatike (NSAR) i paracetamol. I dok su svi NSAR, selektivni i neselektivni, jednako učinkoviti u liječenju kronične križobolje, nekoliko recentnih sustavnih pregleda i metaanaliza pokazalo je da je paracetamol nedovoljno učinkovit u liječenju tih bolesnika.[86,87] Za bolesnike sa stenozom spinalnog kanala slabinske regije često je potrebna kombinirana terapija kojom bi se kontrolirale nociceptivna i neuropatska komponenta boli, s tim da je potonja prema nekim autorima prisutna u oko trećine ovih bolesnika.[88] Nema dokaza koji bi poduprli upotrebu NSAR-a za liječenje neuropatske sastavnice boli, a farmakoterapija često uključuje antidepresive i antikonvulzive.[89] Premda metaanalize pokazuju kontradiktorne podatke o učincima antidepresiva u kroničnoj križobolji, nekoliko je studija upozorilo na učinkovitost antidepresiva duloksetina u bolesnika s tim stanjem, radi bolje kontrole boli i poboljšanja funkcionalne sposobnosti.[90] Glede antikonvulziva nedavna je studija pokazala da pregabalin nije učinkovitiji od placeba u smanjenju boli ili funkcionalnih ograničenja u bolesnika sa stenozom spinalnog kanala.[91] Nekoliko manjih studija pokazalo je, pak, umjeren učinak gabapentina na smanjenje intenziteta boli.[92,93] Iako se miorelaksansi povremeno propisuju za kontrolu boli u kontroliranim studijama, nije dokazano da su učinkovitiji od NSAR-a.[86]

Postoje određeni dokazi vrlo niske do umjerene kvalitete za kratkoročnu učinkovitost opioida u liječenju kroničnе križobolje radi smanjenja boli i poboljšanja funkcije.[94] Postojeći mali broj studija koje su uspoređivale učinak opioida ili antidepresiva nije pokazao razlike učinkovitosti s obzirom na bol i funkciju. Uvođenje opioida u dugoročnu terapiju trebalo bi provoditi oprezno i nakon sveobuhvatne procjene potencijalnih rizika. Ne postoje kontrolirane studije randomizirane s placebom koje podupiru učinkovitost i sigurnost njihove dugoročne primjene za liječenje kronične nespecifične križobolje, pa tako ni stenoze spinalnog kanala slabinske regije. Tapentadol, novi centralni analgetik s dvostrukim mehanizmom djelovanja, koji je agonist μ-opioidnih receptora i inhibitor ponovnog preuzimanja noradrenalina, pokazao je veću učinkovitost i smanjenje boli te bolji sigurnosni profil, podnošljivost i suradljivost od oksikodona.[95] Očekuju se istraživanja u djelovanju tog lijeka u indikaciji stenoze spinalnog kanala slabinske regije. Učinkovitost kalcitonina u liječenju bolesnika sa stenozom spinalnog kanala slabinske regije evaluirana je u nekoliko manjih studija, no njihovi zaključci, kao i rezultat nedavne metaanalize upućuju na to da taj lijek nije bolji u toj indikaciji od placeba ili paracetamola.[96,97] Proučavanje mehanizma djelovanja sugeriralo je da bi prostaglandin E1 mogao utjecati na smanjenje boli povezane s neuralnom ishemijom, i to mehanizmom poboljšanja cirkulacije u kaudi ekvini i korijenima živaca (vazodilatacija i antiagregacijski učinak na trombocite). Prema rezultatima nedavnoga sustavnog pregleda, prostaglandin E1 ima određen povoljan učinak na kliničke mjere ishoda, uključujući bol, složeni skor *Japanese Orthopaedic Association* te obilježja hodne pruge, iako se radilo o kratkoročnom praćenju.[98] Premda su glukokortikoidi često propisivani lijekovi za bolesnike sa stenozom spinalnog kanala slabinske regije, njihova učinkovitost nije dokazana, odnosno nedostaju dobro kontrolirane dovoljno velike prospektivne studije. Tako, na primjer, u recentnom istraživanju nije dokazana razlika poslije 12 tjedana praćenja nakon primjene prednizona ili placeba, u praćenju od 3 tjedna u mjerama intenziteta boli, 6-minutnog testa hoda, Roland-Morrisova upitnika za funkcionalnu sposobnost u kroničnoj križobolji ili u bilo kojoj od domena generičkoga složenog upitnika SF-36.[99]

Intervencijski minimalno invazivni zahvati kod stenoze spinalnog kanala slabinske regije

U bolesnika koji ne odgovore zadovoljavajuće na mjere i postupke konzervativnog liječenja na raspolaganju su one invazivnog liječenja, odnosno kirurškoga. Podatci govore da će u razdoblju od deset godina samo 20 do 40% osoba koje imaju blagu do umjerenu stenozu spinalnog kanala slabinske regije završiti na kirurškom liječenju.[100] Znatnija učinkovitost operativnog liječenja opažena je kod bolesnika s apsolutnom stenozom u odnosu prema onima s relativnom spinalnom stenozom. Od minimalno invazivnih intervencija u osoba koje imaju simptomatsku stenozu najučinkovitijima su se pokazale epiduralne steroidne injekcije (ESI). Njihovom se primjenom u epiduralni prostor aplicira lokalni anestetik s kratkodjelujućim ili dugodjelujućim glukokortikoidom. Primjena ESI-ja uvijek mora biti praćena rendgenskom kontrolom, a prije aplikacije lijeka potrebno je dati kontrastno sredstvo. ESI se može dati na 4 načina pa tako razlikujemo: interlaminarni medijalni, interlaminarni paramedijalni, transforaminalni i kaudalni. Transforaminalne infiltracije mogu se aplicirati supraneuralnim ili retroneuralnim pristupom. Transforaminalni i paramedijalni interlaminarni pristupi pokazali su se najučinkovitijima, dok se najmanje učinkovitim pokazao kaudalni pristup.[101] Medijalni interlaminarni ESI daje se bolesnicima koji imaju radikularnu bol jednaku u obje noge, a interlaminarni paramedijalni onima što imaju unilateralne tegobe na dvije ili više razina. Pozitivan učinak jednokratne primjene ESI-ja varira od nekoliko tjedana pa do nekoliko mjeseci.[100] Za višegodišnji učinak primjene ESI-ja u bolesnika sa stenozom spinalnog kanala slabinske regije u medicinskoj literaturi postoje kontradiktorni podatci.[102–105] Ipak, kod ponavljanih ESI-ja, koji su se davali bolesnicima nakon ponovne pojave simptoma, postoje dokazi da su bili učinkoviti i u razdoblju od nekoliko godina.[106]

Kirurško liječenje stenoze spinalnog kanala lumbalne regije

Tijekom 50-ih i 60-ih godina dvadesetog stoljeća nizozemski liječnik Henk Verbiest, koji je prvi upotrijebio naziv spinalna stenoza i povezao je s patognomoničnom kliničkom slikom, opisao je laminektomiju kao kiruršku metodu liječenja radikulopatskih simptoma.[107] Svrha svake kirurške intervencije jesu uklanjanje kompresivnog čimbenika, usporavanje degenerativnoupalnog procesa, uspostava funkcioniranja funkcionalnog segmenta i restabilizacija patološki pokretljivog segmenta ne bi li se smanjila bol, poboljšala funkcionalnost i spriječilo neurološko pogoršanje. Kao glavni kriterij postavljanja indikacije za operaciju kod simptomatske stenoze spinalnog kanala slabinske regije preporučuje se načelo individualnog pristupa. Ako bolesnik nema poboljšanja nakon minimalno 6 mjeseci liječenja fizikalnom terapijom, analgeticima, ortozama i ESI-jem, treba mu predložiti operativno liječenje, dakako, istaknuvši i moguće komplikacije takvog liječenja. Apsolutne indikacije za žurnu kiruršku intervenciju jesu razvoj sindroma kaude ekvine i mišićne slabosti koja brzo progredira.[45] Bol je osnovna tegoba za bolesnika sa spinalnom stenozom u slabinskoj regiji, ali je istodobno i potpuno individualna kategorija koju je teško objektivno kvantificirati. Relativna indikacija za operaciju jesu i jako izražena bol i drugi simptomi koji znatno mijenjaju način i kakvoću života te ih radno onesposobljavaju. U takvih je bolesnika racionalno postaviti indikaciju za kirurško liječenje iako se u recentnoj literaturi može naći mnogo članaka s prijepornim zaključcima višegodišnjih istraživanja. Mora se imati na umu činjenica: što dulje kompresija traje, oporavak je nakon operacije sporiji i nepotpuniji.[45]

Iako u medicinskim bazama nalazimo i radove koji potvrđuju i one koji opovrgavaju prednost kirurških metoda, njihovom pažljivom analizom mogu se izvući određeni zaključci. Weinstein i sur. u randomiziranoj su studiji liječenja bolesnika sa stenozom spinalnog kanala slabinske regije bez spondilolisteze našli bolji ishod bazične kirurške dekompresije – laminektomije u odnosu prema konzervativnom liječenju.[31] Nasuprot tomu Dellito i sur. u randomiziranoj su studiji utvrdili da nema razlike u funkcionalnoj sposobnosti između kirurškog i konzervativnog liječenja.[82] Norveška autorica Kjersti Storheim i sur. upućuju na dvije slabosti potonje studije: 65% bolesnika s težim simptomima stenoze spinalnog kanala, zbog straha da neće biti operirani, nisu ni željeli ući u proces randomizacije, dok se 57% bolesnika iz studije nakon neuspješna konzervativnog liječenja odlučilo za operaciju.[108] Druga je grupa u metaanalizi uključila 12.966 radova i zaključili su da ne mogu dati nikakve preporuke je li kirurško liječenje bolje od konzervativnoga. Iz istog rada može se potvrditi da, kratko popularna i brzo zaboravljena, minimalno invazivna lumbalna dekompresija (MILD) nije pokazala bolji ishod od epiduralnih steroidnih injekcija. Autori su posebno istaknuli činjenicu 10 – 24% komplikacija kod kirurškog liječenja.[109] Giannadakis i sur. ističu da kirurška dekompresija u bolesnika starijih od 80 godina daje jednako funkcionalno poboljšanje kao i u mlađih bolesnika i ne povećava komplikacije koje ugrožavaju život. Kao čimbenike rizika od lošijeg ishoda kirurške dekompresije identificirali su pušenje, adipozitet, komorbiditete i prethodne operacije slabinske kralježnice.[110]

Uvođenjem operativnog mikroskopa, magnetske rezonancije i visokookretne brusilice za kost (engl. *high speed drill*) došlo je do razvoja kirurški preciznijih, poštednijih procedura. Odabir najbolje kirurške metode liječenja mora se temeljiti na dobrome kliničkom probiru pacijenata te pomnoj radiografskoj i elektrofiziološkoj analizi. Za precizno predoperativno planiranje koje je bitno za dobar kirurški ishod važno je utvrditi mjesto i relativne omjere mekih tkiva i koštanih struktura, imajući na umu složene biomehaničke odnose koštano-ligamentarnih i mišićnih struktura. Načini kirurškog liječenja mogu se podijeliti na metode dekompresije i metode stabilizacije.

Mogućnosti dekompresije (s mikrodiskektomijom ili bez nje) navedene su u daljnjem tekstu. Unilateralna interlaminektomija i foraminotomija danas je najrasprostranjeniji zahvat, prikladan za srednje tešku fokalnu unilateralnu stenozu. Nakon stražnjeg pristupa na kralježnicu uklone se žuti ligamenti i dijelovi gornjeg i donjega koštanog luka te se tako oslobođenim prolazom pristupa u vertebralni kanal. Samim pristupom učini se dekompresija neuralnih struktura, a direktnom vizualizacijom identificiraju se (ako postoje) i fragmenti pulpozne jezgre, odnosno subligamentarne protruzije intervertebralnog diska koje dodatno pridonose suženju vertebralnog kanala. Hemilaminektomija je alternativna procedura za fokalnu jednostranu stenozu. Druge su mogućnosti bilateralna interlaminektomija i foraminotomija te interarkuarna interlami-

nektomija. Potonja procedura sastoji se od obostranih interlaminektomija i uklanjanja interspinoznog ligamenta, kao i kaudalnog dijela gornjeg i kranijalnog dijela donjega spinoznog nastavka. Mikroendoskopska dekompresija minimalno je invazivna metoda koja ne narušava stabilnost spinalnog segmenta prezervirajući okolne potporne strukture. Youngova laminoplastika još je jedna kirurška metoda pri kojoj se izvodi potpuna ipsilateralna dekompresija te zatim usmjerava na kontralateralnu stranu i uklanjanjem dubinskog dijela interspinoznog ligamenta prikaže se stražnji dio kontralateralnoga žutog ligamenta. Slijedi uklanjanje kontralateralnoga žutog ligamenta sve dok se ne postigne dekompresija gornjeg i donjega spinalnog korijena do njihova ulaska u intervertebralni foramen. Ekspanzivna laminoplastika jest metoda kojom se nakon laminektomije koštani presadci vraćaju na površinu operiranog nivoa, čime se osigurava stabilnost, dok se spinalni kanal dovoljno proširuje. Laminektomija (laminektomija „božićno drvce“, laminektomija *Facet sparing*) sastoji se od uklanjanja medijalnog dijela zigapofizealnoga zgloba, što ne ne utječe na njegovu stabilnost ako se ukloni 50% površine zgloba.

Mogućnosti stabilizacije su ove: posterolateralna fuzija sastoji se od spajanja i ukočenja dvaju ili više susjednih kralježaka koštanim autopresatkom u razini transverzalnih nastavaka kralježaka, s transpedikularnom fiksacijom ili bez nje. Interkorporalna fuzija (engl. *posterior lumbar interbody fusion* – PLIF ili engl. *transforaminal lumbar interbody fusion* – TLIF) jest fuzija dvaju ili više trupova susjednih kralježaka pri čemu se rabe umjetni interkorporalni implantat (*cage*) i koštano tkivo (autopresadak ili iz koštane banke) koje pospješuje osteoblastičke procese. Metode fuzije (engl. *anterior lumbar interbody fusion* – ALIF) dovode do indirektnog proširenja neuralnog foramena spinalnog kanala. Navodimo i metode dinamičkih interspinoznih stabilizacija (DIS) koje limitiraju ekstenziju i smanjuju zakrivljenost (kurvaturu) lumbalne lordoze uporabom interspinoznih proširivača, *spacera*.

Pri donošenju odluke o primjeni metode dekompresije ili metode stabilizacije treba voditi računa o stabilnosti spinalne stenoze i različitome kirurškom ishodu. Za odluku je korisno bolesnike sa stenozom spinalnog kanala slabinske regije svrstati u jednu od tri grupe: 1. bolesnici bez instabiliteta; 2. bolesnici sa spondilolistezom; 3. bolesnici sa sagitalnim i/ili koronarnim deformitetom. Za prvu grupu, u kojoj obično klinički dominiraju neurogene klaudikacije nad križoboljom, treba primijeniti samo metodu dekompresije. Metoda stabilizacije u ovoj grupi bolesnika postaje nužna samo ako se odstrani više od 50% površine obaju zigapofizealnih zglobova ili ako se učine kompletna unilateralna fasetektomija i diskektomija. U jednom radu kod centralne stenoze spinalnog kanala slabinske regije dokazano je jednako funkcionalno poboljšanje godinu dana nakon interlaminektomije kao i nakon laminektomije.[111]

U grupi bolesnika sa stenozom spinalnog kanala slabinske regije sa spondilolistezom također se preporučuje samo metoda kirurške dekompresije ako nema radiološki manifestnog instabiliteta. Kriteriji za primjenu metode stabilizacije u ovoj grupi jesu: a) radiološki instabilitet; b) intraoperativna promjena stupnja listeze; c) kifoza operativnog segmenta; d) očuvana visina intervertebralnog diska u segmentu dekompresije; e) odstranjenje više od 50% površine obaju zigapofizealnih zglobova; f) reoperacija. Ako u neuroradiološkom nalazu dominira foraminalna stenoza sa spondilolistezom, preporučuje se metoda stabilizacije s interkorporalnom fuzijom (TLIF ili ALIF) kojom se znatno povećava visina i.v. foramena.[112]

Posebno je kompleksno liječenje bolesnika sa stenozom spinalnog kanala slabinske regije koji imaju sagitalni i/ili koronarni deformitet. U ovoj grupi simptomi se intenzivne mehaničke križobolje kombiniraju s poliradikularnim simptomima i neurološkim deficitom. Potrebna je precizna preoperativna dijagnostika razina neuralne kompresije i razina mehaničke križobolje, često uz dodatne dijagnostičke tehnike: MSCT, lateralne bending snimke, slot snimke kralježnice stojeći i vertebralne dijagnostičke intervencije, uz ocjenu gustoće kosti. Na temelju prikupljenih podataka radi se plan operacije, a bolesniku se pažljivo izlože mogući problemi i komplikacije liječenja kako bi njegova očekivanja bila realna. Princip kirurškog liječenja jesu ekstenzivna dekompresija, maksimalna stabilizacija i korekcija balansa kralježnice. Operativno liječenje ovih bolesnika češće je opterećeno komorbiditetom, dužom hospitalizacijom i višim troškovima liječenja.[113,114]

Kao i kod metoda dekompresija u literaturi postoje razlike u ishodu dekompresije sa stabilizacijom i bez nje. Austevoll i sur. u opservacijskoj su studiji utvrdili postojanje male razlike u korist kirurških dekompresija sa stabilizacijom, no napominju da ta mala razlika upućuje na loš probir bolesnika.[115] Försth i sur. u randomiziranoj su studiji pokazali da nema razlike u kirurškoj dekompresiji sa stabilizacijom i bez nje u bolesnika sa stenozom spinalnog kanala slabinske regije sa spondilolistezom ili bez nje. Posebno su istaknuli da su kirurške dekompresije sa stabilizacijom povezane s višim troškovima liječenja, dužom hospitalizacijom i češćim komplikacijama.[116] Nedostatak rada izostanak je podatka o stupnju spondilolisteze, kao i procjene instabiliteta na funkcionalnim snimkama slabinske kralježnice. Osim toga, nisu bili prikazani rezultati u razdoblju do dvije godine, a nije bilo poznato jesu li bolesnici prethodno liječeni fizikalnom terapijom. Među brojnim radovima o rezultatima kirurškog liječenja bolesnika sa stenozom spinalnog kanala slabinske regije klinički se najkorisnijim doimlje sistematski pregled Kovacsa i sur. koji je potvrdio da kirurško liječenje (različite tehnike kirurških dekompresija bez obzira na stabilizaciju ili bez nje) rezultira boljim ishodima od nastavka konzervativnog liječenja, prethodno neučinkovitog tijekom 3 do 6 mjeseci.[117]

Sve navedene metode dekompresije sa stabilizacijom mogu se provesti prema principu minimalno invazivnih stabilizacija (MIS) koje dokazano skraćuju trajanje i smanjuju cijenu liječenja. Kod operacija na više od dvije razine lumbalne kralježnice razlika je u korist MIS-a još veća. Princip MIS-a jest postizanje jednako čvrste stabilizacije perkutanim ili *mini-open* pristupom, čime se postiže manje oštećenje tkiva, a to smanjuje postoperativnu bol i ubrzava rehabilitaciju, bez povećanja učestalosti komplikacija. Tehnika minimalno invazivne tubularne dekompresije (MITD) također pripada minimalno invazivnim operacijama, a kod stenoze spinalnog kanala slabinske regije sa spondilolistezom nižeg stupnja snižava rizik od ijatrogenog instabiliteta.[118] Minimalno invazivna dinamička interspinozna stabilizacija (DIS) bila je obećavajuća tehnika za bolesnike sa stenozom spinalnog kanala slabinske regije i komorbiditetom. Princip DIS-a jest indirektna

dekompresija spinalnog kanala i foramena interspinoznom distrakcijom. Nažalost, studije s praćenjem dužim od dvije godine pokazale su slabiji ishod, više komplikacija i reoperacija od standardne kirurške dekompresije.[119]

Zaključno, temelj uspješnoga kirurškog liječenja bolesnika sa stenozom spinalnog kanala slabinske regije jest korelacija simptoma i ostalih pretraga, ponajprije slikovnih metoda, te prema bolesniku individualno „skrojena" vrsta operacije. Kirurška stabilizacija poboljšava učinak dekompresije kod stenoze spinalnog kanala slabinske regije s nestabilnom spondilolistezom i kod onih sa sagitalnim i/ili koronarnim deformitetom. Nažalost, kirurška stabilizacija povećava broj komplikacija, produžuje vrijeme hospitalizacije i povisuje troškove liječenja, dok MIS ima prednost u smanjenju broja komplikacija, većoj brzini oporavka i nižim troškovima ukupnog liječenja.

Rehabilitacija nakon kirurških zahvata učinjenih zbog stenoze spinalnog kanala slabinske regije

Nakon kirurških zahvata učinjenih zbog stenoze spinalnog kanala slabinske regije rehabilitacija bi trebala biti integralni dio medicinskog tretmana radi bolesnikova najbržega mogućeg oporavka i postizanja optimalnih aktivnosti koje se provode na siguran način.[120] Poznato je da bilo koje dugotrajno patološko stanje u području slabinske kralježnice dovodi do disfunkcije mišića, a kirurški zahvat dodatno oštećuje mišiće te je u velike većine tih bolesnika potrebna rehabilitacija.[121] Postoperativne upute nakon kirurških zahvata variraju, kao i preporučeni rehabilitacijski postupci i njihov intenzitet. Ti postupci mogu uključivati edukaciju, rehabilitaciju, provođenje vježba, bihevioralni pristup, neuromuskularni i stabilizirajući trening. Nema dovoljno dokaza koji bi odredili koji je pristup u kliničkoj praksi najbolji iako se većina stručnjaka slaže da su određene vrste vježba ili rehabilitacijski postupci korisni.[121]

U preoperativnom razdoblju bolesnika educiramo i nastojimo kondicijski što bolje pripremiti za kirurški zahvat. U ranome postoperativnom razdoblju započinje se vježbama disanja, izometričkim vježbama donjih i gornjih ekstremiteta te prevencijom duboke venske tromboze. Bolesnik se vertikalizira uz ortozu i prema potrebi hodalicu ili štake. Edukacija uključuje pravilno ustajanje iz kreveta i lijeganje u krevet (preko boka) te ispravno postavljanje ortoze. S prevencijom paraforaminalnih adhezija može se postupno započeti od četvrtoga postoperativnog dana. Iz položaja supinacije bolesnik odiže ekstendiranu nogu do 90 stupnjeva (ili eventualno niže u slučaju jačih boli). Ove vježbe ponavljaju se pet puta, naizmjenično za obje noge, svaka dva sata. Tijekom 6 – 8 tjedana trebalo bi biti moguće provoditi punu fleksiju kukova.[119] Tehnike neuromobilizacije provode se radi poboljšanja neuromehanike, tj. mogućnosti živčanih korijena da se pokreću u odnosu prema anatomskim strukturama koje ih okružuju, a glavni im je cilj prevencija stvaranja adhezija dure mater.[120]

Izometričko snaženje m. transversusa abdominis u neutralnoj poziciji, kombinirano s aktivacijom dna zdjelice može se primjenjivati od trećega postoperativnog dana. U kasnijoj fazi rehabilitacije, nakon cijeljenja tkiva, odnosno oko 6 tjedana nakon klasične operacije uvode se vježbe istezanja te stabilizacije i snaženja, koje mogu uključivati stabilizacijske vježbe s pomagalima, tehnike proprioceptivne neuromuskularne facilitacije, vježbe stabilizacije *core* muskulature ili pilates.[120]

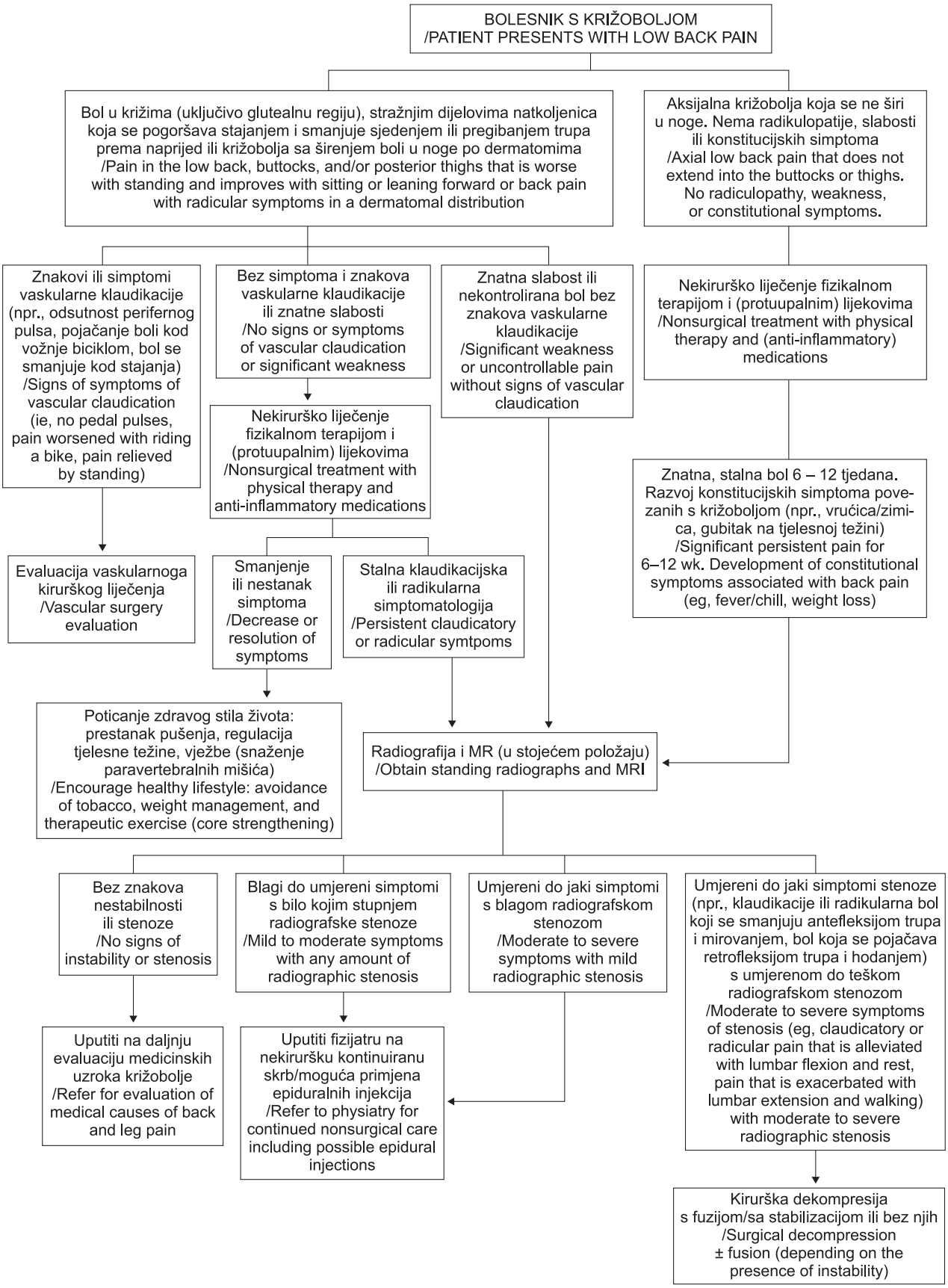
Nakon klasičnih, odnosno opsežnijih kirurških zahvata uobičajeno se preporučuje upotreba lumbalne stabilizacijske ortoze tijekom 6 – 8 tjedana, što je razdoblje potrebno za cijeljenje tkiva, poboljšanje stabilnosti kralježnice i učenje kako ju održati u ispravnom položaju pri provođenju aktivnosti svakodnevnog života. Preporučene rekreacijske aktivnosti jesu: hodanje, vožnja stacionarnog bicikla, zatim vožnja biciklom po ravnom terenu i plivanje. Povratak uredskom poslu moguć je nakon 6 – 12 tjedana, lakšim fizičkim poslovima nakon 8 tjedana, a teškemu fizičkom poslu najranije 4 mjeseca poslije operacije.[120]

