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

LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

SMJERNICE

Smjernice za reanimaciju Europskog vijeća za reanimatologiju 2015. godine
Silvija Hunyadi-Antičević, Alen Protić, Jogen Patrk, Boris Filipović-Grčić, Davor Puljević, Radmila Majhen-Ujević, Irzal Hadžibegović, Tatjana Pandak, Nenad Teufel, Dorotea Bartoniček, Marino Čanađija, Davorka Lulić, Bojana Radulović
305

Prve hrvatske smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje osoba s prijevremenom ejakulacijom
Goran Arbanas, Tanja Jurin, Vladimir Mozetič, Suzana Mimica Matanović, Josipa Rožman, Dean Markić, Iva Žegura
321

IZVORNI RADOVI

Test za procjenu KOPB-a (CAT) u plućnoj rehabilitaciji – naša iskustva
Višnja Smolčić, Olivera Petrak, Alma Rožman
328

Inicijalna iskustva u provođenju terapije površnim negativnim tlakom pri liječenju dječjih opeklina
Zoran Barčot, Rok Kralj, Mario Kurtanjek, Božidar Župančić
335

KLINIČKA ZAPAŽANJA

Aritmogena kardiomiopatija desne klijetke – jesmo li suvremenim dijagnostičkim i terapijskim pristupom izbjegli tragediju u obitelji?
Ivan Malčić, Hrvoje Kniewald, Višnja Tokić Pivac, Dražen Jelašić, Bruno Buljević
339

PREGLEDI

Suvremeni pristup ne-Hodgkinovu limfomu plaštene zone: pregled literature
Vibor Milunović, Martina Bogeljić Patekar, Inga Mandac Rogulj, Ana Planinc-Peraica, Slobodanka Ostojić Kolonić
345

Nealkoholna masna bolest jetre – multisistemska bolest?
Ivana Mikolašević, Lidija Orlić, Davor Štimac, Vojko Mavrinac, Antun Ferenčić, AnaMarija Rundić, Vesna Babić, Sandra Milić
353

PISMA UREDNIKU

Hereditarni angioedem – rijetka bolest, zgusnuti problemi
Ljerka Karadža-Lapić
359

VIJESTI

327, 360

SAŽECI INTERNISTIČKOG KONGRESA 2016.

371

BROJ
11–12

LIJEČ VJESN 138:305–388 ZAGREB, STUDENI–PROSINAC 2016.

LIJEČNIČKI VJESNIK

THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

GUIDELINES

European Resuscitation Council Guidelines for resuscitation 2015
Silvija Hunyadi-Antičević, Alen Protić, Jogen Patrk, Boris Filipović-Grčić, Davor Puljević, Radmila Majhen-Ujević, Irzal Hadžibegović, Tatjana Pandak, Nenad Teufel, Dorotea Bartoniček, Marino Čanađija, Davorka Lulić, Bojana Radulović
305

The first croatian guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of persons with premature ejaculation
Goran Arbanas, Tanja Jurin, Vladimir Mozetič, Suzana Mimica Matanović, Josipa Rožman, Dean Markić, Iva Žegura
321

ORIGINAL ARTICLES

COPD assessment test (CAT) in pulmonary rehabilitation – our experience
Višnja Smolčić, Olivera Petrak, Alma Rožman
328

Initial experience with topical negative pressure therapy in the treatment of pediatric burns
Zoran Barčot, Rok Kralj, Mario Kurtanjek, Božidar Župančić
335

CLINICAL OBSERVATIONS

Right ventricular arrhytmogenic cardiomyopathy – have we avoided a family tragedy by applying contemporary diagnostic and treatment approach?
Ivan Malčić, Hrvoje Kniewald, Višnja Tokić Pivac, Dražen Jelašić, Bruno Buljević
339

REVIEWS

Current approach to non-Hodgkin mantle cell lymphoma: literature review
Vibor Milunović, Martina Bogeljić Patekar, Inga Mandac Rogulj, Ana Planinc-Peraica, Slobodanka Ostojić Kolonić
345

Nonalcoholic fatty liver disease – a multisystem disease?
Ivana Mikolašević, Lidija Orlić, Davor Štimac, Vojko Mavrinac, Antun Ferenčić, AnaMarija Rundić, Vesna Babić, Sandra Milić
353

LETTERS TO THE EDITOR

Hereditary angioedema – rare disease, complex problems
Ljerka Karadža-Lapić
359

NEWS

327, 360

ABSTRACTS OF THE INTERNAL MEDICINE CONGRESS 2016

371

LIJEČNIČKI VJESNIK

Utemeljen 1877. Founded 1877

SAVJET / ADVISORY BOARD

PREDSJEDNIK / PRESIDENT

Mladen Belicza

TAJNIK / SECRETARY

Miroslav Hromadko

ČLANOVI / MEMBERS

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

UREDNIČKI ODBOR / EDITORIAL BOARD

Branimir Anić (Zagreb) – Darko Antičević (Zagreb) – 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

Korektorica / Proof Reader
DANKA STARČEVIĆ

Slog / Typesetting
»GREDICE« – Zagreb, Horvaćanska 67

Tisak / Printed by
PRINTERA – Sveta Nedelja

Web stranica / Web page
ALEN BABACANLI

Zagreb 2016.

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. 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 i SCOPUS.

UPUTA AUTORIMA

Liječnički vjesnik, glasilo Hrvatskoga liječničkog zbora, objavljuje uvodnike, stručne i znanstvene radove, preglede, prikaze bolesnika, lijekova i metoda, preliminarna znanstvena i stručna priopćenja, osvrte, pisma uredništvu, prikaze knjiga, referate iz literature i druge priloge uz uvjet da već nisu u istom obliku objavljeni u drugim časopisima ili knjigama. LV obavještava o djelatnostima HLZ i stručnih društava te o društvenim teškoćama zdravstvenih djelatnika. Svi radovi šalju se na adresu: Uredništvo Liječničkog vjesnika, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb. Radno vrijeme uredništva za stranke je utorkom i četvrtkom od 17 do 19 sati, telefon (01) 46-93-300.

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

1. TEKST ČLANKA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2. TABLICE I SLIKE

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

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

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

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

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

3. POPIS LITERATURE

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

Literatura se citira ovako:

Članak u časopisu

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

Zajednički autor

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

Bez autora

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

Suplement časopisa

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

Časopis označen brojem

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

Knjige i monografije
Autor(i) pojedinci

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

Urednik

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

Poglavlje u knjizi

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

Zbornik radova

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

Monografija u seriji

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

Publikacije agencija, društava, itd.

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

Disertacija ili magisterij

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

Drugi članci
Novinski članak

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

Članci iz magazina (periodičnih časopisa)

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

Časopise treba prikazivati kraticom koju upotrebljava Index Medicus.

4. POPRATNO PISMO

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

Poštovane kolegice i kolege, dragi prijatelji,

u vrijeme došašća, ispunjeni nadom i vjerom u bolje sutra, očekujemo svekoliko dobro, mir i ugodu življenja. Godina 2016. polagano klizi u povijest, a u pamćenju hrvatskog liječništva ostat će zabilježena kao jedna u nizu onih koje nisu donijele znatan boljitak ni sustavu ni djelatnicima. Nekako se čini da smo tomu i sami krivi. Kao da je netko ubacio jabuku razdora u hrvatsko liječništvo, vidjeli smo toliko jalovih i nepotrebnih sukoba da se čovjek s pravom pita gdje je tu Hipokrat.

Upravo stoga osobito je važno raditi na boljoj suradnji svih naših kolegica i kolega, a ne samo članova Hrvatskoga liječničkog zbora. Tu zadaću obnaša HLZ kao strukovna krovna udruga već gotovo 143 godine štiteći interese svojih članova, doktora medicine i doktora dentalne medicine, kao i naših brojnih suradnika iz različitih srodnih djelatnosti, zalažući se za njihov svekoliki boljitak i u hrvatskome zdravstvenom sustavu i u širem društvenom okružju.

S velikim žaljenjem, ali i razumijevanjem pratimo odlazak svojih kolega iz Domovine u potrazi za novim profesionalnim interesima, ali i boljim životom. Ipak vjerujemo u njihov povratak i snagu hrvatskog društva u stvaranju boljih radnih i životnih uvjeta za nadolazeće generacije naših liječnica i liječnika.

Godina koja slijedi izborna je godina u kojoj će naše članstvo odlučivati o čelnicima koji će voditi i promišljati aktivnosti Hrvatskoga liječničkog zbora u sljedeće četiri godine. Redovita izborna skupština Hrvatskoga liječničkog zbora održat će se 3. lipnja 2017. u Liječničkom domu.

Uvijek vrijedi podsjetiti da je *Hrvatski liječnički zbor, osnovan 26. veljače 1874. godine, udruga liječnika, združenih radi unapređenja zaštite zdravlja naroda, stručnog i znanstvenog rada, njegovanja liječničke etike i zaštite staleških interesa.*

Članstvo Hrvatskoga liječničkog zbora iz dana u dan sve je brojnije, a interes je kolega za stjecanje novih znanja u struci impresivan. Aktivnost članova Hrvatskoga liječničkog zbora i ove se godine manifestirala brojnim stručno-znanstvenim kongresima, simpozijima, tečajevima te brojnim drugim edukacijskim oblicima koje organiziraju podružnice, stručna društva i sekcije.

Prvi broj Liečničkog Viestnika, današnjega Liječničkog vjesnika, izašao je 1877. godine. Ponosimo se takvom publicističkom tradicijom koja traje 140 godina i koja je obogatila živote i djelovanje brojnih generacija naših prethodnika, ali i svih nas. Moram naglasiti i da je Liječnički vjesnik tijekom 2016. godine dobio novu, modernu i interaktivniju web-stranicu koja omogućuje lakšu uporabu i snalaženje pri pretraživanju objavljenih materijala.

Članstvo HLZ-a sudjeluje u stvaranju jasnih, promišljenih, uravnoteženih, u praksi primjenjivih smjernica i algoritama za dijagnostiku i liječenje najčešćih bolesti u Republici Hrvatskoj.

Liječnički je vjesnik od 2004. godine objavio više od 70 dijagnostičko-terapijskih smjernica stručnih društava i brojnih članova Hrvatskoga liječničkog zbora. U sklopu aktualnosti izrade smjernica HLZ je uspostavio suradnju s uglednim stručnjacima iz NICE-a (National Institute for Health and Care Excellence) i predstavnicima World Bank te im prikazao svoja nastojanja na unapređenju zdravstvenog sustava.

Svakodnevno na našu adresu pristižu brojni upiti iz zdravstvenih ustanova u kojima se moli za pomoć cijenjenih kolega, stručnjaka na svojem području, stručnih društava i podružnica u

rješavanju brojnih otvorenih ili stručnih pitanja od osobite važnosti za zdravstveni sustav RH, ali i za zdravlje pojedinca. S ponosom moram reći da kolege uvijek pronađu dovoljno vremena kako bi pomogli i podijelili svoje znanje i iskustvo s onima kojima je to potrebno.

Osim stručnih društava osobita su važnost i snaga u podružnicama Hrvatskoga liječničkog zbora. Ne smijemo zaboraviti da se kolege diljem Hrvatske trude održati tradiciju i aktivirati mlade liječnike da ostanu u Domovini i nastave svoje časno poslanje na tragovima naših učitelja. Ove smo godine proslavili nekoliko vrijednih obljetnica naših podružnica. Nastojali smo se u većem ili manjem broju odazvati pozivima cijenjenih kolega iz podružnica te pomoći pri zajedničkom obilježavanju naših jubileja.

Velika hvala svim članovima Zbora, čelnicima stručnih društava i podružnica, osobito mojim najbližim suradnicima iz Izvršnog i Glavnog odbora Hrvatskoga liječničkog zbora, kao i našim vrijednim djelatnicama u Središnjici i podružnicama HLZ-a.

Hvala vam što održavate aktivnost i tradiciju Hrvatskoga liječničkog zbora!

Drage kolegice i kolege, prijatelji i suradnici, koristim se privilegijem koji ima pisac prigodne čestitke da vam poželim obilje zdravlja, mir, osobnu i profesionalnu sreću i blagostanje i u novoj godini i u onima koje slijede.

Sretan vam Božić i uspješna nova 2017. godina!

Vaš predsjednik Hrvatskoga liječničkog zbora
prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.

SMJERNICE ZA REANIMACIJU EUROPSKOG VIJEĆA ZA REANIMATOLOGIJU 2015. GODINE

EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL GUIDELINES FOR RESUSCITATION 2015

SILVIJA HUNYADI-ANTIČEVIĆ, ALEN PROTIĆ, JOGEN PATRK, BORIS FILIPOVIĆ-GRČIĆ, DAVOR PULJEVIĆ, RADMILA MAJHEN-UJEVIĆ, IRZAL HADŽIBEGOVIĆ, TATJANA PANDAK, NENAD TEUFEL, DOROTEA BARTONIČEK, MARINO ČANAĐIJA, DAVORKA LULIĆ, BOJANA RADULOVIĆ*

Deskriptori: Kardiopulmonalna reanimacija – standardi, metode, edukacija, etika; Defibrilatori; Srčani zastoj – etiologija, liječenje; Srčani zastoj izvan bolnice – liječenje; Akutni koronarni sindrom – liječenje; Hitna medicinska služba – standardi; Održavanje života – standardi; Napredno održavanje života – standardi; Pedijatrija – edukacija; Postupnici; Smjernice; Europa

Sažetak. *Osnovno održavanje života odraslih i automatska vanjska defibrilacija* – Ključna je interakcija između dispečera hitne medicinske pomoći (HMP), laika koji pruža kardiopulmonalnu reanimaciju (KPR) i pravodobne uporabe automatskoga vanjskog defibrilatora (AVD). Svi pružatelji KPR-a trebaju provoditi kompresije prsnog koša, oni koji su uvježbani i sposobni trebaju kombinirati kompresije prsnog koša s umjetnim disanjem, u omjeru 30 : 2. Defibrilacija u roku od 3 do 5 minuta od kolapsa može rezultirati visokim preživljavanjem od 50 do 70%. *Napredno održavanje života odraslih* – Kontinuirani naglasak na minimalne prekide kompresija prsnog koša visoke kvalitete koje se prekidaju kratko samo da bi se omogućili specifični postupci, što uključuje i prekid na manje od 5 sekunda pri pokušaju defibrilacije. Uporaba samoljepljivih elektroda za defibrilaciju. Valna kapnografija kako bi se potvrdio i kontinuirano monitorirao položaj endotrahealnog tubusa, kvaliteta KPR-a i omogućio rani nagovještaj povratka spontane cirkulacije. *Kardijalni arest u posebnim okolnostima – Posebni uzroci:* hipoksija, hipo/hiperkaliemija i ostali elektrolitski poremećaji, hipo/hipertermija, hipovolemija, tenzijski pneumotoraks, kardijalna tamponada, tromboza, toksini. Posebno okružje jesu specijalizirani dijelovi bolnice, komercijalni avioni ili letjelice zračnoga medicinskog prijevoza, igrališta, vanjsko okružje ili poprište masovne nesreće. Posebni su bolesnici oni s teškim komorbiditetom i posebnim fiziološkim stanjima. Postreanimacijska skrb novi je odjeljak u smjernicama ERC-a. I dalje se preporučuje ciljana kontrola temperature, sada nastojeći postići 36°C, za razliku od prethodno preporučena 32–34°C. *Osnovno održavanje života djece* – Za kompresije prsnog koša donji dio prsne kosti trebalo bi potisnuti barem trećinu antero-posteriornog promjera (4 cm u dojenčeta i 5 cm u djeteta). Za kardioverziju supraventrikularne tahikardije (SVT) početna je doza revidirana do 1 J/kg. *Reanimacija i potpora prilagodbi novorođenčeta nakon rođenja* – Kod novorođenčadi koja nije ugrožena odgođeno stezanje (klemanje) pupkovine barem jednu minutu od kompletnog porođaja djeteta sad se preporučuje kod terminske novorođenčadi i nedonoščadi. U slučaju mekonijske plodne vode ne treba raditi rutinsku trahealnu intubaciju, nego samo pri sumnji na opstrukciju dišnoga puta. Ventilacijsku potporu kod terminske novorođenčadi treba započeti zrakom. *Akutni koronarni sindromi (AKS)* – Izvanbolničko snimanje 12-kanalnog EKG-a preporučuje se kod pacijenata sa suspektnim infarktom miokarda sa ST-elevacijom (STEMI). Bolesnici s akutnom boli u prsištu kod kojih se pretpostavlja da imaju AKS ne trebaju dodatni kisik osim ako ne pokazuju znakove hipoksije, dispneje ili kardijalne dekompenzacije. U geografskim regijama gdje postoje i dostupne su ustanove koje provode perkutanu koronarnu intervenciju (PCI) direktna trijaža i transport na PCI preferiraju se s obzirom na izvanbolničku fibrinolizu za STEMI. *Prva pomoć* – po prvi put uključena u smjernice ERC-a 2015. godine. *Principi edukacije u reanimatologiji* – Uređaji s povratnom spregom o KPR-u korisni su za poboljšanje brzine, dubine i otpuštanja kompresije te položaj ruku. Dok optimalni intervali ponovnog obučavanja nisu poznati, češće obnavljanje u manjem opsegu moglo bi biti korisno. Trening netehničkih vještina esencijalni je dodatak tehničkim vještinama. *Etika u reanimatologiji i odluke o kraju života* – Etički principi u kontekstu zdravstvene zaštite usmjerene k bolesniku: autonomija, dobrobit i neškodljivost; pravednost i jednaka dostupnost KPR-a. Još prisutna potreba za usklađivanjem u zakonodavstvu, ovlasti, terminologiji i praksi u Europi.

*** Centar za hitnu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prim. dr. sc. Silvija Hunyadi-Antičević, dr. med., FERC; Bojana Radulović, dr. med.), **Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (doc. dr. sc. Alen Protić, dr. med.), **Odjel za koronarnu i postkoronarnu skrb, Služba za interne bolesti, Opća bolnica Zadar** (Jogen Patrk, dr. med.), **Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Boris Filipović-Grčić, dr. med., Dorotea Bartoničeк, dr.med.), **Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Davor Puljević, dr. med.), **Zavod za hitnu medicinu Splitsko-dalmatinske županije** (Radmila Majhen-Ujević, dr. med.), **Odjel za kardiologiju, Opća bolnica „Dr. Josip Benčević", Slavonski Brod** (doc. dr. sc Irzal Hadžibegović, dr. med.), **Nastavni zavod za hitnu medicinu grada Zagreba** (Tatjana Pandak, dr. med., Marino Čanađija, mag. med. techn. spec.), **Odjel traumatologije, Djelatnost za kirurgiju, Opća bolnica „Dr. Tomislav Bardek", Koprivnica** (Nenad Teufel, dr. med.), **Zavod za kardiovaskularne bolesti, Klinika za internu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (Davorka Lulić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. sc. S. Hunyadi-Antičević, dr. med., Hrvatsko društvo za reanimatologiju Hrvatskoga liječničkog zbora, Šubićeva 9, 10000 Zagreb, e-mail: silvija.hunyadi@gmail.com

Primljeno 17. svibnja 2016., prihvaćeno 29. rujna 2016.

Descriptors: Cardiopulmonary resuscitation – standards, methods, education, ethics; Defibrillators; Heart arrest – etiology, therapy; Out-of-hospital cardiac arrest – therapy; Acute coronary syndrome – therapy; Emergency medical services – standards; Life support care – standards; Advanced cardiac life support – standards; Pediatrics – education; Algorithms; Practice guidelines as topic; Europe

Summary. *Adult basic life support and automated external defibrillation* **–** Interactions between the emergency medical dispatcher, the bystander who provides CPR and the timely deployment of an AED is critical. All CPR providers should perform chest compressions, those who are trained and able should combine chest compressions and rescue breaths in the ratio 30:2. Defibrillation within 3–5 min of collapse can produce survival rates as high as 50–70%. *Adult advanced life support* **–** Continued emphasis on minimally interrupted high-quality chest compressions, paused briefly only to enable specific interventions, including interruptions for less than 5 s to attempt defibrillation. Use of self-adhesive pads for defibrillation. Waveform capnography to confirm and continually monitor tracheal tube placement, quality of CPR and to provide an early indication of return of spontaneous circulation. *Cardiac arrest in special circumstances – Special causes:* hypoxia; hypo-/hyperkalemia, and other electrolyte disorders; hypo-/hyperthermia; hypovolemia; tension pneumothorax; tamponade; thrombosis; toxins. Special environments are specialised healthcare facilities, commercial airplanes or air ambulances, field of play, outside environment or the scene of a mass casualty incident. Special patients are those with severe comorbidities and with specific physiological conditions. Post resuscitation care is new to the ERC Guidelines. Targeted temperature management remains, now aiming at 36°C instead of the previously recommended 32 – 34°C. *Pediatric life support* **–** For chest compressions, the lower sternum should be depressed by at least one third the anterior-posterior diameter of the chest (4 cm for the infant and 5 cm for the child). For cardioversion of a supraventricular tachycardia (SVT), the initial dose has been revised to 1 J kg^{-1}. *Resuscitation and support of transition of babies at birth* **–** For uncompromised babies, a delay in cord clamping of at least one minute from the complete delivery of the infant, is now recommended for term and preterm babies. Tracheal intubation should not be routine in the presence of meconium and should only be performed for suspected tracheal obstruction. Ventilatory support of term infants should start with air. *Acute coronary syndrome (ACS)* **–** Pre-hospital recording of a 12-lead electrocardiogram (ECG) is recommended in patients with suspected ST segment elevation acute myocardial infarction (STEMI). Patients with acute chest pain with presumed ACS do not need supplemental oxygen unless they present with signs of hypoxia, dyspnea, or heart failure. In geographic regions where PCI facilities exist and are available, direct triage and transport for PCI is preferred to pre-hospital fibrinolysis for STEMI. *First aid* is included for the first time in the 2015 ERC Guidelines. *Principles of education in resuscitation* **–** Directive CPR feedback devices are useful for improving compression rate, depth, release, and hand position. Whilst optimal intervals for retraining are not known, frequent 'low dose' retraining may be beneficial. Training in non-technical skills is an essential adjunct to technical skills. *The ethics of resuscitation and end-of-life decisions* – Ethical principles in the context of patient-centered health care: autonomy, beneficence, non-maleficence; justice and equal access. The need for harmonisation in legislation, jurisdiction, terminology and practice still remains within Europe.