Preporuke za postoperativnu modifikaciju aktivnosti uključuju upute za podizanje stvari savijanjem koljena, ali ne težih od 2,5 kg, i to do 3 puta u roku od jednog sata. Spustiti se u čučanj preporučuje se do 4 puta u jednom satu, stajati i hodati s 5-minutnom stankom može se svakih 20 minuta, sjediti s 5-minutnom stankom svakih pola sata, voziti automobil do 2 sata na dan.[120] Modifikacija radnih aktivnosti u fizičkih radnika uključuje upute da ne dižu terete teže od 10 kg uz savijanje koljena do 15 puta u satu, da mogu raditi čučnjeve do 16 puta u satu, stajati i hodati uz 10-minutne stanke svaki 1 – 2 sata, sjediti s 10-minutnim stankama svaki 1 – 2 sata, maksimalno savijati kralježnicu jedanput ili dva puta u satu, maksimalno rotirati do 16 puta u satu, penjati se uz ljestve do 25 stuba 6 puta u satu, voziti osobni automobil ili manji kamion tijekom radnog vremena.[120]

Nezadovoljavajući funkcionalni rezultati nakon kirurških zahvata mogu biti povezani s intenziviranjem i perzistiranjem boli ili teškoćama u hodu. Ovi simptomi, prema nekim hipotezama, posljedica su ijatrogenog instabiliteta. U takvim slučajevima smatra se prikladnim uključiti vježbe stabilizacije duboke muskulature, iako neki autori smatraju da je dovoljno samo poticati bolesnike da ostanu fizički aktivni.[120]

Istraživanje Aleksandre Truszczyńske na populaciji od 58 bolesnika kojima je učinjen kirurški zahvat dekompresije zbog spinalne stenoze u slabinskoj regiji pokazalo je da provedena fizikalna terapija ima pozitivan učinak na kvalitetu života, uz napomenu da je 53% bolesnika redovito provodilo medicinsku gimnastiku, a samo 25,9% bolesnika redovito se pridržavalo svih dobivenih uputa.[120]

Grupa švicarskih autora provela je randomizirano kontrolirano istraživanje postoperativne rehabilitacije u 159 bolesnika nakon kirurške dekompresije u području slabinske kralježnice. Uspoređivana su dva fizioterapijska postoperativna pristupa, stabilizacijske vježbe i miješane tehnike kineziterapije sa samoliječenjem, odnosno neprovođenjem ciljane postoperativne rehabilitacije. Oba fizioterapijska programa uključivala su posjete 2 puta 30 min/tjedan tijekom 12 tjedana, uz provođenje vježba i u kući. Procjenjivani su intenzitet boli, posebno za križobolju i bol u nogama, te Roland-Morrisov funkcionalni upitnik, i to prije kirurškog zahvata, prije i nakon rehabilitacijske faze te nakon 12 i 24 mjeseca, postoperativno. Nakon operacije nađeno je znatno smanjenje boli u nogama i križima. Poslije se domena boli tijekom 24 mjeseca praćenja nije bitnije mijenjala, dok se stupanj onesposobljenosti smanjivao za vrijeme „rehabilitacijske" faze, da bi se zatim stabilizirao, ali bez znatne razlike među ispitivanim skupinama. Autori su zaključili da je uputiti pacijente



Slika 6. *Algoritam liječenja bolesnika sa spinalnom stenozom u slabinskoj regiji (prilagođeno prema referenciji 124; uz dopuštenje)*
Figure 6. *Treatment algorithm of patients with lumbar spinal stenosis (modified according to reference No 126; with permission)*

neka ostanu aktivni i provode fizičke aktivnosti koje im najviše odgovaraju jednako učinkovito kao i propisivanje rehabilitacijskih programa, a bez troškova za zdravstveni sustav.[122] Ipak, moraju se zamijetiti ograničenja ovog istraživanja među kojima su najvažnija otežana provjera pridržavanja programa vježbanja kod kuće, dok je, s druge strane, strukturirano vježbanje pod stručnim nadzorom za ove bolesnike bilo nedostatne učestalosti i intenziteta.

Najsveobuhvatniju sliku iz ovog područja daje sustavni Cochraneov pregled Alison McGregor i sur. On uključuje sistematsko pretraživanje baza podataka randomiziranih kontroliranih studija radi procjene učinka aktivne rehabilitacije na funkcionalni ishod nakon kirurškog liječenja bolesnika sa spinalnom stenozom u području slabinske kralježnice u usporedbi s „uobičajenom postoperativnom njegom". Od 1726 pregledanih članaka zbog poštovanja striktnih kriterija uključene su samo 3 studije s ukupno 373 bolesnika. Rezultati su pokazali da umjereni dokazi upućuju kako je aktivna rehabilitacija učinkovitija od uobičajenih postupaka u poboljšanju kratkoročnog i dugoročnoga funkcionalnog statusa tih bolesnika. Slični rezultati dobiveni su i u sekundarnim ciljevima, uključujući kratkoročno poboljšanje u domeni boli u križima i dugoročno poboljšanje u domeni križobolje i boli u nogama.[121]

Stoga se može zaključiti da je rehabilitacija u bolesnika operiranih zbog spinalne stenoze u području slabinske regije korisna i učinkovitija od uobičajene skrbi. U literaturi nema relevantnih radova koji ocjenjuju rehabilitacijske postupke nakon minimalnih kirurških zahvata u bolesnika sa stenozom spinalnog kanala slabinske regije, a iako zbog manje traume tkiva valja pretpostaviti da su zahtjevi glede postoperativne rehabilitacije u tom slučaju manji, oni su u svakom slučaju korisni i pridonose bržem oporavku bolesnika. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se dobili odgovarajući znanstveni dokazi o tome koji su rehabilitacijski postupci i intervencije najprimjereniji u postoperativnom pristupu ovim bolesnicima, kao i koji su najbolji pristupi uzimajući u obzir troškove i učinke.

Algoritam liječenja bolesnika sa stenozom spinalnog kanala slabinske regije

U medicinskoj literaturi za sada ne postoji unificirani algoritam liječenja bolesnika sa spinalnom stenozom, ali većina se autora slaže da su na prvome mjestu analgetici i različiti modaliteti fizikalne terapije, zatim minimalno invazivne intervencije, a tek ako ništa od navedenoga nije dovelo do klinički znatnog poboljšanja ili ako bolesnik ima progresivni neurološki deficit, indicirano je kirurško liječenje.[123]

Naša modifikacija recentno predloženog, algoritma liječenja prikazana je na slici 6.[124]

Zaključno, u ovom smo radu dali pregled problematike stenoze spinalnog kanala slabinske regije. Dijagnosticiranje i liječenje ove heterogene bolesti složeno je i nalaže multidisciplinaran pristup. U obzir se moraju uzeti uzroci, simptomi, lokacija i težina pritiska na neuralne strukture te brojni drugi čimbenici. Buduća, dobro dizajnirana, kontrolirana, randomizirana, prospektivna istraživanja vjerojatno će nam dati odgovore na pitanja kako najprimjerenije pristupiti bolesniku sa stenozom spinalnog kanala slabinske regije da bi se u konačnici ostvario i najbolji mogući konačni rezultat, a to je obnova funkcionalne sposobnosti tih bolesnika.

LITERATURA

1. *Genevay S, Atlas SJ.* Lumbar spinal stenosis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2010;24:253–65.
2. *Johnsson KE, Rosén I, Udén A.* The natural course of lumbar spinal stenosis. Clin Orthop Relat Res 1992;279:82–6.
3. *Englund J.* Lumbar spinal stenosis. Curr Sports Med Rep 2007;6: 50–5.
4. *Benoist M.* Natural history of ageing spine. Eur Spine J 2003;12 Suppl 2:S86–9.
5. *Krmpotić-Nemanić J.* Anatomija čovjeka. Zagreb: Jugoslavenska medicinska naklada; 1990.
6. *Jalšovec D.* Sustavna i topografska anatomija čovjeka. Zagreb: Školska knjiga; 2005.
7. *Vinter I (ur.*). Waldeyerova anatomija čovjeka. 17. njemačko izdanje prerađeno u cijelosti, 1. hrvatsko izdanje. Zagreb: Golden marketing – Tehnička knjiga; 2009.
8. *Mahato NK.* Complete sacralization of L5 vertebrae: traits, dimensions, and load bearing in the involved sacra. Spine J 2010;10: 610–5.
9. *Verbiest H.* A radicular syndrome from developmental narrowing of the lumbar vertebral canal. J Bone Joint Surg Br 1954;36(2):230–7.
10. *Kirkaldy-Willis WH, Wedge JH, Yong-Hing K, Reilly J.* Pathology and pathogenesis of lumbar spondylosis and stenosis. Spine (Phila Pa 1976) 1978;3(4):319–28.
11. *Genevay S, Atlas SJ, Katz JN.* Variation in eligibility criteria from studies of radiculopathy due to a herniated disc and of neurogenic claudication due to lumbar spinal stenosis: a structured literature review. Spine (Phila Pa 1976) 2010;35(7):803–11.
12. *Arnoldi CC, Brodsky AE, Cauchoix J, Crock HV, Dommisse GF, Edgar MA i sur.* Lumbar spinal stenosis and nerve root entrapment syndromes. Definition and classification. Clin Orthop Relat Res 1976;(115):4–5.
13. *Deyo RA, Mirza SK, Martin BI, Kreuter W, Goodman DC, Jarvik JG.* Trends, major medical complications, and charges associated with surgery for lumbar spinal stenosis in older adults. JAMA 2010; 303(13):1259–65.
14. *De Villiers PD, Booysen EL.* Fibrous spinal stenosis. A report on 850 myelograms with a water-soluble contrast medium. Clin Orthop Relat Res 1976;115:140–44.
15. *Roberson GH, Llewellyn HJ, Taveras JM.* The narrow lumbar spinal canal syndrome. Radiology 1973;107:89–97.
16. *Fanuele JC, Birkmeyer NJ, Abdu WA, Tosteson TD, Weinstein JN.* The impact of spinal problems on the health status of patients: have we underestimated the effect? Spine 2000;25:1509–14.
17. *Johnsson KE.* Lumbar spinal stenosis. A retrospective study of 163 cases in southern Sweden. Acta Orthop Scand 1995;66(5):403–5.
18. *Berney J.* Epidemiology of narrow spinal canal. Neurochirurgie 1994;40(3):174–8.
19. *Deyo RA, Gray DT, Kreuter W, Mirza S, Martin BI.* United States trends in lumbar fusion surgery for degenerative conditions. Spine (Phila Pa 1976) 2005;30(12):1441–5.
20. *Kalff R, Ewald C, Waschke A, Gobisch L, Hopf C.* Degenerative lumbar spinal stenosis in older people: current treatment options. Dtsch Arztebl Int 2013;110(37):613–23.
21. *Lurie J, Tomkins-Lane C.* Management of lumbar spinal stenosis. BMJ 2016;352:h6234.
22. *Verbiest H.* Pathomorphologic aspects of developmental lumbar stenosis. Orthop Clin North Am 1975;6:177–96.
23. *Getty CJ.* Lumbar spinal stenosis: the clinical spectrum and the results of operation. J Bone Joint Surg Br 1980;62–B(4):481–5.
24. *Jansson K-Å, Blomqvist P, Granath F, Németh G.* Spinal stenosis surgery in Sweden 1987–1999. Eur Spine J 2003;12:535–41.
25. *LaBan MM, Imas A.* "Young" lumbar spinal stenotic: review of 268 patients younger than 51 years. Am J Phys Med Rehabil 2003; 82:69–71.
26. *Cheung KM, Karppinen J, Chan D, Ho DW, Song YQ, Sham P i sur.* Prevalence and pattern of lumbar magnetic resonance imaging changes in a population study of one thousand forty-three individuals. Spine 2009;34:934–40.
27. *Jensen MC, Brant-Zawadzki MN, Obuchowski N, Modic MT, Malkasian D, Ross JS.* Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. N Engl J Med 1994;331:69–73.
28. *Ishimoto Y, Yoshimura N, Muraki S, Yamada H, Nagata K, Hashizume H i sur.* Prevalence of symptomatic lumbar spinal stenosis and its association with physical performance in a population-based cohort in Japan: the Wakayama Spine Study. Osteoarthritis Cartilage 2012;20(10):1103–8.

29. *Kalichman L, Cole R, Kim DH, Li L, Suri P, Guermazi A i sur.* Spinal stenosis prevalence and association with symptoms: the Framingham Study. Spine J 2009;9(7):545–50.
30. *Weinstein JN, Tosteson TD, Lurie JD, Tosteson AN, Blood E, Hanscom B i sur.* Surgical versus nonsurgical therapy for lumbar spinal stenosis. N Engl J Med 2008;358(8):794–810.
31. *Ciricillo SF, Weinstein PR.* Lumbar spinal stenosis. West J Med 1993;158(2):171–7.
32. *Hall S, Bartleson JD, Onofrio BM, Baker HL Jr, Okazaki H, O'Duffy JD.* Lumbar spinal stenosis. Clinical features, diagnostic procedures, and results of surgical treatment in 68 patients. Ann Intern Med 1985;103(2):271–5.
33. *Benzel EC.* Spine Surgery. 3. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012., str. 132–41.
34. *Morgan DF, Young RF.* Spinal neurological complication of achondroplasia: results of surgical treatment. J Neurosurg 1980;52(4): 463–72.
35. *Kitab SA, Alsulaiman AM, Benzel EC.* Anatomic radiological variations in developmental lumbar spinal stenosis: a prospective, control-matched comparative analysis. Spine J 2014;14(5):808–15.
36. *Botwin KP, Gruber RD.* Lumbar spinal stenosis: anatomy and pathogenesis. Phys Med Rehabil Clin N Am 2003;14(1):1–15.
37. *Löhr M, Hampl JA, Lee JY, Ernestus RI, Deckert M, Stenzel W.* Hypertrophy of the lumbar ligamentum flavum is associated with inflammation-related TGF-β expression. Acta Neurochir (Wien) 2011;153(1):134–41.
38. *Park JB, Chang H, Lee JK.* Quantitative analysis of transforming growth factor-beta 1 in ligamentum flavum of lumbar spinal stenosis and disc herniation. Spine 2001;26(21):E492–5.
39. *Chen YT, Wei JD, Wang JP, Lee HH, Chiang ER, Lai HC i sur.* Isolation of mesenchymal stem cells from human ligamentum flavum: implicating etiology of ligamentum flavum hypertrophy. Spine 2011;36(18):E1193–200.
40. *Gu J, Liu X, Wang QX, Tan HW, Guo M, Jiang WF i sur.* Angiotensin II increases CTGF expression via MAPKs/TGF-β1/TRAF6 pathway in atrial fibroblasts. Exp Cell Res 2012;318(16):2105–15.
41. *Zhong ZM, Zha DS, Xiao WD, Wu SH, Wu Q, Zhang Y i sur.* Hypertrophy of ligamentum flavum in lumbar spine stenosis associated with the increased expression of connective tissue growth factor. J Orthop Res 2011;29(10):1592–7.
42. *Cao YL, Duan Y, Zhu LX, Zhan YN, Min SX, Jin AM.* TGF-β1, in association with the increased expression of connective tissue growth factor, induce the hypertrophy of the ligamentum flavum through the p38 MAPK pathway. Int J Mol Med 2016;38(2):391–8.
43. *Jirathanathornnukul N, Limthongkul W, Yingsakmongkol W, Singhatanadgige W, Parkpian V, Honsawek S.* Increased expression of vascular endothelial growth factor is associated with hypertrophic ligamentum flavum in lumbar spinal canal stenosis. J Investig Med 2016;64(4):882–7.
44. *Amundsen T, Weber H, Lilleas F, Nordal HJ, Abdelnoor M, Magnaes B.* Lumbar spinal stenosis: clinical and radiologic features. Spine 1995;20(10):1178–86.
45. *Winn HR.* Youmans neurological surgery. 6. izd. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011., str. 2923–34.
46. *Goh K, Khalifa J, Anslow P, Cadoux-Hudson T, Donaghy M.* The clinical syndrome associated with lumbar spinal stenosis. Eur Neurol 2004;52(4):242–9.
47. *Lin S-I, Lin R-M, Huang L-W.* Disability in patients with degenerative lumbar spinal stenosis. Arch Phys Med Rehabil 2006;87: 1250–6.
48. *Kawaguchi Y, Kanamori M, Ishihara H, Ohmori K, Fujiuchi Y, Matsui H i sur.* Clinical symptoms and surgical outcome in lumbar spinal stenosis patients with neuropathic bladder. J Spinal Disord 2001;14:404–10.
49. *Kreiner DS, Shaffer WO, Baisden JL, Gilbert TJ, Summers JT, Toton JF i sur.* An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of degenerative lumbar spinal stenosis (update). Spine J 2013;13(7):734–43.
50. *Ogikubo O, Forsberg L, Hansson T.* The relationship between the cross-sectional area of the cauda equina and the preoperative symptoms in central lumbar spinal stenosis. Spine (Phila Pa 1976) 2007; 32(13):1423–8.
51. *Lohman CM, Tallroth K, Kettunen JA, Lindgren KA.* Comparison of radiologic signs and clinical symptoms of spinal stenosis. Spine (Phila Pa 1976) 2006;31(16):1834–40.
52. *Geisser ME, Haig AJ, Tong HC, Yamakawa KS, Quint DJ, Hoff JT i sur.* Spinal canal size and clinical symptoms among persons diagnosed with lumbar spinal stenosis. Clin J Pain 2007;23(9):780–5.
53. *Dyck P, Doyle JB.* „Bicycle test" of van Gelderen in diagnosis of intermittent cauda equina compression syndrome. Case report. J. Neurosurg 1977;46(5):667–70.
54. *Suri P, Rainville J, Kalichman L, Katz JN.* Does this older adult with lower extremity pain have the clinical syndrome of lumbar spinal stenosis? JAMA 2010;304:2628–36.
55. *Schönström N, Lindahl S, Willén J, Hansson T.* Dynamic changes in the dimensions of the lumbar spinal canal: An experimental study in vitro. J Orthop Res 1989;7(1):115–21.
56. *Singh K, Samartzis D, Vaccaro AR, Nassr A, Andersson GB, Yoon ST i sur.* Congenital lumbar spinal stenosis: a prospective, control-matched, cohort radiographic analysis. Spine J 2005;5(6):615–22.
57. *Jevtic V.* Vertebral infection. Eur Radiol 2004;14 Suppl 3:E43–52.
58. *Modic MT, Feiglin DH, Piraino DW, Boumphrey F, Weinstein MA, Douchesneau PM i sur.* Vertebral osteomyelitis: assessment using MR. Radiology 1985;157(1):157–66.
59. *Kalichman L, Kim DH, Li L, Guermazi A, Hunter DJ.* Computed tomography-evaluated features of spinal degeneration: prevalence, intercorrelation, and association with self-reported low back pain. Spine J 2010;10(3):200–8.
60. *Waldt S, Gersing A, Brügel M.* Measurements and classifications in spine imaging. Semin Musculoskelet Radiol 2014 Jul;18(3): 219–27.
61. *Soldatos T, Chalian M, Thawait S, Belzberg AJ, Eng J, Carrino JA i sur.* Spectrum of magnetic resonance imaging findings in congenital lumbar spinal stenosis. World J Clin Cases 2014;2(12):883–7.
62. *Rankine JJ.* The postoperative spine. Semin Musculoskelet Radiol 2014;18(3):300–8.
63. *Ramsbacher J, Schilling AM, Wolf KJ, Brock M.* Magnetic resonance myelography (MRM) as a spinal examination technique. Acta Neurochir (Wien) 1997;139(11):1080–4.
64. *Hou ZJ, Huang Y, Fan ZW, Li XC, Cao BY.* Changes in lumbosacral spinal nerve roots on diffusion tensor imaging in spinal stenosis. Neural Regen Res 2015;10(11):1860–4.
65. *Andreisek G, Imhof M, Wertli M, Winklhofer S, Pfirrmann CW, Hodler J i sur.* Lumbar Spinal Stenosis Outcome Study Working Group Zurich: A systematic review of semiquantitative and qualitative radiologic criteria for the diagnosis of lumbar spinal stenosis. AJR Am J Roentgenol 2013;201(5):W735–46.
66. *Andreisek G, Deyo RA, Jarvik JG, Porchet F, Winklhofer SF, Steurer J; LSOS Working Group.* Consensus conference on core radiological parameters to describe lumbar stenosis: An initiative for structured reporting. Eur Radiol 2014;24(12):3224–32.
67. *Edgar M.* Point of View. Spine 2007;32(13):1429.
68. *Lurie JD, Tosteson AN, Tosteson TD, Carragee E, Carrino JA, Kaiser J i sur.* Reliability of readings of magnetic resonance imaging features of lumbar spinal stenosis. Spine (Phila Pa 1976) 2008;33 (14):1605–10.
69. *Schizas C, Kulik G.* Decision-making in lumbar spinal stenosis: A survey on the influence of the morphology of the dural sac. J Bone Joint Surg Br 2012;94(1):98–101.
70. *Steurer J, Roner S, Gnannt R, Hodler J; LumbSten Research Collaboration.* Quantitative radiologic criteria for the diagnosis of lumbar spinal stenosis: A systematic literature review. BMC Musculoskelet Disord 2011;12:175.
71. *Wiltse LL, Newman PH, Macnab I.* Classification of spondylolisis and spondylolisthesis. Clin Orthop Relat Res 1976;117:23–9.
72. *Meyerding H.* Spondylolisthesis. Surg Gynecol Obstet 1932;54: 371–7.
73. *Schizas C, Theumann N, Burn A, Tansey R, Wardlaw D, Smith FW i sur.* Qualitative grading of severity of lumbar spinal stenosis based on the morphology of the dural sac on magnetic resonance images. Spine (Phila Pa 1976) 2010;35(21):1919–24.
74. *Lee S, Lee JW, Yeom JS, Kim KJ, Kim HJ, Chung SK i sur.* A practical MRI grading system for lumbar foraminal stenosis. AJR Am J Roentgenol 2010;194(4):1095–8.
75. *Lee GY, Lee JW, Choi HS, Oh KJ, Kang HS.* A new grading system of lumbar central canal stenosis on MRI: An easy and reliable method. Skeletal Radiol 2011;40(8):1033–39.
76. *Kelly J.* EMG beats MRI for diagnosing low back pain, spinal stenosis. Medscape; Dec 22, 2005.
77. *Tamura H, Yan M, Sakurai K, Tanno K.* EOG-sEMG human interface for communication. Comput Intell Neurosci 2016;2016: 7354082.
78. *Morningstar MW.* Improvement of lower extremity electrodiagnostic findings following a trial of spinal manipulation and motion-based therapy. Chiropr Osteopat 2006;14:20.
79. *Zacharia I, Lopez E.* Lumbar spinal stenosis. U: Frontera WR, Silver JK, Rizzo TD Jr (ur.). Essentials of Physical Medicine and Rehabilitation. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014, str. 275–81.
80. *Tomkins CC, Dimoff KH, Forman HS, Gordon ES, McPhail J, Wong JR i sur.* Physical therapy treatment options for lumbar spinal stenosis. J Back Musculoskelet Rehabil 2010;23:31–7.

81. *Bodack MP, Monteiro M.* Therapeutic exercise in the treatment of patients with lumbar spinal stenosis. Clin Orthop Relat Res 2001; 384:144–52.
82. *Delitto A, Piva SR, Moore CG, Fritz JM, Wisniewski SR, Josbeno DA i sur.* Surgery versus nonsurgical treatment of lumbar spinal stenosis: a randomized trial. Ann Intern Med 2015;162:465–73.
83. *Whitman JM, Flynn TW, Childs JD, Wainner RS, Gill HE, Ryder MG i sur.* A comparison between two physical therapy treatment programs for patients with lumbar spinal stenosis: a randomized clinical trial. Spine (Phila Pa 1976) 2006;31:2541–9.
84. *Macedo LG, Hum A, Kuleba L, Mo J, Truong L, Yeung M i sur.* Physical therapy interventions for degenerative lumbar spinal stenosis: a systematic review. Phys Ther 2013;93:1646–60.
85. *Fritz JM, Lurie JD, Zhao W, Whitman JM, Delitto A, Brennan GP i sur.* Associations between physical therapy and long-term outcomes for individuals with lumbar spinal stenosis in the SPORT study. Spine J 2014;14:1611–21.
86. *Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJ, van Tulder MW.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain: an updated Cochrane review. Spine 2008;33:1766–74.
87. *Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, Pinheiro MB, Lin CW, Day RO i sur.* Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. BMJ 2015;350:1225.
88. *Park SY, An HS, Moon SH, Lee HM, Suh SW, Chen D i sur.* Neuropathic pain components in patients with lumbar spinal stenosis. Yonsei Med J 2015;56(4):1044–50.
89. *Moore RA, Chi CC, Wiffen PJ, Derry S, Rice AS.* Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain. Cochrane Library Syst Rev 2015;10:CD010902.
90. *Skljarevski V, Desaiah D, Liu-Seifert H, Zhang Q, Chappell AS, Detke MJ i sur.* Efficacy and safety of duloxetine in patients with chronic low back pain. Spine 2010;35:E578–E585.
91. *Markman JD, Frazer ME, Rast SA, McDermott MP, Gewandter JS, Chowdhry AK i sur.* Double-blind, randomized, controlled, crossover trial of pregabalin for neurogenic claudication. Neurology 2015;84(3):265–72.
92. *Kaye AD, Beuno FR, Katalenich B, Stell C, Liu H, Rosinia FA i sur.* The effects of gastroretentive gabapentin (Gralise®) on spinal stenosis patients with radicular pain. Pain Phys 2014;17(2):169–78.
93. *Yaksi A, Ozgönenel L, Ozgönenel B.* The efficiency of gabapentin therapy in patients with lumbar spinal stenosis. Spine (Phila Pa 1976) 2007;32(9):939.
94. *Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk DC.* Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain. Cochrane Database Syst Rev 2013;27;(8): CD004959.
95. *Santos J, Alarcão J, Fareleira F, Vaz-Carneiro A, Costa J.* Tapentadol for chronic musculoskeletal pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2015;27;(5):CD009923.
96. *Coronado-Zarco R, Cruz-Medina E, Arellano-Hernández A, Chavez-Arias D, Leon-Hernandez SR.* Effectiveness of calcitonin in intermittent claudication treatment of patients with lumbar spinal stenosis: a systematic review. Spine 2009;34:E818–22.
97. *Peng K, Chen L, Peng J, Xing F, Xiang Z.* Effects of calcitonin on lumbar spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis. Int J Clin Exp Med 2015;8:2536–44.
98. *Yoshihara H.* Prostaglandin E1 treatment for lumbar spinal canal stenosis: a review of the literature. Pain Pract 2016;16(2):245–56.
99. *Rodrigues LCL, Natour J.* A double-blind, randomized controlled, prospective trial assessing the effectiveness of oral corticoids in the treatment of symptomatic lumbar canal stenosis. J Negat Results Biomed 2014;13:13.
100. *Kreiner DS, Shaffer WO, Baisden JL i sur; North American Spine Society.* Clinical Guidelines for Multidisciplinary Spine Care. Diagnosis and Treatment of Degenerative Lumbar Spinal Stenosis. (Revised 2011). Dostupno na: https://www.spine.org/Documents/ResearchClinicalCare/Guidelines/LumbarStenosis.pdf. Pristup: 1. 7. 2017.
101. *Hashemi M, Mofrad MK, Mohajerani SA, Kazemi SM, Radpey B, Zali A.* Anatomical flow pattern of contrast in lumbar epidural space: a human study with a midline vs. parasagittal interlaminar approach under fluoroscopy. Pain Phys 2015;18(4):317–24.
102. *Manchikanti L, Cash KA, McManus CD, Damron KS, Pampati V, Falco FJ.* A randomized, double-blind controlled trial of lumbar interlaminar epidural injections in central spinal stenosis: 2-year follow-up. Pain Phys 2015;18(1):79–92.
103. *Manchikanti L, Hirsch JA.* Comments on a systematic review and meta-analysis of steroids for epidural injections in spinal stenosis. Drug Des Devel Ther 2015;9:2721–4.
104. *Fukusaki M, Kobayashi I, Hara T, Sumikawa K.* Symptoms of spinal stenosis do not improve after epidural steroid injection. Clin J Pain 1998;14(2):148–51.
105. *Liu K, Liu P, Liu R, Wu X, Cai M.* Steroid for epidural injection in spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis. Drug Des Devel Ther 2015;9:707–16.
106. *Manchikanti L, Nampiaparampil DE, Manchikanti KN i sur.* Comparison of the efficacy of saline, local anesthetics, and steroids in epidural and facet joint injections for the management of spinal pain: a systematic review of randomized controlled trials. Surg Neurol Int 2015;6:S194–235.
107. *Dokkum TA.* Henk Verbiest. Acta Neurochir 1982;61:3–12.
108. *Storheim K, Hellum C.* No differences between physiotherapy and decompression surgery for patients considered surgical candidates for lumbar spinal stenosis [commentary]. J Physiother 2016;62 (1):49.
109. *Zaina F, Tomkins-Lane C, Carragee E, Negrini S.* Surgical versus non-surgical treatment for lumbar spinal stenosis. Cochrane Database Syst Rev 2016;(1):CD01026.
110. *Giannadakis C, Solheim O, Jakola AS i sur.* Surgery for Lumbar Spinal Stenosis in Individuals Aged 80 and Older. J Am Geriatr Soc 2016;64(10):2011–18.
111. *Nerland US, Jakola AS, Solheim O i sur.* Minimally invasive decompression versus open laminectomy for central stenosis of the lumbar spine: Pragmatic comparative effectiveness study. BMJ 2015;350:H1603.
112. *Bassewitz H, Herkowitz HN.* Lumbar stenosis with spondylolisthesis: current concept of surgical treatment. Clin Orthop Relat Res 2001;384:54–60.
113. *Hansraj KK, O'Leary PF, Cammisa FP, Hall JC, Fras CI, Cohen MS i sur.* Decompression, fusion and instrumentation surgery for complex lumbar spinal stenosis. Clin Orthop Relat Res 2001; 384:18–25.
114. *Herkowitz HN, Dvorak J, Bell GR, Nordin M, Grob D.* The Lumbar Spine. 3. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
115. *Austevoll IM, Gjestad R, Brox JI i sur.* The effectiveness of decompression alone compared with additional fusion for lumbar spinal stenosis with degenerative spondylolisthesis: a pragmatic comparative non-inferiority observational study from the Norwegian Registry for Spine Surgery. Eur Spine J 2017;26:404–13.
116. *Försth P, Ólafsson G, Carlsson T i sur.* A randomized, controlled trial of fusion surgery for lumbar spinal stenosis. N Engl J Med 2016;374(15):1413–23.
117. *Kovacs FM, Urrútia G, Alarcón JD.* Surgery versus conservative treatment for symptomatic lumbar spinal stenosis. A systematic review of randomized controlled trials. Spine 2011;36(20): E1335–51.
118. *Hofstetter CP, Hofer AS, Wang MY.* Economic impact of minimally invasive lumbar surgery. World J Orthop 2015;6(2):190–201.
119. *Moojen WA, Arts MP, Jacobs WC i sur.* IPD without bony decompression versus conventional surgical decompression for lumbar spinal stenosis: 2-year results of a double-blind randomized controlled trial. Eur Spine J 2015;24(10):2295–305.
120. *Truszczyńska A.* Influence of physiotherapy on patients quality of life after decompressive surgery of lumbar spine stenosis. Ortop Traumatol Rehabil 2013;15(3):235–43.
121. *McGregor AH, Probyn K, Cro S i sur.* Rehabilitation following surgery for lumbar spinal stenosis. A Cochrane review. Spine (Phila Pa 1976) 2014;39(13):1044–54.
122. *Mannion AF, Denzler R, Dvorak J, Muntener M, Grob D.* A randomised controlled trial of post-operative rehabilitation after surgical decompression of the lumbar spine. Eur Spine J 2007;16: 1101–17.
123. *Manchikanti L, Abdi S, Atluri S i sur.* An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part II: guidance and recommendations. Pain Physician 2013;16:49–283.
124. *Schroeder GD, Kurd MF, Vaccaro AR.* Lumbar spinal stenosis: How is it classified? J Am Acad Orthop Surg 2016;24(12): 843–852.

https://doi.org/10.26800/LV-140-1-2-6

ENTERALNA PREHRANA – GDJE SMO DANAS U FARMAKONUTRICIJI?

ENTERAL NUTRITION – WHERE ARE WE TODAY IN PHARMACONUTRITION?

TAJANA PAVIĆ, SPOMENKA TOMEK-ROKSANDIĆ, DARIJA VRANEŠIĆ BENDER, ŽELJKO KRZNARIĆ*

Deskriptori: Enteralna prehrana – metode; Pripravci za enteralnu prehranu – analiza; Farmakonutricija – metode; Omega-3 masne kiseline – farmakologija, terapijska primjena; Eikozapentaenska kiselina – farmakologija, terapijska primjena; Kaheksija – dijetoterapija; Leucin – metabolizam; Skeletni mišići – djelovanje lijeka, metabolizam; Mišićna atrofija – dijetoterapija; Kritični bolesnci – liječenje; Glutamin – farmakologija, terapijska primjena; Arginin – terapijska primjena

Sažetak. U posljednjih nekoliko desetljeća dostupan nam je velik izbor enteralnih formula za različite indikacije. Koncept kliničke prehrane s vremenom je evoluirao od nutritivne potpore koja ima cilj samo zadovoljiti energetske potrebe bolesnika do one koja može utjecati i na sam tijek bolesti. Iako za određene farmakološki aktivne tvari u enteralnim pripravcima, kao što su različite aminokiseline i njihovi metaboliti, ω-3 masne kiseline, nukleotidi i antioksidansi, postoje dokazi da mogu utjecati na upalne i imunološke funkcije, pozitivan utjecaj imunomodulirajućih nutrijenata na klinički ishod u određenim je uvjetima bilo vrlo teško dokazati, usprkos velikom broju kliničkih istraživanja u ovom području. Moguća objašnjenja za ove proturječnosti kriju se u nedovoljno precizno utvrđenim mehanizmima djelovanja, vremenu i načinu davanja, dozi, a napose vrsti i tijeku bolesti u kojoj su se primjenjivali. Svrha je ovog pregleda objasniti potencijalno korisne fiziološke mehanizme djelovanja najčešće upotrebljavanih farmakonutrijenata i prezentirati kliničke dokaze o njihovoj uporabi.

Descriptors: Entaral nutrition – methods; Food, formulated – analysis; Nutrition therapy – methods; Fatty acids, omega-3 – pharmacology, therapeutic use; Eicosapentaenoic acid – pharmacology, therapeutic use; Cachexia – diet therapy; Leucine – metabolism; Muscle, skeletal – drug effects, metabolism; Muscular atrophy – diet therapy; Critical illness – therapy; Glutamine – pharmacology, therapeutic use; Arginine – pharmacology, therapeutic use

Summary. Enteral nutrition formulas have been created over the past several decades with a variety of intended uses. Over the past two decades, the focus has shifted to the administration of pharmacologically active substances, such as different amino acids and their metabolites, ω-3 fatty acids, nucleotides and antioxidants in an attempt to modulate the inflammatory or immune response and affect clinical outcomes. Although some pharmaconutrients have clearly demonstrated the ability to potentiate, antagonize, or otherwise modify metabolic functions, despite the large volume of clinical research in this area, undoubted benefit of immunomodulating diets in certain clinical settings was difficult to prove. Potential explanations for discrepancies include variable effects of individual nutrients dependent on dose, nutrient interactions, timing of delivery and different metabolic needs of heterogeneous patient population. The purpose of this review is to cover potential beneficial physiological mechanisms for some common individual pharmaconutrients and briefly describe some of the current clinical data regarding their use.

Liječ Vjesn 2018;140:50–56

Nutrijenti i energija u adekvatnim količinama i omjerima nužni su za rast i održavanje zdravlja ljudi. Za većinu zdrave populacije potrebe za energijom i nutrijentima definirane su nutritivnim standardima prema kojima se procjenjuju kvaliteta hrane na tržištu i proizvodnja novih pripravaka poput hrane za specijalne namjene. Trenutačno vrijedeći europski nutritivni standardi za zdravu populaciju izražavaju se kao preporučeni dnevni unos (PU) ili DRI (*Daily Reference Intake*).[1]

Klinička prehrana obuhvaća različite nutritivne intervencije radi liječenja malnutricije uključujući oralnu, enteralnu i parenteralnu prehranu. Enteralna prehrana definira se kao metoda koja omogućuje unos nutritivno i farmakološki definiranih enteralnih pripravaka peroralnim putem ili preko pomagala (sonde) u želudac ili tanko crijevo. Indikacije za primjenu enteralne prehrane široke su, od pothranjenosti do svih stanja kada osobama prijeti pogoršanje nutritivnog statusa zbog osnovne bolesti ili planiranih dijagnostičkih i terapijskih postupaka te radi bržeg oporavka.

Na tržištu danas postoji širok izbor komercijalno dostupnih enteralnih formula za različite indikacije i znanje o supstratima koji se rabe u njihovoj pripremi, što je nužno da bismo preporučili optimalnu nutritivnu terapiju. Enteralne formule namijenjene su primjeni oralnim putem ili s pomoću nazogastrične/nazojejunalne sonde, u obliku praha ili otopina odmah spremnih za uporabu. Sve enteralne formule usklađene su s regulativom Europske komisije i regulirane Uredbom EU 609/2013. koja se odnosi na Hranu za posebne skupine (*Food for specific groups*) i

* **Hrvatsko društvo za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora** (prim. dr. sc. Tajana Pavić, dr. med.; doc. dr. sc. Darija Vranešić Bender, dipl. ing.; prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.), **Hrvatsko društvo za gerontologiju i gerijatriju Hrvatskoga liječničkog zbora** (doc. dr. sc. Spomenka Tomek-Roksandić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. sc. T. Pavić, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb; e-mail: tajana.pavic@gmail.com

Primljeno 14. 9. 2017., prihvaćeno 6. veljače 2018.

ulaze u kategoriju „hrane za posebne medicinske potrebe“ koja obuhvaća posebno procesiranu ili formuliranu hranu namijenjenu nutritivnoj terapiji bolesnika pod medicinskim nadzorom.[2] Direktiva uvjetuje da 1500 kcal svake nutritivno kompletne formule sadržava 100% preporučene dnevne doze nutrijenata i ključnih mikronutrijenata.

Supstrati u enteralnim formulama

Ključni makronutrijenti u enteralnim formulama ekstrahirani su iz prirodne hrane.

Ugljikohidrati

Maltodekstrin je osnovni sastojak ugljikohidrata dobiven hidrolizom kukuruznog škroba radi sniženja osmolalnosti. Ipak, mali postotak sirupa glukoze uvijek je prisutan čime se povisuje osmolalnost otopine. U enteralnim pripravcima namijenjenima dijabetičarima nalaze se fruktoza i modificirani maltodekstrin koji se sporije probavlja u crijevu i tako omogućuje izjednačenu postprandijalnu koncentraciju glukoze u krvi. Većina formula ne sadržava laktozu. Kao sladilo najčešće se rabi saharoza koja poboljšava okus, ali i povisuje osmolalnost pripravka.

Proteini

Proteini u enteralnim formulama biljnog su i životinjskog podrijetla. Najčešće se rabe proteini kazeina i sirutke iz kravljeg mlijeka koji sadržavaju sve esencijalne aminokiseline u visokoprobavljivu obliku. Ostali proteini životinjskog podrijetla uključuju ovalbumin iz jaja i hidrolizat kolagena (želatina). Biljni proteini dolaze u prvom redu iz soje i graška. Proizvođači vrlo često kombiniraju različite izvore proteina u jednom pripravku, najčešće kazein i soju.

Masti

U enteralnim formulama masti se nalaze većinom u obliku dugolančanih ili srednjolančanih masnih kiselina vezanih za druge molekule kao što su trigliceridi i fosfolipidi. S obzirom na zasićenost veza ugljika drugim atomima, razlikujemo zasićene, jednostruko nezasićene i višestruko nezasićene masne kiseline. U skupinu potonjih spadaju ω-6 i ω-3 masne kiseline. Izvori masti u enteralnim formulama većinom su mješavina ulja bogatih ω-6 masnim kiselinama (ulje suncokreta, soje, šafranike, kukuruza), iako se u novije vrijeme sve više dodaju izvori ω-3 masnih kiselina (riblje ulje i ulje uljane repice).

Vlakna

Prehrambena vlakna čine veliku skupinu spojeva koji su većinom, osim lignina koji je polifenol, ugljikohidrati. Vlakna topljiva u vodi smanjuju apsorpciju glukoze i lipida u crijevu i dobri su supstrati za fermentaciju u kratkolančane masne kiseline od crijevnih bakterija, od kojih je butirat važan nutrijent za crijevni epitel. Primjer vlakana topljivih u vodi jesu inulin, pektin, fruktooligosaharidi i galaktooligosaharidi (FOS i GOS). Ovi potonji selektivno stimuliraju rast i aktivnost laktobacila i bifidobakterija u crijevu, što ih definira kao prebiotike. Vlakna netopljiva u vodi povećavaju volumen fekalne mase u debelom crijevu navlačeći vodu na sebe. Najčešći su primjer celuloza, hemiceluloza i lignin. Kombinacija vlakana različite fermentabilnosti i topljivosti u pojedinom pripravku pruža optimalni omjer blagotvornog djelovanja i podnošljivosti.

Vitamini, minerali, elementi u tragovima

Da bi se zadovoljila Uredba EU-a, količina od 1500 kcal svih kompletnih enteralnih formula mora istodobno sadržavati i količinu vitamina, minerala i elemenata u tragovima koja pokriva 100% dnevnih potreba. U slučaju standardnih enteralnih formula ovaj se cilj većinom postiže u 1000 ml pripravka.

Tvari kojih nema u enteralnim formulama

Jedna od važnih prednosti enteralnih pripravaka jest činjenica da ne sadržavaju tvari koje mogu kod određenih osoba izazivati intoleranciju (laktoza, gluten) ili štetne posljedice u višim koncentracijama (purini, kolesterol).

Nutritivno kompletne enteralne formule

Nutritivno kompletni enteralni pripravci za odraslu populaciju sadržavaju sve makronutrijente i mikronutrijente u balansiranom omjeru. Standardni polimerni pripravci sadržavaju proporciju sastojaka kao u normalnoj dijeti: 40 – 60% energije iz ugljikohidrata, 25 – 40% energije iz lipida, 15 – 20% energije iz proteina, 85% vode, kalorijsku gustoću 1 kcal/ml. U nekim kliničkim situacijama zbog povećanih potreba ili gubitaka nutrijenata enteralne formule iziskuju dodatne prilagodbe u smislu povećanja energetske gustoće ili koncentracije proteina. Povećana energetska gustoća (> 1,2 kcal/ml) postiže se smanjenjem udjela vode (70 – 75%) i povećanjem udjela masti (> 30%) u formulama, što na kraju rezultira višom osmolalnošću otopine. Visokoproteinske formule sadržavaju 20 – 25% proteina, odnosno više od 4 grama proteina na 100 ml otopine. Oligomerni enteralni pripravci (peptidne formule) umjesto cjelovitih proteina sadržavaju oligopeptide građene od 5 do 50 aminokiselina, kraće ugljikohidratne lance i veći postotak srednjolančanih triglicerida, što omogućava lakšu probavljivost i apsorpciju. Indikacije za njihovu primjenu uključuju intoleranciju polimernih pripravaka, malapsorpcijske sindrome (Crohnova bolest, radijacijski enteritis), stanja nakon dugotrajnoga gladovanja, jejunalno hranjenje. Monomerne ili elementarne formule sadržavaju slobodne aminokiseline kao izvor dušika, što za posljedicu ima visoku osmolalnost (500 – 900 mOsm) te katkad lošiji okus ovih pripravaka. Uske indikacije za njihovu primjenu teške su, multiple alergije na hranu i teška malapsorpcija. Enteralne formule mogu se dodatno modificirati da bi se prilagodile nutritivnim zahtjevima bolesnika s različitim kroničnim bolestima. Takve specifične formule prilagođene bolestima koje najčešće rabimo u kliničkoj praksi jesu one za bolesnike sa šećernom bolesti, bubrežnim zatajenjem, malignim bolestima i respiratornom insuficijencijom.

Tablica 1a i 1b prikazuje karakteristike nekih nutritivno kompletnih enteralnih formula na hrvatskom tržištu.

Specijalni biološki aktivni spojevi – evolucija koncepta kliničke prehrane

S obzirom na to da smo sve svjesniji činjenice kako je zdravstveno stanje bolesnika povezano ne samo s kvantitativnim nego i kvalitativnim unosom nutrijenata, tijekom posljednja tri desetljeća koncept kliničke prehrane evoluirao je od nutritivne potpore koja treba samo zadovoljiti energetske potrebe bolesnika do one koja će utjecati i na samu bolest. U većine hospitaliziranih bolesnika ulazak u začarani krug malnutricije započinje smanjenim unosom

Tablica 1a. *Karakteristike nutritivno kompletnih enteralnih formula s farmakonutrijentima na hrvatskom tržištu*
Table 1a. *Characteristics of nutritionally complete enteral formulas with pharmaconutrients available on Croatian market*

Proizvod / Name	Prosure	Forticare	Supportan	Ensure Plus Advance	Fortifit	Resource Senior Activ
Proizvođač / Manufacturer	Abbott	Nutricia	Fresenius Kabi	Abbott	Nutricia	Nestle
Namjena / Indications	Bolesnici s tumorskom kaheksijom / Patients with cancer cahexia			Bolesnici s malnutricijom i/ili gubitkom mase, snage i funkcije mišića / Patients with malnutrition and/or loss of muscle mass, strength and function		
Oblik / Form	Tekući / Liquid	Tekući / Liquid	Tekući / Liquid	Tekući / Liquid	Praškasti / Powdered	Tekući / Liquid
Volumen / Volume (ml)	240	125	200	220	280 g (jedan obrok 40 g)	200
Energetska gustoća (kcal/ml) / Caloric density (kcal/mL)	1,3	1,6	1,5	1,5	1,0	1,5
Proteini (g/100 ml) / Proteins (g/100 mL)	6,7	9,0	10	9,10	13,8	10
Ugljikohidrati (g/100 ml) / Carbohydrates (g/100 mL)	18,3	19,1	11,6	16,8	6,3	12
Masti (g/100 ml) / Lipids (g/100 mL)	2,5	5,3	6,7	4,80	2,0	6,5
Vlakna (g/100 ml) / Fiber (g/100 mL)	2,1	2,1	1,5	0,75	0,87	1,5
Vitamin D (µg/100 ml)				5,7	1,3	6,3
Farmakonutrijenti / Special ingredients g/pakiranju / g/single packing	EPA 1,1	EPA 0,75	EPA 1,0	HMB 0,55 g/100 ml	Leucin 1,87 g/100 ml	EPA/DHA 0,1 g/100 ml

EPA – eikozapentaenska kiselina / Eicosapentaenoic acid; HMB – β-hidroksi β-metilbutirat / β-hydroksy β-methylbutyrate; DHA – dokozaheksaenska kiselina / Docosahexaenoic acid
Napomena: Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol-acetata u sindromu tumorske kaheksije preporučuju primjenu EPA-e u standardnoj dnevnoj dozi od 2,2 g EPA-e. / Footnote: Croatian guidelines for use of eicosapentaenoic acid and megestrol acetate in cancer cachexia syndrome recommend the use of EPA in the standard daily dose of 2.2 g.

Tablica 1b. *Karakteristike nutritivno kompletnih enteralnih formula s farmakonutrijentima na hrvatskom tržištu*
Table 1b. *Characteristics of nutritionally complete enteral formulas with pharmaconutrients available on Croatian market*

Proizvod / Name	Modulen IBD	Intestamin	Oxepa	Reconvan
Proizvođač / Manufacturer	Nestle	Fresenius Kabi	Abbott	Fresenius Kabi
	Prehrana samo s pomoću NG sonde / For tube feeding			
Namjena / Indications	Bolesnici s upalnim bolestima crijeva / Patients with inflammatory bowel disease	Za prehranu bolesnika u kritičnom stanju s ograničenom tolerancijom enteralnog volumena i velikom potrebom za glutaminom i antioksidansima / Critically ill patients with limited tolerance of enteric volume and high demand for glutamine and antioxidants	Za prehranu bolesnika na umjetnoj ventilaciji / Mechanically ventilated patients	Za prehranu bolesnika s povišenim rizikom od infekcija u postoperativnim stanjima, posttraumatskim stanjima ili kod bolesnika s opeklinama / Patients with increased risk of post-operative and post-traumatic infections; patients with burns
Oblik / Form	Praškasti / Powdered	Tekući / Liquid	Tekući / Liquid	Tekući / Liquid
Volumen / Volume (ml)	400 g/2000 ml	500 ml	500 ml	500 ml
Energetska gustoća (kcal/ml) / Caloric density (kcal/mL)	1,0	0,5	1,5	1,0
Proteini (g/100 ml) / Proteins (g/100 mL)	3,6	8,5	6,25	5,5
Ugljikohidrati (g/100 ml) / Carbohydrates (g/100 mL)	11	3,75	10,6	12
Masti (g/100 ml) / Lipids (g/100 mL)	4,7	0,2	9,37	3,3
Vlakna (g/100 ml) / Fibre (g/100 mL)	/	/	/	/
Vitamin D (µg/100 ml)	1,0	/	/	/
Farmakonutrijenti / Special ingredients (g/pakiranju) / g/single packing	TGF-β2	Glutamin / Glutamine (30 g) Antioksidansi / Antioxidants	EPA (2,65 g) GLA (2,15 g) Antioksidansi / Antioxidants	Glutamin / Glutamine (5 g) Arginin / Arginine (3,35 g) Omega-3 masne kiseline / Omega-3 fatty acids (1,25 g)

EPA – eikozapentaenska kiselina / Eicosapentaenoic acid; GLA – gama-linolenska kiselina / Gamma-linolenic acid

nutrijenata, što olakšava razvoj infektivnih i upalnih komplikacija slabljenjem imunosnog odgovora, a to, pak, pogoršava nutritivni status bolesnika.[3] Novi pripravci obogaćeni specijalnim spojevima, osim standardnog povećanja kalorijskog unosa, imaju za cilj i postizanje određenih farmakoloških učinaka modulacijom imunosnog i upalnog odgovora.[4] Inicijalno, razvoj specijaliziranih formula temeljio se na enteralnim pripravcima obogaćenima različitom kombinacijom metaboličkih supstrata (arginin, glutamin, nukleotidi, ω-3 masne kiseline, antioksidansi) pod zajedničkim nazivom imunonutricije. Kliničke studije ponudile su dokaze da imunonutricija poboljšava ishod pot-

hranjenih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu gornjega probavnog trakta znatno smanjujući morbiditet, trajanje hospitalizacije i troškove liječenja pa je ona s razinom dokaza A preporučena u smjernicama Europskog društva za kliničku prehranu i metabolizam (ESPEN).[5] Rezultati u bolesnika hospitaliziranih u intenzivnim jedinicama, nažalost, nisu bili toliko jasni.[6,7] Smatra se da su donekle razočaravajući rezultati posljedica velike heterogenosti populacije kritično bolesnih i lošije kvalitete znatnog broja istraživanja, što je, u konačnici, utjecalo na dobivene rezultate. G. 2008. Nancy Jones i Daren Heyland predložili su pomak prema konceptu farmakonutricije koji podrazumijeva nutritivnu terapiju orijentiranu prema bolesti i standardiziranu procjenu učinaka specifičnih nutrijenata na farmakološkoj razini.[3]

Individualni učinci nekoliko potencijalnih farmakonutrijenata u enteralnim formulama dobro su dokumentirani.