Liječ Vjesn 2016;138:305–321

Smjernice Europskog vijeća za reanimatologiju (prema engl. *European Resuscitation Council* – ERC) objavljene su 15. listopada 2015. godine, sukladno petogodišnjem ciklusu obnavljanja smjernica za kardiopulmonalnu reanimaciju – (KPR, odnosno prema engl. *Cardiopulmonary Resuscitation* – CPR). Poput prethodnih i ove se smjernice temelje na najnovijem dokumentu Međunarodnog konsenzusa o znanosti KPR-a s preporukama za liječenje (prema engl. *International Consensus on CPR Science with Treatment Recommendations* – CoSTR) i znače konsenzus između članova Opće skupštine ERC-a.[1,2] Novost u smjernicama ERC-a jesu smjernice iz prve pomoći, koje su napravljene paralelno s radnom skupinom Međunarodne suradne komisije za reanimatologiju (prema engl. *International Liaison Committee on Resuscitation* – ILCOR) za prvu pomoć te smjernice za postreanimacijsko zbrinjavanje.

Od znanosti do smjernica

Za svaki odjeljak smjernica ERC-a iz 2015. godine određena je grupa autora koja je koncipirala i složila se oko rukopisa prije odobrenja Opće skupštine i Glavnog odbora ERC-a. U dijelovima gdje ILCOR nije proveo sustavni pregled literature ERC-ova grupa autora napravila je fokusirani pregled literature.[3] ERC smatra ove nove smjernice najefikasnijim intervencijama koje se mogu lako naučiti i koje su potkrijepljene sadašnjim znanjem, istraživanjima i iskustvom. Neizbježno je da i u Europi postoje razlike u dostupnosti lijekova, opreme i osoblja, što nalaže lokalne, regionalne i nacionalne prilagodbe ovih smjernica. Neke od preporuka iz 2010. ostaju nepromijenjene i 2015. godine, bilo zbog toga što nisu objavljena nova istraživanja ili zato što novi dokazi prikupljeni od 2011. jednostavno pojačavaju dokaze koji su već dostupni.

Međunardni konsenzus o znanosti iz kardiopulmonalne reanimacije

Međunarodna suradna komisija za reanimatologiju (*International Liaison Committee on Resuscitation* – ILCOR, www.ilcor.org) uključuje predstavnike Američkoga kardiološkog društva (*American Heart Association* – AHA), Europskog vijeća za reanimatologiju (*European Resuscitation Council* – ERC), Kanadske zaklade za srčane bolesti i inzult (*Heart and Stroke Foundation of Canada* – HSFC), Australske i novozelandske komisije za reanimatologiju (*Australian and New Zealand Committee on Resuscitation* – ANZCOR), Vijeća za reanimatologiju Južne Afrike (*Resuscitation Council of Southern Africa* – RCSA), Međuameričke zaklade za srčane bolesti (*Inter-American Heart Foundation* – IAHF) i Vijeća za reanimatologiju Azije (*Resuscitation Council of Asia* – RCA). Počevši od 2000. godine, znanstvenici članica ILCOR-a evaluirali su znanost o reanimatologiji u petogodišnjim ciklusima. Najnovija Međunarodna konsenzusna konferencija održana je u Dallasu u veljači 2015. godine i objavljeni zaključci i preporuke iz tog procesa temelj su ovih smjernica ERC-a iz 2015. godine.[4]

Povrh šest radnih skupina ILCOR-a iz 2010. godine: osnovno održavanje života (prema engl. *Basic Life Support*

– BLS); napredno održavanje života (prema engl. *Advanced Life Support* – ALS); akutni koronarni sindromi (prema engl. *Acute Coronary Syndromes* – ACS); održavanje života djece (prema engl. *Paediatric Life Support* – PLS); održavanje života novorođenčadi (prema engl. *Neonatal Life Support* – NLS); edukacija, primjena i timovi (prema engl. *Education, Implementation and Teams* – EIT) stvorena je i radna skupina za prvu pomoć. Radne skupine utvrdile su teme koje su zahtijevale vrednovanje dokaza te su pozvani međunarodni eksperti kako bi ih pregledali. Kao i 2010. godine, primijenjena su rigorozna pravila u vezi sa sukobom interesa (prema engl. *Conflict Of Interest* – COI).[4]

Za svako područje pozvana su po dva stručna recenzenta kako bi provela neovisno vrednovanje. Njihov rad bio je potpomogut novim i jedinstvenim *online*-sustavom koji se zove SEERS (prema engl. *Scientific Evidence Evaluation and Review System*) i koji je razvio ILCOR. Kako bi se procijenile kvaliteta dokaza i jačina preporuka, ILCOR je prihvatio metodologiju GRADE (prema engl. *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*).[5] Na međunarodnoj konsenzusnoj konferenciji ILCOR-a 2015. godine sudjelovala su 232 stručnjaka iz 39 zemalja: 64% sudionika došlo je izvan Sjedinjenih Američkih Država. Ovakvo sudjelovanje osiguralo je da završno izdanje zaista odražava proces međunarodnog konsenzusa.

Tijekom trogodišnjeg razdoblja koje je prethodilo ovoj konferenciji 250 autora iz 39 zemalja pregledalo je tisuće relevantnih, recenziranih publikacija kako bi odgovorili na 169 pojedinačnih pitanja o reanimaciji, od kojih je svako bilo u standardnom PICO formatu (prema engl. *Population, Intervention, Comparison Outcome*). Svaka znanstvena tvrdnja sažela je sva stručna tumačenja svih relevantnih podataka iz pojedinih područja te je svaka od radnih skupina ILCOR-a dodala konsenzusni nacrt preporuka za liječenje. Konačno oblikovanje znanstvenih priopćenja i preporuka za liječenje dovršeno je nakon daljnjeg pregleda organizacija članica ILCOR-a i uredničkog odbora, koje su objavljene u časopisima „Resuscitation" i „Circulation" kao Konsenzus o znanosti i preporuke za liječenje 2015. godine (prema engl. *2015 Consensus on Science and Treatment Recommendations,* – CoSTR).[1,2] Organizacije članice ILCOR-a objavit će smjernice za reanimaciju koje su u skladu s ovim dokumentom, ali će također uzeti u obzir geografske, ekonomske i sustavne razlike u praksi, kao i dostupnost medicinskih uređaja i lijekova.

Hrvatsko društvo za reanimatologiju Hrvatskoga liječničkog zbora

Kako bi se naši liječnici što prije mogli upoznati s najvažnijim promjenama u smjernicama za kardiopulmonalnu reanimaciju (KPR) i početi ih primjenjivati u svakodnevnoj kliničkoj praksi, Hrvatsko društvo za reanimatologiju Hrvatskoga liječničkog zbora (prema engl. *Croatian Resuscitation Council* – CroRC), nakon smjernica ERC-a iz 2005. i 2010. godine u nacionalnome stručnom časopisu objavljuje prijevod izvršnog sažetka smjernica ERC-a iz 2015. godine.[6,7] Također, od 15. listopada 2015. na našoj su *web*-stranici www.crorc.org besplatno dostupni za preuzimanje najvažniji postupnici za reanimaciju prevedeni na hrvatski, kao i poveznica na cjeloviti originalni tekst smjernica ERC-a iz 2015. godine.[8] Prijevod ovih smjernica nije bio financijski potpomognut od farmaceutskih kompanija.

Hrvatsko društvo za reanimatologiju Hrvatskoga liječničkog zbora (CroRC) od svojeg je osnutka 2002. godine punopravni član ERC-a te ima ekskluzivna prava za prevođenje, tiskanje i distribuciju edukacijskih materijala, provođenje edukacije iz kardiopulmonalne reanimacije i izdavanje certifikata ERC-a u Republici Hrvatskoj koji traju 5 godina i priznaju se i izvan granica Europe. Tečajevi se tijekom cijele godine održavaju u Zagrebu, Rijeci, Splitu, Koprivnici, Zadru, Slavonskom Brodu, Puli i Osijeku, a detaljan raspored nalazi se na *web*-stranici www.crorc.org.[8]

Osim za već diplomirane liječnike i medicinske sestre/tehničare, u posljednjih nekoliko godina CroRC organizira i tečajeve reanimacije za studente medicine, temeljem potpisanih sporazuma o suradnji između ERC-a i Medicinskih fakulteta u Zagrebu i Rijeci. Ranim uvođenjem tečajeva reanimacije u proces edukacije omogućuje se da budući hrvatski liječnici kontinuirano obnavljaju i postupno stječu sve složenija znanja i vještine u skladu sa svjetskim standardima, što će im omogućiti da kao mladi liječnici budu osposobljeni zbrinjavati životno ugrožene bolesnike. Također, naše društvo niz godina zaredom obilježava 16. listopada kao „Europski dan oživljavanja srca" (prema engl. *European Restart a Heart Day* – ERHD), slijedom Deklaracije Europskog parlamenta iz lipnja 2012. godine, radi podizanja svijesti o važnosti ranog prepoznavanja srčanog zastoja i edukacije građana, liječnika i drugih zdravstvenih djelatnika (www.crorc.org,[8] www.restartaheart.eu,[9] www.erc.edu).[10]

Sažetak glavnih promjena smjernica od 2010. godine

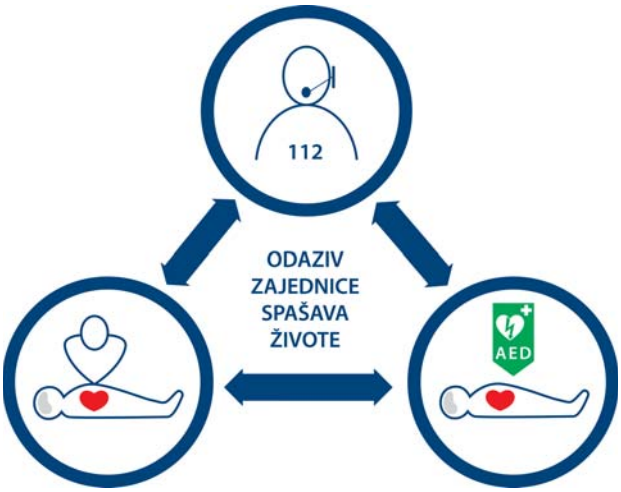
Ovaj sažetak prikazuje osnovne postupnike za održavanje života odraslih i djece i naglašava glavne promjene u smjernicama u odnosu prema 2010. godini. Detaljni opisi navode se u svakom od 10 poglavlja, a objavljeni su kao pojedinačni članci u časopisu „Resuscitation" iz listopada 2015. godine. Poglavlja smjernica Europskog vijeća za reanimatologiju iz 2015. godine jesu: 1) Izvršni sažetak,[3] 2) Osnovno održavanje života odraslih i automatska vanjska defibrilacija,[11] 3) Napredno održavanje života odraslih,[12] 4) Kardijalni arest u posebnim okolnostima,[13] 5) Postreanimacijska skrb,[14] 6) Održavanje života djece,[15] 7) Reanimacija i potpora prilagodbi novorođenčeta nakon rođenja,[16] 8) Početno zbrinjavanje akutnih koronarnih sindroma,[17] 9) Prva pomoć,[18] 10) Načela podučavanja u reanimaciji,[19] 11) Etika u reanimaciji i odluke vezane uz kraj života.[20]

Smjernice ERC-a iz 2015. ne definiraju jedini način na koji se može provoditi reanimacija, one su jednostavno široko prihvaćeni pogled kako bi se reanimacija trebala provoditi sigurno i efikasno. Objavljivanje novih i revidiranih preporuka za liječenje ne znači da je sadašnja klinička skrb nesigurna ili neučinkovita.

Osnovno održavanje života odraslih i automatska vanjska defibrilacija[11]

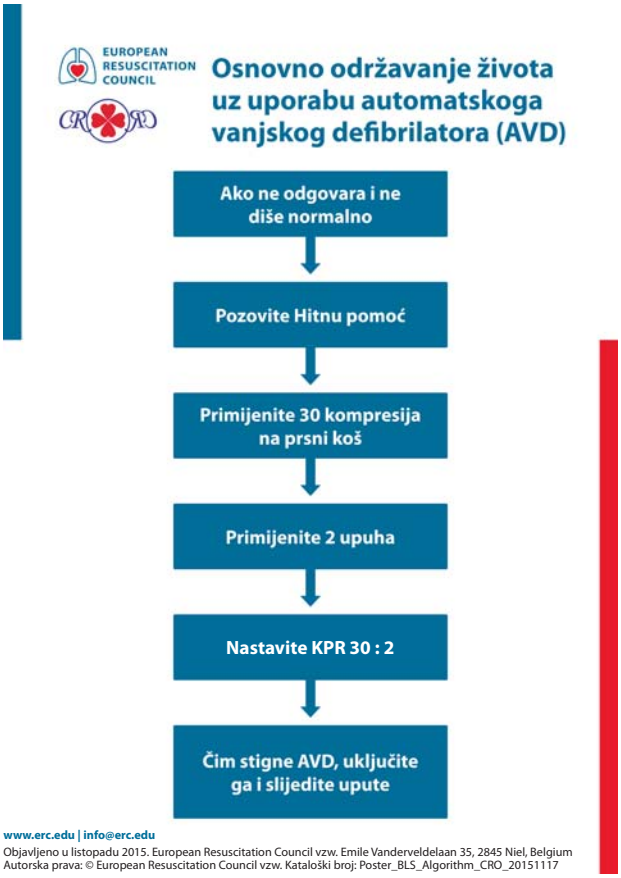
Smjernice ERC-a iz 2015. naglašavaju ključnu interakciju između dispečera hitne medicinske pomoći (HMP), laika koji pruža KPR i pravdobnu uporabu automatskoga vanjskog defibrilatora – AVD. Efikasan, koordiniran odgovor cijele zajednice koji spaja sve ove elemente zajedno ključan je za povećanje broja preživjelih nakon kardijalnog aresta izvan bolnice (slika 1.).

Dispečer HMP-a ima važnu ulogu u ranoj dijagnozi kardijalnog aresta, KPR-u navođenom od dispečera (također poznato kao telefonski KPR), a i u lociranju i upućivanju prema najbližem AVD-u. Očevidac koji je uvježban i sposoban treba brzo procijeniti žrtvu koja je kolabirala kako bi



Slika 1. *Interakcija između dispečera hitne medicinske pomoći, laika koji pruža KPR i pravodobne uporabe automatskoga vanjskog defibrilatora ključna je za porast preživljavanja nakon kardijalnog aresta izvan bolnice*

Figure 1. *The interactions between the emergency medical dispatcher, the bystander who provides CPR and the timely use of an automated external defibrillator are the key ingredients for improving survival from out of hospital cardiac arrest*



Slika 2. *Postupnik za osnovno održavanje života uz uporabu automatskoga vanjskog defibrilatora*

Figure 2. *The basic life support / automated external defibrillation (BLS/AED) algorithm*

utvrdio da žrtva ne odgovara na podražaj i ne diše normalno i onda neodgodivo alarmirati hitne službe. Žrtva koja ne odgovara na poziv i ne diše normalno u kardijalnom je arestu i treba KPR. Očevidci i dispečeri HMP-a moraju posumnjati na kardijalni arest kod bilo kojeg bolesnika koji ima konvulzije te stoga trebaju pažljivo procijeniti diše li žrtva normalno.

Svi pružatelji koji provode KPR trebaju započeti kompresije prsnoga koša kod svih žrtava kardijalnog aresta. Pružatelji koji su uvježbani i sposobni provoditi umjetno disanje trebaju kombinirati kompresije prsnog koša s umjetnim disanjem. Naša pouzdanost u jednakovrijednost između KPR-a samo s kompresijama prsnog koša i standardnog KPR-a nije dovoljna da bismo promijenili dosadašnju praksu.

KPR visoke kvalitete i dalje ostaje ključan za poboljšanje ishoda. Pružatelji KPR-a trebaju osigurati kompresije prsnog koša adekvatne dubine (otprilike 5 cm, ali ne više od 6 cm kod prosječne odrasle osobe) i frekvencije od 100 do 120 kompresija u minuti. Nakon svake kompresije potrebno je omogućiti da se prsni koš potpuno vrati u početni položaj te smanjiti prekide u kompresijama na najmanju moguću mjeru. Kad se provodi umjetno disanje/ventilacija, potrebno je utrošiti 1 sekundu za napuhavanje prsnog koša dostatnim volumenom kako bi se osiguralo njegovo vidljivo odizanje. Omjer kompresija prsnog koša i ventilacija ostaje 30 : 2. Nemojte prekidati kompresije prsnog koša na dulje od 10 sekunda radi ventilacije (slika 2.).

Defibrilacija u 3 do 5 minuta nakon kolapsa može rezultirati visokim preživljavanjem od 50 do 70%. Rana defibrilacija može se postići ako pružatelji KPR-a rabe AVD na javnim mjestima i dostupnima javnosti. Programi javno dostupne defibrilacije trebaju se aktivno implementirati na mjestima koja imaju veliku gustoću stanovnika.

Slijed KPR-a za odrasle može se sa sigurnošću primjeniti i kod djece koja ne odgovaraju na poziv i ne dišu normalno. Dubina kompresija prsnog koša kod djece trebala bi biti barem trećinu prsnoga koša (za dojenčand su to 4 cm, za djecu 5 cm).

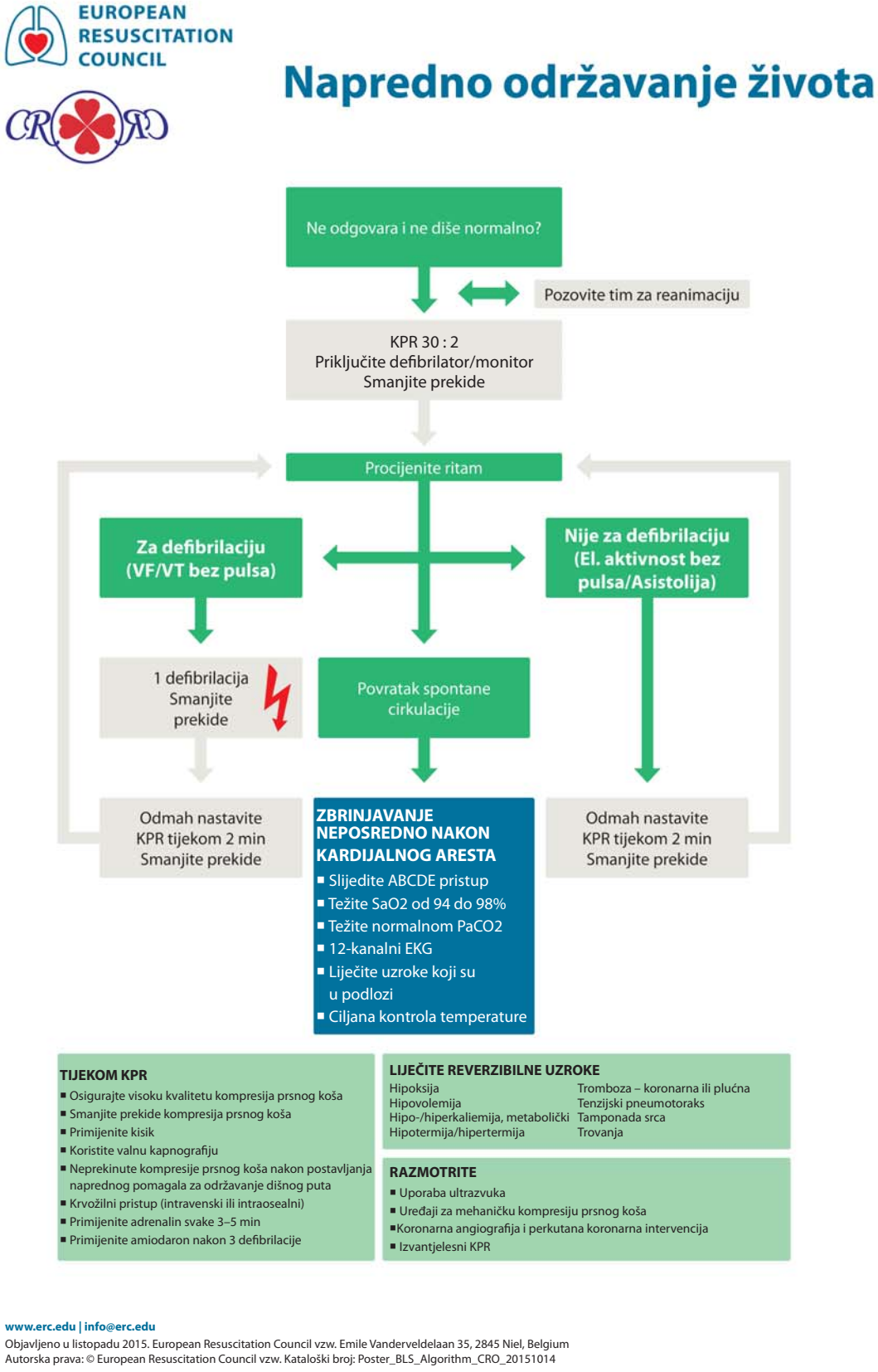
Strano tijelo koje uzrokuje tešku opstrukciju dišnog puta hitno je stanje i zahtijeva neodgodive udarce u leđa i ako to ne pomogne u oslobađanju dišnog puta, potrebno je činiti potiske na abdomen. Ako žrtva prestane odgovarati na poziv, odmah se mora započeti KPR dok se istodobno traži pomoć.

Napredno održavanje života odraslih[12] (slika 3.)