ω-3 masne kiseline

ω-3 masne kiseline višestruko su nezasićene masne kiseline s dvostrukom vezom na trećem ugljikovu atomu, što ove spojeve čini esencijalnim u prehrani sisavaca. Tri najvažnije ω-3 masne kiseline jesu α-linolenska kiselina (ALA), eikozapentaenska kiselina (EPA) i dokozaheksaenska kiselina (DHA). Ove ω-3 masne kiseline nužne su u građi staničnih membrana gdje se natječu s ω-6 masnim kiselinama u obliku arahidonske kiseline. Tijekom stanja staničnog stresa ili oštećenja otpuštaju se iz staničnih membrana i konvertiraju u eikozanoide, snažne sekundarne glasnike u upalnoj kaskadi. Eikozanoidi iz ω-6 masnih kiselina (prostaglandin E2, prostaglandin A2 i leukotrien B4) izrazito su proupalni, induciraju vrućicu, anoreksiju i umor. ω-3 masne kiseline promoviraju slabije upalne eikozanoide, prostaglandin E3 i leukotrien B5. Visoke doze ω-3 (ili manji unos ω-6 masnih kiselina) mijenjaju ravnotežu prema blažem obliku sistemske upale.[8]

Istraživanja pokazuju da je unos ω-3 masnih kiselina, posebice EPA i DHA čiji je glavni izvor u plavoj ribi, u zdravoj populaciji daleko ispod optimalne razine.[9] Zanimljivo je da su koncentracije ω-3 masnih kiselina znatno niže u bolesnika s malignim bolestima u odnosu prema zdravoj populaciji, u rasponu od 55 do 88%.[10] Ova činjenica registrirana je u bolesnika s različitim tipovima tumora, a koncentracije ω-3 dodatno padaju tijekom napredovanja bolesti.[10,11] Uzroci ovakvog stanja nisu jasni, ali postoji povezanost sa smanjenom količinom mišićnog i masnog tkiva u bolesnika s malignim bolestima.[11] Etiologija gubitka mišićne mase u tumorskih bolesnika vrlo je kompleksna i rezultat je više čimbenika vezanih za tumor i domaćina.[12] Dokazano je da EPA djeluje na nekoliko direktnih i indirektnih putova vezanih za mišićno propadanje, u prvom redu smanjujući proteolizu i povećavajući sintezu mišićnih proteina.[13] U posljednjih desetak godina EPA je testirana kao „antikahektični nutrijent" u studijama koje su pokazale prednosti njegove nadoknade s obzirom na održavanje ili povećanje tjelesne i mišićne mase, ali i u onima koje nisu dokazale učinak na nemasnu masu u odnosu prema placebu.[14–17]

U recentnom pregledu Rachel Murphy i suradnika iscrpno su komentirane razlike i proturječnosti između prijašnjih i novijih intervencijskih studija s EPA-om koje se većinom odnose na činjenicu da su prijašnjim istraživanjima obuhvaćeni i bolesnici s refraktornom kaheksijom u kojoj su gotovo sve intervencije neučinkovite.[13] Naime, dizajn nekoliko novijih studija predvidio je nadoknadu EPA-e u ranijim fazama bolesti: prije, u tijeku ili nakon antineoplastične terapije kada gubitak mišićne mase nije uznapredovao. Studija de Luisa i suradnika uspoređivala je bolesnike nakon operacije malignoma usta i larinksa koji nisu znatno gubili tjelesnu masu. Nakon otpusta iz bolnice randomizirani su u skupinu koja je dobivala oralni nutritivni suplement obogaćen EPA-om (EPA-ONS) i kontrolnu skupinu koja je dobivala enteralni pripravak obogaćen L-argininom tijekom 12 tjedana. U skupini koja je dobivala EPA-ONS zabilježeno je znatno povećanje ukupne i masne mase i debljine kožnih nabora.[18] Barbara van der Meij i suradnici proveli su dvostruko slijepo istraživanje uspoređujući standardni ONS i EPA-ONS u bolesnika s karcinomom pluća koji su bili podvrgnuti kemoradioterapiji i kirurškom zahvatu. U skupini bolesnika koja je dobivala EPA-ONS gubitak nemasne mase bio je manji uz održani trend prema većem opsegu nadlaktice i većem smanjenju potrošnje energije.[19] U dvostruko slijepoj studiji Aoife Ryan i suradnika na 53 bolesnika u preoperativnoj i postoperativnoj fazi liječenja karcinoma jednjaka, koji su dobivali ili EPA-ONS ili standardni ONS, zabilježeno je očuvanje nemasne mase u intervencijskoj skupini, dok je u kontrolnoj gubitak iznosio 1,9 kg u periodu od 4 tjedna.[20] Rezultati ovih studija upozoravaju da postoji blagodat suplementacije ω-3 masnim kiselinama, ali ona svakako ovisi o fazi bolesti u kojoj se primjenjuje. Recentno se javljaju i istraživanja o potencijalnoj adjuvantnoj ulozi ω-3 masnih kiselina tijekom kemoterapije. U studijama na animalnim modelima dokazano je da ω-3 masne kiseline poboljšavaju odgovor na kemoterapiju smanjujući toksične učinke.[21,22] Malobrojne kliničke studije donose dokaze da ω-3 masne kiseline poboljšavaju odgovor na određene vrste kemoterapije, smanjuju nuspojave i produžuju preživljenje.[23,24] U tijeku je III. faza velikoga multicentričnog istraživanja o učinkovitosti multimodalnih intervencija (vježbanje, protuupalni lijekovi, EPA-ONS – 2 g EPA na dan) u odnosu prema standardnoj skrbi u bolesnika s kaheksijom kod kojih je u tijeku palijativna kemoterapija. Osim učinaka na ukupnu tjelesnu i mišićnu masu ciljevi su istraživanja i utjecaj na toleranciju i nuspojave kemoterapije, utjecaj na fizičku aktivnost i kvalitetu života.[25] Treba podsjetiti da su još 2007. godine hrvatske smjernice zaključile da je enteralna primjena EPA-e u standardnoj dnevnoj dozi od 2,2 g te primjena megestrol-acetata u dozi od 400 mg u trajanju od najmanje 8 tjedana poželjna terapijska opcija za bolesnike s tumorskom anoreksijom i kaheksijom.[26] Nadalje, Hrvatske smjernice za perioperativnu enteralnu prehranu kirurških bolesnika preporučuju davanje preoperativne enteralne nutritivne potpore koja sadržava ≥ 2 grama EPA-e/dan bolesnicima s malignim bolestima koji su pothranjeni ili imaju rizik od nastanka pothranjenosti te njezin nastavak nakon otpusta iz bolnice (GRADE – srednja razina dokaza, snažna preporuka).[27]

β-hidroksi β-metilbutirat (HMB)

HMB je metabolit esencijalne aminokiseline leucina koji se u organizmu proizvodi u malim količinama: 0,3 – 0,4 grama na dan.[28] Da bi se dosegnula doza od 3 grama na dan koja se uglavnom davala u intervencijskim studijama, potrebno je unijeti 60 grama leucina.[29] Za dobivanje ove potrebne količine bilo bi nužno konzumirati najmanje 600 grama namirnica s visokim udjelom leucina (mliječni

proizvodi, jaja, meso), što je praktički teško izvedivo, tako da je potrebna suplementacija.[30]

Sportaši niz godina rabe HMB u ergogene svrhe da bi izazvali hipertrofiju mišića i povećali učinkovitost treninga.[29] Mehanizmi djelovanja HMB-a uključuju povećanje sinteze proteina atenuacijom upalnog procesa, povećanjem ekspresije IGF-1 i aktivacijom mTOR-a. Dodatno, HMB smanjuje katabolizam mišićnih proteina atenuacijom ubikvitin-proteasomskog puta i smanjenjem aktivnosti kaspaze.[31] U stanjima koja karakterizira kaheksija (maligne bolesti, sepsa, SIDA, kongestivno srčano zatajenje, kronična renalna insuficijencija, kronična opstruktivna plućna bolest) gubitak skeletnih mišića dominantno je posljedica povećane razgradnje proteina.[32] Gubitak mišića čest je i tijekom procesa starenja i započinje već nakon 40. godine života, a između petog i osmog desetljeća izgubi se oko 30% ukupne mišićne mase.[33,34] Zbog pozitivnih učinaka na metabolizam skeletnih mišića – povećanje sinteze mišićnih proteina, smanjenje njihove razgradnje i upale te povoljnih učinaka na mišićnu regeneraciju učinkovitost HMB-a testirana je u više kliničkih situacija. Učinak HMB-a na potpornu masu i fizičku funkciju ispitivan je u zdravih starijih osoba. Vuković i suradnici uspoređivali su učinak vježbanja uz dodatak HMB-a tijekom 8 tjedana na potpornu masu i funkciju u 70-godišnjaka pri čemu su registrirali gotovo znatno povećanje potporne mase za 800 g u HMB-grupi ($p = 0,08$) i smanjenje masnog tkiva za 8%, ali bez dodatnog povećanja u mišićnoj snazi.[35] Flakoll i suradnici ispitivali su učinak HMB-a u starijih osoba bez dodatnog vježbanja tijekom 12 tjedana. Ponovo je zabilježeno gotovo znatno povećanje u potpornoj masi za 700 g ($p = 0,08$), ali ovaj put uz znatno povećanje mišićne snage i funkcionalnosti.[36] Da bi dodatno ispitali sposobnost HMB-a u povećanju mišićne mase i funkcije neovisno o vježbanju, Baier i suradnici ispitivali su učinke jednogodišnjeg uzimanja HMB-a u osoba starijih od 65 god. Dokazali su da je HMB znatno povećao mišićnu masu u intervencijskoj skupini (0,88 kg; $p = 0,05$), međutim, nije zabilježeno znatnije poboljšanje u testovima funkcionalnosti.[37] U *post hoc* analizi ove studije utvrđeno je da je kritični nutrijent koji je utjecao na mišićnu snagu bio vitamin D. Ispitanici koji su imali adekvatne količine vitamina D u serumu, u kombinaciji s HMB-om postigli su povećanje mišićne snage za 21%, za razliku od onih s deficitom vitamina D i u placebo-skupini, kod kojih nije bilo promjena u mišićnoj snazi.[38] U hospitaliziranih starijih bolesnika hranjenih nazogastričnom sondom uz suplementaciju HMB-om tijekom 2 – 4 tjedna došlo je do porasta tjelesne mase, indeksa tjelesne mase, opsega struka i potkoljenice te smanjenja ekskrecije dušika.[39] Deutz i suradnici došli su do zanimljivih rezultata ispitujući može li HMB smanjiti gubitak mišićne mase u starijih zdravih osoba tijekom potpunog mirovanja u krevetu. Proveli su dvostruko slijepo, randomizirano istraživanje na 24 zdrave starije osobe koje su podvrgnuli potpunom mirovanju u krevetu tijekom 10 dana za koje su vrijeme dobivali HMB u dozi od 3 grama na dan. Mirovanje u krevetu izazvalo je znatan gubitak potpornog tkiva ($2,05 \pm 0,66$ kg; $p = 0,02$), a terapija HMB-om uspjela je prevenirati taj gubitak ($-0,17 \pm 0,19$ kg; $p = 0,02$, ANOVA). Nije se uspjela dokazati znatna razlika u testovima funkcionalnosti. Mogući su razlozi vrlo velika varijabilnost u starijoj populaciji i malen uzorak ispitanika.[40] Učinak visokoproteinske oralne nutritivne potpore obogaćene HMB-om ispitivan je u populaciji starijih pothranjenih bolesnika s frakturom kuka. U intervencijskoj skupini zabilježeno je brže cijeljenje rane, brža mobilizacija i veća mišićna snaga u odnosu prema kontrolnoj skupini.[41]

HMB je zbog svojeg antikataboličkog učinka također ispitivan u populaciji kroničnih bolesnika s izraženim gubitkom mišićne mase kao što su bolesnici s malignim bolestima i KOPB-om. Patricia May i suradnici ispitivali su učinak HMB-a u skupini bolesnika sa solidnim tumorima i gubitkom tjelesne mase > 5% u 6 mjeseci. Dodatak HMB-a rezultirao je povećanjem mišićne mase za gotovo 1 kg nakon 4 tjedna terapije ($p < 0,05$) i taj se učinak održao do kraja studije (24 tjedna). Usprkos ovim obećavajućim rezultatima nakon toga nije bilo studija na bolesnicima s karcinomom koje bi ispitivale učinak HMB-a na preživljenje.[42] U studiju Deborah Kuhls i suradnika uključeni su bolesnici s traumom koji su trebali enteralno hranjenje i podijeljeni su u 3 skupine – jedna je dobivala kombinaciju HMB-a, glutamina i arginina, druga samo HMB, a treća izoproteinsku kontrolu. Nakon 4 tjedna u obje skupine koje su dobivale HMB zabilježena je smanjena ekskrecija dušika kao odraz smanjene razgradnje proteina, bez razlike u statusu upalnih reaktanata.[43] Iako prethodna studija nije pokazala razlike u upalnom statusu, postoje dokazi da HMB može protuupalno djelovati u određenim kliničkim situacijama. Skupina autora dokazala je da suplementacija HMB-a tijekom tjedan dana znatno smanjuje upalne reaktante u bolesnika s KOPB-om.[44] G. 2016. publicirano je do sada najveće prospektivno, randomizirano, dvostruko slijepo kliničko ispitivanje kontrolirano placebom o učinku visokoproteinske oralne nutritivne potpore obogaćene HMB-om na readmisiju i smrtnost starijih pothranjenih bolesnika. Ispitivana skupina obuhvatila je 652 pothranjena bolesnika starija od 65 godina s kroničnim srčanim zatajenjem, akutnim infarktom miokarda, pneumonijom i kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti. U skupini bolesnika koja je dobivala HMB registriran je znatno niži mortalitet u 90 dana u odnosu prema placebu: 4,8 naspram 9,7% ($p < 0,018$).[45] Važnost očuvanja mišićne mase u starijoj dobi naglašavaju i Hrvatske smjernice za prehranu osoba starije dobi u kojima se preporučuje nadoknada visokoproteinskih enteralnih pripravaka s dodatkom HMB-a i vitamina D u starijih osoba sa sarkopenijom.[46]

Glutamin

Glutamin je u fiziološkim uvjetima najprisutnija slobodna aminokiselina u cirkulaciji, ali u stanjima teških bolesti i poremećaja probavnog sustava njegove koncentracije nisu dostatne i on postaje uvjetno esencijalna aminokiselina.[47,48] Sistemsku dostupnost glutamina određuje ravnoteža između organa koji ga proizvode, u prvom redu mišića, i organa koji ga iskorištavaju (crijevo, jetra, bubrezi). Glavni je izvor energije i dušika u sintezi nukleotida i funkcioniranju stanica koje se brzo dijele, primarno enterocitima i stanicama imunosnog sustava, što je izuzetno važno u kritično bolesnih.

Ima i zaštitne učinke pri oksidativnom stresu i regulatornu ulogu u upalnoj kaskadi kao prekursor glutationa.[49]

Na temelju povezanosti niskih koncentracija glutamina u plazmi (< 420 μmol/l) kod bolesnika hospitaliziranih u intenzivnoj skrbi i povećanog mortaliteta postavljena je pretpostavka da nadoknada glutamina u kritično bolesnih može biti bitna.[50] Populacija kritično bolesnih najbrojnija je skupina bolesnika na kojoj je testiran učinak parenteral-

ne i/ili enteralne nadoknade glutamina. Autori nekoliko prijašnjih sistematskih pregleda i metaanaliza dokazali su da je nadoknada glutamina u kombinaciji s enteralnom ili parenteralnom prehranom povezana sa sniženom stopom infekcija i bržim oporavkom od bolesti u odnosu prema standardnoj prehrani.[51–53] Dvije recentne multicentrične studije (REDOXS, MetaPlus) nisu dokazale prednost nadoknade glutamina u miješanoj populaciji kritično bolesnih.[54,55] Studija MetaPlus obuhvatila je populaciju miješane intenzivne skrbi (internističke, kirurške, traumatološke) koja je randomizirana u skupinu što je dobivala 59 g proteina/l, 20 g glutamina/l, DHA, EPA, visoke doze vitamina C i E, selena i cinka i skupinu koja je dobivala standardnu izokalorijsku, visokoproteinsku enteralnu prehranu sa 6 g glutamina/l. Studija nije dokazala prednost imunonutricije u primarnom cilju koji je bio incidencija novih infekcija (53% u IN grupi prema 52% u kontrolnoj grupi; p = 0,96) niti u ostalim ciljevima uključujući mortalitet, trajanje mehaničke ventilacije i trajanje hospitalizacije. Iznenađujuće, autori su izvijestili o povećanoj smrtnosti tijekom šestomjesečnog praćenja u subpopulaciji internističkih bolesnika (54 prema 35%; p = 0,04). U kirurških i traumatoloških bolesnika ovaj rizik nije zabilježen.[54] Burna rasprava koja se razvila nakon toga potvrdila je potrebu pažljivog biranja imunomodulirajućih nutrijenata koje će se temeljiti na precizno utvrđenim mehanizmima djelovanja, vremenu i načinu davanja, dozi, a napose vrsti i tijeku bolesti u kojima se daju.[56,57] U najnovijoj metaanalizi koja se fokusirala na enteralnu nadoknadu glutamina u kritično bolesnih dokazano je da je ona povezana sa znatnim smanjenjem hospitalnog mortaliteta (RR 0,19; 95%-tni CI 0,06 – 0,67; p = 0,01) i duljine boravka u bolnici (WMD -9,16; 95%-tni CI -15,06 – -3,26; p = 0,002) bolesnika s opeklinama. Isti učinak nije zabilježen u traumatoloških bolesnika.[57] Kao rezultat ovih recentnih istraživanja, najnovije smjernice SCCM-a (Society of Critical Care Medicine) i ASPEN-a (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition) ne preporučuju rutinsku enteralnu nadoknadu glutamina u kritično bolesnih (GRADE – umjerena razina dokaza).[58] Nadalje, bitno je da se glutamin kod kritično bolesnih ne primjenjuje u bolesnika sa zatajenjem jetre i/ili bubrega i preporučljivo ga je davati hemodinamski i metabolički stabilnim bolesnicima.[59] Smjernice ESPEN-a o enteralnoj prehrani kritično bolesnih, objavljene prije više od deset godina, ograničile su preporuku enteralne nadoknade glutamina na bolesnike s opeklinama i traumom (razina dokaza A).[60] Prošle godine objavljena je metaanaliza koja je obuhvatila 10 studija što su uspoređivale učinak enteralne potpore obogaćene glutaminom u bolesnika s teškim akutnim pankreatitisom. U usporedbi sa standardnom enteralnom potporom nadoknada glutamina rezultirala je kraćim boravkom u bolnici, sniženom incidencijom infektivnih komplikacija i mortaliteta, a intravenska nadoknada pokazala se boljim izborom zbog bolje bioraspoloživosti.[61] Što se tiče upalnih bolesti crijeva, Cochraneova sistematska analiza koja je obuhvatila samo dva RCT-a s ukupno 42 bolesnika zaključila je da nema dovoljno dokaza o učinkovitosti i sigurnosti glutamina u indukciji remisije pri Crohnovoj bolesti.[62]

Zaključak

Tijekom posljednjih desetljeća koncept kliničke prehrane evoluirao je od nutritivne potpore koja zadovoljava samo energetske potrebe bolesnika do intervencije koja utječe i na samu bolest. Klinički dokazi ne isključuju mogućnost da specifični nutrijenti mogu poboljšati klinički ishod u pažljivo biranim grupama bolesnika. Primjeri glutamina, HMB-a i ω-3 masnih kiselina podupiru mogućnost da su terapijski rezultati u nekih bolesnika posljedica ne samo nutritivne potpore već i dodatnoga farmakološkog učinka, čineći ih time međusobno nezamjenjivima. Farmakonutrijenti iziskuju potanka ispitivanja, ne samo svojih pojedinačnih osobina nego i interakcija s drugim nutrijentima koje mogu utjecati na ukupni farmakološki učinak. Izbor imunomodulirajućih nutrijenata treba se temeljiti na precizno utvrđenim mehanizmima djelovanja, vremenu i načinu davanja, dozi, a napose vrsti i tijeku bolesti u kojoj se primjenjuju. Budućnost farmakonutricije ovisit će o dobro dizajniranim prospektivnim kliničkim istraživanjima pojedinih farmakonutrijenata fokusiranima na veće homogene skupine bolesnika.

LITERATURA

1. Uredba (EU) br. 1169/2011. Europskog parlamenta i Vijeća od 25. listopada 2011. o informiranju potrošača o hrani, izmjeni uredba (EZ) br. 1924/2006. i (EZ) br. 1925/2006. Europskog parlamenta i Vijeća te o stavljanju izvan snage Direktive Komisije 87/250/EEZ, Direktive Vijeća 90/496/EEZ, Direktive Komisije 1999/10/EZ, Direktive 2000/13/EZ Europskog parlamenta i Vijeća, direktiva Komisije 2002/67/EZ i 2008/5/EZ i Uredbe Komisije (EZ) br. 608/2004.
2. Uredba (EU) br. 609/2013. Europskog parlamenta i Vijeća od 12. lipnja 2013. o hrani za dojenčad i malu djecu, hrani za posebne medicinske potrebe i zamjeni za cjelodnevnu prehranu pri redukcijskoj dijeti te o stavljanju izvan snage Direktive Vijeća 92/52/EEZ, direktiva Komisije 96/8/EZ, 1999/21/EZ, 2006/125/EZ i 2006/141/EZ, Direktive 2009/39/EZ Europskog parlamenta i Vijeća i uredba Komisije (EZ) br. 41/2009. i (EZ) br. 953/2009.
3. *Jones NE, Heyland DK.* Pharmaconutrition: a new emerging paradigm. Curr Opin Gastroenterol 2008;24:215–22.
4. *Campbell S.* An anthology of advances in enteral tube feeding formulations. Nutr Clin Pract 2006;21:411–5.
5. *Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S i sur.* ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. Clin Nutr 2017;36:623–50.
6. *Marik PE, Zaloga GP.* Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature. Intensive Care Med 2008;34:1980–90.
7. *Kudsk KA.* Immunonutrition in surgery and critical care. Annu Rev Nutr 2006;26:463–79.
8. *Deckelbaum RJ, Torrejon C.* The omega-3 fatty acid nutritional landscape: health benefits and sources. J Nutr 2012;142:587S–591S.
9. *Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ.* Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. Circulation 2002; 106:2747–57.
10. *Park JM, Kwon SH, Han YM, Hahm KB, Kim EH.* Omega-3 polyunsaturated Fatty acids as potential chemopreventive agent for gastrointestinal cancer. J Cancer Prev 2013;18(3):201–8.
11. *Murphy RA, Wilke MS, Perrine M, Pawlowicz M, Mourtzakis M, Lieffers JR i sur.* Loss of adipose tissue and plasma phospholipids: relationship to survival in advanced cancer patients. Clin Nutr 2010; 29:482–7.
12. *Tisdale MJ.* Mechanisms of cancer cachexia. Physiol Rev 2009; 89:381–410.
13. *Murphy RA, Yeung E, Mazurak VC, Mourtzakis M.* Influence of eicosapentaenoic acid supplementation on lean body mass in cancer cachexia. Br J Cancer 2011;105:1469–73.
14. *Taylor LA, Pletschen L, Arends J, Unger C, Massing U.* Marine phospholipids: a promising new dietary approach to tumor-associated weight loss. Support Care Cancer 2010;18:159–70.
15. *Fearon KC, Barber MD, Moses AG, Ahmedzai SH, Taylor GS, Tisdale MJ i sur.* Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. J Clin Oncol 2006;24:3401–7.
16. *Read JA, Beale PJ, Volker DH, Smith N, Childs A, Clarke SJ.* Nutrition intervention using an eicosapentaenoic acid (EPA)-containing