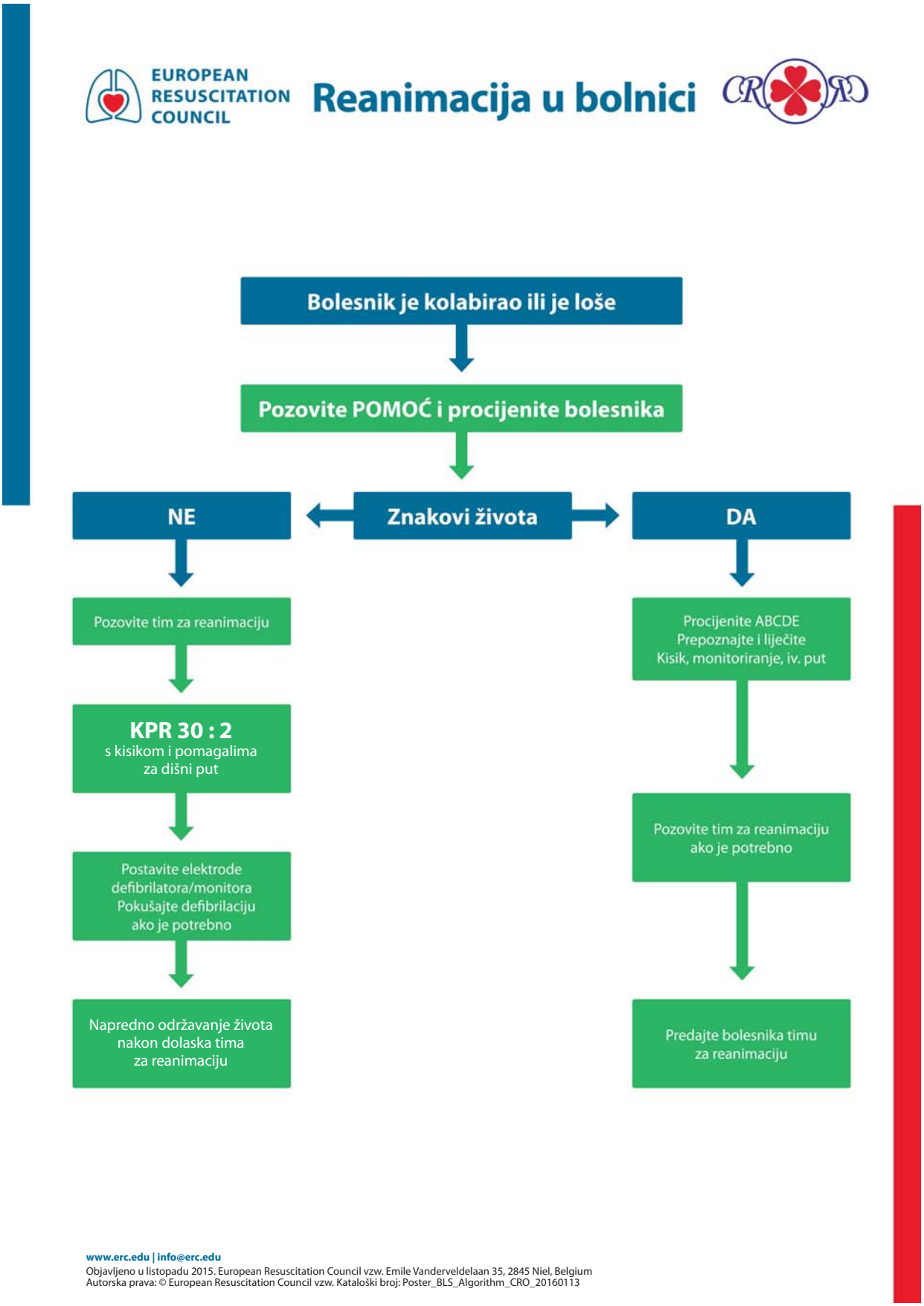
Smjernice ERC-a iz 2015. godine naglašavaju poboljšanu skrb i implementaciju smjernica kako bi se poboljšali ishodi fokusirani na bolesnike.[21] Ključne promjene od 2010. godine jesu:

Kontinuirani naglasak na uporabu sustava brzog odgovora za zbrinjavanje bolesnika koji se pogoršavaju i prevenciju kardijalnog aresta u bolnici (slika 4.). Kontinuirani naglasak na minimalne prekide kompresija prsnog koša visoke kvalitete tijekom cijelog postupka naprednog održavanja života: kompresije prsnog koša prekidaju se kratko samo da bi se omogućili specifični postupci. To uključuje i smanjenje prekida kompresija prsnog koša na manje od 5 sekunda pri pokušaju defibrilacije. Zadržavanje fokusa na uporabi samoljepljivih elektroda za defibrilaciju i strategija defibrilacije kako bi se smanjila pauza prije električnog šoka premda je poznato da se pedale defibrilatora još rabe u nekim okružjima.

Postoji novi odjeljak o monitoriranju tijekom naprednog održavanja života s izrazitim naglaskom na uporabi valne kapnografije kako bi se potvrdio i kontinuirano monitorirao



Slika – Figure 3. *Postupnik za napredno održavanje života / Advanced life support algorithm*



Slika – Figure 4. *Postupnik za reanimaciju u bolnici / In-hospital resuscitation algorithm*

položaj endotrahealnog tubusa, kvaliteta KPR-a i omogućio rani nagovještaj povratka spontane cirkulacije (prema engl. *Return of Spontaneous Circulation* – ROSC). S obzirom na to da postoje raznovrsni pristupi zbrinjavanju dišnog puta tijekom KPR-a, preporučuje se stupnjevit pristup temeljen na faktorima vezanim uz bolesnika i vještine spašavatelja.

Preporuke za uporabu lijekova tijekom KPR-a nisu se promijenile, ali postoji veća ravnoteža s obzirom na ulogu lijekova u poboljšanju ishoda nakon kardijalnog aresta. Rutinska se uporaba uređaja za mehaničku kompresiju prsnog koša ne preporučuje, ali su oni razumna alternativa u situacijama gdje su kontinuirane manualne kompresije prsnog koša nepraktične ili ugrožavaju sigurnost pružatelja. Ultrazvuk tijekom kardijalnog aresta ima ulogu u identificiranju reverzibilnih uzroka kardijalnog aresta. Tehnike izvantjelesnog održavanja života mogu imati svoju ulogu kao spasonosna terapija kod odabranih pacijenata u kojih standardne mjere naprednog održavanja života nisu uspješne.

Kardijalni arest u posebnim okolnostima[13]

Posebni uzroci

Ovaj je odjeljak strukturiran tako da pokriva potencijalno reverzibilne uzroke kardijalnog aresta koji se moraju prepoznati ili isključiti tijekom bilo koje reanimacije. Oni su podijeljeni u dvije skupine po četiri – 4H i 4T: hipoksija, hipo/hiperkaliemija i ostali elektrolitski poremećaji, hipo/hipertermija, hipovolemija, tenzijski pneumotoraks, kardijalna tamponada, tromboza (koronarna ili plućna), toksini (trovanja).

Preživljenje nakon kardijalnog aresta uzrokovanog asfiksijom rijetko je i oni koji prežive imaju teška neurološka oštećenja. Za vrijeme KPR-a esencijalna je rana i efikasna ventilacija uz davanje dodatnog kisika. Visoki stupanj kliničke sumnje i agresivno liječenje mogu spriječiti kardijalni arest zbog elektrolitskih poremećaja. Novi algoritam pruža smjernice za hitno liječenje životno opasne hiperkaliemije. (slika 5.). Pothlađeni bolesnici bez znakova nestabilnosti kardiovaskularnog sustava mogu se ugrijati vanjskim metodama rabeći minimalno invazivne postupke. Bolesnici sa znakovima nestabilnosti kardiovaskularnog sustava trebaju biti hitno premještni u centre koji mogu osigurati izvantjelesnu cirkulacijsku potporu (prema engl. *Extracorporeal Life Support* – ECLS). Rano prepoznavnje i neodgodivo liječenje intramuskularnim davanjem adrenalina ostaje glavno uporište liječenja anafilaksije (slika 6.). Razvijen je novi algoritam za liječenje kardijalnog aresta nakon traume kako bi se utvrdio redoslijed prioritetnih postupaka koji spašavaju život (slika 7.).

Transport uz kontinuirani KPR može biti koristan u odabranih pacijenata kod kojih je moguća izravna dostupnost bolnici s laboratorijem za kateterizaciju i iskustvom s perkutanom koronarnom intervencijom (prema engl. *Percutaneous Coronary Intervention* – PCI) uz KPR koji je u tijeku. Preporuke za uporabu fibrinolitika kad se sumnja na plućnu emboliju kao uzrok kardijalnog aresta ostaju bez promjene.

Posebno okružje

Ovaj odjeljak o posebnom okružju uključuje preporuke za liječenje kardijalnog aresta koji se zbiva na specifičnim lokacijama. Te su lokacije specijalizirani dijelovi bolnice (operacijske sale, kardijalna kirurgija, laboratorij za kateterizaciju, jedinica za dijalizu, oralna kirurgija), komercijalni avioni ili letjelice zračnoga medicinskog prijevoza, igrališta, vanjsko okružje (npr. utapanje, teško pristupačna područja, velike visine, zatrpavanje lavinom, udar munje i električne ozljede) ili poprište masovne nesreće.

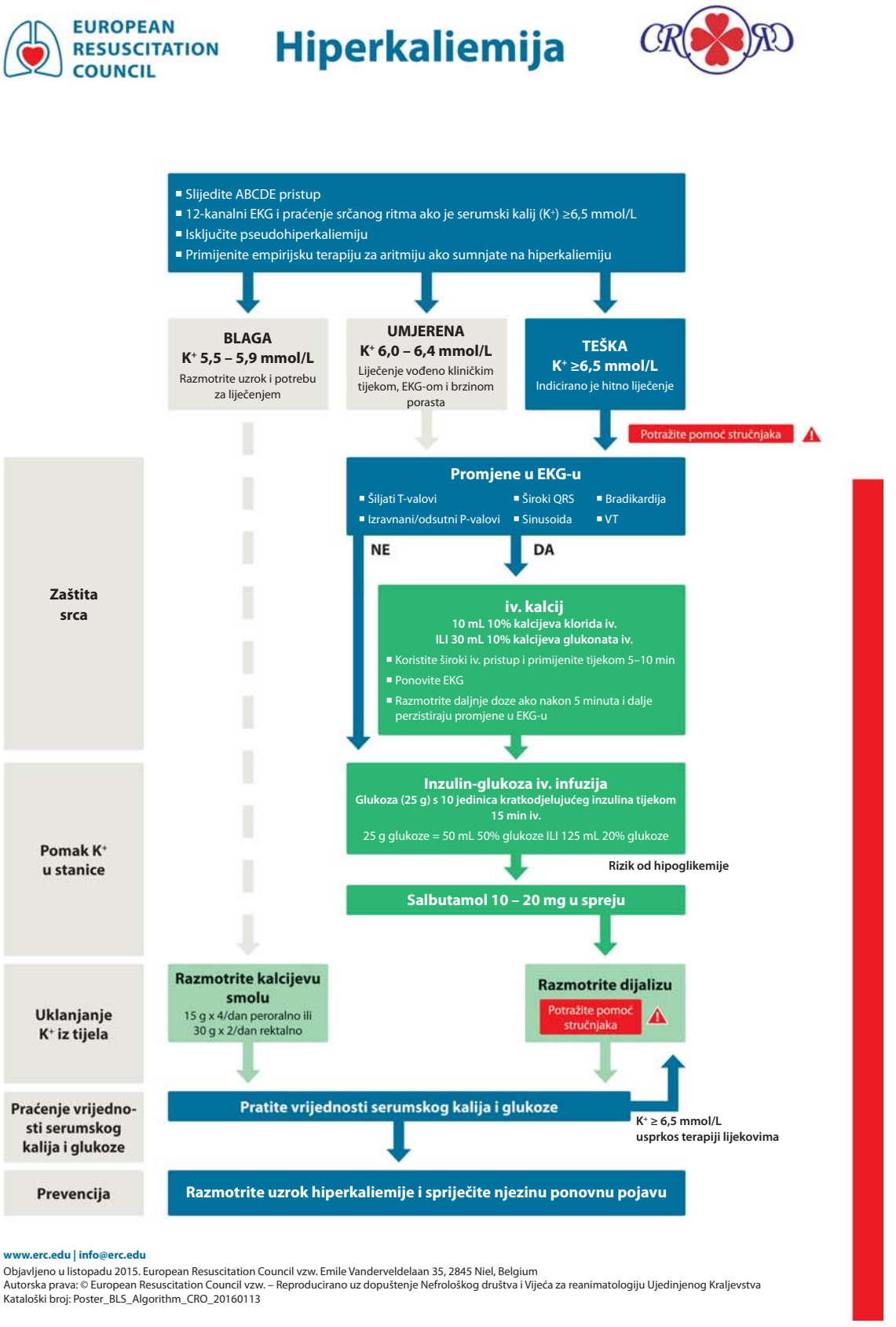
Novi odjeljak pokriva česte uzroke i relevantne modifikacije reanimacijskih postupaka kod pacijenata koji idu na kirurški zahvat. Kod bolesnika nakon velikog zahvata na srcu ključ uspješne reanimacije jest prepoznavanje potrebe za hitnom resternotomijom, osobito u kontekstu tamponade ili krvarenja, kada vanjska masaža srca može biti bez učinka. Kod kardijalnog aresta kao posljedice ritmova koji se defibriliraju (ventrikularna fibrilacija – VF i ventrikularna tahikardija – VT bez pulsa) tijekom kateterizacije srca, treba odmah isporučiti do tri električna šoka u nizu prije nego što se započne s kompresijama prsnoga koša. Uporaba mehaničkih naprava za vanjsku masažu srca tijekom angiografije preporučuje se kako bi se osigurale kompresije prsnog koša visoke kvalitete i smanjila izloženost zračenju osoblja ako se KPR provodi tijekom angiografije.

AVD-i i oprema za KPR trebali bi biti obvezni u kabinama svih komercijalnih avio prijevoznika u Europi, uključivši i regionalne i niskobudžetne prijevoznike. Treba razmotriti tehniku KPR-a iznad glave ako skučeni prostor onemogućuje konvencionalnu metodu. Iznenadnom i neočekivanom kolapsu sportaša na sportskom terenu vjerojatno je u podlozi kardijalna etiologija koja zahtijeva brzo prepoznavanje i ranu defibrilaciju. Utapanje koje traje duže od 10 minuta povezano je s lošim ishodom. Očevidci imaju ključnu ulogu u ranom spašavanju i reanimaciji. Strategije reanimacije za one koji su u respiratornom ili kardijalnom arestu i dalje na prvo mjesto stavljaju oksigenaciju i ventilaciju (slika 8.). Izgledi za dobar ishod nakon kardijalnog aresta na nepristupačnom terenu ili u planinama mogu biti smanjeni zbog odgođenog pristupa i produženog transporta. Uočava se uloga spašavanja iz zraka, kao i dostupnost AVD-a na udaljenim, ali često posjećivanim lokacijama. Granični kriteriji za produženi KPR i ekstrakorporalno zagrijavanje žrtava lavina koji su u kardijalnom arestu postali su još stroži kako bi se smanjio broj bezizglednih slučajeva koji se liječe izvantjelesnom cirkulacijskom potporom (ECLS) (slika 9.). Mjere sigurnosti naglašavaju se kad se provodi KPR kod žrtve električnog udara. Tijekom incidenata s mnogo žrtava, ako njihov broj nadilazi kapacitete zdravstvene skrbi, treba se suzdržati od KPR-a kod žrtava koje ne daju znakove života.

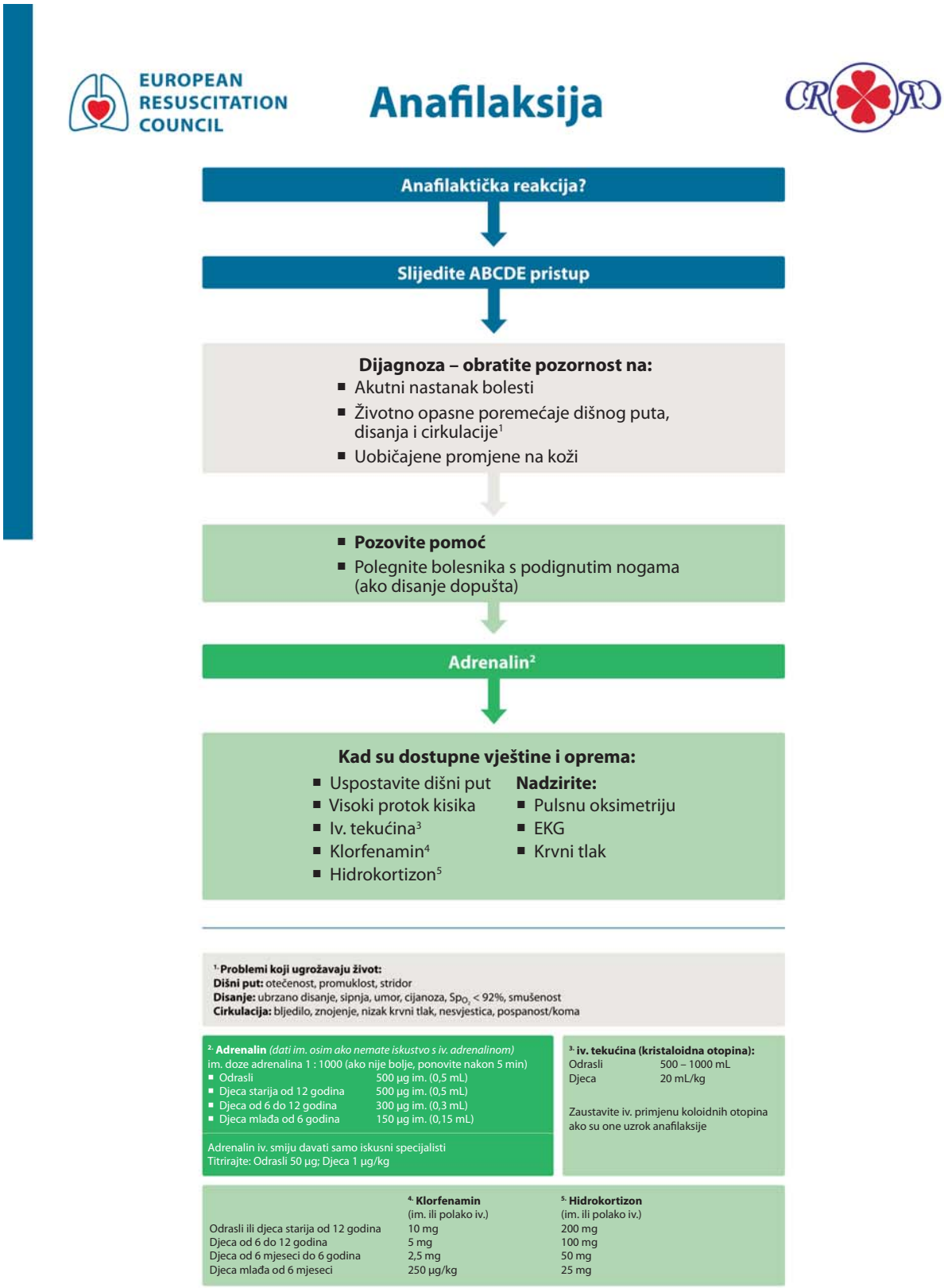
Posebni bolesnici

Ovaj odjeljak o posebnim bolesnicima pruža upute za KPR kod pacijenata s teškim komorbiditetom (astma, zatajenje srca kod pacijenata s mehaničkom cirkulacijskom potporom, neurološkim bolestima, pretilošću) i onih s posebnim fiziološkim stanjima (trudnoća, starija životna dob).

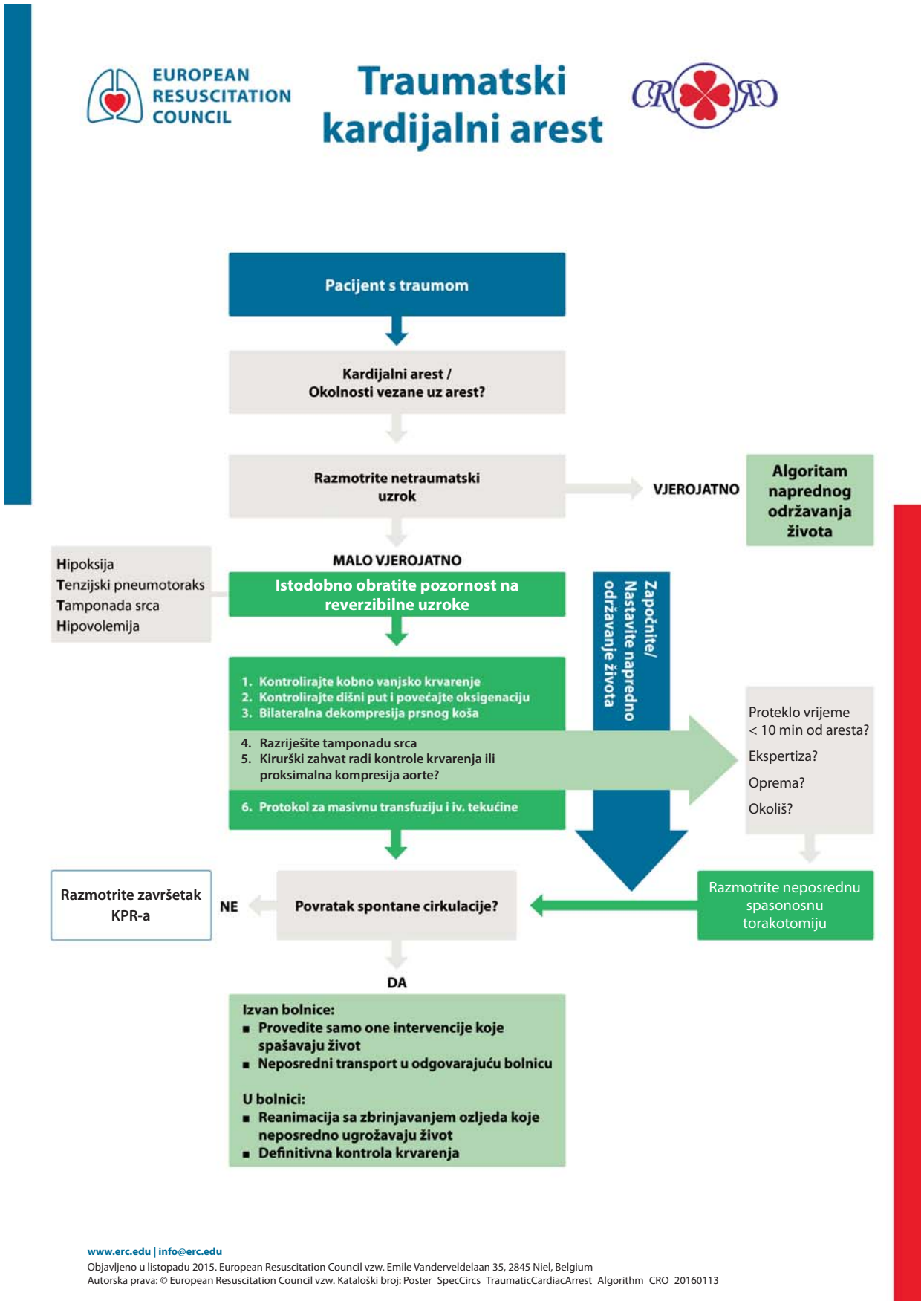
Kod bolesnika s mehaničkom potporom radu srca potvrda kardijalnog aresta može biti otežana, a ako on nastupi kod bolesnika s ugrađenom mehaničkom potporom lijevom srcu (prema engl. *Left Ventricular Assist Device* – LVAD), treba slijediti isti algoritam kao kod bolesnika nakon kardiokirurškog zahvata. Ako kardijalni arest nastupi u 10 dana nakon operacije na srcu, potrebno je odmah učiniti resternotomiju, a nakon tog vremena prihvatljive su mogućnosti ili resternotomija ili izvantjelesna membranska oksigenacija (prema engl. *Extracorporeal Membrane Oxygenation* – ECMO*)*. Bolesnici sa subarahnoidalnim krvarenjem mogu imati promjene na EKG-u koje upućuju na akutni koronarni sindrom (AKS). O kliničkoj procjeni ovisi hoće li se kompjutorizirana tomografija (CT) učiniti prije ili poslije koronarne angiografije. Nisu predložene nikakve razlike u slije-



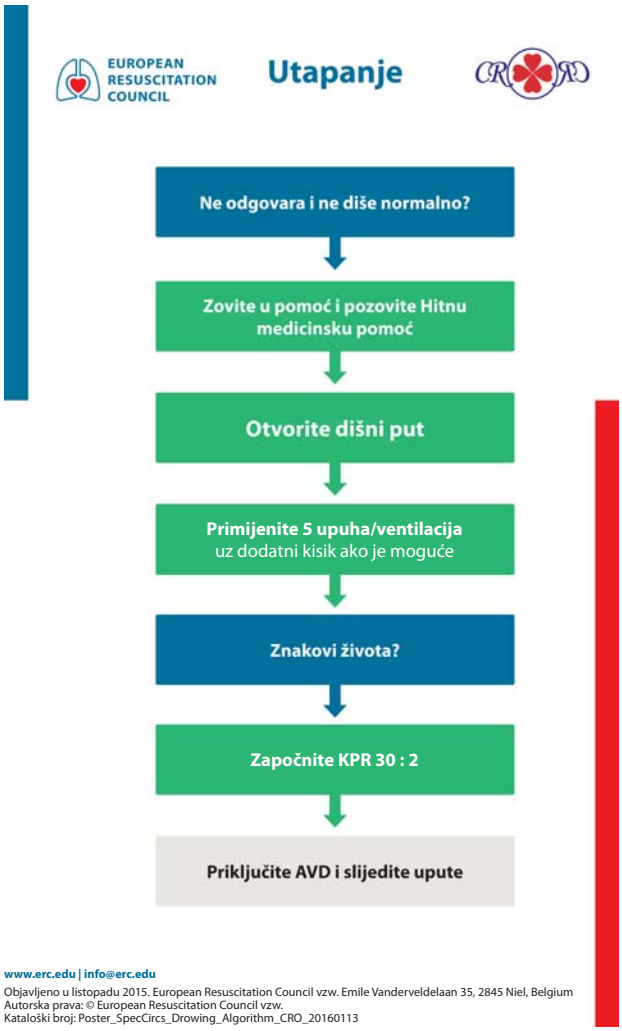
Slika – Figure 5. *Postupnik za liječenje hiperkaliemije / Hyperkalemia treatment algorithm*



Slika – Figure 6. *Postupnik za liječenje anafilaksije / Anaphylaxis treatment algorithm*



Slika – Figure 7. *Postupnik za traumatski kardijalni arrest / Traumatic cardiac arrest algorithm*



Slika 8. *Postupnik pri utapanju*
Figure 8. *Drowning treatment algorithm*

du postupka reanimacije pretilih bolesnika, no provođenje učinkovite masaže srca može biti izazov. Potrebno je razmotriti promjenu spašavatelja još češće nego u standardnome dvominutnom intervalu. Preporučuje se rana endotrahealna intubacija. Kod trudnica u kardijalnom arestu, visokokvalitetni KPR uz manualno pomicanje uterusa, rane mjere naprednog održavanja života i porođaj djeteta ako ne dolazi do povratka spontane cirkulacije (ROSC) ostaju ključne intervencije.

Postreanimacijska skrb[14]

Ovo je novi odjeljak u smjernicama ERC-a. Godine 2010. ova je tema bila uključena u odjeljak naprednog održavanja života.[22] ERC je surađivao s predstavnicima Europskog društva za intenzivnu medicinu u pisanju ovih smjernica o postreanimacijskoj skrbi, čime se prepoznaje značenje visoke kvalitete postreanimacijske skrbi kao vitalne karike u lancu preživljavanja.[23] Najvažnije promjene u postreanimacijskoj skrbi od 2010. godine uključuju:

Veći naglasak daje se na potrebu rane kateterizacije srca i perkutane koronarne intervencije (PCI) nakon kardijalnog aresta koji je vjerojatno kardijalne etiologije. U prvih 48 sati nakon kardijalnog aresta normalan je period hipertermije (hiperpireksije). Iako efekt povišene temperature na ishod nije dokazan, razumno je liječiti hipertermiju nakon kardijalnog aresta antipireticima i razmotriti aktivno hlađenje bolesnika bez svijesti. I dalje se preporučuje ciljana kontrola temperature, ali sada je moguće postizanje temperature od 36 °C za razliku od prethodno preporučenih 32 – 34 °C. Prognoziranje se sada provodi prema multimodalnoj strategiji, naglasak je na omogućavanju dovoljno vremena za neurološki oporavak i za eliminaciju sedativa. Dodan je novi odjeljak u kojem se navodi rehabilitacija nakon preživljavanja kardijalnog aresta. Preporuke uključuju sistematsku organizaciju praćenja, što bi trebalo uključiti probiranje mogućih kognitivnih i emocionalnih teškoća i osiguravanje informacija.

4. Održavanje života djece[15]

Promjene u smjernicama učinjene su kao odgovor na uvjerljive nove znanstvene dokaze te su zahvaljujući kliničkim, organizacijskim i edukacijskim otkrićima prilagođene kako bi se promovirala njihova uporaba i lakoća podučavanja.

Osnovno održavanje života djece (slika 10.)

Ventilacija traje oko 1 sekunde kako bi se uskladila s praksom kod odraslih.

Za kompresije prsnog koša donji dio prsne kosti trebalo bi potisnuti za jednu trećinu antero-posteriornog promjera prsnog koša (4 cm za dojenče i 5 cm za dijete).

Zbrinjavanje teško bolesnog djeteta

Ako nema znakova septičkog šoka, tada djeca s febrilitetom trebaju dobiti tekućinu uz oprez i ponovo ih treba procijeniti nakon njezina davanja. U nekim oblicima septičkog šoka reduciranje unosa tekućine primjenom izotoničnih kristaloidnih otopina može biti korisno u usporedbi sa slobodnim davanjem tekućine. Za kardioverziju supraventrikularne tahikardije (SVT) početna je doza revidirana do 1 J/kg.

Algoritam pedijatrijskoga kardijalnog aresta (slika 11.)

Mnoge su značajke zajedničke praksi kod odraslih.

Postreanimacijska skrb

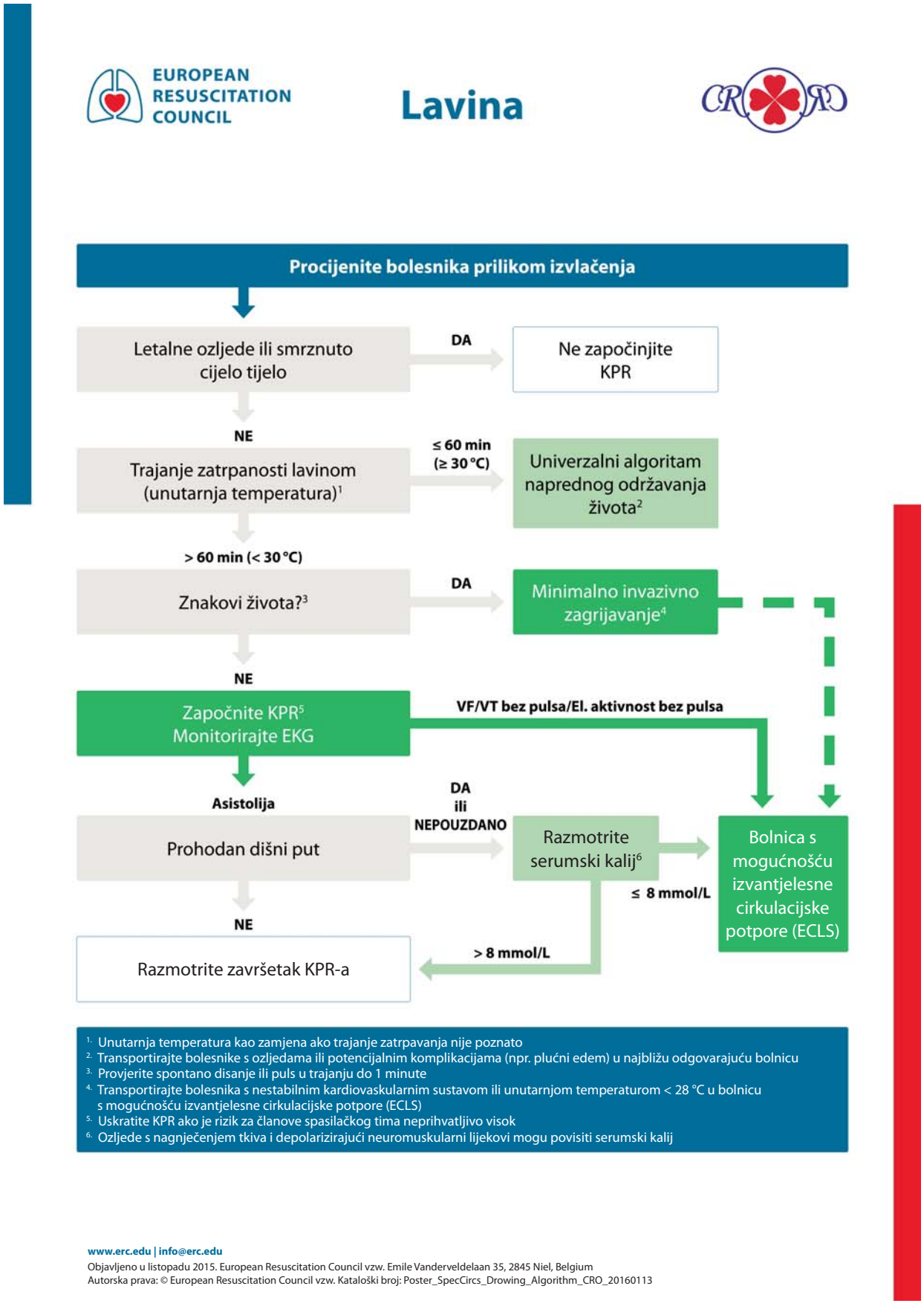
Sprječavanje febriliteta kod djece kojoj se vratila spontana cirkulacija (ROSC) nakon kardijalnog aresta. Ciljna temperatura kod djece nakon povratka spontane cirkulacije trebala bi biti ili normotermija ili blaga hipotermija. Ne postoji jedinstveni pokazatelj kada treba prestati s reanimacijom.

Reanimacija i potpora prilagodbi novorođenčeta nakon rođenja (slika 12.)

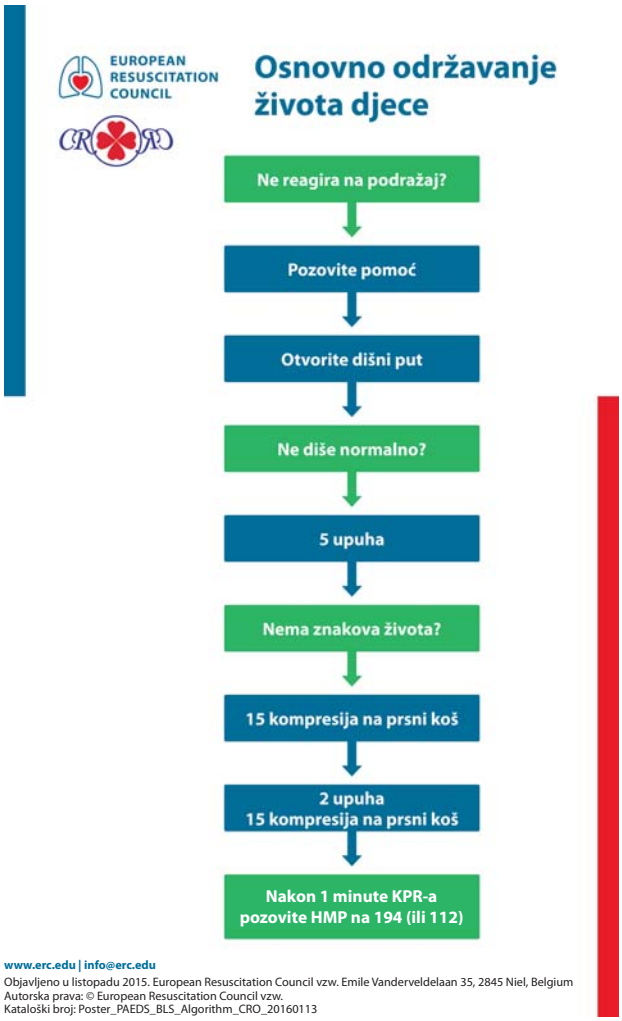
Slijede glavne promjene u smjernicama ERC-a 2015. za reanimaciju prilikom porođaja:

Potpora prilagodbi novorođenčeta nakon rođenja: Prepoznavanje jedinstvenih okolnosti kod novorođenčeta pri porođaju, koje rijetko zahtijeva reanimaciju, ali katkad treba stručnu pomoć tijekom procesa postnatalnog prijelaza. Termin prilagodba novorođenčeta nakon rođenja uveden je kako bi se bolje razlikovali postupci koji su potrebni za uspostavljanje vitalnih funkcija (reanimacija) ili za potporu postnatalnom prijelazu.

Stezanje pupkovine: Kod novorođenčadi koja nije ugrožena odgođeno stezanje barem jednu minutu od kompletnog rođenja djeteta sad se preporučuje kod terminske novo-



Slika – Figure 9. *Postupnik pri zatrpavanju lavinom / Avalanche accident algorithm*



Slika 10. *Postupnik za osnovno održavanje života djece*
Figure 10. *Peediatric basic life support algorithm*

rođenčadi i nedonoščadi. Još nema dovoljno dokaza koji bi preporučili odgovarajuće vrijeme za klemanje pupkovine kod novorođenčadi koja treba reanimaciju prilikom rođenja.

Temperatura: Kod novorođenčadi koja nisu pretrpjela asfiksiju nakon rođenja temperaturu treba održavati između 36,5 °C i 37,5 °C. Važnost postizanja ove temperature naglašava se i potiče zbog znatne povezanosti s mortalitetom i morbiditetom. Temperaturu kod primitka treba zabilježiti kao prediktor ishoda i kao indikator kvalitete.

Održavanje temperature: Kod gestacijske dobi manje od 32 tjedna može biti potrebna kombinacija intervencija kako bi se nakon rođenja tijekom prihvata i stabilizacije održala temperatura između 36,5 °C i 37,5 °C. To može uključivati tople ovlažene respiracijske plinove, povišenje sobne temperature uz dodatno omatanje plastikom tijela i glave te dodatak termičkih madraca ili samo termičkih madraca, što je sve efikasno u smanjenju hipotermije.

Optimalna procjena srčane frekvencije: Kod novorođenčadi kojoj je potrebna reanimacija predlaže se uporaba EKG-a za brzu i pouzdanu procjenu srčane frekvencije.

Mekonij: U slučaju mekonijske plodne vode ne treba raditi rutinsku trahealnu intubaciju, nego samo pri sumnji na opstrukciju dišnog puta. Težište treba biti na započinjanju ventilacije novorođenčadi koja ne dišu učinkovito u prvoj minuti i to se ne bi smjelo odgađati.

Zrak/kisik: Ventilacijsku potporu kod terminske novorođenčadi treba započeti zrakom. U nedonoščadi treba ju započeti ili zrakom ili niskom koncentracijom kisika (do 30%). Ako unatoč učinkovitoj ventilaciji ne nastupi povećanje srčane frekvencije ili oksigenacija (idealno vođena pulsnom oksimetrijom) ostane neprihvatljivo niska, treba razmotriti primjenu više koncentracije kisika.

Početnu respiracijsku potporu (prema engl. *Continuous Positive Airway Pressure* – CPAP) nedonoščadi u respiratornom distresu koja spontano diše može se osigurati primjenom CPAP-a radije nego intubacijom.

Akutni koronarni sindromi[17]

Slijedi sažetak najvažnijih novih pogleda i promjena u preporukama za dijagnozu i liječenje akutnih koronarnih sindroma (AKS):

Dijagnostičke intervencije kod AKS-a

Izvanbolničko snimanje 12-kanalnog EKG-a preporučuje se kod pacijenata sa suspektnim infarktom miokarda sa ST-elevacijom (STEMI). Za one koji imaju STEMI ovo ubrzava izvanbolničku i bolničku reperfuzijsku terapiju i smanjuje mortalitet. Interpretacija EKG-a kod STEMI bez konzultacije s liječnikom, uz pomoć ili bez uporabe kompjutorske interpretacije STEMI EKG-a predlaže se ako se može osigurati odgovarajuća dijagnostika pažljivo monitoriranim programima postizanja kvalitete. Izvanbolnička najava bolesnika sa STEMI laboratoriju za kateterizaciju ne samo da smanjuje kašnjenje u liječenju već može smanjiti i mortalitet.

Uporaba negativnih visokosenzitivnih kardijalnih troponina (hs-cTn) tijekom početne evaluacije bolesnika ne može se rabiti kao jednoznačna mjera da bi se isključio AKS, ali kod pacijenata s vrlo niskim bodovima rizika može opravdati rani otpust.

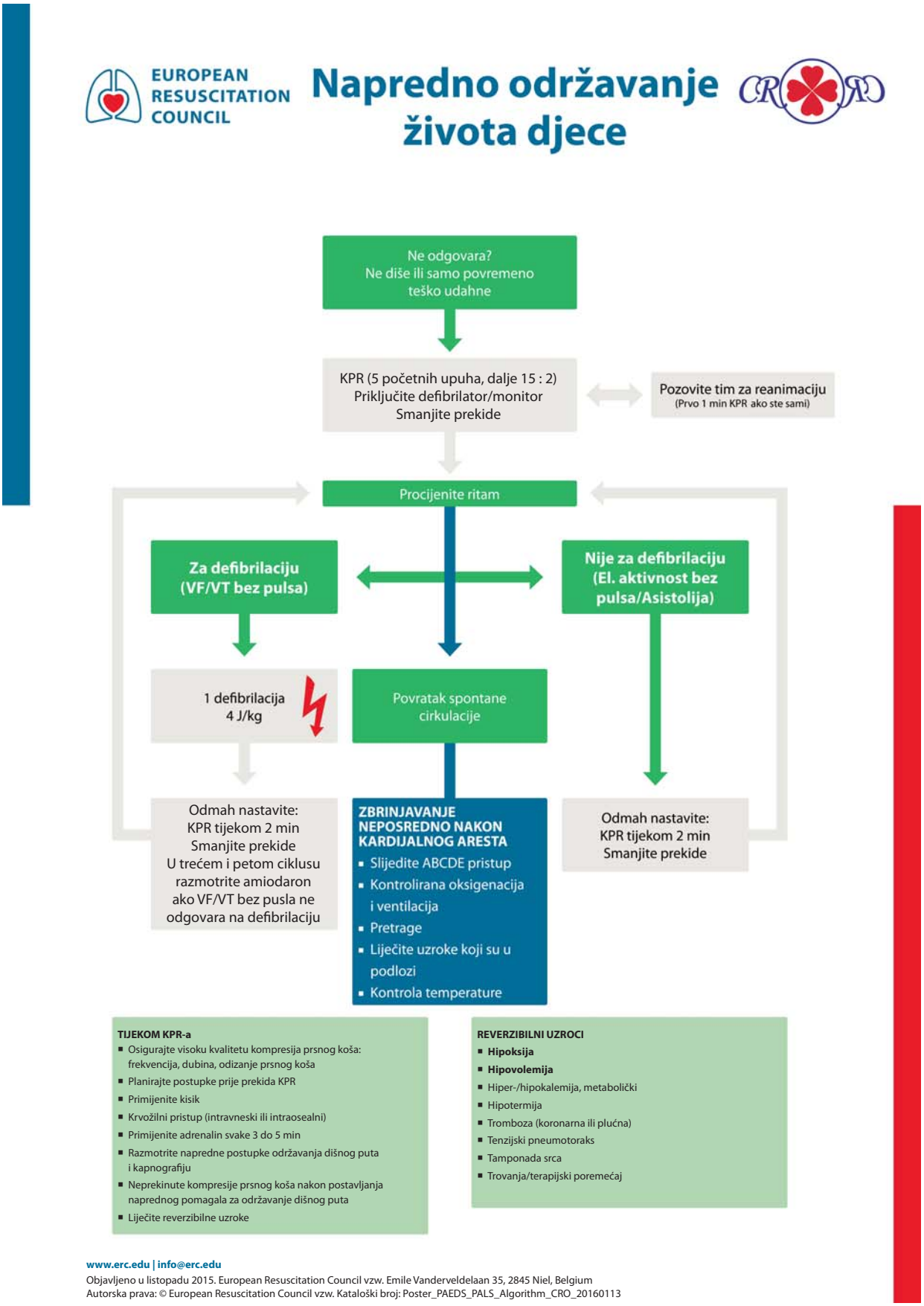
Terapijski postupci kod AKS-a

Antagonisti adenozin difosfat (ADP) receptora (klopidogrel, tikagrelor ili prasugrel – uz posebne restrikcije) mogu se dati bilo izvan bolnice ili u bolničkoj hitnoj službi bolesnicima sa STEMI kod kojih se planira PCI. Nefrakcionirani heparin (prema engl. *Unfractionated Heparin* – UFH) može se dati bilo izvan bolnice ili u njoj kod pacijenata sa STEMI u kojih se planira primarni PCI. Izvanbolnička primjena enoksaparina može služiti kao alternativa izvanbolničkoj primjeni nefrakcioniranog heparina kod STEMI. Bolesnici s akutnom boli u prsištu kod kojih se pretpostavlja da imaju AKS ne trebaju dodatni kisik osim ako ne pokazuju znakove hipoksije, dispneje ili kardijalne dekompenzacije.