supplement in patients with advanced colorectal cancer. Effects on nutritional and inflammatory status: a phase II trial. Support Care Cancer 2007;15:301–7.
17. *Jatoi A, Rowland K, Loprinzi CL i sur.* An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer-associated wasting: a North Central Cancer Treatment Group and National Cancer Institute of Canada collaborative effort. J Clin Oncol 2004;22:2469–76.
18. *de Luis DA, Izaola O, Aller R, Cuellar L, Terroba MC.* A randomized clinical trial with oral immunonutrition (ω3-enhanced formula vs arginine-enhanced formula) in ambulatory head and neck cancer patients. Ann Nutr Metab 2005;49:95–9.
19. *van der Meij BS, Langius JA, Spreeuwenberg MD i sur.* Oral nutritional supplements containing (n-3) polyunsaturated fatty acids affect the nutritional status of patients with stage III nonsmall cell lung cancer during multimodality treatment. J Nutr 2010;140: 1774–80.
20. *Ryan AM, Reynolds JV, Healy L i sur.* Enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid (EPA) preserves lean body mass following esophageal cancer surgery: results of a double-blinded randomized controlled trial. Ann Surg 2009;249:355–63.
21. *Akinsete JA, Ion G, Witte TR, Hardman WE.* Consumption of high omega-3 fatty acid diet suppressed prostate tumorigenesis in C3(1) Tag mice. Carcinogenesis 2012;33:140–8.
22. *Colas S, Maheo K, Denis F i sur.* Sensitization by dietary docosahexaenoic acid of rat mammary carcinoma to anthracycline: a role for tumor vascularization. Clin Cancer Res 2006;12:5879–86.
23. *Bougnoux P, Hajjaji N, Ferrasson MN, Giraudeau B, Couet C, Le Floch O.* Improving outcome of chemotherapy of metastatic breast cancer by docosahexaenoic acid: a phase II trial. Br J Cancer 2009; 101:1978–85.
24. *Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QS, Baracos VE, Reiman T, Mazurak VC.* Supplementation with fish oil increases first-line chemotherapy efficacy in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. Cancer 2011;117:3774–80.
25. *Multimodal Intervention for Cachexia in Advanced Cancer Patients Undergoing Chemotherapy (MENAC)*. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02330926. Pristupljeno: 29. 8. 2017.
26. *Krznarić Ž, Juretić A, Šamija M i sur.* Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol-acetata u sindromu tumorske kaheksije. Liječ Vjesn 2007;129:381–6.
27. *Zelić M, Vranešić Bender D, Ljubas Kelečić D i sur.* Hrvatske smjernice za perioperativnu enteralnu prehranu kirurških bolesnika. Liječ Vjesn 2014;136:179–85.
28. *Van Koevering M, Nissen S.* Oxidation of leucine and alpha-ketoisocaproate to beta-hydroxy-beta-methylbutyrate in vivo. Am J Physiol 1992;262:E27–E31.
29. *Wilson GJ, Wilson JM, Manninen AH.* Effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) on exercise performance and body composition across varying levels of age, sex, and training experience: a review. Nutr Metab 2008;5:1.
30. *Wilson JM, Fitschen PJ, Campbell B, Wilson GJ, Zanchi N, Taylor L.* International Society of Sports Nutrition Position Stand: beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB). J Int Soc Sports Nutr 2013;10:6.
31. *Fitschen PJ, Wilson GJ, Wilson JM, Wilund KR.* Efficacy of β-hydroxy-β-methylbutyrate supplementation in elderly and clinical populations. Nutrition 2013;29:29–36.
32. *Siddiqui R, Pandya D, Harvey K, Zaloga GP.* Nutrition modulation of cachexia/proteolysis. Nutr Clin Prac 2006;21:155–67.
33. *Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R.* Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18–88 yr. J Appl Physiol 2000;89:81–8.
34. *Grimby G, Saltin B.* The ageing muscle. Clin Physiol 1983;3: 209–18.
35. *Vukovich MD, Stubbs NB, Bohlken RM.* Body composition in 70-year-old adults responds to dietary beta-hydroxy-beta-methylbutyrate similarly to that of young adults. J Nutr 2001;131:2049–52.
36. *Flakoll P, Sharp R, Baier S, Levenhagen D, Carr C, Nissen S.* Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and lysine supplementation on strength, functionality, body composition, and protein metabolism in elderly women. Nutrition 2004;20:445–51.
37. *Baier S, Johannsen D, Abumrad N, Rathmacher JA, Nissen S, Flakoll P.* Year-long changes in protein metabolism in elderly men and women supplemented with a nutrition cocktail of beta-hydroxy-betamethylbutyrate (HMB), L-arginine, and L-lysine. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2009;33:71–82.
38. *Fuller JC Jr, Baier S, Flakoll P, Nissen SL, Abumrad NN, Rathmacher JA.* Vitamin D status affects strength gains in older adults supplemented with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and lysine: a cohort study. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2011;35:757–62.
39. *Hsieh LC, Chow CJ, Chang WC, Liu TH, Chang CK.* Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate on protein metabolism in bed-ridden elderly receiving tube feeding. Asia Pac J Clin Nutr 2010;19:200–8.
40. *Deutz NE, Pereira SL, Hays NP, Oliver JS, Edens NK, Evans CM i sur.* Effect of β-hydroxy-β-methylbutyrate (HMB) on lean body mass during 10 days of bed rest in older adults. Clin Nutr 2013; 32:704–12.
41. *Ekinci O, Yanık S, Terzioğlu Bebitoğlu B, Yılmaz Akyüz E, Dokuyucu A, Erdem Ş.* Effect of Calcium β-Hydroxy-β-Methylbutyrate (CaHMB), Vitamin D, and Protein Supplementation on Postoperative Immobilization in Malnourished Older Adult Patients With Hip Fracture: a Randomized Controlled Study. Nutr Clin Pract 2016; 31:829–35.
42. *May PE, Barber A, D'Olimpio JT, Hourihane A, Abumrad NN.* Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and glutamine. Am J Surg 2002;183:471–9.
43. *Kuhls DA, Rathmacher JA, Musngi MD i sur.* Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation in critically ill trauma patients. J Trauma 2007;62:125–31.
44. *Hsieh LC, Chien SL, Huang MS, Tseng HF, Chang CK.* Anti-inflammatory and anticatabolic effects of short-term beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on chronic obstructive pulmonary disease patients in intensive care unit. Asia Pac J Clin Nutr 2006; 15:544–50.
45. *Deutz NE, Matheson EM, Matarese LE i sur.; NOURISH Study Group.* Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: a randomized clinical trial. Clin Nutr 2016:35:18–26.
46. *Krznarić Ž, Vranešić Bender D, Ljubas Kelečić D i sur.* Hrvatske smjernice za prehranu osoba starije dobi, dio II. – klinička prehrana. Liječ Vjesn 2011;133:299–307.
47. *Brosnan JT.* Interorgan amino acid transport and its regulation. J Nutr 2003;133:2068S–2072S.
48. *Lacey JM, Wilmore DW.* Is glutamine a conditionally essential amino acid? Nutr Rev 1990;48:297–309.
49. *De Bandt JP, Cynober LA.* Amino acids with anabolic properties. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 1998;1:263–72.
50. *Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Treskes M, van der Spoel HJ, Zandstra DF.* Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. Intensive Care Med 2001;27:84–90.
51. *Montejo JC, Zarazaga A, Lopez-Martinez J i sur.* Immunonutrition in the intensive care unit: a systematic review and consensus statement. Clin Nutr 2003;22:221–33.
52. *Avenell A.* Glutamine in critical care: current evidence from systematic reviews. Proc Nutr Soc 2006;65:236–41.
53. *Vanek VW, Matarese LE, Robinson M i sur.* A.S.P.E.N. position paper: parenteral nutrition glutamine supplementation. Nutr Clin Pract 2011;26:479–94.
54. *Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE i sur.* A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. N Engl J Med 2013;368:1489–97.
55. *van Zanten AH, Sztark F, Kaisers UX i sur.* High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: a randomized clinical trial. JAMA 2014;312:514–24.
56. *Evans DC, Hegazi RA.* Immunonutrition in critically ill patients: does one size fit all? J Parenter Enteral Nutr 2015;39:500–1.
57. *van Zanten ARH, Dhaliwal R, Garrel D, Heyland DK.* Enteral glutamine supplementation in critically ill patients: a systematic review and metaanalysis. Crit Care 2015;19:294.
58. *McClave SA, Taylor BE, Martindale RG i sur.* Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). J Parenter Enteral Nutr 2016;40:159–211.
59. *Stehle P, Ellger B, Kojic D i sur.* Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition improves the clinical outcomes of critically ill patients: a systematic evaluation of randomised controlled trials. Clin Nutr ESPEN 2017 Feb;17:75–85.
60. *Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE i sur.* ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. Clin Nutr 2006;25:210–23.
61. *Li Yong, Qi-Ping Lu, Sheng-Hui Liu, Hu Fan.* Efficacy of Glutamine-Enriched Nutrition Support for Patients With Severe Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. J Parenter Enteral Nutr 2016;40: 83–94.
62. *Akobeng AK, Elawad M, Gordon M.* Glutamine for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2016; 2:CD007348.

Pismo uredniku
Letter to the Editor

https://doi.org/10.26800/LV-140-1-2-7

Karcinom mokraćnog mjehura u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom liječenih ciklofosfamidom

Urinary bladder carcinoma in patients with systemic lupus erythematosus treated with cyclophosphamide

Poštovano uredništvo!

Ciklofosfamid je alkilirajući citotoksični lijek koji se nekoliko desetljeća rabi za liječenje teških oblika upalnih reumatskih bolesti. Razmjerno nepovoljan profil toksičnosti ograničava primjenu lijeka na stanja opasna za život ili funkciju organa kao što su lupusni nefritis i sistemski eritemski lupus (SLE) sa zahvaćanjem središnjega živčanog sustava („centralni" lupus), nekrotizirajući oblici sistemskih vaskulitisa te aktivna intersticijska plućna bolest u sklopu bolesti vezivnog tkiva (najčešće sistemske skleroze) i reumatoidnog artritisa.[1]

U bolesnika sa SLE-om i ostalim reumatološkim indikacijama kumulativno liječenje ciklofosfamidom može trajati nekoliko mjeseci, a prema starijim protokolima, i do nekoliko godina, što, pak, bolesnike tijekom duljeg vremena izlaže mogućim toksičnim učincima lijeka. Najvažnije nuspojave primjene ciklofosfamida u bolesnika s reumatskim bolestima jesu infekcije, leukopenija i trombocitopenija, alopecija, gastrointestinalne tegobe (mučnina, povraćanje, proljev), neplodnost, teratogenost i sekundarne hematološke neoplazme. Posebno vrijedi istaknuti toksičan učinak na mokraćni mjehur koji se pripisuje citostatski inaktivnomu metabolitu lijeka što se izlučuje urinom – akroleinu. Toksičnost se tijekom ili netom nakon liječenja očituje hemoragijskim cistitisom, a dugoročno (uobičajeno nakon više godina) i razvojem karcinoma mokraćnog mjehura.[2]

Na našem Zavodu liječenje teških oblika SLE-a ciklofosfamidom provodi se više od 20 godina. U zavodski registar bolesnika sa SLE-om upisano je više od 1500 bolesnika, a od toga je njih više od 200 liječeno ciklofosfamidom.[3] Najčešće su liječeni pulsno intravenski (doza 500 – 1000 mg/m^2 tjelesne površine po primjeni u razmacima od 2 do 12 tjedana između aplikacija, ovisno o primijenjenom protokolu i fazi protokola), a u izdvojenim slučajevima peroralno (uobičajena dnevna doza do 2 mg/kg), u najvećem postotku zbog lupusnog nefritisa. U bolesnika liječenih intravenskim pulsovima uobičajena je obilna parenteralna hidracija na dan primjene uz intravensku aplikaciju mesne, lijeka kojemu je pripisano svojstvo neutralizacije toksičnog učinka akroleina u mokraćnome mjehuru.[4]

Među bolesnicima sa SLE-om praćenima na Zavodu analizirali smo obilježja bolesnika liječenih ciklofosfamidom kojima je nakon ili tijekom liječenja dokazan karcinom mokraćnog mjehura.

Iz zavodskog registra bolesnika sa SLE-om izdvojeno je četvero bolesnika koji zadovoljavaju prethodno navedene kriterije (3 žene i 1 muškarac). Dijagnoza SLE-a postavljena je klinički, uz ispunjavanje četiriju ili više kriterija Američkoga reumatološkog društva. Indikacija za liječenje ciklofosfamidom u dva bolesnika bio je lupusni nefritis, a u dva bolesnika „centralni" lupus. Svi su bolesnici liječeni peroralnim ciklofosfamidom (raspon trajanja liječenja 3 – 7 godina), a dva i intravenskim pulsovima (po šest pulsova). Svi su liječeni glukokortikoidima, a troje bolesnika i antimalaricima te azatioprinom. Karcinom mokraćnog mjehura dokazan je u rasponu od 1 do 14 godina nakon posljednje primjene ciklofosfamida. Vodeća tegoba koja je pobudila sumnju na karcinom jest makrohematurija u 3/4 bolesnika, a u 1/4 mikrohematurija utvrđena redovitim probirom urina. U svih je karcinom dokazan cistoskopijom te su liječeni transuretralnom resekcijom. 50% bolesnika je umrlo – 1 nakon 8 godina i 1 za manje od godinu dana nakon dijagnoze tumora. U jedne je bolesnice 11 godina nakon početka liječenja utvrđena monoklonska gamapatija IgG neodređena značenja (MGUS).

Karcinom mokraćnog mjehura rijetka je pojava u bolesnika sa SLE-om liječenih ciklofosfamidom, ali je klinički važna. Troje bolesnika iz našeg Zavoda prezentiralo se bezbolnom makrohematurijom koja je sama po sebi indikacija za obradu radi isključenja postojanja karcinoma mokraćnog mjehura. Potrebno ju je također razlučiti od makrohematurije zbog koagulopatije, bubrežne afekcije u sklopu SLE-a ili drugog oblika glomerulonefritisa (najčešće IgA nefropatije), tuberkuloze bubrega, nefrolitijaze, hemoragijskog cistitisa i karcinoma gornjih dijelova urinarnog trakta (mokraćovoda i bubrega) te ostalih uzroka.[5]

Iako u bolesnika sa SLE-om zbog slabosti postojećih dokaza nije potvrđena direktna povezanost između peroralnoga dnevnog liječenja ciklofosfamidom i razvoja karcinoma mokraćnog mjehura, rizik od nastanka karcinoma potvrđen je u bolesnika liječenih sličnim peroralnim dozama pri reumatološkim indikacijama (Wegenerova granulomatoza i reumatoidni artritis). U bolesnika u kojih se razvije hemoragijski cistitis utvrđen je povišen rizik od kasnijeg razvoja karcinoma mokraćnog mjehura. Rizik od nastanka karcinoma, kao i hemoragijskog cistitisa, čini se nižim u bolesnika liječenih intravenskim pulsovima, što je vjerojatno posljedica niže kumulativne doze u odnosu prema bolesnicima liječenim peroralnom formulacijom lijeka. Unatoč nedostatku izravnih dokaza da se primjenom mesne preveniraju hemoragijski cistitis i karcinom mokraćnog mjehura (postoje dokazi o njezinu učinku u onkoloških bolesnika liječenih ifosfamidom), riječ je o lijeku koji nije štetan i čija se primjena uobičajeno preporučuje. Iako se u nas mesna primjenjuje samo u intravenskoj formulaciji, njezina peroralna primjena (u uvjetima

kada je dostupna) može imati i bolje opravdanje s obzirom na višu kumulativnu dozu postignutu primjenom peroralnog u odnosu prema intravenskom ciklofosfamidu.[6]

Zaključno, u bolesnika sa SLE-om i upalnim reumatskim bolestima liječenih ciklofosfamidom postoji povišen rizik od razvoja hemoragijskog cistitisa i karcinoma mokraćnog mjehura. Oba se stanja često očituju (makro)hematurijom, pri čemu je, između ostaloga, potrebno provesti temeljitu slikovnu i endoskopsku urološku obradu.

Autori izjavljuju da vezano uz ovaj rad nemaju nikakav potencijalni sukob interesa.

Ivan Padjen, Mislav Cerovec, Miroslav Mayer, Dubravka Bosnić, Mirna Sentić, Branimir Anić
Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

LITERATURA

1. *van Laar JM.* Immunosuppressive Drugs. U: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, ur. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. 10. izd. Philadelphia: Elsevier; 2017, str. 983–98.
2. *Thomas SS, Clements PJ, Furst DE.* Immunosuppressives: cyclosporine, cyclophosphamide, azathioprine, mycophenolate mofetil. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, ur. Rheumatology. 6. izd. Philadelphia: Elsevier/Mosby; 2015, str. 459–67.
3. *Cerovec M, Anić B, Padjen I, Čikeš N.* Prevalence of the American College of Rheumatology classification criteria in a group of 162 systemic lupus erythematosus patients from Croatia. Croat Med J 2012;53:149–154.
4. *Houssiau FA.* Therapy of lupus nephritis: lessons learned from clinical research and daily care of patients. Arthritis Res Ther 2012;14:202.
5. *Mazhari R, Kimmel PL.* Hematuria: an algorithmic approach to finding the cause. Cleve Clin J Med 2002;69:870, 872–4, 876 passim.
6. *Monach PA, Arnold LM, Merkel PA.* Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. Arthritis Rheum 2010;62:9–21.

Vijesti
News



Klinički bolnički centar Split – Klinika za dječje bolesti
Hrvatski liječnički zbor – Hrvatsko pedijatrijsko društvo
Hrvatsko društvo za školsku i sveučilišnu medicinu

organiziraju

HRVATSKU PROLJETNU PEDIJATRIJSKU ŠKOLU

35. seminar za liječnike i medicinske sestre

Split, 16.–20. travnja 2018.

Na programu ovogodišnjeg seminara su sljedeće teme:
1. Neonatologija
2. Oftalmologija
3. Infektologija

Informacije i obavijesti: http://hpps.com.hr

In memoriam
Obituaries

Prim. dr. BORIS HAINŠ, spec. kirurg
(31. svibnja 1930. – 26. svibnja 2016.)



Život je samo jedna mala kap u rijeci koja teče nemilosrdno od svojeg izvora prema ušću. Brzo, prebrzo. Pa koliko god ta rijeka bila dugačka i krivudava, uvijek završava u svojem ušću iznenadno i zastrašujuće. I kad smo već mislili da će život pobijediti bolest našeg primarijusa, iznenada, zastrašujuće, pronio se glas da nas je napustio te prešao iz ovog ograničenog života u beskonačnost.

Ovaj put nije se ostvarila stara latinska uzrečica „Medice cura te ipsum“, jer iako smo liječnici, ne možemo se boriti protiv smrti za koju nema lijeka.

Teško je vjerovati da je prošlo 20 godina od kada smo ga mi, djelatnici varaždinske kirurgije ispratili u mirovinu. Od tada su naši susreti s njim bili relativno rijetki, ali uvijek srdačni, a on je uvijek bio spreman za šalu i razgovor.

Prim. dr. Boris Hainš rođen je 1930. godine, 31. 5. u herojskom gradu Vukovaru. Klasičnu gimnaziju pohađao je u Zagrebu, gdje je i diplomirao na Medicinskom fakultetu 1957. Nakon završenog studija, dolazi u naš Varaždin te dobiva specijalizaciju iz opće kirurgije, a specijalistički ispit polaže 1965. godine. U Općoj bolnici Varaždin obavlja poslove iz djelatnosti općeg kirurga pa je tako do 1974. godine voditelj Odjela abdominalne kirurgije. Godine 1974. prim. dr. Boris Hainš započeo je prve vaskularne operacije na Kirurškom odjelu Opće bolnice u Varaždinu, a Odjel vaskularne kirurgije vodio je do 1976. godine. Nakon objavljivanja mnogobrojnih stručnih radova u raznim kirurškim časopisima, 1978. g. postaje primarijus. Preseljenjem kirurgije iz stare zgrade ostvaruje se želja dr. Hainša da se bavi traumatologijom te 1979. g. postaje rukovoditelj Odjela za traumatologiju s više od 70 kreveta.

Za njega se svakako može reći da je dio povijesti varaždinske kirurgije, a osobito traumatologije. Bio je prekretnica u traumatologiji. Do njegova dolaska traumatologija je uglavnom bila konzervativna struka te su se ozljede liječile mirovanjem i imobilizacijom gipsom. S njim je to postala operativna struka. Vrlo rano, svega nekoliko godina nakon pojave AO osteosinteze u Švicarskoj, dr. Hainš izvodi prvu osteosintezu prema AO metodi unutarnjim spajanjem kosti pločicom i vijcima, koja od tada postaje standardna metoda opskrbe prijeloma dugih kostiju u našoj ustanovi.

No nije sve išlo lako: bilo je tu mnogo otpora, kao i uvijek kad se radi o uvođenju nečega novog. Pod njegovim vodstvom i preseljenjem traumatologije u novu zgradu svi su ti otpori postupno slamani pa je varaždinska traumatologija zakoračila snažnim koracima prema jednoj od najboljih traumatologija u Hrvatskoj.

Primarijus Hainš počeo je s primjenom vanjskog fiksatora, a pokazuje i velik interes za liječenje prijeloma u području kuka te s pomoću pokretnoga rendgenskog uređaja počinje operirati razne prijelome uvevši i kutnu pločicu. U svojim datotekama nalazimo sliku objavljenu u novinama u povodu prve ugradnje endoproteze kuka u Varaždinu 1980. godine koja je, dakako, bila predvođena primarijusom Hainšem.

Primarijusa poznajem od 1974. g. kada sam kao mladi liječnik zaposlen na varaždinskoj kirurgiji. Do 1979. g. sretali smo se uglavnom u dežurstvu jer nismo radili na istom odjelu. Od 1979. g. zajedno radimo na traumatološkom odjelu te vrlo intenzivno surađujemo. Iako se teoretsko znanje može naučiti i iz knjiga, prim. Hainš bio nam je iznimno dragocjen u svakodnevnoj provjeri tog znanja, ali najbitniji je bio svakodnevni rad u operacijskoj dvorani, gdje smo mi mlađi upijali svaki njegov pokret i nastojali „ukrasti“ njegovu operativnu tehniku. Primarijus Hainš nije mislio da smo mi kirurzi svemogući. Držao se uzrečice „Medicus curat, natura sanat“, liječnik je tu samo kako bi pomogao prirodi da izliječi bolest ili ozljedu. Upravo zbog takvoga svojeg stajališta „pomagača“ bio je omiljen među mnogobrojnim pacijentima. Bio je to čovjek bogatoga teoretskog i praktičkog znanja koje je obilno dijelio nama mlađima.

Zahvaljujem Vam, primarijuse Hainš, uime djelatnika varaždinske kirurgije za sve što ste učinili za nas i za mnogobrojne pacijente.

Poštovani gospodine učitelju i kolega primarijuse Hainš!

Ostavit ćemo balkon i svoja srca otvorena, jer Vi niste umrli tako dugo dok god Vas se mnogobrojni Varaždinci sjećaju.

Uime HLZ-a Podružnice Varaždin, Kirurškog odjela te osobito traumatologije u Varaždinu

dr. Marijan Cesarec, spec. kirurg

Prim. dr. VLADIMIR CVITANOVIĆ
(27. 7. 1939. – 25. 3. 2017.)



Liječnik, političar i publicist. Rođen je u Starom Bečeju u Vojvodini 27. srpnja 1939. godine. Pučku školu i gimnaziju pohađao je u Karlovcu. Medicinski fakultet završio je u Zagrebu 1964. Liječnički staž obavljao je u Medicinskom centru u Karlovcu, gdje poslije kratko radi kao liječnik u Službi hitne medicinske pomoći. Od 1966. do 1979. radi u Zdravstvenoj stanici Doma zdravlja Slunj u Rakovici. Godine 1971. izabran je za predsjednika inicijativnog odbora za osnivanje Ogranka Matice hrvatske u Slunju. Kao sudionik hrvatskog proljeća 71. politički je proganjan zbog objavljivanja dvaju članaka u Hrvatskom tjedniku i Karlovačkom tjedniku te angažiranja oko proslave stote obljetnice Kvaternikove bune u Rakovici.

Specijalistički ispit iz opće medicine položio je 1975. godine u Zagrebu. Od 1978. redoviti je član International Society on Toxinology u Londonu, gdje je primljen zbog posebnog interesa i rada na području toksikologije. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1979. godine obranio je magistarski rad pod naslovom Problem zmijskog ugriza i zadaci liječnika opće medicine.

Od studenoga 1979. godine radi u Službi opće medicine u Medicinskom centru Karlovac. Jedan je od utemeljitelja Sekcije za opću medicinu Zbora liječnika Hrvatske Osnovne organizacije u Karlovcu te je cijelo to vrijeme od 1980. tajnik Sekcije za opću medicinu. Bio je član Katedre za opću medicinu Medicinskog fakulteta u Zagrebu i voditelj praktične nastave za studente, liječnike stažiste i liječnike specijalizante opće medicine osamdesetih godina 20. stoljeća. Naslov primarijus dodijeljen mu je 1985. godine. Uz aktivno sudjelovanje kao predavač na stručnim skupovima, seminarima i kongresima liječnika objavio je više od 200 znanstvenih, stručnih radova, rasprava i popularnih članaka.

U veljači 1990. obnavlja Maticu hrvatsku u Karlovcu. Postaje član Izvršnog odbora Ogranka Matice hrvatske i uredništva časopisa „Svjetlo“.

Kao kandidat HDZ-a za zastupnika u novome Hrvatskom saboru održao je prvi javni poslijeratni antikomunistički govor u Karlovcu 13. travnja 1990. Osobno političko uvjerenje preuzeo je od roditelja koji su ga nadahnuli demokratskim duhom katoličkog ćudoređa. Djelujući u prvim danima demokratizacije u Hrvatskoj i uočavajući strah u ljudi, predizborni mu je moto bio: borba protiv straha i ljubav prema Hrvatskoj.

Cilj njegova djelovanja bio je da naša Hrvatska bude slobodna i usporediva sa svim drugim europskim zemljama, i u gospodarstvenom i u kulturnom i zdravstvenom pogledu. Kao liječnik i političar posebice se zauzeo za izjednačavanje privatnog i društvenog sektora i poštovanje tržišnih zakonitosti.

Na prvim poslijeratnim demokratskim izborima 1990. godine izabran je u Hrvatski sabor na listi HDZ-a. Ponovo je izabran u Zastupnički dom Hrvatskog sabora 1992. godine.

Početkom rata 1991. godine imenovan je za predsjednika Regionalnoga kriznog štaba Karlovačko-kordunske regije. Bio je ravnatelj Medicinskog centra Karlovac od 1991. do 1994. te ravnatelj Opće bolnice u Karlovcu 1994. i 1995. godine. Od 1991. do 1996. bio je zapovjednik Kriznog stožera zdravstva Karlovačke županije te je uspješno vodio ratno zdravstvo na karlovačkom području. Predsjednikom Općinskog odbora Hrvatske demokratske zajednice u Karlovcu postaje 1992. godine, a od 1993. do 1995. predsjednik je Županijskog odbora HDZ-a Karlovačke županije. Obnašao je dužnost predsjednika Odbora za zdravstvo Karlovačke županijske skupštine 1993. – 1997., 1997. – 2001., 2001. – 2005. i 2009. – 2012. Bio je aktivan u društvenom životu Karlovca te je bio jedan od urednika časopisa Matice hrvatske „Svjetlo“ 1990. – 1993. Od prosinca 2004. izabran je za glavnog i odgovornog urednika časopisa za kulturu, umjetnost i društvena zbivanja „Svjetlo“. Dužnost glavnog urednika obnašao je do 2017. Bio je i županijski povjerenik Udruge hrvatskih liječnika dragovoljaca 1990./91. od 1995. do 1999. te utemeljitelj i prvi predsjednik Dobrovoljnoga vatrogasnog društva „Zdravstvo“ Karlovac 1991. godine. Bio je član i utemeljitelj Lions cluba Karlovac. U sklopu svojega društvenog rada bavio se i sportom pa je bio predsjednik NK Radnik 1982. i 1983. te predsjednik NK Karlovac 1997. i 1998. godine.

Županijsko priznanje Karlovačke županije za životno djelo dodijeljeno mu je 2007.

Od državnih vlasti dodijeljena su mu odličja: Spomenica Domovinskog rata, red Katarine Zrinske, red Stjepana Radića, Oluja 95., red Hrvatskog trolista.

Hrvatski liječnički zbor dodijelio mu je Povelju 1998.

Hrvatsko društvo umirovljenih liječnika Hrvatskoga liječničkog zbora u Zagrebu izabralo ga je za začasnog člana.

Prim. dr. Vladimir Cvitanović ostavio je važan trag u karlovačkoj kulturnoj, političkoj i zdravstvenoj sredini.

Ravnatelj
Opće bolnice Karlovac
prim. dr. sc. Ervin Jančić, dr. med.

LIJEČNIČKI VIJESNIK

GOD. 39. U ZAGREBU, 15. STUDENOGA 1917. BROJ 11.

Medicinska fakulteta zagrebškega vseučilišča — in Slovenci.

(Iz društva zdravnikov na Kranjskem.)

Hrvatski narod se bliža času, ko se mu konečno morda vendar izpolni stara želja po medicinski fakulteti, — želja, ki mu je bila zajamčena že z vseučiliškim zakonom ob ustanovitvi univerze v Zagrebu. Njegova vlada »će se« — po izjavi oddelnega predstojnika drja V. Krišković a z dne 31. jul. t. l. — »brinuti, da ... hrvatsko sveučilište ... bude upotpunjeno ... da što prije dobije po modernim načelima i potrebama našega naroda ustrojen medicinski fakultet ... vlada vodi računa ... o medicinskom fakultetu ...«.

Slovenci se prisrčno veselimo tega dejstva, saj se nadejamo od medicinske fakultete v Zagrebu koristi tudi zase. Pri tem se z najbridkejšimi čustvi spominjamo zgodovine bojev za svoje lastno — slovensko vseučilišče, o katerem še vedno samo sanjamo, pa si — celo v sanjah skromni! — na medicinsko fakulteto skoraj misliti ne drznemo.