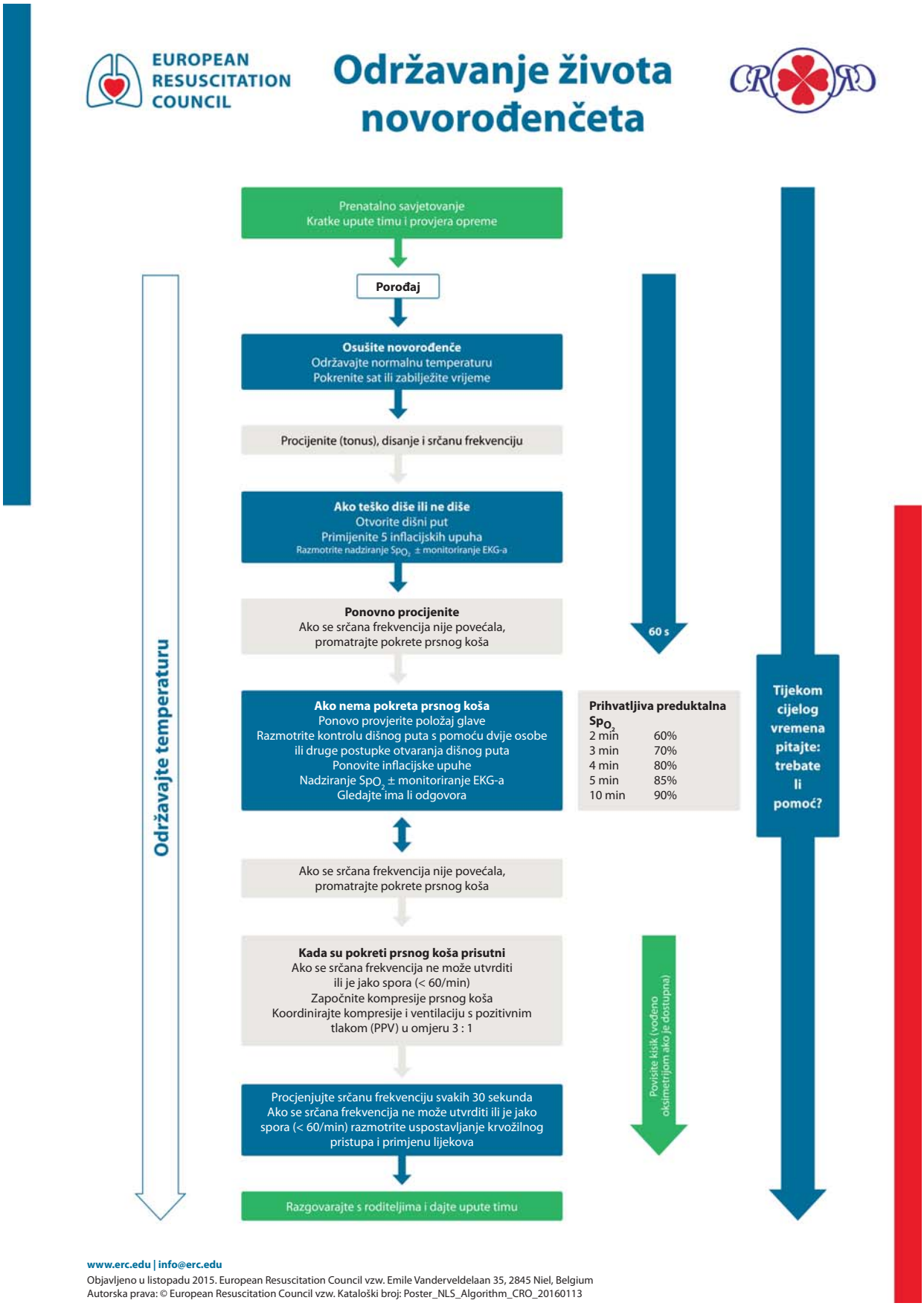
Reperfuzijska strategija u bolesnika sa STEMI

Reperfuzijske strategije revidirane su s obzirom na raznolikost mogućih lokalnih situacija.

Ako se odlučimo za fibrinolizu kao izbor liječenja, preporučuje se strategija izvanbolničke fibrinolize u usporedbi s fibrinolizom u bolnici za STEMI, kada su vremena transporta dulja od 30 minuta, a osoblje izvanbolničke hitne službe dobro je izvježbano. U geografskim regijama gdje postoje i dostupne su ustanove koje provode PCI, direktna trijaža i transport na PCI preferira se u odnosu prema izvanbolničkoj fibrinolizi za STEMI. Ako bolesnici sa STEMI dođu u hitnu službu bolnice koja nema mogućnost za PCI, njih treba odmah transportirati u centar gdje se ona može



Slika – Figure 11. *Postupnik za napredno održavanje života djece / Pediatric advanced life support algorithm*



Slika – Figure 12. *Postupnik za održavanje života novorođenčadi / Newborn life support algorithm*

napraviti pod uvjetom da je kašnjenje u PPCI kraće od 120 minuta (60 – 90 min za one koji se prezentiraju rano i one s opsežnim infarktom), inače bi bolesnici trebali dobiti fibrinolitičku terapiju i biti transportirani u centar gdje se radi PCI. Bolesnici koji dobiju fibrinolitičku terapiju u hitnoj službi bolnice u kojoj se ne radi PCI trebaju biti prevezeni, ako je moguće, na ranu rutinsku koronarografiju (u roku od 3 do 24 sata nakon fibrinolitičke terapije) radije nego da ih transportiraju samo ako je indicirano zbog prisutnosti ishemije. PCI se u vremenu kraćem od 3 sata nakon primjene fibrinolitičke terapije ne preporučuje i može se učiniti samo ako fibrinoliza nije uspjela.

Odluke o reperfuziji u bolnici nakon povratka spontane cirkulacije

Mi preporučujemo hitnu koronarografiju (i neposredni PCI ako je potrebno) slično kao kod bolesnika sa STEMI koji nisu u kardijalnom arestu, kod izabranih odraslih bolesnika s povratkom spontane cirkulacije nakon kardijalnog aresta izvan bolnice sa suspektnom kardijalnom etiologijom i koji imaju elevaciju ST-spojnice na EKG-u. Kod bolesnika koji su komatozni i s povratkom spontane cirkulacije nakon kardijalnog aresta izvan bolnice sa suspektnom kardijalnom etiologijom bez ST-elevacije na EKG-u također je opravdano razmotriti hitnu koronarografiju ako imaju najviši rizik od koronarne etiologije kardijalnog aresta.

Prva pomoć[18]

Ovaj je odjeljak o prvoj pomoći prvi put uključen u smjernice ERC-a 2015. godine.

Principi edukacije u reanimatologiji[19]

Slijedi sažetak najvažnijih novih pogleda i preporuka za edukaciju u reanimatologiji od posljednjih smjernica ERC-a iz 2010. godine.

Trening

U centrima koji mogu nabaviti i održavati lutke visoke vjerodostojnosti preporučujemo njihovu uporabu. Međutim, lutke niske vjerodostojnosti prikladno je rabiti za sve stupnjeve treninga na tečajevima ERC-a. Uređaji s povratnom spregom o KPR-u korisni su za poboljšanje brzine, dubine i otpuštanja kompresije te za položaj ruku. Zvučni uređaji poboljšavaju samo brzinu kompresija i mogu pogubno utjecati na dubinu kompresija jer se spašavatelji fokusiraju na brzinu.

Intervali ponovnog obučavanja razlikovati će se ovisno o karakteristikama polaznika (npr. laici ili zdravstveni djelatnici). Poznato je da se vještine KPR-a smanjuju u roku od nekoliko mjeseci nakon obuke i stoga strategije jednogodišnjeg obnavljanja možda neće biti dovoljno česte. Dok optimalni intervali nisu poznati, češće obnavljanje u manjem opsegu moglo bi biti korisno. Trening netehničkih vještina (npr. vještine komunikacije, vođenje tima i uloge članova tima) esencijalni su dodatak treningu tehničkih vještina. Ova vrsta treninga trebala bi biti uključena u tečajeve održavanja života. Dispečeri hitne pomoći imaju utjecajnu ulogu u navođenju spašavatelja laika kako pružiti KPR. Ova uloga zahtijeva specifičan trening da bi se pružile jasne i efikasne upute u stresnoj situaciji.

Implementacija

Debrifing koji je usredotočen na izvedbu i vođen podatcima pokazao je da poboljšava izvedbu timova za reanimaciju te se izrazito preporučuje njegova primjena za zbrinjavanje pacijenata u kardijalnom arestu. Trebaju se poticati regionalni sustavi koji uključuju centre za kardijalni arest zato što postoji povezanost s povećanim preživljenjem i poboljšanim neurološkim ishodom kod žrtava kardijalnog aresta. Razvijeni su novi sustavi kako bi se upozorili očevidci na lokaciju najbližeg AVD-a. Potrebno je poticati bilo koju tehnologiju koja poboljšava brzi KPR koji provode očevidci uz brzu dostupnost AVD-a. „Potreban je cijeli sustav kako bi se spasio život" [http://www.resuscitationacademy.com/]. Zdravstveni sustavi koji imaju odgovornost za zbrinjavanje bolesnika u kardijalnom arestu (npr. organizacije HMP-a, centri za kardijalni arest) trebaju evaluirati svoje procese kako bi mogli pružiti skrb koja osigurava najbolje dostižne udjele preživljavanja.

Etika u reanimatologiji i odluke o kraju života[20]

Poglavlje 11. smjernica ERC-a iz 2015. uključuje detaljnu diskusiju o etičkim principima koji su povezani s kardiopulmonalnom reanimacijom u kontekstu zdravstvene zaštite usmjerene prema bolesniku: poštovanje njegovih želja; dobrobit i neškodljivost postupaka tijekom reanimacije; pravednost i jednaka dostupnost KPR-a; unaprijed izražene odredbe; nezapočinjanje ili prekidanje KPR-a; transport bolesnika u bolnicu s KPR-om u tijeku; odluke o donaciji organa; kardijalni arest kod djece; prisutnost obitelji za vrijeme KPR-a; sigurnost pružatelja; edukacija zdravstvenih djelatnika u vezi s donošenjem odluka o nezapočinjanju reanimacije; vježbanje procedura na nedavno preminulima; istraživanja i pristanak informiranih bolesnika; revizija bolničkih reanimacija i analize nacionalnih i međunarodnih registara. U Europi još postoji potreba za usklađivanjem u zakonodavstvu, ovlastima, terminologiji i praksi, stoga je misija ERC-a i njegovih smjernica upravo pridonijeti tom usklađivanju.

LITERATURA

1. *Nolan JP, Hazinski MF, Aicken R i sur.* Part I. Executive Summary: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Resuscitation 2015;95:e1–31.
2. *Hazinski MF, Nolan JP, Aicken R i sur.* Part I. Executive Summary: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Circulation 2015;132(16 Suppl 1):S2–39.
3. *Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert L i sur.* European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Section 1. Executive summary. Resuscitation 2015;95:1–80.
4. *Morley PT, Lang E, Aickin R i sur.* Part 2: Evidence Evaluation and Management of Conflict of Interest for the ILCOR 2015 Consensus on Science and Treatment Recommendations. Resuscitation 2015;95: e33–41.
5. *GRADE Handbook.* Web-stranica: http://www.guidelinedevelopment.org/handbook/ Pristupljeno 6. 5. 2015.
6. *Hunyadi-Antičević S, Bošan-Kilibarda I, Čolak Ž i sur.* Smjernice za reanimaciju Europskog vijeća za reanimatologiju 2005. Liječ Vjesn 2006;128:3–12.
7. *Hunyadi-Antičević S, Čolak Ž, Lojna Funtak I i sur.* Smjernice za reanimaciju Europskog vijeća za reanimatologiju 2010. Liječ Vjesn 2011;133:1–14.
8. *Hrvatsko društvo za reanimatologiju HLZ-a.* Web-stranica: www.crorc.org. Pristupljeno 11. 5. 2016.
9. *European Restart a Heart Day.* Web-stranica: www.restartaheart.eu. Pristupljeno 11. 5. 2016.
10. *European Resuscitation Council.* Web-stranica: www.erc.edu. Pristupljeno 11. 5. 2016.
11. *Perkins GD, Handley AJ, Koster RW i sur.* European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Section 2. Adult basic life support and automated external defibrillation. Resuscitation 2015; 95:81–99.
12. *Soar J, Nolan JP, Bottiger BW i sur.* European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Section 3. Adult advanced life support. Resuscitation 2015;95:100–47.

13. *Truhlar A, Deakin CD, Soar J i sur.* European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. Resuscitation 2015;95:148–201.
14. *Nolan JP, Soar J, Cariou A i sur.* European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015. Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Resuscitation 2015;95:202–22.
15. *Maconochie IK, Bingham R, Eich C i sur.* European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Section 6. Paediatric Life Support. Resuscitation 2015;95:223–48.
16. *Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC i sur.* European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth. Resuscitation 2015;95:249–63.
17. *Nikolaou NI, Arntz HR, Bellou A i sur.* European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Section 5. Initial management of acute coronary syndromes. Resuscitation 2015;95:264–77.
18. *Zideman DA, De Buck EDJ, Singletary EM i sur.* European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Section 9. First aid. Resuscitation 2015;95:278–87.
19. *Greif R, Lockey AS, Conaghan P i sur.* European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Section 10. Education and implementation of resuscitation. Resuscitation 2015;95:288–301.
20. *Bossaert L, Perkins GD, Askitopoulou H i sur.* European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Section 11. The ethics of resuscitation and end-of-life decisions. Resuscitation 2015;95:302–11.
21. *Soreide E, Morrison L, Hillman K i sur.* The formula for survival in resuscitation. Resuscitation 2013;84:1487–93.
22. *Deakin CD, Nolan JP, Soar J i sur.* European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 4. Adult advanced life support. Resuscitation 2010;81:1305–52.
23. *Nolan J, Soar J, Eikeland H.* The chain of survival. Resuscitation 2006; 71:270–1.

PRVE HRVATSKE SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE OSOBA S PRIJEVREMENOM EJAKULACIJOM

THE FIRST CROATIAN GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP OF PERSONS WITH PREMATURE EJACULATION

GORAN ARBANAS, TANJA JURIN, VLADIMIR MOZETIČ, SUZANA MIMICA MATANOVIĆ, JOSIPA ROŽMAN, DEAN MARKIĆ, IVA ŽEGURA*

Deskriptori: Prijevremena ejakulacija – dijagnoza, liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Prijevremena ejakulacija (PE) čest je seksualni poremećaj, definiran trima obilježjima: kratkim vremenom intravaginalne latencije ejakulacije, slabom kontrolom nad mogućnošću odgađanja ejakulacije i patnjom osobe i/ili partnerice. Dijagnoza se postavlja na temelju dobre i sveobuhvatne anamneze, koja treba uključiti i prisutnost/odsutnost drugih često komorbidnih stanja (npr. erektilne disfunkcije, anksioznosti) te utvrđivanje vrste PE (primarna, sekundarna, promjenjiva, subjektivna). Važno je savjetovanje bolesnika (i po mogućnosti partnerice) o ovom stanju i mogućnostima liječenja. Prva linija liječenja su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (dapoksetin, koji jedini ima odobrenu službenu indikaciju, paroksetin, sertralin, fluoksetin, citalopram, escitalopram). U prvoj su liniji liječenja i psihološko/seksološke metode liječenja, kao što su bihevioralne metode (tehnika stani-kreni i tehnika stiskanja) te novo funkcionalno seksološko liječenje. Izbor metode ovisi o vrsti PE i o izboru bolesnika. U drugoj liniji liječenja jesu klomipramin i lokalni anestetici, a u trećoj tramadol.

Descriptors: Premature ejaculation – diagnosis, therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Premature ejaculation (PE) is a sexual disorder with high prevalence, defined by three characteristics: short intravaginal ejaculation latency time, poor control over delaying ejaculation and personal and/or partner distress. The diagnosis is reached by a thorough and comprehensive history taking, which should include presence/absence of other co-morbid conditions (e.g. erectile dysfunction, anxiety), and assessing the type of PE (primary, secondary, variable, subjective). It is important to counsel the patient (and, if possible, the partner) about this condition and treatment options. The first line of treatment is selective serotonin reuptake inhibitors (dapoxetine, which is the only drug with an official label for this indication, paroxetine, sertraline, fluoxetine, citalopram, escitalopram). The first line of treatment also includes psychological/sexological treatment methods, such as behavioural methods (stop-start and squeeze techniques), and new functional sexological treatment. The choice of the method depends on the type of PE and on the patient preference. The second line of treatment are clomipramine and local anaesthetics, and the third line is tramadol.

Liječ Vjesn 2016;138:321–327

* **Klinika za psihijatriju Vrapče** (doc. dr. sc. Goran Arbanas, dr. med. FECSM; mr. spec. Iva Žegura, prof.), **Filozofski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (dr. sc. Tanja Jurin, prof.), **Poliklinika Medico, Rijeka** (doc. dr. sc. Vladimir Mozetič, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Klinički bolnički centar Osijek** (doc. dr. sc. Suzana Mimica Matanović, dr. med.), **Opća bolnica Karlovac** (Josipa Rožman, bacc. med. techn.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka** (doc. dr. sc. Dean Markić, dr. med., FEBU)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. G. Arbanas, Zavod za forenzičku psihijatriju Klinike za psihijatriju Vrapče, Bolnička cesta 32, 10000 Zagreb; e-mail: goran.arbanas@bolnica-vrapce.hr

Primljeno 21. travnja 2016., prihvaćeno 19. rujna 2016.

Unatoč tomu što su seksualni problemi razmjerno česti u općoj populaciji te više od 25% ljudi barem jedanput tijekom života ima neki od seksualnih problema, u Hrvatskoj je ovo područje ljudskog zdravlja zanemareno.[1] Prvo stručno društvo koje je okupilo stručnjake što se bave seksualnim zdravljem osnovano je 2007. g. (Hrvatsko društvo za seksualnu terapiju).[2] Među stručnjacima drugih profila (urolozi, ginekolozi, neurolozi, radiolozi, endokrinolozi) postojali su pojedinci koji su se više ili manje bavili ovim područjem, no nije uspostavljeno posebno društvo ili sekcija za pitanja seksualnog zdravlja. U okviru specijalizacije iz urologije postoji supspecijalizacija iz andrologije te danas imamo desetak supspecijalista androloga. Dio hrvatskih psihologa u Hrvatskome psihološkom društvu organizirao je Sekciju za psihologiju roda i psihologiju seksualnosti.

Jedan od najčešćih seksualnih poremećaja muškaraca je prijevremena ejakulacija.[3–4] Cilj ovih smjernica jest senzibilizacija naših stručnjaka iz područja medicine i psihologije za postojanje seksualnih problema te konkretno prijevremene ejakulacije. Daljnji cilj jest uspostavljanje jasnih i nedvosmislenih uputa za dijagnostiku te postupke savjetovanja i liječenja, kao i praćenja osoba s prijevremenom ejakulacijom i njihovih partnera/ica. Smjernice su namijenjene liječnicima, medicinskim sestrama i psiholozima, a odnose se na osobe iznad 18 godina života.

Način rada

Hrvatsko urološko društvo i Hrvatsko društvo za seksualnu terapiju zajedno su pristupili izradi smjernica za dijagnostiku, liječenje i praćenje osoba s prijevremenom ejakulacijom. Priključili su im se i Hrvatsko psihološko društvo i Hrvatsko psihijatrijsko društvo. Budući da su se svi sudionici izrade ovih smjernica suglasili da je u pristupu oboljelima od prijevremene ejakulacije potreban multidisciplinarni pristup, koji će obuhvatiti biološke, psihološke, sociološke i kulturološke aspekte seksualnosti, među članove radne skupine za izradu smjernica uključeni su i endokrinolog, klinički farmakolog i medicinska sestra (konačni sastav radne skupine činili su psihijatar, urolog, endokrinolog, klinički farmakolog, psiholog, medicinska sestra i predstavnik Europskog društva za seksualnu medicinu).

Radna skupina započela je s izradom smjernica, nakon čega je na radnom sastanku u sklopu Simpozija pod nazivom Hrvatske smjernice za dijagnostiku i liječenje prijevremene ejakulacije, na kojem su sudjelovali i drugi stručnjaci, dogovoren nacrt smjernica. Ovaj Simpozij sponzorirale su farmaceutske tvrtke JGL i Berlin Chemie, no one nisu nimalo utjecale na sadržaj smjernica. Njihovi su autori nakon ovog simpozija objavili knjigu „Multidisciplinarni pristup prijevremenoj ejakulaciji".[5] Nacrt smjernica dogovoren na radnom sastanku upućen je elektroničkim putem na usuglašavanje članovima Hrvatskog društva za seksualnu terapiju, Hrvatskog uroloških društva, Hrvatskoga psihijatrijskog društva i Hrvatskoga psihološkog društva.

Razina dokaza i klasa preporuka upotrijebljena u ovim smjernicama temelji se na sustavu Oxfordskog centra za medicinu utemeljenu na dokazima (*the Oxford Centre of Evidence-Based Medicine*).[6]

Nazivlje

U ovim smjernicama rabimo naziv prijevremena ejakulacija (ejaculatio praecox). U literaturi se pojavljuje i naziv brza ejakulacija, a DSM-5 navodi oba ova naziva kao istoznačnice.[7] Međutim, budući da u literaturi prevladava naziv prijevremena ejakulacija, a ne brza ejakulacija, odlučili smo se zadržati ovaj naziv.

Prevalencija

U epidemiološkim istraživanjima postoje velike razlike u procjenama prevalencije prijevremene ejakulacije (PE).[8–10] Za ovo postoji više razloga: katkad se rabe neprecizne definicije, uzorak često nije reprezentativan, neka istraživanja ne uključuju patnju i štetne posljedice kao uvjet za procjenu prisutnosti PE te u nekima nije jasno na koje se razdoblje odnose.

Raspon prevalencije u različitim istraživanjima diljem svijeta iznosi od 3 do 84%.[1] Međutim, ovdje su uključena istraživanja prisutnosti PE u posljednjih mjesec dana, tri mjeseca ili tijekom cijelog života. U europskim istraživanjima te kad se gledala prevalencija tijekom života raspon prevalencije je između 18 i 30%.[8,10] U hrvatskom je uzorku 13,9% ispitanika navelo da u posljednjih mjesec dana ima problema s prijevremenom ejakulacijom.[9]

Međutim, operacionalizacijom definicije PE kojom se ona definira trajanjem vremena intravaginalne latencije ejakulacije (engl. *intravaginal ejaculatory latency time*, – IELT) kraćim od jedne minute, novija istraživanja pokazuju znatno niže vrijednosti prevalencije, od 1 do 3%.[11] Ovomu u prilog govori i činjenica da je prevalencija PE u kontrolnim skupinama, kad su se istraživali neki drugi seksualni poremećaji, od 6 do 7%.[8] Također, kad partnerica ocjenjuje prisutnost ili odsutnost PE, prevalencija je niža nego kad ju ocjenjuje sam muškarac i iznosi od 9 do 14%.[12]

Multinacionalno istraživanje IELT-a pokazuje da je njegov medijan u gotovo svim zemljama oko 5,5 do 6 minuta (niže vrijednosti dobivene su jedino u Turskoj, gdje je medijan bio 3,7 minuta).[13] Oko 6% muškaraca imalo je IELT kraći od dvije minute, a 2,5% kraći od minute. Zbog svega toga većina autora danas drži da prava prevalencija PE ne prelazi 4%.[14] (Razina preporuke: 3, B.)

Međutim, osim muškaraca s pravom PE liječnicima, psiholozima i drugim stručnjacima javit će se i muškarci s promjenjivom i subjektivnom PE (za opis vidi dalje u tekstu), a zajednička prevalencija PE, subjektivne i promjenjive PE, jest 20 – 25%.[15]

Dijagnoza

Dijagnoza prijevremene ejakulacije postavlja se na temelju suvremenih dijagnostičkih kriterija. Danas su općeprihvaćeni dijagnostički kriteriji Međunarodnog društva za seksualnu medicinu i kriteriji Američke psihijatrijske udruge – Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, 5. revizija (DSM-5).[7,11] Kao što je iz kriterija vidljivo, oba traže da se ejakulacija gotovo uvijek događa u jednoj minuti nakon vaginalne penetracije te da ovo stanje za posljedicu ima patnju i/ili druge štetne posljedice (frustriranost, zabrinutost, izbjegavanje seksualne intimnosti). DSM-5 također zahtijeva isključivanje drugih psihičkih poremećaja, problema u vezi, stresora, psihoaktivnih tvari, lijekova i organskih bolesti kao mogućih uzročnika ovog stanja.[7]

Iz ovih je kriterija jasno da će pomoć tražiti i ljudi čiji IELT nije kraći od jedne minute, ali nezadovoljni brzinom kojom ejakuliraju.[15] Zbog toga su uvedene dvije nove kategorije: promjenjiva PE i subjektivna PE. Promjenjiva PE je ona kod koje se IELT kraći od minute javlja povremeno i neredovito, uz subjektivni osjećaj smanjene kontrole nad ejakulacijom.[16] Međutim, ovo skraćeno vrijeme do ejakulacije ne javlja se uvijek niti u većini slučajeva. Zbog toga se ovo ne može smatrati poremećajem u užem smislu, već je prirodna varijacija. Subjektivna PE (naziva se i disfunkcija

slična prijevremenoj ejakulaciji) karakterizirana je subjektivnim dojmom brze ejakulacije i zaokupljenošću njome, jer se doživljava kao prekratka, uz subjektivni osjećaj nemogućnosti odgađanja ejakulacije, ali je IELT značajno duži od jedne minute.[16]

Dijagnostički postupak

Dijagnoza prijevremene ejakulacije ovisi o pravilno uzetoj anamnezi te ne postoje specifični testovi ili laboratorijski nalazi kojima bi se PE mogla dokazati ili isključiti.[17,18]

Prilikom uzimanja anamneze kliničar mora saznati: a) koliki je IELT, b) ima li osoba subjektivni osjećaj gubitka kontrole nad ejakulacijom i c) postoje li štetne posljedice tog stanja.[19] Pri procjeni IELT-a dovoljno je od osobe ili njezina partnera/ice uzeti anamnezu te nije potrebno provoditi mjerenje IELT-a štopericom, jer je stupanj korelacije između IELT-a izmjerenog štopericom i onog procijenjenog od strane bolesnika vrlo visok.[20] Pri procjeni važno je uzeti u obzir činjenicu da kriteriji za postavljanje dijagnoze PE kažu da se ejakulacija događa u minuti nakon vaginalne penetracije kod primarne te u tri minute kod stečene PE.[10–11] Postojanje štetnih posljedica procjenjuje se na temelju kliničareve ocjene kolika je patnja bolesnika i njegove partnerice, a ova patnja može se manifestirati kao zabrinutost, frustriranost i izbjegavanje seksualne intimnosti[11,21] (1, A).

Na ovome mjestu valja napomenuti da u literaturi nema podataka o tome koliko u normalnim okolnostima traje oralni seks, analni seks ili masturbacija te se vrijednosti IELT-a odnose samo na vaginalni seksualni odnos. Zbog toga se u slučaju homoseksualnih muškaraca i onih koji sudjeluju u drugim oblicima seksualne aktivnosti, osim vaginalnog seksa, komponenta skraćivanja vremena latencije procjenjuje arbitrarno i stupanj sigurnosti u dijagnozu PE manji je nego kod vaginalnoga seksualnog odnosa.

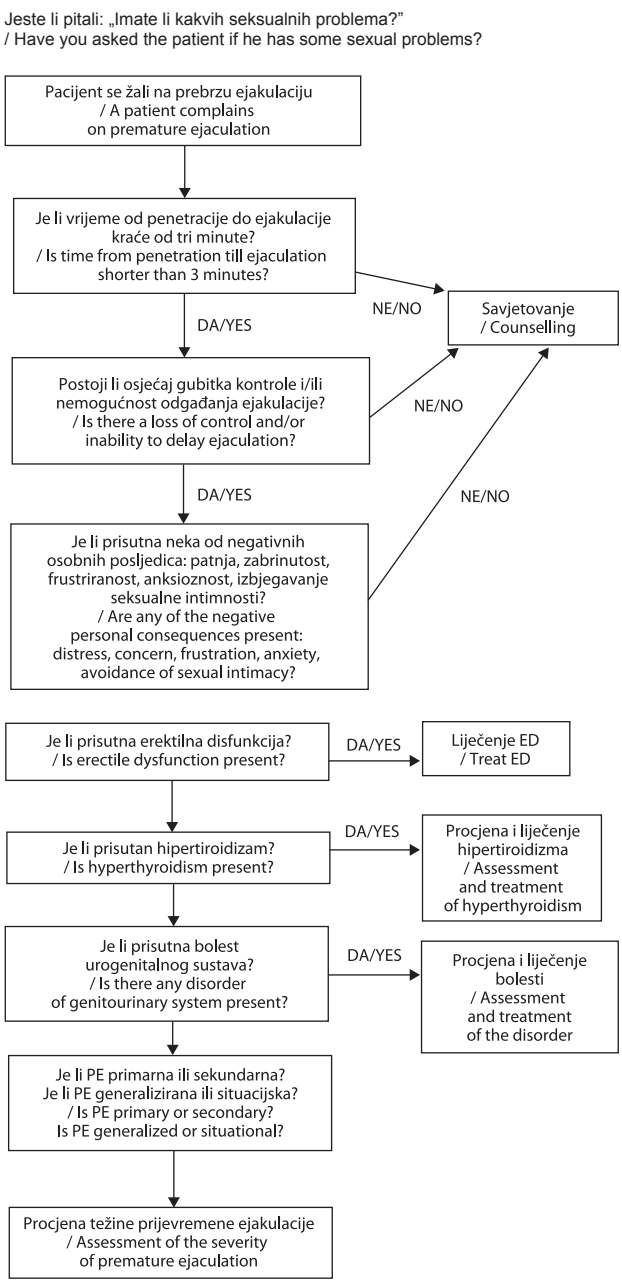
U dijagnosticiranju PE mogu se rabiti i strukturirani upitnici.[22] Međutim, oni nisu nuždan dio dijagnostičke obrade, no mogu olakšati posao kliničaru i pomoći u praćenju bolesnika s PE. *Premature ejaculation diagnostic tool* sastoji se od pet pitanja.[23] Osjetljivost mu je 89%, a specifičnost 51%. Obično se uzima da rezultat 11 i viši govori za PE. *Arabic index of premature ejaculation* sastoji se od sedam pitanja.[24] Osjetljivost mu je 90%, a specifičnost 39%. Predlaže se klasifikacija, prema rezultatu na ovom upitniku: rezultat 7 – 13 teška PE, 14 – 19 umjerena, 20 – 25 blaga i 26 – 30 vrlo blaga. *Premature Ejaculation Profile* ima četiri pitanja, a *Index of Premature Ejaculation* deset. Još se rabe *Chinese Index of Premature Ejaculation* s pet čestica i *Male Sexual Health Questionnaire Ejaculatory Dysfunction* (2, B).

Prilikom uzimanja anamneze važno je odgovoriti na pitanja javlja li se PE od početka seksualnog života, tj. od prvih seksualnih iskustava (primarna PE) ili se pojavila nakon razdoblja zadovoljavajućeg iskustva ejakulacije (sekundarna PE). Ovu je razliku važno napraviti zbog različitih dijagnostičkih kriterija (IELT kraći od jedne, odnosno od tri minute) i zbog djelomično različitih terapijskih postupaka.

Također, anamnezom je potrebno razlučiti osobe koje nemaju PE, već imaju promjenjivu ili subjektivnu PE, kod kojih će liječenje biti potpuno drugačije.

Nadalje, anamnezom se doznaje je li PE situacijska (događa se samo u određenim okolnostima, u određenoj vrsti seksualne aktivnosti ili s određenom partnericom) ili je generalizirana (tj. događa se u svim aktivnostima i sa svim partnericama).

Zbog čestog komorbiditeta PE i erektilne disfunkcije važno je utvrditi eventualno postojanje erektilne disfunkcije te koji se od ova dva poremećaja javio prvi[25] (3, B).



Slika 1. *Dijagnostički postupak kod prijevremene ejakulacije*
Figure 1. *Diagnostic process in premature ejaculation*

Zbog činjenice da je PE stanje koje pogađa muškarce, ali utječe i na žene, te zbog toga što očekivanja muškarca i njegova/e partnera/ice mogu biti različita, kad je to moguće, u dijagnostički postupak (a poslije i terapijski) treba uključiti i partnera/icu.[26] Također je potrebno utvrditi utjecaj PE na odnos/vezu, a on može biti dvosmjeran (tj. problemi u vezi mogu pogoršati PE, a PE može smanjiti kvalitetu veze)[27] (1, A).

Preporučujemo provođenje fizikalnog pregleda kod svakog pacijenta s PE, a posebice kod stečene PE. Ovaj pregled treba uključivati urološku pretragu (zbog eventualne prisutnosti npr. prostatitisa, varikokele ili drugih bolesti urogenitalnog sustava) te endokrinog sustava (zbog bolesti štitnjače).[28–29] Dodatne laboratorijske pretrage (npr. TSH) treba

raditi samo kad postoje i drugi klinički znakovi ili simptomi koji upućuju na prisutnost ovih disbalansa[30] (2, A).

Dobra anamneza treba obuhvatiti i uzimanje lijekova jer oni s učinkom na dopaminergički sustav, kao i sustezanje od citaloprama, reboksetina, opijata i efedrina, mogu dovesti do pojave PE.[31] Također, uzimanje amfetamina, kokaina i sustezanje od opijata mogu dovesti do pojave PE, a dio bolesnika s PE uzima alkohol da bi odgodili ejakulaciju te mogu steći štetnu naviku pijenja alkohola.

Od psiholoških čimbenika potrebno je procijeniti stupanj anksioznosti, jer je ona čimbenik održavanja PE.[32]

Sve ovo govori da procjena pacijenta s PE treba biti multidisciplinarna te kliničar koji postavi dijagnozu treba u suradnji s drugim stručnjacima procijeniti sve aspekte koji mogu dovesti do pojave ili do pogoršanja ili održavanja PE (fizikalni urološki i endokrinološki pregled, procjena stupnja anksioznosti i procjena veze). Dodatni laboratorijski ili psihološki instrumenti preporučuju se samo kad inicijalna obrada utvrdi odstupanja.

Postupci savjetovanja i liječenja muškaraca s PE

S obzirom na to da pacijenti nisu skloni sami započinjati razgovor o seksualnom zdravlju i seksualnim problemima, već očekuju da ih liječnik ili drugi stručnjak pita o ovom aspektu njihova života, čak i kad imaju neki seksualni problem, preporučujemo svim liječnicima, psiholozima i medicinskim sestrama da prilikom uzimanja anamneze pitaju i o seksualnom funkcioniranju.[33–34] U najkraćem obliku ovo pitanje može glasiti: „Imate li kakvih seksualnih problema?"

Kad uz PE istodobno postoji i erektilna disfunkcija ili druge bolesti urogenitalnog sustava, njih treba liječiti prve, a tek rješavanjem ovog problema, ako i dalje postoji PE, prelazi se na njezino liječenje PE.[35]

Kod svakog muškarca s PE preporučujemo da u savjetovanje i liječenje uključi i svojega partnera/icu, iz ovih razloga: seksualno zadovoljstvo partnera/rica osoba s PE manje je nego seksualno zadovoljstvo partnera/ica osoba bez PE, PE dovodi do interpersonalnih teškoća i emocionalnog udaljavanja, psihološke metode liječenja PE uključivat će i partnera/icu ili će imati direktnog učinka na vezu, farmakoterapija produžuje IELT, ali ne utječe direktno na interpersonalne odnose.[36–37]

(Psiho)edukacija

Svakog muškarca (i partnera/icu) valja educirati o uzrocima PE, čimbenicima koji precipitiraju i održavaju PE te o mogućnostima liječenja. Potrebno je objasniti da česta primjena tehnike usmjeravanja pažnje na neseksualne sadržaje nema uspjeha u liječenju PE te da je veća korist od osvješćivanja razine seksualnog uzbuđenja.[38] Parove treba educirati o mogućem utjecaju položaja u seksu na PE (neki muškarci imaju slabije izraženu PE kad je žena u položaju gore).[39]

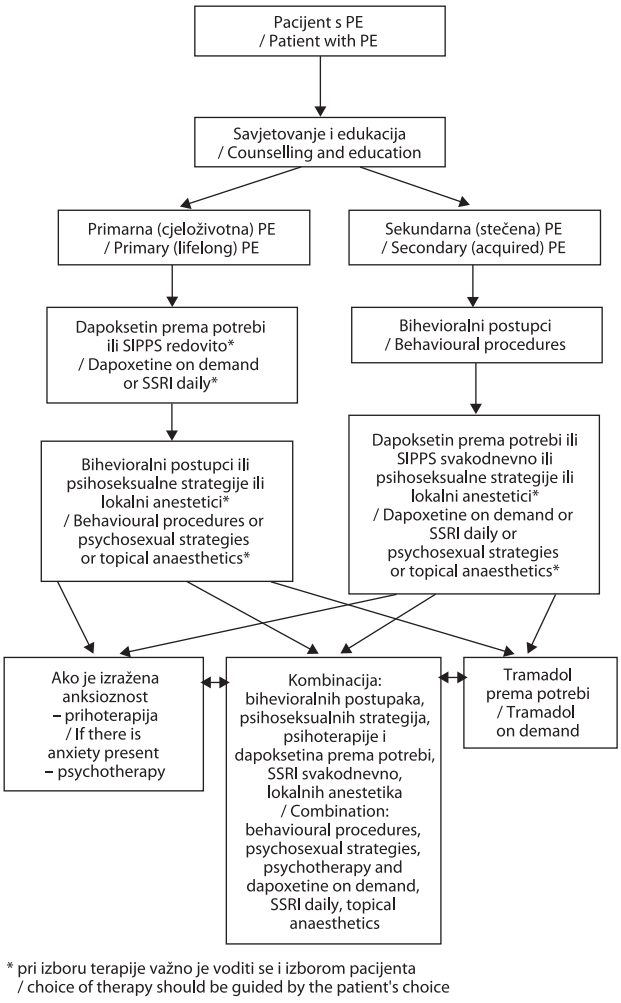
U slučaju subjektivne i promjenjive PE, ako ne postoje dodatni psihološki problemi, sama edukacija bit će dovoljna i neće trebati daljnji postupci.[40]

Farmakološko liječenje

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPSi)

Dapoksetin

Dapoksetin je jedini lijek u Hrvatskoj koji ima kao odobrenu indikaciju PE. On je brzodjelujući SIPPS kratkog vre-



Slika 2. *Algoritam liječenja prijevremene ejakulacije (PE)*
Figure 2. *Algorithm of treatment of premature ejaculation (PE)*

mena poluživota. Postiže maksimalnu koncentraciju u krvi za 1,3 do 1,5 sati, a nakon 24 sata u krvi se nalazi manje od 5% vršne koncentracije. Masna mu hrana odgađa postizanje vršne koncentracije, a ona je niža za oko 10%, no kinetika eliminacije se ne mijenja.[41]

Uzima se samo prema potrebi, 1 – 3 sata prije seksualnog odnosa. Produžuje IELT 2,5 do 4 puta. Usto povećava kontrolu ejakulacije, smanjuje patnju i povećava seksualno zadovoljstvo[42] (1, A).

Prije započinjanja liječenja dapoksetinom svakom pacijentu treba izmjeriti krvni tlak i puls zbog rizika od ortostatske hipotenzije i sinkope. Pri istodobnoj primjeni dapoksetina i inhibitora fosfodiesteraze tipa 5 povećan je rizik od hipotenzije i sinkope, kao i kod istodobnog uzimanja alkohola s dapoksetinom.

Liječenje se započinje dozom od 30 mg. Ako nema učinka nakon višekratnog pokušaja s 30 mg te ako nema razvoja nuspojava, doza se može povisiti prema preporuci liječnika na 60 mg.

Dapoksetin se metabolizira putem enzima citokroma CYP3A4. Istodobna je primjena snažnih inhibitora CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol) kontraindicirana. Kod istodobne primjene umjerenih inhibitora CYP3A4 (klaritromicin, eritromicin, verapamil, flukonazol) ne smije se primijeniti doza viša od 30 mg.

Serotoninski sindrom posljedica je povećane količine serotonina u središnjem živčanom sustavu, a obično se javlja kod kombiniranja više lijekova koji povisuju razinu serotonina. Taj sindrom obuhvaća kognitivne, neuromuskularne i/ili vegetativne simptome, a teži slučajevi mogu završiti fatalno. Lijekovi koji u kombinaciji sa SIPPS-ima mogu povećati rizik od serotoninskog sindroma jesu triptani, inhibitori monoaminooksidaze A (MAO-A) ili neselektivni inhibitori MAO A/B, tramadol, biljni pripravak gospine trave (*Hypericum perforatum*), litij te antibiotik linezolid.

Nuspojave su ovisne o dozi, a najčešće su: mučnina, glavobolja, proljev, vrtoglavica, nesanica, somnolencija, povraćanje, nazofaringitis, suha usta, gubitak libida. Dovode do prekida terapije u 5 – 10% bolesnika.[42–44]

Nije opisan sindrom sustezanja kod prekida uzimanja dapoksetina.

Ostali SIPPSi

Drugi SIPPSi, koji se od dapoksetina razlikuju svojim farmakokinetičkim svojstvima, također su se pokazali učinkoviti u liječenju PE, no nemaju službenu indikaciju pa je njihova primjena *off-label* (tj. izvan registriranih indikacija), o čemu treba informirati pacijenta.

Od SIPPSa najveće produženje IELT-a pokazuje paroksetin, a zatim sertralin, fluoksetin, citalopram i escitalopram.[25,45–46] Jedino fluvoksamin nije pokazao učinak na produžavanje IELT-a[47] (1, A).

Klomipramin, premda se obično klasificira kao triciklički antidepresiv, navodimo ovdje jer je njegov učinak kod PE posredovan preko serotoninskih receptora.

SIPPSi se primjenjuju svakodnevno, u uobičajenim dozama (npr. paroksetin 10 – 30 mg, sertralin 25 – 150 mg, fluoksetin 10 – 40 mg, citalopram 20 – 30 mg, escitalopram 20 – 30 mg, klomipramin 12,5 – 50 mg). Preporučuje se započeti liječenje nižom dozom te pratiti učinak. Odgađanje ejakulacije započinje za 5 – 10 dana, a potpuni se učinak vidi za tri tjedna.[37] Ako nakon tri tjedna primjene nema učinka, doza se povisuje.[42]

Primjena prema potrebi, 3 – 6 sati prije odnosa, manje je učinkovita od svakodnevne primjene.[46] Jedino je klomipramin učinkovit i u doziranju prema potrebi. Međutim, muškarci prednost daju svakodnevnoj primjeni, jer omogućuje spontanost u seksualnom životu.[25,43]

Najčešće nuspojave jesu: umor, zijevanje, mučnina, proljev, povraćanje, pojačano znojenje, suha usta, vrtoglavica, glavobolja, umor, agitacija, anksioznost, hipomanija. Od seksualnih nuspojava mogu se javiti erektilna disfunkcija, smanjena seksualna želja, anorgazmija i anejakulacija.[41,45] Najčešće, nuspojave se povlače dva do tri tjedna nakon prekida njihova uzimanja. Serotoninski sindrom, prethodno opisan kod dapoksetina, može se javiti i kod ostalih lijekova iz skupine SIPPS-a, osobito u kombinaciji s prethodno navedenim lijekovima koji također povisuju razinu serotonina.

Spektar nuspojava klomipramina nešto je drugačiji jer osim gore navedenih nuspojava uzrokuje i nuspojave koje su posljedica blokade drugih receptora. Zbog blokade alfa-adrenergičkih receptora javlja se ortostatska hipotenzija, zbog blokade muskarinskih suhoća usta, opstipacija, retencija urina, zamućen vid te smetnje akomodacije, a zbog blokade H1-receptora sedacija. Kod primjene klomipramina mogu se javiti i kardiovaskularne nuspojave poput aritmije, proširenog QRS-kompleksa i produljenog QT-intervala.

SIPPSi su kontraindicirani kod bipolarnog poremećaja, a oprez je potreban kod osoba sa suicidalnim idejama te kod osoba sa smanjenom seksualnom željom i erektilnom disfunkcijom.[32]

Ako se rabe kao monoterapija, bez psihoterapije ili seksualne terapije, više od 50% pacijenata prekine liječenje SIPPSima zbog toga što ne žele uzimati antidepresive, nisu postigli očekivani učinak ili zbog nuspojava.[48]

Kod primarne PE potrebno ih je uzimati dok god se želi produživati IELT, dok se kod stečene PE može nakon 6 – 8 tjedana pokušati postupno ukidanje terapije.[25,40] Kod naglog prekida njihova uzimanja (ili naglog i velikog sniženja doze) moguć je razvoj sindroma sustezanja s ovim simptomima: vrtoglavica, mučnina, povraćanje, umor, glavobolja, tremor, nestabilan hod.[43]

Kod dijela pacijenata nakon 6 do 12 mjeseci primjene moguća je tahifilaksija, tj. smanjenje kliničkog odgovora.

Lokalni anestetici

U liječenju PE učinkovitima su se pokazali lidokain i/ili prilokain krema, gel ili sprej[49] (1, A).

Lokalni anestetici djeluju tako da inhibicijom spinalnog ejakulatornog luka i smanjenjem osjetljivoti glansa usporavaju ejakulaciju.[43]

Primjenjuju se 20 – 30 minuta prije odnosa, a nakon nanošenja gela ili spreja potrebno je oprati penis ili staviti kondom da se anestetik ne bi prenio na partnera/icu i na taj način uzrokovao nuspojave kod njih (hipoestezija vagine, anorgazmija, vulvovaginalno pečenje).[50]

Kod obrezanih muškaraca učinak je nešto manji jer je glans penisa jače keratiniziran pa muškarcu u tom slučaju valja savjetovati da sprej primijeni na frenulum ili na meatus uretre.[31]

Najčešće su nuspojave hipoanestezija penisa, osjećaj umrtvljenosti penisa, peckanje, bol, iritacija kože. Od seksualnih nuspojava moguće su erektilna disfunkcija i odgođena ejakulacija.[50]

Inhibitori fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5i)

Kod muškaraca koji nemaju erektilnu disfunkciju (ED) nema dovoljno podataka koji bi opravdavali monoterapijsku primjenu PDE5i u liječenju PE.[45,51]

Tramadol

Tramadol je lijek iz skupine opioidnih analgetika. Slabi je agonist μ-opioidnih receptora te inhibira ponovni unos serotonina i noradrenalina. Može odgoditi ejakulaciju zbog antinociceptivnog i anestetskog učinka, ali i inhibicijom ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (2, B).