Že proti koncu šestnajstega stoletja smo imeli v Ljubljani svojo — visoko šolo. Leta 1596. je bil ustanovljen jezuitski kolegij, ki je obsegal poleg nižjih in srednjih šol tudi bogo- in modroslovno fakulteto. To je bilo delno vseučilišče, ki je promoviralo in podeljevalo akademična dostojanstva (kakor bakalavredat, magistrat in doktorat). Začetkom sedemnajstega stoletja so začeli domači krogi delovati na izpopolnitev vseučilišča s pravoslovno in zdravoslovno fakulteto. V ta namen so jeli leta 1704. kranjski deželni stanovi zbirati denar, ki je narasel do leta 1787. na svoto 22110 goldinarjev. — Ko je leta 1773. papež Benedikt XIV. jezuitski red razpustil, sta postali obedve obstoječi fakulteti — državni licej. Predmeti so bili kakor prej, učni red je bil kakor prej in vse pravice so ostale neizpremenjene. Leta 1784. pa je bilo vseučilišča naenkrat konec. Bogoslovna fakulteta je bila premeščena v Ino-

most, modroslovna pa je bila razpuščena. Tedanji rektor jezuit Amschel se je bil namreč pritoževal pri vladi zoper svobodomiselca profesorja Novaka, ki je bil predaval modroslovje in baje učil, da človeška duša ni enotna, da izpoved ni božja institucija i t. d. Posledica je bila razpustitev; Amschel je bil odstavljen; Novak pa je bil dobil po van Svietenu — boljše mesto v Terezijanišču.

Začeli so se boji za novo vseučilišče.

Dne 20. julija 1787. leta so prosili kranjski deželni stanovi cesarja Jožefa II. za ustanovitev — modroslovne fakultete. V svoji dobro utemeljeni prošnji so poudarjali, da je treba upoštevati gojitev deželnega jezika, ker je velika nevarnost, da bi v tujih krajih učeči se Slovenci pozabili materinščino in bi potem postali neporabni za delovanje v domovini. Že v prihodnjem letu (1788.) je vlada iznova otvorila v Ljubljani modroslovno šolo ki je potem obstajala do preosnove avstrijskih šol leta 1849.

Za časa francoske okupacije smo imeli v Ljubljani — popolno vseučilišče. Otvorjeno je bilo 15. novembra leta 1810. v navzočnosti maršala Marmonta, druzih dostojanstvenikov in mnogoštevilnega občinstva. Vseučilišni kancelar je bil znani poznejši tržaški škof, slovenski pisatelj Matej Ravnikar. Razun bogoslovnih, modroslovnih i pravoslovnih predavanj so bila nakazana tudi predavanja iz farmacevtične kemije, iz anatomije in fiziologije, iz patologije in klinike, iz zdraviloslovja in porodništva. Ker se je pa izkazalo, da je bila stvar preširoko zamišljena, je bila ta osrednja šola (écoles centrales) v decembru 1811. leta preosnovana v akademijo, vseučilišče z vsemi štirimi fakultetami. Poleg druzih profesorjev so predavali: Anton Melzer anatomijo, fiziologijo in kirurgijo; Schmidt, pozneje Jeunikar patologijo in kliniko; Kersnik fiziko in kemijo; Hladnik naravoslovje in botaniko. Vse profesorje je prevzela francoska vlada »kot izvrstno vsposobljene moči« od prejšnjega državnega liceja. — A ta naša vseučiliška slava — z medicinsko fakulteto — je trajala samo tri leta; ko so nas Francozje zapustili, je zarja zatonila . . .

Šele v letu 1848. — v dobi narodnega preporoda — se je iznova vzbudila želja po slovenskem vseučilišču. Buknila je na dan s tem večjo silo, ker je z nameravano preosnovo vsega šolstva pretila zatvoritev sedanjega c. kr. liceja, ki je obstajal iz bogoslovne, modroslovne in medicinsko-kirurgične šole. Za nas zdravnike je še posebno zanimivo, da je bil dal inicijativo za vso akcijo ravnatelj ranocelniške šole dr. Matija Sporer, ki je bil leta 1848. obenem licejski rektor. Na njegov poziv so vložili slušatelji modroslovne in medicinsko-kirurgične šole prošnjo na profesorski zbor, naj bi se zavzel za ustanovitev vseučilišča v Ljubljani. Dne 8. majnika 1848. je začel z dovoljenjem ministerstva predavati profesor modroslovja in zgodovine na liceju jur. in phil. dr. Viljem Unger o državnem pravu konstitucijonelne monarhije. Imel je 203 slušatelje. Z odlokom z dne 5. oktobra 1848. je vlada dovolila za poskušnjo dve brezplačni pravoslovni stolici — za privatno ter za kazensko pravo — pozivajoč »Slovensko društvo« naj poskrbi za primerne učne moči. In na predlog tega društva je potem imenovala za civilno pravo krim. aktuarja drja. A. Mažgona, za kazensko pa drja. Lehmana. — Vspeh pravoslovcev je vzpodbodel tudi slušatelje-medicince: Frana Plemla, Andreja Švegla, V. Kovača, Janeza Pollaka in Frana Vovka, da so prosili dne 9. novembra v imenu svojih tovarišev »Slovensko društvo«, naj bi se zavzelo tudi zanje ter podpiralo njihovo prošnjo pri ravnateljstvu medicinsko

kirurgične šole, da bi izposlovalo otvoritev I. medicinskega letnika v Ljubljani, ker so bila vsa avstrijska vseučilišča radi nemirov zaprta. Medtem je bil v smislu precsnove avstrijskih šol I. letnik ranocelniške šole že odpravljen. V imenu »Slovenskega društva« je poslal dr. Janez Bleiweis dne 10. decembra naučnemu ministerstvu obširno prošnjo za popolno vseučilišče in je poudarjal, da ne gre za popolnoma novo ustanovitev univerze, temveč samo za izpopolnjenje že obstoječega učnega zavoda v univerzalnega. Kar se tiče medicinske fakultete, je vsa upanja uničil odgovor ministra za notranje stvari z dne 3. marca 1849. Priznaval je na podlagi načela narodne enakopravnosti potrebo ustanovitve višjega učilišča za jugoslovanske dežele in spominjal na pravoslovna predavanja, ki jih je vlada v tem smislu Ljubljani že dovolila. Zatvoritev ranocelniške šole v Ljubljani je utemeljeval s splošno odredbo, po kateri se naj odpravijo vse nižje medicinsko-kirurgične šole. »Če pa so morale biti ponovne prošnje za otvoritev prvega medicinskega letnika odbite, je bilo to na ta način utemeljeno, da ni mogoče dovoliti otvoritve višjega medicinskega študija le deloma in za posamezne stroke, dokler ni dovolj dokazana potreba in dokler niso do dobra izkazana sredstva, s katerimi bi bilo mogoče primerno opremiti tudi ostale medicinske stolice in zavode«. Izvojevali smo bili torej samo dvoje pravoslovnih stolic, ki so bile dobro obiskovane in so uspevale, pa jih je vlada vseeno po smrti drja. Mažgona nenadoma odpravila.

Ministerstvo pa je vendar še pozneje pretresalo vprašanje jugoslovanskega vseučilišča. O tem nam priča zanimiva notica, v kateri poročajo »Novice« dne 7. novembra 1849.: »Izid tega posvetovanja seveda ne bo drugačen, kakor da pridemo s tretjim koncem v Zagreb. Noben Slovenec se ne bo pritožil, če se vseučilišče v Zagrebu napravi; toda, če imajo vsi drugi narodi svoja vseučilišča, bi imeli tudi Slovenci eno imeti po svoji potrebi. Tako je lansko ministerstvo zagotovilo v svoji osnovi prihodnjih vseučilišč, da s bo pri njenih napravah na mnogovrstne narode gledalo. — Oj sladke sanje! Pa kdo se zdaj še Slovencev spomni? Lani so bili spoštovani in povzdigovani, ko so bili v sili trdna zagozda zoper pripravljanje Avstriji sovražnih prekucij krog in krog. — Kdo zdaj ta »Juwel« posebno porajta! Zdaj se le spet »separatisti« imenujejo, če se za enake pravice, kakoršne drugi narodi imajo, glasijo, ukoravno so v najnevarnejšem času očitno pokazali, da njih »separatizmus« obstoji le v brambi avstrijanskega cesarstva.« — Tako so se nam takrat izjalovile nade na slovensko vseučilišče. Celo ta skromni začetek s slovenskimi pravoslovnimi predavanji je ponesrečil. Dete je trpelo na debilitas vitae in umrlo . . .

V tolažbo nam je vlada ustanovila nekaj bogoslovnih in pravoslovnih stolic v Gradcu. Slavni avtor znanega sistema avstrijskega civilnega prava dr. Josip Krajnc je predaval na graški univerzi od 7. I. 1854. do 25. I. 1854. civilno pravo v slovenskem jeziku. Poleg njega sta istotako predavala: profesor dr. Janez Kopač (1851.—1852.) kazensko-pravdni red in docent dr Josip Mihael Skedl (1850.—1855.) kazensko pravo. Profesorja Robič in Tosi sta predavala v slovenskem jeziku na bogoslovni fakulteti. — Ta predavanja so bila zadnji odsev slovenskega vseučilišča; bila so kakor iskra pod pepelom, ki ji je usojeno, da mora ugasniti.

Vse do časa slovenskih taborov je ideja slovenskega vseučilišča spala. S klicem za narodno ravnopravnostjo in združeno Slovenijo je takrat iznova zaoril klic po slovenskem vseučilišču. A prvi slovenski tabor dne 9. augusta

1868. na polju poleg Ljutomera ni povzdignil svojega glasu za univerzo. Šele tretji tabor v Šempasu na Goriškem dne 18. oktobra 1868. je zahteval ustanovitev pravniške akademije v Ljubljani. Isto je zahteval tudi poslanec Luka Svetec v državnem zboru dne 8. marca 1869. In šele na sedmem taboru na ljubljanskem polju poleg Vižmarij (binkoštni pondeljek l. 1869.) je nastopil dr. Razlag z zahtevo po popolnem slovenskem vseučilišču. Sledil mu je tabor v Ormožu in shod slovenskih akademikov v Ljubljani dne 4. septembra 1869.; sledili so z enakimi resolucijami za popolno univerzo tabori leta 1870. — Vsa stvar je bila toliko dozorela, da je začela vlada zopet pripravljati slovenska predavanja na vseučilišču v Gradcu. A to pot nismo prišli preko priprav. — Dne 13. junija 1871. pa je poslanec dr. Etbin H. Costa zopet zahteval samo pravoslovno in modroslovno fakulteto s slovenskim učnim jezikom... In nato je ideja spala do l. 1890. ko je nastopil v kranjskem deželnem zboru Luka Svetec z zahtevo po juridični fakulteti (ali pravni akademiji) s slovenskim, oziroma hrvaškim učnim jezikom. — Potem nova tišina do leta 1898 ko je prišlo po veliki debati v deželnem zboru malone do popolnega sporazuma z Nemci. Slovenci so najprej stavili predlog: »... vlada se poziva, da... izposluje ustanovitev slovenskega vseučilišča z bogoslovno, modroslovno in pravoslovno fakulteto v Ljubljani«, — ki pa so ga potem zavrgli in priredili novega po izpreminjevalnem nemškem predlogu. Zahtevali niso več slovenskega vseučilišča, temveč samo: »... vlada se poziva, da... izposluje ustanovitev vseučilišča z bogoslovno, modroslovno in pravoslovno fakulteto v Ljubljani ki bi vstrezala zahtevam slovenskega naroda ter bi... združevala pod svojim krilom ukaželjno mladino vseh narodov avstrijskega juga«. — Skoraj se nam zdi, da je takrat renegat Schwegel speljal svoje rojake na led. Stvar je imela tako lice, kakor da se hočejo Slovenci sprijazniti celo — z nemškim vseučiliščem v Ljubljani. In vendar sta dve nemški univerzi (Gradec, Inomost) za avstrijski jug dovolj. Tudi je zahteva po mnogojezičnem vseučilišču preveč komplicirana in že iz političnih vzrokov težje izvedljiva. Slovenci so pozabili na pravilo: kdor več zahteva, več dobi. Morali bi bili zahtevati slovensko vseučilišče in popolno vseučilišče, ne samo treh fakultet. Skoparenje in mešetarenje naj bi bili prepustili vladi. Konečno pa je posledica tega novega stališča kranjske deželne zbornice naravnost usodna za Slovence: z njim so priznali Nemcem, da niti sami še ne čutijo v sebi zrelosti za — slovensko vseučilišče. — Ali smo bili nazadovali od leta 1848.? Naša narodna samozavest v tem polstoletju vsaj navidezno ni rasla, temveč je padla. Največjega pomena za naše vseučiliško vprašanje je pa sklep iste zbornice, s katerim je ustanovila »cesarja Frana Josipa I. vseučiliški fond« — 500 000 kron. Tu imamo zdaj vsaj glavnico, s katero lahko ob ugodni priliki takoj začnemo z izvršitvijo te naše velike ideje.

Vsled boja Italijanov za univerzo v Trstu je vzplamenel leta 1901. nenadoma tudi besen boj Slovencev za ljubljansko vseučilišče. Nastopali so akademiki na shodih v Gradcu, v Pragi, na Dunaju, v Zagrebu in v Budimpešti. Nastopile so vse tri jugoslovanske frakcije državnega zbora. Prirejali so se shodi v Ljubljani, v Trstu, celo v Kraljevih Vinohradih, izmed katerih je bil zlasti impozanten shod ljubljanskega meščanstva. Odposlanih je bilo neštevilno peticij slovenskih, a tudi hrvaških in srbskih občin, društev in korporacij na Kranjskem, Štajerskem, Koroškem, Primorskem in v Dalmaciji. Nad vse bogata je bila tudi časnikarska kampanja. Po obširni in zanimivi razpravi v državnem zboru dne 6. decembra 1901. pa je bil predlog za ustanovitev vse-

učilišča z juridično, filozofično in teologično fakulteto za južne Slovane — odklonjen. S stališča »avstrijskih« Jugoslovanov je bila ta zadnja akcija morda napredek, ker ni zahtevala več slovenskega in ne mnogojezičnega vseučilišča, temveč je nastopila z zahtevo po jugoslovanskem, slovensko-hrvatsko-srbskem vseučilišču. Z zdravniškega stališča je klaverna, kakor so bile prejšnje klaverne, ker se je zavzemala samo za univerzo — brez medicinske fakultete.

Po letu 1901. sploh ni več utihnila pri nas zahteva po slovenskem vseučilišču. Čim bolj so vpili Italijani za univerzo v Trstu, tem bolj smo kričali sami za lastnim vseučiliščem. Nastopila je celo dosti močna manjšina, ki se je Ljubljani odrekla in zahtevala slovenske univerze v Trstu. Priznati treba, da je dokazovanje te manjšine (dr. T u m a i dr.) dovolj prepričevalno, da je njen politiški pogled globok in daljnoviden. Zdravnikom bi bil Trst že radi tega precej simpatičen, ker bi tu prišel vpoštev samo načrt za popolno vseučilišče, torej tudi za medicinsko fakulteto. Vprašanje pa bi bilo kajpada, ali je možna v Trstu samoslovenska univerza. Slancu prav gotovo ne moremo slediti, ker je hotel vseučilišče pod vsakim pogojem v Trst, pa magari da bi bilo — samoitalijansko! Brez dvoma pa bi bil vsega upoštevanja vreden načrt dvojne univerze v Trstu, univerze slovenske in italijanske, ki bi bili ločeni med sabo in bi tvorili celoto samo v toliko, da bi bile gradnja, oprema in uprava cenejše in preprostejše.

In zdaj se vprašamo: Kaj je premotilo Slovence, da so od l. 1848. sem pri vseh vseučiliških akcijah jedva vprašali za — medicinsko fakulteto?

Prvi odgovor je: Pomanjkanje sredstev! — A odgovor na odgovor nam je bil podal že l. 1848. licejski rektor dr. S p o r e r: »Če pa je narod konečno spoznal potrebo takega zavoda (popolne univerze), potem pač ni več mogoče zavlačevati to veliko vprašanje radi nedognanih sredstev. Država ali narod jih m o r a t a najti.« In kdo bi vprašal po draginji v času, ko si je država gradila ladje-velikanke, ki jih lahko en sam torpedo požene v zrak? Za denar, ki ga je požrla ena sama ladja-velikanka bi sezidal morda dvoje, troje vseučilišč! In ladja je zgrajena za nekaj let, mnogokrat za en sam trenotek; vseučilišče služi narodu stoletja in stoletja. — In kdo bi vprašal po draginji v času, ko ginevajo v svetovni vojni milijarde in milijarde v dim in prah? — Kje je narod, če ni blazen, ki bi hotel še po tej grozanski vojni nositi vnebovpijoče breme oboroževanja? Ali ne bo zarjul ves svet: Proč z orožjem! Proč z vojaštvom! Oborožite nas z uma svetlim mečem! Zidajte nam šole! Dajte nam visokih šol!

Drugi odgovor es glasi navadno: Na majhnih vseučiliščih so tudi vspehi majhni! — Kdo pa more to dokazati? Poglejmo stvar s stališča medicinskih fakultet! — Kdor je na Dunaju študiral, na največji in najznamenitejši fakulteti v Avstriji, naj dene roko na srce in naj pove: Ali ni vsaki dan desetkrat čutil, kako neznosno mu je otežkočeno vse študiranje? Ali ni čutil, da bi moral imeti najbrezobzirnejše komolce, ko bi se hotel res pririnitи v ospredje, do laboratorijev, do eksperimentov, do bolniških postelj? Ali ni zapazil, da odhaja morda devetdeset odstotkov vseh promovirancev tako polovičarsko izšolanih, tako klaverno podkovanih v življenje, da so skoraj popolnoma nesposobni za zdravniško prakso? Ali ni čutil sam na sebi, kako je moral kot mlad doktor medicine, kot sekundarij, kot pomočni bolnišnični zdravnik, — kar od kraja začeti, da je dobil počasi nekaj pogleda v stvar, da se je navzel od primarijev prave praktičnosti, da je trudoma in mukoma v resnici šele p o s t a l zdravnik, čeprav je bil že morda celo vrsto let promoviran doktor?

Ali ni po vsem tem jasno, da mora biti študiranje na majhnih klinikah brez primere blagodejnejše, koristnejše in vspešnejše? Na majhni kliniki si lahko povsod navzoč, vsega se lahko udeležiš; mirno opazuješ, brez naporov, brez sopihanja, brez prehitevanja in brez komolcev sprejemaš v svojo žejno dušo znanje in izkušnjo. Kot prvoletnik si pridobiš igraje več praktičnosti in več ročnosti in več vsakdanje zdravniške umetnosti, nego jo je bil promoviranec velikomestne klinike vsa leta svojih študij videl. — Pa poreče kdo: Na malih fakultetah ne moremo imeti korifej, ne moremo imeti znanstvenih veljakov! Kaj pa imam od korifej, dokler nisem preko temeljev discipline, dokler nisem prebavil preprostih naukov in začetnih pojmov stroke? — Pustite me, da dovršim svoje študije na majhni kliniki; potem pa mi naklonite ustanovo in me pošljite hospitirat na svetovno-znane univerze; potem bom imel korist od korifej, potem bodo imeli korist od njih tudi moji bolniki... Ne razpisujte samo ustanov za dijake, razpisujte jih tudi za absolvirance in promovirance; potem si bodete vzgojili znanstvenega naraščaja in vrsto habitirancev, ki vam bodo ob svojem času na razpolago kot šolniki in profesorji na lastnem vseučilišču! Vzgojite si na ta način četo znanstvenikov, pa dobite preko noči tudi lepo znanstveno literaturo! Kar se tiče korifej pa nazadnje niti res ni, da vzhajajo samo na velikih vseučiliščih. Mnogokrat delujejo najznamenitejši možje na prav zakotnih vseučiliščih. Slava univerze ni odvisna od njene velikosti, od velikosti mesta, v katerem se nahaja, temveč od znanstvenih veljakov, ki jih slučajno ima. In če velja za medicinsko fakulteto, da jej malomestnost ne škoduje, da je skromnejše število slušateljstva ne more ovirati v razvoju, — koliko bolj velja za vse druge fakultete, o katerih dosedaj nihče niti dvomil ni, da bi v Ljubljani vspevale. Saj vendar ne stojimo na stališču, da bi morali kriti stroške vseučilišča — s kolegnino! Narodu, ki je kaj na tem, da si more vzgajati domačih in čim najboljših uradnikov, profesorjev, zdravnikov itd., ne more biti žal nikakih žrtev v dosego tega namena. Narodu, ki je žrtvoval v obrambo svojih mej hekatombe živega slovenskega mesa, ne more biti žal denarja in premoženja za razširjenje svojega kulturnega obzorja, svojih duševnih mej!

Če se še ozremo na uredbo naših modernih, velikih bolnic, — ali ne gre razvoj za tem, da damo slednjemu oddelku čim najpopolnejšo opremo, naravnost — klinično opremo? Ali ne slišimo tako pogostokrat pohvale tega ali onega oddelka, da je najvzornejši in najpopolnejši, ker delujejo zdravniki na njem — naravnost klinično? — In če imajo naši medicinci na tujih, nam sovražnih visokih šolah tako malo prilike za vsestransko in temeljito izobrazbo, — ali ni potem že iz tega vzroka samega potreba in dolžnost, da opremljamo svoje bolnice kakor klinike in dajemo zdravniškemu naraščaju vsaj doma priliko za poglobitev in izpopolnitev svojega znanja? — Od kliniške opreme do kliniške šole je pa korak tako neznaten in lahak, da se ob svojem času posreči tudi nam, najskromnejšim in najpohlevnejšim Slovencem.

Po vsem tem prihajamo do prepričanja, da je bilo stališče Slovencev v seučiliškem vprašanju od leta 1848. sem, ko so skoraj redno zahtevali le nekaj fakultet, časih celo eno samo fakulteto, — da je bilo to stališče docela neupravičeno, taktično pogrešeno, koristim naroda in izvršitvi ideje naravnost kvarno in škodljivo. Zato nastopamo danes — kakor v letu 1848. — z zahtevo po nepokvečenem, celotnem in popolnem slovenskem vseučilišču!

To zahtevo moramo vzdržati neomajno in za vso bodočnost, tudi za slučaj, da bi nam svetovna vojna popolnoma predrugačila razmere. Ker ideja slo-

venskega vseučilišča hodi roko v roki z večjo idejo združene Slovenije in obedve — z največjo idejo združene Jugoslavije.* Nobene manjših idej ne smemo žrtvovati večji in ne največji ideji. Ali si moremo in ali si hočemo predstavljati, da bi bil razvoj Slovencev pod okriljem Jugoslavije, ki je naš končni cilj, da bi bil razvoj Slovencev v Jugoslaviji manjši in nepopolnejši, nego bi mogel biti pod jeklenim pritiskom tujčeve pesti? — Ali si hočemo predstavljati Slovenijo brez najvišjega razvitka na polju vede in prosvete — brez visoke šole? Ali si hočemo v resnici svoj razvoj navzgor pristriči? Ali hočemo pred zadnjim vrhom opešati? Ali ne uvidevamo, da mora biti naša širša mati Jugoslavija tem večja, tem popolnejša, tem zadovoljnejša, čim večja, čim popolnejša, čim zadovoljnejša je poleg njene srbske in hrvaške hčerke njena hči Slovenija? Ali ne uvidevamo, da smo škodljivci Jugoslavije, če izpodreženo razvoj Slovenije in če je ne pripeljemo v njen materni objem v najlepši razcvetelosti vseh njenih sil, zunanjih in notranjih, posvetnih in prosvetnih?

Naš narod je na taki stopnji izobrazbe, da bi ne mogel niti najkrajši čas pogrešati svoje dušne hrane. In vsak poskus, ugrabiti mu slovenski jezik, se bi v praktičnem življenju temeljito ponesrečil. Naš narod potrebuje slednji dan svoj časnik, svojo lepo knjigo, svojo učeno knjigo. Naš narod je odrasel deški dobi, ko se je učil jezika. Naš narod zna svoj jezik in nima časa, da bi se ga učil iznova. In kot mladenič sega globlje v stvari življenja. Premagal je šolo zunanjega uglajanja in oblikovanja, danes zahteva hrane za svojo dušo in za svoj razum. In tu mu nikar ne delajmo jezikovnih težav, če nočemo, da ga čisto zmedemo, da mu za dolgo dobo ukrademo vso dušno hrano, da mu nenadoma zavremo ves razvoj in ga zopet pahnemo na ljudsko šolsko klop! Naš narod hoče od nas poduka in informacij, hoče znanja, dejstev in idej. Naš narod potrebuje znanosti, predvsem popularne znanosti. A poljudna znanost je polovična znanost, če ne izhaja iz polnovredne znanosti. In poljudna znanost nam ne bo vspevala, če nismo na vrhuncu tudi z visoko znanostjo. Poljudni znanstvenik bo pisal strašno nepoljudno, če ni premislil in prebavil vse snovi v jeziku naroda, če se ne zna izražati v jeziku naroda. — In zakaj bi se naš visoki znanstvenik ne posluževal jezika, ki mu je najbližji, v katerem sanja njegova duša, v katerem snuje njegov razum? Ali ni izdajnik, kdor ne privošči svojemu narodu plodov svojega duha, temveč jih nosi najprej v svet, največkrat ne ponujat, marveč vsiljevat? Če smo prišli torej do spoznanja, da bi bila opustitev našega jezika za slovensko množico krivična in škodljiva, praktično naravnost neizvedljiva; pa moramo po drugi strani tudi spoznati, da bi bil enoten jugoslovanski jezik za intelektualne kroge slovensko-hrvatsko-srbske — nepotreben. Hrvatsko-srbski znanstvenik bo igraje razumel svojega slovenskega tovariša; ta pa se bo brez dvoma lažje in precizneje izražal v svoji materinščini, nego bi se mogel izražati v namišljeni in skrpucani hrvaščini, ki bi naše jugoslovanske brate jezikovno in estetično samo odbijala. Jezik razumeti je za učenega človeka lahka stvar, jezik pismeno obvladali je pa brezprimerno težka reč. — Prišli smo torej do zaključka, da služimo ideji Jugoslavije, če posvetimo tudi v jezikovnem oziru vse svoje sile in sposobnosti koristi in procvitu Slovenije ter vstrajamo trdno in neomajno pri svoji veliki zahtevi po celotnem slovenskem vseučilišču. —

---

* **Deklaracija jugoslovanskega kluba v avstrijskem državnem zboru dne 30. majniška 1907.**

Pred dosego tega cilja pa se obračajo naše nade — v Zagreb. Zmirom smo zahtevali Slovenci reciprociteto zagrebškega vseučilišča. Ovire, ki so nam do zdaj zapirale vhod v hrvatsko almo mater, so obstajale predvsem v razlikah pravoslovja obeh državnih polovic. Te ovire so pri vprašanju reciprocitete medicinske fakultete — ničeve. In zato pozdravljamo z navdušenjem bližajočo se otvoritev medicinske fakultete v Zagrebu in se trdno nadejamo, da bodo vsaj njena vrata tudi Slovencem odprta! Obenem pa pričakujemo od bratske univerze v Zagrebu tudi bratske pomoči v boju za dosego našega lastnega slovenskega vseučilišča. Polaganju izpitov v slovenščini bi na univerzi v Zagrebu najbrže nihče ne nasprotoval. Mi pa bi želeli, da otvorijo Hrvatje tudi svoje stolice našim mladim znanstvenikom, ki bi se pri njih habilitirali s slovenskimi predavanji, da se pripravijo za delovanje na naši bodoči domači univerzi. In če nam Hrvatje na ta način pomorejo do hitrejše izvršitve naše vseučiliške ideje, nam posvedočijo svoje bratstvo na najveličastnejši in najnesebičnejši način!