Zbog rizika od nuspojava te rizika od razvoja ovisnosti on ne može biti lijek prvog izbora, već samo za one koji nisu reagirali na druge metode liječenja.[14]

Primjenjuje se dva sata prije odnosa, 25 – 50 mg. Najčešće nuspojave jesu: opstipacija, sedacija, suha usta, mučnina, dispepsija, povraćanje, vrtoglavica, somnolencija, ovisnost.[52] Nuspojave se javljaju u oko trećine pacijenata. Tramadol također može sniziti konvulzivni prag te izazvati depresiju disanja ako se kombinira s drugim lijekovima koji imaju depresivni učinak na središnji živčani sustav.

Psihoterapija

U usporedbi s farmakoterapijom, za učinkovitost psihoterapije kod PE ima manje dokaza u literaturi, poglavito jer su studije ograničenog izbora financiranja, ali i zbog toga

što se u istraživanjima uglavnom radi o nekontroliranim, neslijepim istraživanjima (teško je, ako ne i nemoguće, napraviti dvostruko slijepa istraživanja psihoterapije), a u većini istraživanja ispitanici su dobivali više različitih intervencija.[21] Učinkovitost psihoterapije manja je od učinkovitosti farmakoterapije u produženju IELT-a, ali je manji rizik od nuspojava.[53] Osim na produženje IELT-a psihoterapija utječe i na povećanje seksualnog zadovoljstva u liječenju PE[38,54] (2, B).

U psihoterapiji PE najčešće se rabe kombinacija psihodinamskog, sistemskog, bihevioralnog i kognitivnog pristupa.[22]

Ciljevi psihoterapije jesu: razviti seksualne vještine kojima će se odgoditi ejakulacija, proširiti seksualne skriptove, povećati samouvjerenost u seksu, smanjiti anksioznost, ukloniti psihološke i interpersonalne čimbenike koji precipitiraju ili održavaju simptome PE.

Psihoterapiju treba preporučiti osobama kod kojih je izražena snažna anksioznost, u kojih je velika vjerojatnost postojanja interpersonalnih, intrapersonalnih i komunikacijskih čimbenika u razvoju PE. Osobe sa stečenom PE mogu imati veću korist od psihoterapije.

Bihevioralne tehnike

Najčešće bihevioralne tehnike za liječenje PE jesu tehnika stiskanja i tehnika stani-kreni. Objema je zajedničko da je tijekom seksualne aktivnosti potrebno pratiti stupanj seksualnog uzbuđenja te se tehnika aplicira kad se dostigne uzbuđenje srednjeg stupnja.[41] Tijekom učenja ovih tehnika progresivno se napreduje od masturbacije preko stimulacije rukom partnera/ice, penetracije bez micanja u položaju partner/ica gore, do seksualnog odnosa te prema intenzivnijoj i dužoj stimulaciji.

Uspješnost im je 45 – 90%, uz osmerostruko produženje IELT-a prema nekim istraživanjima.[45] Potrebno je nekoliko mjeseci da se postigne učinak (2, B).

Tehnika stiskanja izvodi se pritiskom na penis u visini frenuluma palcem i kažiprstom u smjeru dorzo-ventralno tijekom nekoliko sekunda, nakon čega treba sačekati tridesetak sekunda (mirovati) te nastaviti sa seksualnom aktivnošću.

Tehnika stani-kreni izvodi se tako da muškarac ili njegov partner/ica stimuliraju penis, prateći stupanj seksualnog uzbuđenja. U trenutku srednjeg stupnja uzbuđenja prekida se sa stimulacijom, sačeka da stupanj uzbuđenja padne te se stimulacija nastavlja. Postupno osoba uči prepoznavati sve veći stupanj uzbuđenja, ali bez dostizanja trenutka neminovnosti ejakulacije.

Psihoseksualne strategije

Psihoseksualne strategije uključuju tehnike relaksacije (sa smanjivanjem anksioznosti), zaneseno uzbuđenje, vježbe pubokokcigealnih mišića, uporaba prstenâ koji taru o frenulum.[31] No, za ove tehnike nema istraživanja koja bi potvrđivala njihovu učinkovitost na produženje IELT-a.

Psihoseksualna tehnika koja je pokazala to produženje jest novo funkcionalno seksološko liječenje koje uključuje edukaciju o seksualnoj fiziologiji, uz učenje pacijenata da prepoznaju tjelesne znakove koji upućuju na stupanj seksualnog uzbuđenja, prate ih tijekom seksualne stimulacije te mijenjaju vrstu seksualne stimulacije, načina disanja, smanjuju mišićnu napetost i na taj način moduliraju seksualno uzbuđenje.[38]

Kirurški postupci

Zbog nedostatka dokaza o njihovoj učinkovitosti te zbog invazivnosti i ireverzibilnosti postupka, kao i mogućnosti trajnoga gubitka seksualne funkcije, nije indicirana njihova primjena u liječenju PE[55] (4).

Kratice

DSM – Dijagnostički i statistički priručnik
ED – erektilna disfunkcija
IELT – vrijeme intravaginalne latencije ejakulacije
PDE5 – inhibitor fosfodiesteraze tipa 5
PE – prijevremena ejakulacija
SIPPS – selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina

LITERATURA

1. *Fugl-Meyer KS, Lewis RW.* Definitions, classification, and epidemiology of sexual dysfunction. U: Montorsi F, Basson R, Adaikan G, Becher E, Clayton A, Giuliano F, Khoury S, Sharlip I. Sexual medicine sexual dysfunction in men and women. 3. izd. International Consultation on Sexual Medicine, Paris, 2010.
2. *Arbanas G, Knez R, Barolin N, Štulhofer S.* Hrvatsko društvo za seksualnu terapiju i uvjeti za stjecanje diplome seksualnog terapeuta. Medicina 2007;43:311–2.
3. *Rosing D, Klebingat KJ, Berberich HJ, Bosinski HAG, Loewit K, Beier KM.* Male sexual dysfunction. Dtsch Ärztebl Int 2009;106(50):821–8.
4. *Štulhofer A, Bajić Ž.* Prevalence of erectile and ejaculatory difficulties among men in Croatia. Croat Med J 2006;47:114–24.
5. *Arbanas G.* Multidisciplinarni pristup prijevremenoj ejakulaciji. Hrvatsko društvo za seksualnu terapiju i Hrvatsko urološko društvo, Zagreb, 2015.
6. *Centre for Evidence Based Medicine.* Oxford Centre for Evidence Based Medicine levels of evidence, 2001. Dostupno na: www.cebm.net.
7. *Američka psihijatrijska udruga.* Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, 5. izd. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2014.
8. *Bancroft J, Herbenick D, Barnes T, Hallam-Jones R, Wylie K, Janssen E, members of BASRT.* The relevance of the dual control model to male sexual dysfunction: the Kinsey Institute/BASRT collaborative project. Sex Relat Ther 2005;20(1):13–30.
9. *Štulhofer A, Tiljak H, Gregurović M, Kuti S, Zelenbrz J, Landripet I.* Raširenost seksualnih smetnji u uzorku zagrebačkih muškaraca. Medicina 2005;42(41):294–9.
10. *Serefoglu EC, McMahon CG, Waldinger MD i sur.* An evidence-based unified definition of lifelong and acquired premature ejaculation: report of the second international society for sexual medicine ad hoc committee for the definition of premature ejaculation. J Sex Med 2014;11(6): 1423–41.
11. *Althof SE, McMahon CG, Waldinger MC i sur.* An update of the International Society of Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation (PE). J Sex Med 2014;11(6): 1392–422.
12. *Althof SE, Abdo CHN, Dean J i sur.* International Society for Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation. J Sex Med 2010;7:2947–69.
13. *Waldinger M, Quinn P, Dilleen M, Mundayat R, Schweitzer D, Boolell M.* A multinational population survey of intravaginal ejaculation latency time. J Sex Med 2005;2:298–7.
14. *Hatzimouratidis K, Eardley I, Giuliano F, Moncada I, Salonia A.* Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. European Association of Urology 2015.
15. *Serefoglu EC, Cimen HI, Atmaca AF, Balbay MD.* The distribution of patients who seek treatment for the complaint of ejaculation prematurely according to the four premature ejaculation syndromes. J Sex Med 2010;7:810–5.
16. *Waldinger M.* Premature ejaculation: different pathophysiologies and etiologies determine its treatment. J Sex Marital Ther 2008;34:1–13.
17. *Rowland D, McMahon C, Abdo C, Chen J, Jannini E, Waldinger MD, Ahn TQ.* Disorders of orgasm and ejaculation in men. J Sex Med 2010; 7:1668–86.
18. *Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, Vardi Y, Wespes E.* Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. Eur Urol 2010;57: 804–14.
19. *Jannini EA, Maggi M, Lenzi A.* Evaluation of premature ejaculation. J Sex Med 2011;8(4):328–34.
20. *Pryor JL, Broderick GA, Ho KF, Jamieson C, Gagnon D.* Comparison of estimated versus measured intravaginal ejaculatory latency time in men with and without premature ejaculation. J Sex Med 2005;3:54.

21. *Althof S.* The psychology of premature ejaculation: therapies and consequences. J Sex Med 2006;3:324–31.
22. *Corona G, Jannini E, Maggi M.* Inventories for male and female sexual dysfunctions. Int J Impot Res 2006;18:236–50.
23. *Symonds T, Perelman M, Althof S i sur.* Development and validation of a premature ejaculation diagnostic tool. Eur Urol 2007;52:565–73.
24. *Arafa M, Shamloul R.* Development and validation of the Arabic index of premature ejaculation (AIPE). J Sex Med 2007;4:1750–6.
25. *Mohee A, Eardley I.* Medical therapy for premature ejaculation. Ther Adv Urol 2011;3(5):211–22.
26. *Graziottin A, Althof S.* What does premature ejaculation mean to the man, the woman, and the couple? J Sex Med 2011;8(4):304–9.
27. *Patrick DL, Althof SE, Pryor JL i sur.* Premature ejaculation: an observational study of men and their partners. J Sex Med 2005;2:358–67.
28. *Trinchieri A, Magri V, Cariani L i sur.* Prevalence of sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. AIUA 2007;79:67–70.
29. *Lotti F, Corona G, Mancini M i sur.* The association between varicocele, premature ejaculation and prostatitis symptoms: possible mechanisms. J Sex Med 2009;6:2878–87.
30. *Carani C, Isidori AM, Granata A i sur.* Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. JCEM 2005;90:6472–9.
31. *Ralph DJ, Wylie KR.* Ejaculatory disorders and sexual function. BJU Int 2005;98:1181–6.
32. *Melnik T, Althof S, Atallah AN, Puga MES, Glina S, Riera R.* Psychosocial interventions for premature ejaculation. The Cochrane Collaboration 2011.
33. *Schein M, Zyzanski SJ, Levine S, Medalie JH, Dickman RL, Alemagno SA.* The frequency of sexual problems among family practice patients. Fam Pract Res J 1988;7:122–34.
34. *Wittenberg A, Gerber J.* Recommendations for improving sexual health curricula in medical schools: results from a two-arm study collecting dana from patients and medical students. J Sex Med 2009;6(2):362–8.
35. *Hwa JS, Kam SC, Choi JH, Do JM, Seo DH, Hyun JS.* Impact of erectile function and age in men with lower urinary tract symptoms on ejaculatory dysfunction and premature ejaculation. Int J Imp Res 2012; 24:101–5.
36. *Limoncin E, Tomassetti M, Gravina GL i sur.* Premature ejaculation results in female sexual distress: standardization and validation of a new diagnostic tool for sexual distress. J Urol 2013;189:1830–5.
37. *Hoobs K, Symonds T, Abraham L, May K, Morris MF.* Sexual dysfunction in partners of men with premature ejaculation. Int J Imp Res 2008; 20:512–7.
38. *De Carufel F, Trudel G.* Effects of a new functional-sexological treatment for premature ejaculation. J Sex Marital Ther 2006;32:97–114.
39. *Tidy C, Knott L.* Premature ejaculation, 333.patient.co.uk/doctor/premature-ejaculation-pro.
40. British Society for Sexual Medicine Treatment Algorithm for Premature Ejaculation (PE), July, 2013.
41. *Hutchinson K, Cruickshank K, Wylie K.* A benefit-risk assessment of dapoxetine in the treatment of premature ejaculation. Drug Safety 2012;35(5):359–72.
42. *Buvat J, Tesfaye F, Rothman M, Rivas DA, Giuliano F.* Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in 22 countries. Eur Urol 2009;55:957–67.
43. *Hellstrom WJG.* Update on treatments for premature ejaculation. Int J Clin Pract 2011;65(1):16–26.
44. *Mak S.* Medical treatment of premature ejaculation. The Hong Kong Medical Diary 2009;14:5–7.
45. *Abdel-Hamid IA, El Naggar EA, El Gilany A-H.* Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation. Int J Imp Res 2001;13:41–5.
46. *Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B.* On-demand treatment of premature ejaculation with clomipramine and paroxetine: a randomized, double-blind fixed-dose study with stopwatch assessment. Eur Urol 2004;46:510–5.
47. *Waldinger M, Zwinderman A, Schweitzer D, Oliver B.* Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: a systematic review and metaanalysis. Int J Imp Res 2004;16:1–13.
48. *Mondaini N, Fusco F, Cai T, Benemei S, Mirone V, Bartoletti R.* Dapoxetine treatment in patients with lifelong premature ejaculation: the reasons of a waterloo. Urology 2013;82:620–4.
49. *Pu C, Yang L, Liu L, Yuan H, Wei Q, Han P.* Topical anesthetic agents for premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. Urology 2013;81:799–804.
50. *Busato W, Galindo CC.* Topical anaesthetic use for treating premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. BJU Int 2004;93:1018–21.
51. *Asimakopoulos AD, Miano R, Finazzi Agro E, Vespasiani G, Spera E.* Does current scientific and clinical evidence support the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of premature ejaculation? A systematic review and meta-analysis. J Sex Med 2012;9: 2404–16.
52. *Alghobary M, El-Bayoumy Y, Mostafa Y, Mahmoud el HM, Amr M.* Evaluation of tramadol on demand versus daily paroxetine as a long-term treatment of lifelong premature ejaculation. J Sex Med 2010; 7:2860–7.
53. *McCabe M, Althof SE, Assalian P i sur.* Psychological and interpersonal dimensions of sexual function and dysfunction. J Sex Med 2010: 7:327–36.
54. *Yuan P, Dai J, Yang Y, Guao J, Liang R.* A comparative study on treatment for premature ejaculation: citalopram use din combination with behavioral therapy versus either citalopram or behavioral therapy alone. Chinese J Androl 2008;22(5):35–8.
55. *Basal S, Goktas S, Ergin A, Yildirim I, Atim A, Tahmaz L, Dayanc M.* A novel treatment modality in patients with premature ejaculation resistant to conventional methods: the neuromodulation of dorsal penile nerves by pulsed radiofrequency. J Androl 2010;31:126–30.

* * *

Vijesti
News

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

raspisuje

NATJEČAJ

za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora u 2016. godini

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora, prihvaćenog 20. rujna 2005. godine, prijedlozi podružnica i stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora za odličja i priznanja Zbora dostavljaju se Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvu za odličja i priznanja, najkasnije **do 31. prosinca 2016. godine, s ispunjenim Upitnikom za predlaganje odličja za svakog predloženog člana.** Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi neće se uzeti u razmatranje.

Odličja i priznanja bit će prihvaćena i objavljena na 125. godišnjoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora u lipnju 2017. godine.

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

Izvorni radovi
Original articles

TEST ZA PROCJENU KOPB-A (CAT) U PLUĆNOJ REHABILITACIJI – NAŠA ISKUSTVA

COPD ASSESSMENT TEST (CAT) IN PULMONARY REHABILITATION – OUR EXPERIENCE

VIŠNJA SMOLČIĆ, OLIVERA PETRAK, ALMA ROŽMAN*

Deskriptori: Kronična opstruktivna plućna bolest – dijagnoza, patofiziologija, rehabilitacija; Dispneja – patofiziologija, rehabilitacija; Pluća – patofiziologija; Kvaliteta života; Ankete i upitnici

Sažetak. *Uvod:* Upitnik za procjenu kronične opstruktivne plućne bolesti (CAT) omogućio je brzo, pouzdano i valjano mjerenje utjecaja bolesti na kvalitetu života. *Cilj istraživanja* je utvrditi da li je CAT upitnik primjenjiv u evaluaciji kvalitete života oboljelih od KOPB-a prije i nakon plućne rehabilitacije. *Metode:* U istraživanju je sudjelovalo 47 bolesnika. Ispitanici su ispunjavali CAT upitnik prije i poslije rehabilitacije. Kao mjera uspješnosti rehabilitacije korišten je forsirani ekspiratorni volumen u 1 sekundi (FEV1) kao parametar težine bolesti i Medical Research Council (MRC) skala zaduhe. *Rezultati:* Pronađena je razlika u svih osam čestica CAT upitnika i ukupnom broju bodova (prije rehabilitacije 19, poslije rehabilitacije 12) i MRC skali što ukazuje na bolju kvalitetu života nakon rehabilitacije. U razlici FEV1 nije bilo statističke značajnosti. Utvrđena je značajna pozitivna povezanost bodova CAT-a i razlike na MRC skali te bodova CAT-a i trajanja rehabilitacije. S varijablom FEV1 povezanost je negativna i nije statistički značajna. *Zaključak:* CAT upitnik je jednostavan i primjenjiv u evaluaciji kvalitete života oboljelih od KOPB, te koristan mjerni instrument u praćenju učinka plućne rehabilitacije.

Descriptors: Pulmonary disease, chronic obstructive – diagnosis, physiopathology, rehabilitation; Dyspnea – physiopathology, rehabilitation; Lung – physiopathology; Quality of life; Surveys and questionnaires

Summary. *Introduction:* Development of COPD Assessment Test (CAT) has enabled quick, reliable and valid measurement of the impact of the disease on the quality of life. *The aim* of this study is to establish whether the CAT questionnaire may be useful in evaluation of the quality of life in patients with COPD before and after pulmonary rehabilitation. *Method:* This study was conducted on 47 patients. Patients have completed the CAT questionnaire before and after rehabilitation. Efficiency analysis of rehabilitation procedures included measuring FEV1 – physiological measure of disease severity and MRC dyspnoea scale. *Results:* There was a difference in most items of the CAT questionnaire, total score (before rehabilitation 19, after rehabilitation 12) and MRC scale, indicating a better quality of life after rehabilitation. The difference in FEV1 was not statistically significant. There was a significant positive correlation between the CAT score and MRC scale and between the CAT score and duration of rehabilitation. The correlation between the FEV1 and CAT score was negative and not statistically significant. *Conclusion:* The CAT questionnaire is simple and applicable in the evaluation of the quality of life in patients with COPD, as well as a useful outcome measure for the evaluation of efficiency for pulmonary rehabilitation.

Liječ Vjesn 2016;138:328–335

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) česta je bolest koja se može spriječiti i liječiti, karakterizirana ograničenjem protoka zraka koje je najčešće trajno, progresivno i povezano s pojačanim kroničnim upalnim odgovorom dišnih putova i pluća na udisanje štetnih čestica ili plinova. KOPB je jedna od najčešće neprepoznatih bolesti u modernoj medicini s gotovo 55 – 60% nedijagnosticiranih slučajeva, velik je javnozdravstveni problem zbog povećane učestalosti, vodeći uzrok onesposobljenja u svim stupnjevima bolesti te smrtnosti u bolesnika s umjerenom ili teškom opstrukcijom.[1] Trenutačno je četvrti najčešći uzrok smrti u svijetu, a u dolazećim desetljećima predviđa se daljnje povećanje učestalosti i smrtnosti, što će rezultirati velikim socijalnim i ekonomskim opterećenjem za društvo.[2]

Patološke promjene u plućima dovode do odgovarajućih i karakterističnih fizioloških promjena koje se događaju određenim slijedom: ograničenje protoka zraka i hiperinflacija, poremećaj izmjene dišnih plinova, hipersekrecija sluzi, plućna hipertenzija. Egzacerbacije i komorbiditeti pridonose ukupnoj težini bolesti u pojedinog bolesnika. Gubitak težine, prekomjerna težina, disfunkcija tjelesne muskulature najčešće su „izvanplućne" manifestacije. Oboljeli imaju povećan rizik od bolesti krvožilnog sustava, osteoporoze, raka pluća, dijabetesa, poremećaja spavanja, anemije.[3] S progresijom bolesti javljaju se emocionalni problemi, depresija i anksioznost. Česte egzacerbacije, hospitalizacije, izostanci s posla i ograničenje aktivnosti velik su teret koji ima znatan tjelesni i emocionalni utjecaj na bolesnika, što dovodi do loše kvalitete života.[4]

* **Poliklinika za bolesti dišnog sustava, Zagreb** (Višnja Smolčić, dipl. fizioterapeut; mr. sc. dr. Alma Rožman, dr. med.), **Zdravstveno veleučilište, Zagreb** (Olivera Petrak, prof.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. dr. A. Rožman, Poliklinika za bolesti dišnog sustava, Prilaz baruna Filipovića 11, Zagreb

Primljeno 25. veljače 2016., prihvaćeno 10. studenoga 2016.

Spirometrija je nužna za potvrdu dijagnoze i procjenu oštećenja plućne funkcije, ali nova istraživanja upućuju na to da na individualnoj razini forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV_1) loše korelira s jačinom simptoma, podnošenjem napora i pogoršanjem zdravstvenog stanja te ne odražava puni utjecaj bolesti na bolesnika.[5] Oslanjajući se samo na mortalitet i rezultate plućne funkcije za ispitivanje učinkovitosti liječenja, možemo pogrešno zaključiti da pojedini postupci u liječenju nisu korisni, a zapravo pružaju znatne i važne prednosti za bolesnike i njihove obitelji. Stoga se oboljeli od KOPB-a često ne koriste svim mogućnostima liječenja.[6]

KOPB je kompleksna, multisistemska i progresivna bolest s čestim egzacerbacijama te je iznimno važno da se bolest pravodobno dijagnosticira i bolesnici već u ranom stadiju uključe u program plućne rehabilitacije koja je važna sastavnica nefarmakološkog načina liječenja.

U proteklih desetak godina značajno se povećala količina znanja i prakse utemeljene na dokazima iz područja rehabilitacije oboljelih od KOPB-a tako da brojne randomizirane kontrolirane studije dokazuju i ističu važnost plućne rehabilitacije u njezinu liječenju.

Plućna rehabilitacija usmjerena je na smanjenje respiratornih i psihičkih simptoma, poboljšanje tjelesne izdržljivosti, održanje neovisnosti u aktivnostima svakodnevnog života, što rezultira i njegovom boljom kvalitetom.