Zgodovinski podatki so črpani po sledečih dveh izdanjih: Vseučiliški Zbornik, sestavila Janko Polec in Bogumil Senekovič. V Ljubljani 1902.

Za vseučilišče v Ljubljani. Spomenica. Izdal dr. Danilo Majaron. V Ljubljani leta 1898.

LIJEČNIČKI VIJESNIK

GOD. 40. U ZAGREBU, 15. VELJAČE 1918. BROJ 2.

O smjeru nastavnoga i znanstvenoga rada u anatomiji.

Prvo predavanje dra. Draga Perovića, suplenta anatomije na kr. sveučilištu u Zagrebu.

Visoko poštovana gospodo!

Današnji dan, kad otpočinjemo predavanja iz Anatomije kao prvog i temeljnog predmeta medicine na ovom kr. hrvatskom sveučilištu Franje Josipa I. označuje jedan veliki napredak u kulturnom razvoju našeg naroda.

U prvom redu hrvatsko će sveučilište u najkraće vrijeme, pridolaskom i ostalih medicinskih nauka, postati u potpunom smislu ono, što po svojoj višoj zadaći treba da bude, a to je universitas, skup i centar svega ljudskog znanja.

Dokle su drugi fakulteti imali sreću, da već decenijima izgradjuju znanost, dotle medicina sve dosada nije imala u našem narodu svog pravog ognjišta.

A, gospodo, kao što je priroda jedinstvena i u njoj stoji sve u medjusobnoj vezi, tako je i znanost jedinstvena i sve njene grane samo su dijelovi jedne opće univerzalne znanosti. Jedino u medjusobnom kontaktu i zajedničkom radu mogu one imati izgleda, da će postignuti svoj daleki uzvišeni cilj — zadnju moguću spoznaju svega. Jer, jedna nauka oplodjuje drugu, podstrekava je na rad, zadava joj nove probleme i otvara nove vidike; stvara joj nove metode rada i ukazuje na nove puteve, kojima ima da podje.

U stara vremena bilo je moguće, da jedan jedini veliki duh sveobujamnim pogledom obuhvati sve ljudsko znanje i da rješava sve probleme znanosti. Hoću da podsjetim samo na Aristotela. To je bilo moguće, dok znanost nije bila tako razgranata kao danas i dok materijal, sregjeni i nesregjeni nije postao nepregledan.

Već od 14. stoljeća, kad su se znanosti počele u većoj mjeri specializovati nastupila je decentralizacija nauka, prijeko potrebna za temeljiti razvoj svake pojedine, no ujedno prijeteći da se izgubi opći pogled na zadnji cilj. — Tada je universitas postala zastupnicom toga sveobujamnoga duha sabirući sve znanosti oko sebe i obuhvatajući ih u jednu nerazdružívu cjelinu, u kojoj svaki dio podupire i upotpunjuje drugi u zajedničkoj težnji za spoznajom.

A da toj zadaći sveučilište uzmogne odgovoriti do kraja — potrebno je, prije svega, da ono bude potpuno, da u njemu budu svi fakulteti zastupani.

I ako medicina, po svojoj prirodi, po objektu i načinu svoga rada, izgleda kao potpuno zaobljena, samostalna znanost, ipak je stotinu niti veže sa naukama zastupanim do sada na ovom sveučilištu.

Kao konkretan primjer da navedemo odnošaj izmedju medicine i fizike.

Čitav preobrat, mogli bismo reći prava renesansa nastala je, skoro u svim granama medicine otkrićem Röntgenovih zraka. Diagnostika je u tom otkriću fizike dobila jedno nenadoknadivo oružje, a i terapija je doživila čitav jedan preporod.

S druge strane opet brojna uporaba Röntgenovih aparata u medicini i neprestana težnja za usavršavanjem dala je i fizici snažnog poriva za dalji rad u tom pravcu.

Od gotovo istog značenja bilo je i jedno drugo otkriće fizike: pronalazak radija.

Sve krupnije i sitnije medjusobne ingerencije ovih dviju znanosti činile bi jednu temu za sebe. Hoću da samo uzgred napomenem još značenje mehanike za fiziologiju zglobova, optike za fiziologiju i patologiju oka, značenje elektriciteta za živčani sustav.

Isto je tako veza kemije i medicine postala, osobito u novije doba nerazrješivom. Sve suptilne i nevidljive promjene i izmjene tvari u zdravom i bolesnom tijelu — pitanja, koja bijahu prije transcedentalna — postale su uzajamnim radom ovih dviju znanosti dostižive za naš um.

Tim je u medicini udaren temelj racionalnom liječenju, a u kemiji je otvoreno novo poglavlje: medicinska kemija.

Još je jasnija veza izmedju anatomije i biologije.

Pravo razumijevanje kompliciranih oblika u anatomiji čovjeka moglo se postići tek onda, kad je ona u zajednici sa biologijom počela istraživati niže i najniže vrste životinja, koje su jednostavnije i zato razumljivije gradje i lakše pristupačne znanstvenom istraživanju.

Stoga se i naš rad u novije doba kreće poglavito putevima uporedne anatomije.

Ako spomenemo još samo imenom vezu botanike i kemije s jednu, a farmakologije s drugu stranu, vezu psihologije i psihiatrije, higijene i fizike, sudstvene medicine i pravnih nauka — to dobivamo približno tačnu sliku o tom, kako su mnoge nauke dosadanjih fakulteta ispripletene sa medicinskim znanostima i u koliko je potreban njihov uzajamni rad za normalan razvoj svake pojedine.

Otuda vidite, gospodo, od kakvog je značenja po naše sveučilište, što se ono sprema da u najkraćem vremenu postane u potpunom smislu universitas.

Drugo veliko značenje današnjega dana to je, da će medicinskom nastavom biti stvoren prvi i glavni preduvjet za uspješno čuvanje i podizanje narodnoga zdravlja.

Jer jedna je od prvih zadaća države i društva očuvati taj veliki i jedini izvor snage i intelekta čistim i obilnim.

Osnovavši ovo ognjište liječničke znanosti i vještine usred naroda biti će data mogućnost velikom broju mladih ljudi, koji za to osjećaju sposobnost i sklonost, da se posvete liječničkom pozivu, a koji možda, da toga nije, ne bi imali mogućnost da posjećuju koje strano sveučilište. Stoga će biti prva posljedica, da će porasti broj naših, domaćih liječnika, koji će s voljom i ljubavi štititi i podizati narodno zdravlje.

A da oni u spremi i sposobnosti ne zaostanu ni za dlaku iza djaka stranih sveučilišta, to će biti naša prva i najglavnija briga.

Naprotiv u tom pogledu možemo očekivati samo prednost. Poznata je stvar, da na manjim univerzama ima djak više prilike, da nauči, da vidi, da se vježba, jer nije navala prevelika, a i lični dodir sa učiteljem podstrekava mlade ljude na savjestan i istrajan rad.

Treće bitno značenje ovoga dana u tom je, što će i sinovima našega naroda bit data mogućnost znanstvenoga rada u liječničkim strukama. Dokle su drugi narodi radili već vjekovima na unapredjenju medicinskih nauka i dali mnoštvo ljudi besmrtnih imena — dotle sinovi našeg naroda nijesu imali mogućnosti da tom velikom kulturnom napredovanju doprinesu svoj dio.

Ima doduše i kod nas — naročito u nekim strukama, lijepih izuzetaka, ljudi, koji su, ma da nijesu imali prave prilike za to, ipak uspješno radili na znanstvenom polju u medicini. No medjutim to nije mogao biti sistematski i organizovan rad.

Narod, gospodo, koji hoće da afirmira svoje pravo na opstanak, mora da i u kulturnom pogledu do kraja vrši svoju dužnost.

Otpočinjući rad kao nastavnik na prvom hrvatskom anatomskom zavodu, ja sam, svijestan svoga velikog zadatka, koji mi je postavljen i teške odgovornosti, koju na sebe primam, odgovornosti pred narodom, pred mladim ljudima, koji su mi povjereni, i pred istorijom znanosti.

Važnost anatomije za medicinsku obuku — to je važnost temelja za kuću. Sve druge medicinske discipline mogu zidati samo na ovoj podlozi, i zato treba da je ovaj fundamenat čvrst, solidan, da nikada ne može popustiti. Jer ako je taj manjkav, sve zidanje na njemu postaje iluzorno i sav trud kliničara postaje Sizifov posao.

Otuda slijedi da obuka baš u ovom predmetu mora da bude do skrajnih granica mogućnosti temeljita, da budući liječnici upoznaju ovaj savršeni i komplicirani stroj, kakav je ljudsko tijelo do skrajnih tančina. Samo je onaj pravi liječnik koji može anatomski misliti i na taj način sve simptome bolesti svoditi na njihovu anatomsku podlogu, kao što vješt majstor kod svakog poremećenog stroja za čas nadje onaj dio, koji ne funkcionira kako treba.

Obuka treba da bude temeljita tim prije što se propušteno teško može nadoknaditi. Za veliku većinu liječnika vrijedi pravilo, da se anatomija samo jedamput u životu uči.

Jer nije svakomu dano, da nakon svršenih medicinskih nauka može ostati godinama na klinici ili u kojoj većoj bolnici, gdje mnogo toga opet vidi i manjkavo popuni. A pored toga anatomija je, dok ostaje samo predmet memorije, po riječima jednoga anatoma, najsuhoparnija od svah znanosti.

Zatim mogućnost je seciranja — a to je jedini put da se anatomija nauči — onomu, koji rano ode u praksu, u kakvo zabitno mjesto, gotovo oduzeta. Prije svega jer anatomsko razudjivanje traži mnogo vremena i zgode, a onda ako i dobije koji put priliku za to, to ipak radi sa infekcioznim, nekonserviranim materijalom i sretan je da razudbu svrši čim prije.

Da će iz početka biti velikih poteškoća, stvar je razumljiva jer nije mala zadaća osnovati nanovo jedan znanstveni zavod. Ovdje treba ne nastaviti rad predhodnika, nego sve ispočetka stvarati. U starim, prokušanim, stoljetnim anatomskim zavodima tu je učvršćena tradicija, odredjen smjer znanstvenog rada i metoda obuke. Tu je potpuna i bogata stručna biblioteka i obilan muzej sa mnogobrojnim preparatima za obuku, koje su izgradjivale generacije znanstvenih radnika. Ovdje sve to treba na novo stvarati, ali tim uzvišeniju i ljepšu zadaću imademo pred sobom.

Hoću da iz mnoštva istrgnem samo jedan primjer za pobliže objašnjenje. Mislim na anatomsku terminologiju. Mi do sad, g., nemamo jedinstvenih, opće priznatih naziva za pojedine organe i njihove sastavne dijelove i uporedite dvije knjige, koje rade o tom predmetu i vi ćete skoro na svakoj stranici naići na nesuglasice u pogledu terminologije. To je medjutim jedna prirodna stvar, i u jednom izvjesnom pogledu je dobro što je tako, jer nam je tim data mogućnost odabiranja boljega. No da se definitivna terminologija ne može preko noći stvoriti, i konačno za sva vremna fiksirati, jasno je, prije svega iz toga razloga, što nikad ne može jedan čovjek biti mjerodavan u stvarima jezika. Pri odredjivanju terminologije valja neprestano imati na umu, da se ona ne stvara ni za jedan grad, ni za jednu pokrajinu, već valja širokim pogledom obuhvatiti sve zemlje i krajeve u kojima živi narod našega jezika.

Stoga ćemo se čuvati provincijalizama, u koliko se budu mogli naći nazivi, općenito rašireni.

No druga je stvar jedna od većeg zamašaja. Koliko god je jezik naš bogat, ipak ćemo često puta stići na granicu njegove moći i uzalud ćemo tražiti u njemu izraz koji nam treba. Jer, kao što je narod dao ime svemu onom što vidi i za što

znade da postoji, tako isto nije mogao dati naziva za ono što ne vidi i za čiji opstanak uopće i ne sluti.

A kako se očajno malo vidi izvana od tog savršenog i kompliciranog stroja kakav je čovječje tijelo! Vidi se koža i par organa i kontura, a sve mnogobrojne pojedinosti i unutarnji organi, sa kojima ćete se tokom godine imati prilike upoznati, sve je to uvijeno, zatvoreno i nevidljivo. I radi toga za narodni jezik bezimeno.

Tu smo dakle stavljeni pred potrebu, da sami stvaramo nazive. Princip treba da bude: Stvarati nazive onako, kako bi ih najvjerojatnije stvorio sam narod, da je imao prilike za to. Dakle u duhu narodnog jezika.

Predradnja za to imade u izobilju, medju njima i vrlo dobrih.

Osim općih riječnika imademo i specijalne medicinske od: Dežmana, Jovanovića-Batuta, Arambašina, Glücka, Peričića i Nemičića. Zatim postoji udžbenik anatomije od Schwarza i drugi manji, za laike pisani, ali sa sretnije biranom nomenklaturom od dra. Mašeka.

Najzad valja spomenuti mnoge radove u Liječničkom Vijesniku i u Arhivu celokupnog lekarstva i narodnog zdravlja.

Čitava riznica dobrih naziva nalazi se u spomenutim djelima, dijelom sakupljenih od naroda, dijelom stvorenih u narodnom duhu i to je baza na kojoj ćemo dalje izgradjivati anatomsku terminologiju.

Mnogi izrazi medjutim, koji su neuspjeli ili su prosti prijevod sa njemačkoga, stran duhu našega jezika, moraće se s vremnom supstituirati boljima.

A dok to bude, gospodo, mi ćemo se dijelom provizorno poslužiti onim što je već tu, u koliko bude uopće uporabljivo, a dijelom ćemo se zadovoljiti za sada oficijelnim latinskim nazivima.

Što se same obuke tiče, to možemo, gospodo, mirne duše reći, da ona ne će ni najmanje stradati zbog mladosti zavoda. Jer glavno je težište sve anatomske obuke razudba, a za nju su potrebne tri stvari: materijal, podesna dvorana i ustrajna marljivost.

Kao što sam vidio, materijal je za sada osiguran u dovoljnoj mjeri. A kako bude s vremenom broj djaka rastao, dužnost će biti mjerodavnih faktora da potpomognu sakupljanju materijala i da sve ono, što bude stajalo na raspolaganju privedu ovoj korisnoj i humanoj svrsi. Pitanje materijala, to je uvijek točka spoticanja i kako moraju osobito veliki anatomski zavodi da muku muče radi toga, to znadem iz svoga sopstvenog iskustva.

Posvetit ćemo dakle osobitu pažnju razudbi i neprestano nastojati, da djaci pruženi im materijal potpuno iskoriste. To će im biti tim prije moguće, što ćemo i mi uvesti metodu razudbe na konzerviranim tjelesima, kao što je to u većini drugih zavoda običaj. Imade instituta, gdje se lešine seciraju onakve kakve su, ne konzervirajući ih, otprilike kao što je to slučaj kod patološke anatomije. Jedna prednost toga sistema očevidna je, i leži u tome, što organi imadu svoju prirodnu boju i konzistenciju i oko se i opip odmah priviknu na mnoge za patologiju veoma važne nijanse ovih svojstava. Svi mi liječnici znademo kako je, upravo radi pomanjkanja toga, veliki skok iz normalne u patološku anatomiju i da smo se tek poslije morali polagano privikavati na diferenciranje u pogledu spomenutih svojstava, što osobito ispočetka čini dosta velikih poteškoća.

Medjutim to mora i kod nas da ostane zadaća patološke anatomije, jer se ova metoda, u našim prilikama ne dade provesti. Ona bi iziskivala kud i kamo više razudbenog materijala, nego što to nama, a i svim većim zavodima stoji na raspolaganju.

Naprotiv konzervirana trupla, kad se ta procedura provede lege artis, održe se neograničeno dugo, mjesece i godine. Preparator nije prinudjen raditi prenagljeno, već može u miru razudjivati i studirati — ono što je već jednom izradjeno

često puta pregledati i ponavljati, sve dokle ne bude sigurno urezano u pamćenje.

Taj sistem omogućuje prije svega precizan rad pri razudjivanju. Jer nije dovoljno samo naći traženi živac, mišicu ili krvnu žilu, nego treba svaki pojedini dio do granice mogućnosti izvajati, očistiti od svega vezivnog tkiva, koje ga pokriva i zastire mu konture. Na taj će se način svaki organ pokazati u potpunoj izolaciji i u savršenoj jasnoći od njegova jednog kraja do drugoga.

Samo na taj način, gospodo, moguće je steći odredjene i sigurne predodžbe o anatomskim oblicima.

Govoreći o razudbi moram napomenuti još jednu stvar. Još za Hyrtlova vremena smatralo se da je anatomija predestinirana da bude prljav posao. Dvorana za razudbu bila je umazana i umašćena i zaudarala je po truleži. Tako je otprilike bilo i sa onim, koji je preparirao. No ta su vremena davno prošla. Kao i u svim strukama medicine, tako je i u anatomiji čistoća postala neobilaznim postulatom; a od koje je to važnosti po odgoj medicinara, to uistinu ne trebam tek naglašavati.

Gospodo! Anatomija je predmet, koji se uči očima, jedna od najrealnijih stuka ljudskoga znanja, gdje sve o čemu se govori ne treba na dugo i široko obrazlagati i dokazivati, već je sve vidljivo i opipljivo i sve treba mladim ljudima pokazati, kako izgleda u prirodi.

Otuda ističe potreba stvaranja mnogobrojnih preparata za obuku i osnivanja uzornog muzeja.

Muzej, — to je lice anatomskog zavoda, najbolje ogledalo duha, koji u njem vlada. Stepen odredjenosti, pozitivnosti, savjesnosti sve se to vidi iz načina, kako su preparati radjeni. Ne smije se nikad zadovoljiti nepotpunim i manjkavim, no uvijek težiti vrhuncu tehničke savršenosti. Za nastavu, gospodo, to je od neprocjenjive koristi, jer što je preparat jasniji, to je i razumljiviji, to će se bolje zarezati u pamet onoga, koji uči.

U tom pogledu, gospodo, bečka je škola bez sumnje medju prvima, trebam samo upozoriti na neprispodobiva djela Hyrtla i Hochstettera, djela savršene anatomske tehnike.

Imaću dakle, što se osnivanja muzeja tiče, samo da nastavim dosadašnji rad u duhu svoga učitelja.

Najzad hoću da u glavnim potezima prikažem smjer znanstvenoga rada u ovom prvom hrvatskom anatomskom zavodu i probleme, koje anatomija ima da rješava. Jer naša zadaća ne smije i ne će se završiti u samom nastavnom radu, znanstveni rad — to je puls zavoda, glavni i jedini znak njegova života.

Onomu, koji iz daleka gleda na anatomiju kao znanost može se lako pričiniti, da je u toj nauci već rečena zadnja riječ — da je već sve pronadjeno i sve poznato.

Kakva sreća, da je tako!

Naprotiv, možda nikad nismo bili iskrenije uvjereni, kako smo daleko od zadnje moguće spoznaje, nego baš danas, kad anatomska literatura ispunjava čitave biblioteke. Jer priroda slična je mitskoj nesavladivoj hidri i svako novo otkriće otvara nam stotinu novih vidika i zadaje stotinu novih neriješenih zagonetaka.

Ono krivo shvatanje ima svoj uzrok po svoj prilici u tome, što se premalo pažnje poklanja istoriji medicine i što po riječima Virchowa povjest njena počinje za medicinara onim danom kad se on upiše na medicinu. I tako sva mučna i zaobilazna vrludanja i lutanja znanosti kroz duge vjekove ostaju za njegovo oko sakrivena i on, došavši in medias res, bude zablješten množinom sigurno ustanovljenih istina i lako dolazi na misao, da je već sve dostignuto.

Ali kad se upozna prošlost jedne nauke, tad istom razumijemo njenu sadašnjost. I kao što stup obasjan svijetlom s jedne strane, baca na protivnu stranu

sjenu, koja mu pokazuje konture, tako vidimo da i sadašnje stanje naše nauke u svijetlu prošlosti baca duge sjene na budućnost i time nam pokazuje glavne konture njezinoga daljeg razvijanja.

Tako je nauka Claudija Galena u svoje doba važila kao vrhunac anatomske spoznaje. Osnovana izmakom II. vijeka ona je kroz punih 13 stoljeća suvereno dominirala anatomijom.

Pa i tada se mislilo da je sve glavno već pronadjeno i sve poznato!

To je trajalo sve do 16. stoljeća, dok nije veliki anatom Andrija Vesal uvidio da pravi izvor spoznaje u anatomiji čovjeka može biti samo razudba ljudskoga materijala, te stoga stao slijediti vojske Karla V. kroz Francusku i Italiju. Imajući tako obilno prilike za seciranje on je upoznao manjkavost i netačnost Galneove nauke, te ju je uz mnoge borbe sa pristašama Galena svojim besmrtnim djelom: De corporis humani fabrica, libri septem« oborio i otvorio novu epohu u istraživanju anatomije.

S jedne strane nova metoda, s druge opet borba, koja se tada rasplamsala, dala je anatomiji snažnog poriva i mi se susretamo s čitavim nizom zaslužnih muževa — medju njima je i Harvey, otkrivač optoka krvi — koji su ovu znanost doveli opet, dakle po drugi put, do jednog izvjesnog vrhunca.

Tek u 17. stoljeću pronalaskom mikroskopa, dobiva anatomija novo snažno oružje za naučno istraživanje. Dotle se ispitivalo samo ono, što se prostim okom moglo vidjeti, a sada prodire znanost i u dotle nerješive, transcedentalne, tajne unutarnje strukture organizma.

To novo razdoblje otvara bolonjski anatom Marcellus Malpighi svojim fundamentalnim otkrićima. Ono seže sve do kraja 18. stoljeća kada, na žalost rano preminuli, Bichat svojim djelom »Anatomie générale« osniva opću anatomiju.

I tada je, po treći put, bio postignut jedan prividni završetak u anatomskom istraživanju.

Medjutim slijedeći 19. vijek otvara našoj znanosti nove, daleke vidike, pridolaskom dviju novih nauka kao ogranaka anatomije.

George Cuvier osniva svojim genijalnim djelom »Anatomie comparée« uporednu anatomiju, ukazavši na opće principe sve životinjske organizacije, zajedno sa čovjekom i na odnošaje raznih organizacija jedne prema drugoj.

Osnivači druge mlade nauke embriologije, nauke o razvoju, bijahu petrogradski anatomi Wolf i Baer. Oni oboriše teoriju preformacije i dokazavši, da se tijelo čovječje razvija iz najjednostavnijeg začetka, naime iz jedne jedine stanice i to polaganim pravilnim, zakonitim razvijanjem.

Kad je k tomu pridošla još i Darvinova nauka to je bio signal za opću navalu na polju anatomskog istraživanja.

Putevi su bili poznati, cilj jasan. Zajedno sa uporednom anatomijom istraživati niže, jednostavnije vrste životinja da se dodje do razumijevanja viših, — zajedno sa embriologijom istraživati mlade, primitivne stadije, da se dodje do razumijevanja komplicirane gotove forme, odraslog čovječjeg tijela. Stotine važnih otkrića slijedila su jedno za drugim i čitav niz imena postade besmrtnim.

Tako u znaku općega naglog napredovanja ulazi anatomija u 20. stoljeće, u sadašnjost.

I dokle ovo razdoblje još ni izdaleka nije završeno, već nam se otvaraju novi vidici pridolaskom jedne sasvim nove discipline, Rouxove mehanike razvoja ili kauzalne morfologije, u kojoj eksperimenat po prvi put ulazi u oblast anatomskog istraživanja.

Ovaj kratki sinoptički prikaz istorije naše nauke pokazuje jasno, da tu još nije rečena zadnja riječ. Iz njega vidimo ujedno u glavnim linijama i oris njenoga daljeg razvijanja.

Koji su dakle danas glavni problemi znanstvenoga rada u anatomiji?

Danas se ova nauka ne zadovoljava više prostim upoznavanjem i opisom oblika gotovoga tijela i njegovih organa, već ona ima da ide dalje i da dublje prodire u tajne ovoga tako kompliciranog i savršenog stroja, kakav je ljudsko tijelo. U prvom redu ona ima da metodama komparativne anatomije i embriologije ispituje n a č i n kako su postali današnji oblici tijela i njegovih dijelova.

Drugo, ona treba, kao i svaka druga prava nauka, da udovolji k a u z a l n o j potrebi ljudskoga uma i da istražuje u z r o k e, zašto su ti oblici baš onaki, kakvi jesu, a ne drukčiji. Rješavanje ovoga problema omogućeno je tek u najnovije doba metodama kauzalne morfologije.

Zatim, istraživanje anatomsko ne da se ograničiti samo na ono, što se prostim okom vidi, već ono ima s pomoću mikroskopa i rafinirane mikroskopske tehnike da istražuje strukturu organa i njihovih elemenata, stanica, do najsitnijih tančina. I ako je ovaj dio anatomije izrastao zadnjih godina do opsežnih gotovo samostalnih znanosti, h i s t o l o g i j e i c i t o l o g i j e, to ipak imademo i na ovom polju još ogroman posao da savladamo. Hoću da samo napomenem mnoge i teške probleme o potanjoj strukturi mozga, koji još uvijek čekaju na svoje rješenje.

Nemam namjeru, da pobrajam ovdje sva mnogobrojna krupna i sitna pitanja, oko kojih se danas vodi živa borba i u pogledu kojih vladaju još uvijek oprečna mišljenja, no koja imadu interesa samo za specijalnog anatoma.

Hoću da navedem konačno samo, po M a r t i u s u potaknuti, veliki problem konstitucije, problem, koji je od nedoglednog zamašaja za praktičnu medicinu, i najzad rad na rasnoj anatomiji, antropologiji.

Kao što vidite, gospodo, još čitav niz velikih i teških zadaća stoji pred nama.

Mnoge su druge već riješene, — rezultati njihovi postali su siguran posjed duha ljudskoga. One su rješavane i riješene bez nas, van granica našega naroda.

Čitava velebna zgrada anatomske znanosti zidana je stoljećima bez nas!

Da ćemo od sada i mi moći po svojoj snazi doprinijeti njezinom napretku i time, kao narod i u tom smjeru, do kraja ispunjavati svoju kulturnu dužnost — to je gospodo, istorijsko značenje današnjega dana.

Prvo medicinsko predavanje na hrv. sveučilištu.

Dne 12. prosinca 1917. u½11 sati prije podne bilo je u auli kr. sveučilišta Franje Josipa I. nastupno predavanje dra. D. Perovića. Ovom su predavanju prisustvovali predstojnik kr. vladinog odjela za bogoštovje i nastavu M. Rojc, predsjednik kr. stola sedmorice dr. S. Posilović, podpredsjednik kr. banskoga stola J. Radivojević, predsjednik kr. sudbenoga stola J. Wendler, grad. načelnik dr. S. Srkulj, nadzornik srednjih škola dr. S. Bosanac i svi ravnatelji zagrebačkih srednjih škola, zamjenik vrh. liječnika dr. V. Katičić, gradski fizik dr. G. Rihtarić, predsjednik pravničkoga društva F. Haladi, predsjednik odvjetničkog odbora dr. R. Siebenschein, predsjednik zdravstvenog vijeća dr. I. Kosirnik, predsjednik trgovačko-obrtničke komore V. Heinzel, intendant kazališta G. pl. Hreljanović, od strane vojništva prisustvovali su podmaršal Žunac, general Pliverić, stožerni nadliječnici dr. L. Keszler i dr. Tritsch. Korporativno prisustvovali su profesorski zbor kr. sveučilišta s rektorom drom J. Golikom i zagrebački članovi zbora liječnika s predsjednikom drom. vit. Mašekom. Prisustvovalo je predavanju mnogo djačtva i veliki broj zagrebačkog općinstva.

Rektor sveučilišta prof. dr. J. Golik progovorio je ove riječi:

Preuzvišena, presvijetla, vrlo poštovana gospodo!

Kako je u sjednici hrvatskoga sabora, držanoj dne 12. studenoga 1917., izjavila kr. zem. vlada, da su dovršene uredske predradnje pa da sada treba da se obave stvarne pripreme, da bi se medicinski fakultet mogao što prije otvoriti, to je imenovala gosp. dra. Draga Perovića, asistenta profesora dra. Hochstettera na bečkom medicinskom fakultetu, suplentom na sveučilištu Franje Josipa I., povjerivši mu, da na našem sveučilištu uredi anatomski zavod i drži anatomska predavanja, da se za nauku ne izgubi ono vrijeme, koje će još nužno proći, dok se bude moglo pristupiti otvorenju medicinskog fakultea u njegovim prostorijama na širokom brijegu. Gosp. dr. Drago Perović stao je vršiti povjerenu mu zadaću, pa će danas započeti i svojim predavanjima. Pozivam ga dakle, da izvoli najavljenim predavanjem započeti.

Iza toga držao je dr. D. Perović predavanje, koje donašamo na čelu ovoga broja našega lista. Brojno općinstvo pozorno je slušalo, gdje prvi puta s katedre hrvatskog sveučilišta medicinu predaje predstavnik budućeg medicinskog fakulteta, osjećalo je, da pribiva velikom momentu u životu hrvatskoga naroda. Dostojanstvom velike ozbiljnosti inaugurirana su medicinska predavanja, početak takav, da nam otvara vedar vidik u kulturni i socijalni napredak našega naroda. Na nama je da iz toga lijepog početka bude veliko djelo, a to će biti složimo li mnoge naše male sile u veliku snagu.

žuti klik

NARUDŽBE PRIMAMO:

- U SVIM POŠTANSKIM UREDIMA
- NA TELEFON 072 07 07 07
- NA WEB STRANICI www.zutiklik.hr

BESPLATNA DOSTAVA NA KUĆNU ADRESU

www.zutiklik.hr

NOVI WEB SHOP HRVATSKE POŠTE

SIGURNA I BRZA KUPNJA

PLAĆANJE NA RATE do 12 rata

ODLIČNA PONUDA za cijelu obitelj po povoljnim cijenama



Hrvatska pošta | žuti klik

BESPLATNA DOSTAVA

BRZA KUPNJA 072 07 07 07

SIGURNA KUPNJA

www.zutiklik.hr

Martefarin®

PRAVO ANTIKOAGULACIJSKO LIJEČENJE



ORION PHARMA www.medisadria.hr MEDIS

Martefarin® (varfarinnatrij) 3 mg tablete

Mogu li se izvorni i generički lijek zamjenjivati tijekom liječenja pacijenta

Kada se za određeni lijek dokaže bioekvivalentnost s izvornim lijekom, korist i rizik primjene oba lijeka smatraju se jednakima te je u pravilu generički lijek zamjenjiv s izvornim lijekom (tzv. generička supstitucija).
Međutim, postoje generički lijekovi koji se ne mogu izravno zamjenjivati s izvornim lijekom tijekom liječenja pojedinog pacijenta, odnosno na njih se ne može primijeniti klasična generička supstitucija.

U takve lijekove ubrajaju se:

- lijekovi uske terapijske širine i varijabilne interindividualne apsorpcije (npr. ciklosporin, takrolimus, varfarin, digoksin),
- lijekovi s više od dvije djelatne tvari,
- lijekovi s istom djelatnom tvari koji se primjenjuju uz pomoć medicinskih proizvoda koji se koriste na različite načine[1].

Kakav je rizik zamjene jedne varfarinske terapije drugom varfarinskom terapijom?

Zamjena terapije izlaže pacijente s fibrilacijom atrija većem riziku od krvarenja u usporedbi s rizikom od krvarenja kod pacijenata kod kojih se varfarinska terapija nije mijenjala. Ne mijenjanje varfarinske terapije koja ima dosljednu bioraspoloživost može optimizirati omjer koristi i rizika antikoagulantne terapije[2].

Kakav utjecaj na troškove zdravstvene zaštite ima zamjena jedne varfarinske terapije drugom varfarinskom terapijom?

Naizmjenična primjena generičkog i izvornog varfarina, isto kao i naizmjenična primjena generičkih varfarina od više proizvođača, bila je povezana s povećanjem ukupnih troškova i povećanom upotrebom sredstava zdravstvene zaštite kod pacijenata s fibrilacijom atrija[3].

SKRAĆENI SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

NAZIV LIJEKA: Martefarin 3 mg tablete

KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV:

3 mg tablete: Jedna tableta sadrži 3 mg varfarinnatrija.

FARMACEUTSKI OBLIK:

3 mg tablete. Tableta se može podijeliti na dvije jednake polovice.

Terapijske indikacije:

Liječenje i prevencija duboke venske tromboze i plućne embolije. Sekundarna prevencija infarkta miokarda i prevencija tromboembolijskih komplikacija (moždani udar ili sistemska embolija) nakon infarkta miokarda. Prevencija tromboembolijskih komplikacija (moždani udar ili sistemska embolija) u bolesnika s atrijskim fibrilacijama, s boleš̆cu srčanih zalistaka ili s umjetnim srčanim zaliscima.

Doziranje i način primjene:

Ciljni raspon vrijednosti INR kod liječenja oralnim antikoagulansima:

Profilaksa tromboembolijskih komplikacija u bolesnika s umjetnim srčanim zaliscima: INR 2,5-3,5.

Ostale indikacije: INR 2,0-3,0. Odrasli: Bolesnicima normalne tjelesne težine i spontanog INR-a ispod 1,2 daje se 10 mg varfarina tijekom tri uzastopna dana. Doziranje se nastavlja u skladu s donjom tablicom, na osnovi mjerenja INR-a četvrtog dana. Kod ambulantno liječenih bolesnika i kod bolesnika s nasljednim nedostatkom proteina C ili S, preporučena početna doza je 5 mg varfarina (*) tijekom tri uzastopna dana. Doziranje se nastavlja u skladu s donjom tablicom, na osnovi mjerenja INR-a četvrtog dana. Za starije bolesnike, za bolesnike manjeg rasta, za one koji imaju spontani INR veći od 1,2 ili za one koji imaju bolest ili primaju lijek koji utječu na djelotvornost liječenja antikoagulansima, preporučena početna doza je 5 mg varfarina (*) tijekom dva uzastopna dana. Doziranje se nastavlja u skladu s donjim podacima, na osnovi mjerenja INR-a treće dana.

1. dan: 10(5*) mg; 2. dan: 10(5*) mg; 3. dan: INR <2,0 - 10 (5*) mg; INR 2,0 do 2,4 – 5 mg; INR 2,5 do 2,9 – 3 mg; INR 3,0 do 3,4 – 2,5 mg; INR 3,5 do 4,0 – 1,5 mg; INR>4,0 – izostaviti jedan dan. 4.-6. dan: INR <1,4 – 10 mg; INR 1,4 do 1,9 – 7,5 mg; INR 2,0 do 2,4 – 5 mg; INR 2,5 do 2,9 – 4,5 mg; INR 3,0 do 3,9 – 3 mg; INR 4,0 do 4,5 - izostaviti jedan dan, potom 1,5; INR >4,5: izostaviti dva dana, potom 1,5. 7.- dan: tjedna doza varfarina – INR 1,1 do 1,4 - povećati za 20%; INR 1,5 do 1,9 – povećati za 10%; INR 2,0 do 3,0 – održavati dozu; INR 3,1 do 4,5 – smanjiti za 10%; INR>4,5 - izostaviti sve dok INR <4,5, nastaviti dozom smanjenom za 20%.

Mjerenja vrijednosti INR-a provode se svaki dan sve dok se ne postigne stabilna ciljna razina, za što je obično potrebno 5 do 6 dana od početka liječenja. Razmaci između mjerenja INR-a produljuju se svaki tjedan sve do željenog razmaka od 4 tjedna između dva mjerenja. Ako postoje velika kolebanja vrijednosti INR-a ili ako bolesnik ima bolest jetre ili bolest koja utječe na apsorpciju vitamina K, razmaci između mjerenja moraju biti kraći od 4 tjedna. Dodavanje novih lijekova ili prestanak primjene starih lijekova zahtijeva učestalija mjerenja INR-a. Kod dugotrajnog liječenja, tjedna doza varfarina prilagođava se u skladu s gornjim podacima. Ako je potrebno prilagoditi dozu, sljedeće mjerenje INR-a je potrebno provesti 1 ili 2 tjedna nakon prilagodbe doze. Potom se razmaci između mjerenja mogu ponovno produljiti do 4 tjedna. Pedijatrijska populacija: Podaci iz kontroliranih kliničkih ispitivanja su jako ograničeni. Ne preporučuje se liječenje novorođenčadi varfarinom zbog rizika od istodobnog nedostatka vitamina K. Početak i praćenje liječenja antikoagulansima u djece provode pedijatri. Doziranje se može prilagoditi u skladu s donjim podacima.

I Dan 1: Ako je početna vrijednost INR 1,0 do 1,3 udarna doza = 0,2 mg/kg p.o.

II Udarni dani 2 do 4, ako je INR: 1,1 do 1,3 ponoviti udarnu dozu; 1,4 do 1,9 50% udarne doze; 2,0 do 3,0 50% udarne doze; 3,1 do 3,5 25% udarne doze; >3,5 izostaviti dozu sve dok INR ne bude <3,5, potom ponovno početi s dozom 50% manjom od prethodne doze.

III Održavanje, ako je INR: 1,1 do 1,4 povećati dozu za 20%; 1,5 do 1,9 povćati dozu za 10%; 2,0 do 3,0 bez promjene; 3,1 do 3,5 smanjiti dozu za 10%; >3,5 izostaviti dozu sve dok INR ne bude <3,5, potom ponovno početi s dozom 20% manjom od prethodne doze.

Elektivni kirurški zahvat: Pre-, peri- i postoperativno liječenje antikoagulansima može se provesti na sljedeći način: Odrediti vrijednost INR-a tjedan dana prije zakazanog kirurškog zahvata. Prekinite primjenu varfarina 1 do 5 dana prije kirurškog zahvata. Ako bolesnik ima visok rizik za trombozu, mora se profilaktički supkutano primijeniti niskomolekularni heparin. Trajanje prekida liječenja varfarinom ovisi o INR-u. Prekinite primjenu varfarina: 5 dana prije kirurškog zahvata ako je INR > 4,0;3 dana prije kirurškog zahvata ako je INR 3,0 do 4,0; 2 dana prije kirurškog zahvata ako je INR 2,0 do 3,0. Odredite INR večer prije kirurškog zahvata i primijenite 0,5 do 1 mg vitamina K oralno ili intravenski ako je INR > 1,8.Razmotrite potrebu za infuzijom nefrakcioniranog heparina ili profilaktičkim liječenjem niskomolekularnim heparinom na dan kirurškog zahvata.Nastavite sa supkutanom primjenom niskomolekularnog heparina 5 do 7 dana nakon kirurškog zahvata istodobno s ponovno započetim liječenjem varfarinom. Nastavite s primjenom varfarina u normalnoj dozi održavanja istu večer nakon manjeg kirurškog zahvata i na dan kada bolesnik počne primati enteralnu prehranu nakon većeg kirurškog zahvata. Stariji: stariji bolesnici zahtijevaju niže doze od mlađih odraslih. Dob ne utječe na farmakokinetiku varfarina. Zahtjev za smanjenjem doze postoji radi promjena u farmakodinamici.Oštećenje bubrežne funkcije: ovisno o komorbiditetu, bolesniku s oštećenom bubrežnom funkcijom mogu biti potrebne niže ili više doze varfarina. Oštećenje jetrene funkcije: bolesnicima s oštećenom jetrenom funkcijom mogu biti potrebne niže doze varfarina. Oštećena jetrena funkcija može pojačati učinak varfarina zbog inhibirane sinteze faktora zgrušavanja i smanjenog metabolizma varfarina.

Kontraindikacije: Prvo tromjesečje i zadnja četiri tjedna trudnoće, sklonost krvarenju (von Willebrandova bolest, hemofilije, trombocitopenija i poremećaji funkcije trombocita), teško zatajivanje jetre i ciroza jetre, neliječena ili nekontrolirana hipertenzija, nedavno intrakranijalno krvarenje, stanja koja povećavaju sklonost intrakranijalnom krvarenju, poput aneurizme moždanih arterija , sklonost čestim padovima uslijed neuroloških ili drugih zdravstvenih stanja, kirurški zahvat na središnjem živčanom sustavu ili oku, stanja koja povećavaju sklonost krvarenju u gastrointestinalnom ili mokraćnom traktu, poput prethodnih komplikacija gastrointestinalnog krvarenja, divertikulitisa ili zloćudnih bolesti, infektivni endokarditis ili perikardijalna efuzija, demencija, psihoze, alkoholizam i druge situacije gdje suradljivost bolesnika nije zadovoljavajuća i gdje se liječenje antikoagulansima ne može primijeniti na siguran način, preosjetljivost na varfarin ili na neku od pomoćnih tvari, istodobna primjena gospine trave (Hypericum perforatum).

Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi: Ako je potreban brzi antitrombotički učinak, liječenje se mora najprije započeti heparinom. Potom se nastavlja liječenje heparinom zajedno sa započetim liječenjem varfarinom tijekom najmanje 5 do 7 dana, sve dok vrijednosti INR-a ne budu unutar ciljnog raspona tijekom najmanje dva dana. Postoji veliki rizik interakcija kada se varfarin uzima istodobno s drugim lijekovima, biljnim lijekovima ili dodacima prehrani. Stoga se preporučuje pojačani nadzor terapijskog odgovora na varfarin kada se tijekom liječenja varfarinom započinje ili prekida liječenje s drugim lijekovima. Odgovor i potrebne doze varfarina ovise o genetskoj varijaciji CYP2C9 i VKORC1 te o kliničkim značajkama pojedinog bolesnika. Prilagodba doze može biti potrebna na temelju genotipa bolesnika. Bolesnici koji su klasificirani kao slabi CYP2C9 metabolizatori obično trebaju niže početne i doze održavanja.

Kako bi se izbjegla kumarinska nekroza, bolesnike s nasljednim nedostatkom antitrombotičkog proteina C ili S mora se prvo liječiti heparinom. Istodobno započete udarne doze varfarina ne smiju premašiti 5 mg. Liječenje heparinom mora se nastaviti tijekom 5 do 7 dana, kako je opisano u prethodnom ulomku. Poseban oprez nužan je kod liječenja starijih bolesnika. Mora se osigurati suradljivost bolesnika i sposobnost praćenja strogih pravila za doziranje. Metabolizam varfarina u jetri kao i sinteza čimbenika zgrušavanja krvi usporeni su u starijih osoba, što može lako dovesti do pretjeranog učinka varfarina. Vađenje zubi se obično može izvesti pri INR 2-2,2. Kod drugih kirurških zahvata, potreban je oprez i INR je potrebno prilagoditi razini koja odgovara zahvatu.Moraju se izbjegavati drastične promjene prehrambenih navika jer količina vitamina K u hrani može utjecati na terapiju varfarinom. Stanja koja mogu imati učinak na terapiju su prelazak na vegetarijansku prehranu, ekstremna dijeta, depresija, povraćanje, dijareja, steatoreja ili malapsorpcija drugih uzroka.

Ako se tijekom liječenja varfarinom pojavi krvarenje, neovisno o trenutnoj INR vrijednosti, mora se posumnjati na lokalne uzroke. Do krvarenja iz gastrointestinalnog trakta može doći zbog ulkusa ili tumora, a krvarenje iz urogenitalnog trakta može biti uzrokovano tumorom ili infekcijom. Hipertireoza, vrućica i nekompenzirano zatajivanje srca mogu povećati učinak varfarina. Kod hipotireoze učinak varfarina može biti smanjen. Kod umjerenog zatajivanja jetre učinak varfarina je povećan. Kod bubrežnog zatajivanja i nefrotskog sindroma udio slobodnog oblika varfarina u plazmi je povećan, što, ovisno o komorbiditetima bolesnika može dovesti do povećanog ili smanjenog učinka varfarina. U svim tim okolnostima moraju se pažljivo nadzirati klinička situacija bolesnika i vrijednosti INR-a. Tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Plodnost, trudnoća i dojenje: Varfarin je kontraindiciran tijekom prvog tromjesečja. Uporaba varfarina je također kontraindicirana tijekom zadnja četiri tjedna trudnoće. Ako je moguće, varfarin se mora izbjegavati tijekom cijele trudnoće.

Nuspojave: krvožlni poremećaji – krvarenje, kumarinska nekroza, sindrom ljubičastog stopala, vasculitis; poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja – kalcifikacija traheja; poremećaji probavnog sustava – mučnina, povraćanje, proljev; poremećaji jetre i žuči – reverzibilno povišenje jetrenih enzima, kolestatski hepatitis; poremećaji kože i potkožnog tkica – reverzibilna alopecija, osip; poremećaji reproduktivnog sustava – priapizam; opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene – alergijske reakcije (kožni osip uglavnom); pretrage – kolesterolska embolija.

Način izdavanja lijeka: na recept, u ljekarni.

NOSITELJ ODOBRENJA: Orion Corporation, Orionintie 1, Espoo, Finska

BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET : Martefarin 3 mg tablete: HR-H-396664302

DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA: 08.08.2014./-

DATUM REVIZIJE TEKSTA: Veljača, 2018.

Ovaj promotivni materijal sadrži bitne podatke o lijeku koji su istovjetni cjelokupnom odobrenom

Sažetku opisa svojstava lijeka te cjelokupnoj odobrenoj Uputi o lijeku sukladno članku 15. Pravilnika o načinu oglašavanja o lijekovima (NN br.43/2015).

Prije propisivanja lijeka Martefarin® pročitajte u Republici Hrvatskoj cjelokupno odobren Sažetak opisa svojstava lijeka te Uputu o lijeku koje možete dobiti u poduzeću Medis Adria i na www.halmed.hr.

Samo za zdravstvene radnike HR-MAR-0318-001

Reference: 1.http://www.almp.hr/?ln=hr&w=lijekovi&d=genericki_lijekovi_i_zamjenjivost. Pristupljeno 1. ožujka 2014./2. Ghate SR et al. Ann Pharmacother 2011; 45(6): 701-12/ 3. Kwong WJ et al. Ann Pharmacother 2012; 46(12): 1609-16

Naziv lijeka: Victoza® 6 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici. **Međunarodni naziv djelatne tvari**: liraglutid. **Odobrene indikacije**: Victoza® je indicirana za liječenje odraslih osoba s nedostatno kontroliranom šećernom bolešću tipa 2 kao dodatak dijeti i tjelovježbi

- kao monoterapija kada se metformin ne smatra prikladnim zbog nepodnošljivosti ili kontraindikacija
- kao dodatak drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti

Za rezultate ispitivanja s obzirom na kombinacije, učinke na kontrolu glikemije i kardiovaskularne događaje te ispitivane populacije, vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1.**Kontraindikacije**: Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. **Posebna upozorenja i mjere opreza**: Liraglutid se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 niti za liječenje dijabetičke ketoacidoze. Liraglutid nije zamjena za inzulin. Nema terapijskog iskustva u bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem stupnja IV prema NYHA klasifikaciji pa se stoga primjena liraglutida ne preporučuje u ovih bolesnika. Iskustvo je ograničeno u bolesnika s upalnom bolesti crijeva i dijabetičkom gastroparezom. Primjena liraglutida se ne preporučuje u ovih bolesnika budući je povezana s prolaznim gastrointestinalnim nuspojavama uključujući mučninu, povraćanje i proljev. Kod primjene agonista receptora GLP-1 primijećen je akutni pankreatitis. Bolesnike treba obavijestiti o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa. Ako se sumnja na pankreatitis, treba prekinuti primjenu liraglutida; ako se potvrdi akutni pankreatitis, liječenje liraglutidom ne smije se ponovno započeti. Štetni događaji povezani sa štitnjačom, kao što je struma prijavljeni su u kliničkim ispitivanjima i osobito u bolesnika s otprije postojećom bolešću štitnjače, stoga je potreban oprez kod primjene liraglutida u tih bolesnika. U bolesnika koji primaju liraglutid u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom moguć je povećani rizik od hipoglikemije. Rizik od hipoglikemije može se smanjiti snižavanjem doze sulfonilureje ili inzulina. Znakovi i simptomi dehidracije, uključujući oštećenje bubrega i akutno zatajenje bubrega, prijavljeni su u bolesnika liječenih liraglutidom. Bolesnike liječene liraglutidom treba upozoriti na mogući rizik dehidracije zbog gastrointestinalnih nuspojava i na to da poduzmu mjere opreza kako bi izbjegli gubitak tekućine. **Trudnoća i dojenje:** Liraglutid se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, nego se umjesto njega preporučuje primjena inzulina. Ako bolesnica planira trudnoću ili zatrudni, liječenje lijekom Victoza® treba prekinuti. Zbog nedostatka iskustva, Victoza® se ne smije koristiti tijekom dojenja. **Nuspojave**: *Vrlo često*: mučnina, proljev; *Često*: nazofaringitis, bronhitis, hipoglikemija, anoreksija, smanjeni apetit, glavobolja, omaglica, povećana srčana frekvencija, povraćanje, dispepsija, bolovi u gornjem dijelu abdomena, konstipacija, gastritis, flatulencija, distenzija abdomena, gastroezofagealna refluksna bolest, nelagoda u abdomenu, zubobolja, osip, umor, reakcije na mjestu injiciranja, povišena lipaza, povišena amilaza; *Manje često:* dehidracija, kolelitijaza, kolecistitis, urtikarija, pruritus, oštećenje bubrega, akutno zatajenje bubrega, opće loše stanje; *Rijetko:* anafilaktičke reakcije, intestinalna opstrukcija; *Vrlo rijetko:* pankreatitis (uključujući nekrotizirajući pankreatitis). **Doziranje**: Početna doza je 0,6 mg liraglutida na dan, kako bi se poboljšala gastrointestinalna podnošljivost lijeka. Poslije najmanje jednog tjedna dozu treba povisiti na 1,2 mg. U nekih bolesnika povećanje doze sa 1,2 mg na 1,8 mg može biti korisno pa se prema kliničkom odgovoru doza može povisiti na 1,8 mg nakon najmanje jednog tjedna. Ne preporučuju se dnevne doze više od 1,8 mg. Victoza® se može dodati već postojećem liječenju metforminom ili kombinacijom metformina i tiazolidindiona. Postojeća doza metformina i tiazolidindiona može se nastaviti primjenjivati bez promjene. Victoza® se može dodati već postojećem liječenju sulfonilurejom ili kombinacijom metformina i sulfonilureje ili inzulinom. Kad se Victoza® dodaje liječenju sulfonilurejom ili inzulinom, treba razmotriti smanjenje doze sulfonilureje ili inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije. Nije potrebno samopraćenje glukoze u krvi radi prilagođavanja doze lijeka Victoza®. Međutim, kad se započinje liječenje lijekom Victoza® u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom, samopraćenje glukoze u krvi može biti potrebno radi prilagođavanja doze sulfonilureje ili inzulina. Nije potrebno prilagođavanje doze prema dobi. Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega.Nema terapijskog iskustva u bolesnika s bolešću bubrega u završnom stadiju pa se stoga u tih bolesnika primjena lijeka Victoza® ne preporučuje. Ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre. Ne preporučuje se primjena lijeka Victoza® u bolesnika s teškim oštećenjem jetre. Sigurnost i djelotvornost lijeka Victoza® u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka. **Način primjene:** Victoza® se ne smije primjenjivati intravenski ili intramuskularno. Victoza® se primjenjuje jedanput na dan u bilo koje doba dana, neovisno o obrocima, a može se injicirati supkutano u abdomen, u bedro ili u nadlakticu. Mjesto i vrijeme injiciranja mogu se mijenjati bez prilagođavanja doze. Međutim, bolje je lijek Victoza® injicirati otprilike u isto doba dana, kad se odabere najprimjerenije doba dana. **Nositelj odobrenja**: Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danska. **Broj odobrenja:** EU/1/09/529/002. **Način izdavanja**: na recept. **Datum revizije sažetka:** 07/2017.

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

Victoza® zaštićeni je žig u vlasništvu društva Novo Nordisk A/S, Danska.

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE



Victoza®— jedini agonist GLP-1 receptora koji dokazano sprječava kardiovaskularne događaje[1,2]

NOVO!

- Dokazano sprječava kardiovaskularne događaje[1,2]
- Nenadmašno sniženje HbA_{1c}[3-9]
- Nenadmašno smanjenje tjelesne težine[3-9]

Omogućite korisne učinke Vašim bolesnicima uz najpropisivaniji agonist GLP-1 receptora[2,10]

GLP-1=glukagonu sličan peptid-1.

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Referencije: 1. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322. **2.** Victoza® Sažetak opisa svojstava lijeka. **3.** Pratley R, Nauck M, Bailey T, et al; for the 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. *Int J Clin Pract*. 2011;65(4):397-407. **4.** Nauck M, Rizzo M, Johnson A, Bosch-Traberg H, Madsen J, Cariou B. Once-daily liraglutide versus lixisenatide as add-on to metformin in type 2 diabetes: a 26-week randomised controlled clinical trial. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1501-1509. **5.** Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet*. 2013;38(9861):117-124. **6.** Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, et al. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicenter, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(4):289-297. **7.** Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al; for the LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes; a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*. 2009;374(9683):39-47. **8.** Dungan KM, Provedano ST, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6); a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014;384(9951):1349-1357. **9.** Pratley RE, Nauck M, Bailey T, et al: for the 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet*. 2010;375(9724):1447-1456. **10.** Internal calculations based on IMS MIDAS database, April 2017.

novo nordisk®

HR/VT/0817/0535

VICTOZA®
liraglutid