Glavne sastavnice jesu: edukacija, psihosocijalna i prehrambena potpora, promjena ponašanja s osobitim naglaskom na prestanak pušenja, specifične terapijske vježbe i različite vrste tjelesnog treninga koji su temelj rehabilitacijskog programa.[7]

S obzirom na to da je KOPB multisistemska i multikomponentna bolest, potrebna je opsežna procjena bolesnika interdisciplinarnim pristupom da bi se napravio odgovarajući, individualni plan liječenja. Procjena oboljelih od KOPB-a uključuje klinički pregled, testove plućne funkcije, mjerenje snage i izdržljivosti dišnih i perifernih mišića, procjenu tolerancije napora te utvrđivanje potrebe za dodatnim kisikom, nutricionističkog statusa, kognitivnih funkcija i mogućnosti provođenja aktivnosti svakodnevnog života.[8] Provodi se radi evaluacije sposobnosti izvođenja vježbi prije početka programa plućne rehabilitacije, određuje osnovu za mjerenje ishoda, pomaže u određivanju i provođenju vježbi. U procjeni tolerancije napora u svakodnevnoj kliničkoj praksi najčešće se rabe Šestominutni test hoda i Shuttle test jer imaju određene prednosti: jednostavni su za izvođenje, valjani i pouzdani, trebaju malo dodatne opreme (štoperica, tlakomjer, pulsni oksimetar) te odgovaraju aktivnostima svakodnevnog života. Pokazuju veliku varijabilnost u provođenju koja se može smanjiti standardizacijom pri izvođenju.[9] Procjenjujući funkcionalna ograničenja, određujemo koliko pacijent može sudjelovati u aktivnostima svakodnevnog života, radnoj okolini i kakva je percepcija kvalitete života.[10]

Za svakoga pojedinog pacijenta cilj plućne rehabilitacije ne bi trebao biti usmjeren samo na tjelesni aspekt bolesti, nego i na njezin psihološki i socijalni aspekt.[11] Tijekom proteklog desetljeća sve su se više provodila istraživanja razvoja i vrednovanja upitnika kako bi se kvantificirao utjecaj bolesti na svakodnevni život oboljelih od KOPB-a s njihova subjektivnoga gledišta. Oboljeli se najviše brinu zbog svojih simptoma i sposobnosti za obavljanje raznih funkcionalnih aktivnosti, a ne zbog objektivnih mjera kao što ekspiracijski protok zraka.[6] Primjena postupaka koji bi ublažili ove simptome, poboljšali funkcioniranje bolesnika i kvalitetu života od primarne je važnosti, što će u konačnici rezultirati smanjenjem osobnog i društvenog tereta bolesti.

Unatoč mogućnosti primjene velikog broja upitnika bolesnici često teško izražavaju težinu svoje bolesti, a zdravstveni djelatnici uglavnom nemaju dovoljno vremena za prikupljanje informacija. Zbog toga je postala važna primjena upitnika kojima će se potpunije i brže razumjeti utjecaj bolesti na zdravstveni status i identificirati specifične potrebe. Najučinkovitiji način da se to postigne jest primjena brzih, pouzdanih i standardiziranih mjera utjecaja bolesti, kao što su jednostavniji i kraći upitnici koji se mogu primijeniti u svakodnevnoj kliničkoj praksi i pružiti dodatne korisne informacije.[4]

CAT (COPD Assessment Test, 2009) (prilog 1.), osmišljen je sa svrhom da se prebrode nedostaci starijih upitnika koji mjere utjecaj KOPB-a na kvalitetu života. Radi se o kratkom, jednostavnom i valjanom upitniku koji na objektivan način mjeri kvalitetu bolesnikova života. Razvijen je primjenom modernih psihometrijskih i statističkih tehnika kako bi se osiguralo da pojedinosti sadržane u upitniku mjere utjecaj KOPB-a na točan i pouzdan način. Razvoj CAT-a uključio je konzultacije s velikim brojem pacijenata u svakoj fazi bolesti. Obuhvaća široki spektar utjecaja kronične opstruktivne plućne bolesti uključujući kašalj, iskašljaj, simptome na prsnom košu, ograničenje aktivnosti, spavanje, zamor i psihološki status te na taj način osigurava holističko mjerenje zdravstvenog statusa. Rezultati za pojedine stavke u upitniku pružaju uvid u to kakav je utjecaj pojedinih komponenata KOPB-a na kvalitetu života te uvid u problematična područja koja se mogu dalje istraživati i prema njima usmjeriti i poboljšati intervencija. Time omogućuje bolju komunikaciju u odnosu bolesnika i zdravstvenih djelatnika te zajedničko razumijevanje utjecaja bolesti na kvalitetu života.[12] Rezultat CAT-a treba se razmatrati u kontekstu drugih informacija kao što su: FEV_1, učestalost egzacerbacija i postojanje komorbiditeta. Kod bolesnika koji imaju veću opstrukciju i učestale egzacerbacije očekuje se veći zbroj bodova nego kod bolesnika s umjerenom bolesti.

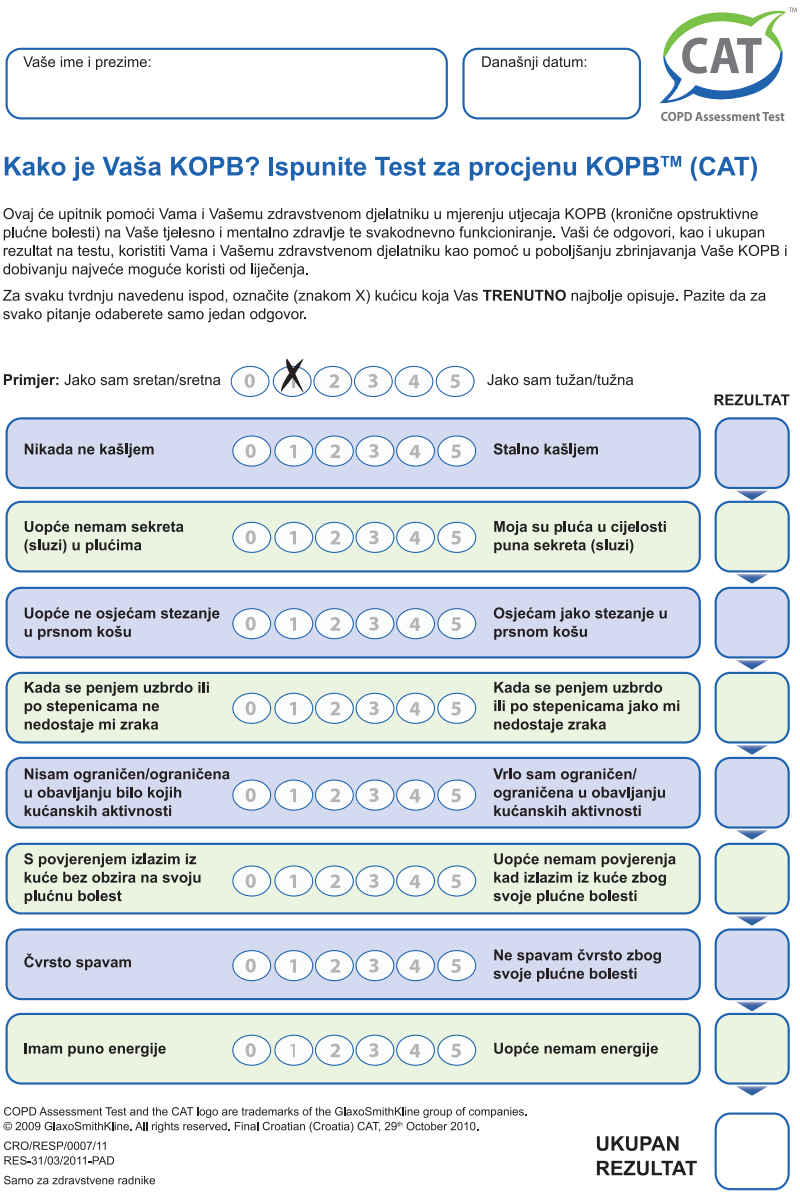
Dosadašnji učinak plućne rehabilitacije na kvalitetu života najčešće se procjenjivao s pomoću upitnika *St. George's Respiratoy Questionnaire* – SGRQ – koji je kompleksan i zahtijeva dugo vrijeme za ispunjavanje te kompjutorsku analizu podataka.

CAT ima vrlo slične karakteristike kao i SGRQ. Jones i sur. u svojem istraživanju utvrđuju izvrsnu povezanost među navedenim upitnicima (koeficijent korelacije r iznosi 0,80).[13]

Svrha je ovog istraživanja ustanoviti je li CAT primjenjiv u evaluaciji kvalitete života oboljelih od KOPB-a, odnosno hoće li biti razlike u kvaliteti života prije i nakon plućne rehabilitacije. Također se željela utvrditi povezanost dobivenih rezultata kvalitete života s trajanjem rehabilitacije.

S obzirom na to da je CAT subjektivna metoda procjene, kao mjera uspješnosti rehabilitacije upotrijebit će se skala *Medical Research Council* (MRC) zaduhe[14] koja je u prijašnjim istraživanjima dobro povezana s kvalitetom života[15] i Forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV_1) koji je objektivni parametar težine bolesti.

Skala MRC u upotrebi je velik broj godina, preporučuju je osim Globalne inicijative za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest i mnoge druge smjernice. Mjeri utjecaj zaduhe na aktivnosti svakodnevnog života, osobito pokretljivost, pri čemu bolesnici mogu odrediti prag koji izaziva zaduhu[14] (prilog 2.). Sadržava pet izjava koje obuhvaćaju cijeli raspon respiratornog onesposobljenja od „nimalo" (stupanj 1) do potpune nesposobnosti (stupanj 5). Bolesnici izabiru stu-



Vaše ime i prezime:

Današnji datum:

CAT™
COPD Assessment Test

Kako je Vaša KOPB? Ispunite Test za procjenu KOPB™ (CAT)

Ovaj će upitnik pomoći Vama i Vašemu zdravstvenom djelatniku u mjerenju utjecaja KOPB (kronične opstruktivne plućne bolesti) na Vaše tjelesno i mentalno zdravlje te svakodnevno funkcioniranje. Vaši će odgovori, kao i ukupan rezultat na testu, koristiti Vama i Vašemu zdravstvenom djelatniku kao pomoć u poboljšanju zbrinjavanja Vaše KOPB i dobivanju najveće moguće koristi od liječenja.

Za svaku tvrdnju navedenu ispod, označite (znakom X) kućicu koja Vas **TRENUTNO** najbolje opisuje. Pazite da za svako pitanje odaberete samo jedan odgovor.

Primjer: Jako sam sretan/sretna 0 X 2 3 4 5 Jako sam tužan/tužna

			REZULTAT
Nikada ne kašljem	0 1 2 3 4 5	Stalno kašljem	
Uopće nemam sekreta (sluzi) u plućima	0 1 2 3 4 5	Moja su pluća u cijelosti puna sekreta (sluzi)	
Uopće ne osjećam stezanje u prsnom košu	0 1 2 3 4 5	Osjećam jako stezanje u prsnom košu	
Kada se penjem uzbrdo ili po stepenicama ne nedostaje mi zraka	0 1 2 3 4 5	Kada se penjem uzbrdo ili po stepenicama jako mi nedostaje zraka	
Nisam ograničen/ograničena u obavljanju bilo kojih kućanskih aktivnosti	0 1 2 3 4 5	Vrlo sam ograničen/ ograničena u obavljanju kućanskih aktivnosti	
S povjerenjem izlazim iz kuće bez obzira na svoju plućnu bolest	0 1 2 3 4 5	Uopće nemam povjerenja kad izlazim iz kuće zbog svoje plućne bolesti	
Čvrsto spavam	0 1 2 3 4 5	Ne spavam čvrsto zbog svoje plućne bolesti	
Imam puno energije	0 1 2 3 4 5	Uopće nemam energije	

COPD Assessment Test and the CAT logo are trademarks of the GlaxoSmithKline group of companies.
© 2009 GlaxoSmithKline. All rights reserved. Final Croatian (Croatia) CAT, 29th October 2010.

CRO/RESP/0007/11
RES-31/03/2011-PAD

Samo za zdravstvene radnike

UKUPAN REZULTAT

Prilog 1. – Attachment 1.

Prilog 2. – Attachment 2.

MRC skala	
Stupanj	**Veličina zaduhe u odnosu na aktivnost**
1	Nema poteškoća sa zaduhom osim za vrijeme napornog vježbanja.
2	Kratkoća daha kod žurbe ili uspinjanja uz blagu uzbrdicu.
3	Sporije hodanje po ravnom zbog zaduhe u odnosu na vršnjake ili zaustavljanje zbog disanja kod hoda vlastitim tempom.
4	Zaustavljanje zbog disanja nakon 100 m ili nakon par minuta hoda po ravnom.
5	Prevelika zaduha za izlazak iz kuće ili zaduha kod oblačenja i svlačenja.

panj na skali koji najbolje opisuje njihovo stanje, npr.: „Nema teškoća sa zaduhom osim za vrijeme napornog vježbanja" (stupanj 1), ili „Prevelika zaduha za izlazak iz kuće ili zaduha kod oblačenja i svlačenja" (stupanj 5). Može se primijeniti tako da ispitivač ponudi izjavu u obliku pitanja: „Osjećate li zaduhu u žurbi ili pri uspinjanju uz blagu uzbrdicu?" (stupanj 2). Skala MRC je kratka, razumljiva i jednostavna za primjenu, ali mjeri samo jedan aspekt bolesti (percepcija respiratornog ograničenja) i nije dovoljno osjetljiva na promjene. Može predvidjeti preživljenje[16] i često se upotrebljava uz FEV_1 u procjeni onesposobljenosti kod bolesnika s KOPB-om.[17]

Polazi se od hipoteze da će se primjenom Upitnika za procjenu KOPB-a (CAT) dokazati bolja kvaliteta života u oboljelih nakon plućne rehabilitacije, da će se plućnom rehabilitacijom postići bolji rezultati na skali MRC i da neće biti znatnog pomaka u vrijednosti FEV_1 kao parametra težine bolesti nakon rehabilitacije. Također, duljim trajanjem rehabilitacije postići će se bolji rezultati na CAT-u, odnosno bolja kvaliteta života.

Metode

Istraživanje je provedeno u Poliklinici za bolesti dišnog sustava u Zagrebu tijekom 2011. i 2012. godine na prigod-

nom uzorku ispitanika oboljelih od kronične opstruktivne plućne bolesti. Kriteriji za odabir ispitanika bili su: stabilna faza bolesti i duže vrijeme primjene iste medikamentne terapije kako bi se isključio utjecaj ostalih terapijskih postupaka na rezultate istraživanja.

Ispitanici su u istraživanje uključeni prema slijedu dolaska na plućnu rehabilitaciju. U istraživanju je sudjelovalo ukupno 47 osoba, od toga 22 muškarca (46,8%) i 25 žena (53,2%). Najkraće trajanje terapije bilo je 3 tjedna, a najdulje 13 tjedana. Prosječna dob sudionika bila je 64,7 godina.

Postupke koji su se provodili u plućnoj rehabilitaciji obuhvaćali su nefarmakološke tehnike čišćenja dišnih putova od sekreta, različite tehnike disanja radi normalizacije mehanike disanja, održavanja i poboljšanja ventilacije pluća, pokretljivosti prsnog koša i dijafragme; različite vrste tjelesnog treninga: kontinuirani – hodanje na pokretnoj traci i po stubama, intervalni trening, specifične vježbe snage i izdržljivosti mišića gornjih i donjih ekstremiteta te dišnih mišića, edukaciju i savjetovanje bolesnika. Odabir tretmana temeljio se na individualnim ciljevima i uzrocima smanjene mogućnosti vježbanja: respiratorna ograničenja, poremećaj izmjene plinova, kardiovaskularna disfunkcija, slabost perifernih i dišnih mišića, depresija i slaba motivacija s posebnim osvrtom na komorbiditet.

Od nefarmakoloških postupaka toalete dišnih putova koristili smo se: posturalnom drenažom uz perkusiju i vibracije, aktivnim ciklusom tehnika disanja, tehnikom forsiranog izdisaja uz otvoreni glotis, učenjem pravilnog iskašljavanja, autogenom drenažom, uređajima s pozitivnim tlakom pri izdisaju (Flutter, Acapella) i visokofrekvantnim oscilacijama prsnog koša uz pomoć prsluka. U dogovoru s bolesnicima izabrale su se najučinkovitije, uzimajući u obzir apsolutne i relativne kontraindikacije.

Za normalizaciju obrasca disanja rabila se tehnika kontroliranog disanja uz relaksaciju mišića gornjeg dijela prsnog koša i ramenog obruča u položajima koji olakšavaju disanje. Nakon toga provođene su tehnike dijafragmalnog disanja i vježbe postranične ekspanzije donjeg dijela prsnog koša uz pomoć ruku ili platnenog pojasa. Naučena tehnika dijafragmalnog disanja primjenjivala se u naporu (hod na traci, uspinjanje stubama) uz upotrebu pulsnog oksimetra radi postizanja najboljih mogućih vrijednosti saturacije krvi kisikom. Kod svih tehnika disanja primjenjivala se usna zapreka u izdisaju radi povišenja intrabronhalnog tlaka, sprječavanja kolapsa malih dišnih putova i smanjenja dinamičke hiperinflacije plućnog parenhima.

Inspiratorni mišićni trening (IMT) izvodio se na uređaju „Respifit" nakon što su bolesnici savladali tehniku dijafragmalnog disanja uz otpor od 30 do 60% maksimalne izmjerene jakosti udisajnih mišića.

Trening izdržljivosti provodio se hodanjem na pokretnoj traci i stubama. Kao mjera intenziteta rabila se Borgova skala zaduhe ili raspon od 60 do 70% maksimalne srčane frekvencije.

Trening snage mišića donjih i gornjih ekstremiteta bolesnici su izvodili na spravi s podizanjem težine radi povećanja snage velikih grupa mišića nogu (osobito m. quadricepsa), ramenog obruča i ruku.

Intervalni trening provodio se kao alternativa za bolesnike koji nisu mogu izdržati trening izdržljivosti. Uključivao je ponavljane izvedbe visokointenzivne aktivnosti u trajanju od 2 do 3 minute isprekidane periodima niskointenzivne aktivnosti ili odmora. Cilj je spriječiti nastanak simptoma zaduhe i zamora te dobro iskoristiti pozitivni fiziološki učinak vježbanja visokim intenzitetom.

Edukacija se provodila usmeno ili s pomoću priručnika prilagođenog bolesnicima, gledanjem videoprezentacije radi boljeg razumijevanja i liječenja bolesti, promjene navika, stajališta i ponašanja. Bolesnici su učili osnove anatomije i fiziologije pluća te patofiziologije bolesti, osnovne postupke iz programâ plućne rehabilitacije koje su u okviru *self-managementa* provodili samostalno kod kuće.

Kvaliteta života ispitanika istraživanja mjerena je Upitnikom za procjenu KOPB-a (CAT) prije i poslije rehabilitacije. CAT sadržava osam tvrdnja. Svaka od njih kvantificira utjecaj bolesti na kvalitetu života pojedinca na osnovi skale od nula do pet. Bolesnik za svaku od navedenih osam tvrdnja križićem označava vrijednost na skali koja najbolje opisuje trenutačno stanje. Rezultati svih osam pojedinosti zbrajaju se da bi se dobio ukupan zbroj bodova (minimum 0, maksimum 40). Veći broj bodova upućuje na lošiji zdravstveni status odnosno kvalitetu života. Promjena od 2 boda upućuje na klinički znatno poboljšanje zdravstvenog statusa[12] (tablica 1.).

Tablica 1. *CAT – kategorije ukupnog rezultata*
Table 1. *CAT – categories for total score*

Bodovni raspon / Scoring range	Utjecaj bolesti / Impact of the disease
< 10	slab / low
10 – 20	srednji / medium
20 – 30	velik / high
30 – 40	vrlo velik / very high

Osim CAT-a bolesnici su ispunjavali skalu MRC i proveli spirometrijsko testiranje prije i nakon plućne rehabilitacije. Za statističku obradu prikupljenih podataka rabio se programski paket SPSS 17.0.

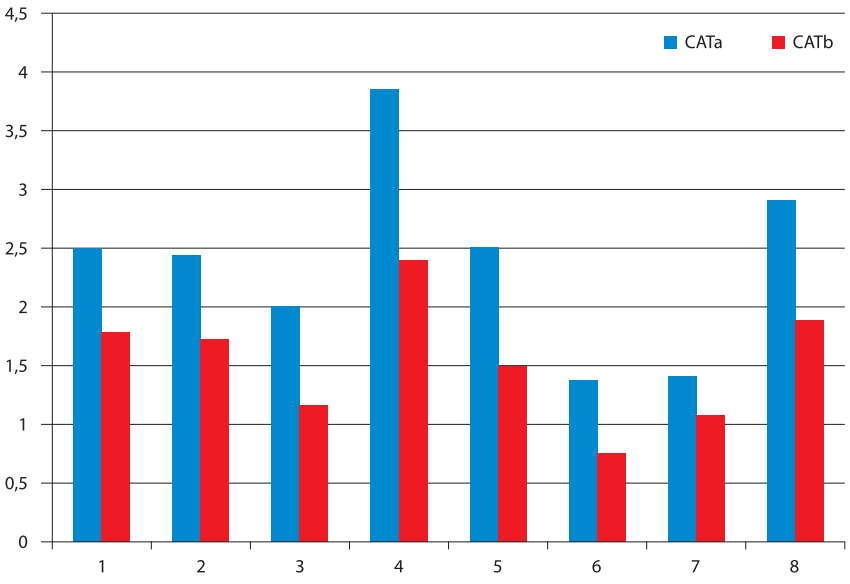
Rezultati

Radi odgovora na istraživački problem i provjere statusa bolesnika prije i nakon plućne rehabilitacije izmjerenog CAT-om izrazili smo različite parametre deskriptivne statistike (tablica 2.).

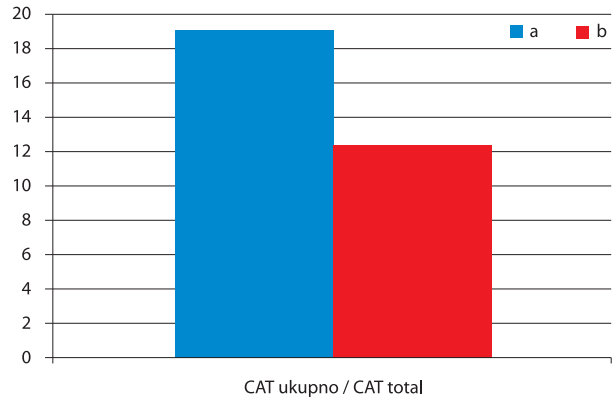
Utvrđena je razlika u svih osam pojedinačnih čestica CAT-a (slika 1.) te u ukupnom zbroju bodova.

Tablica 2. *Deskriptivni pokazatelji (dominantne vrijednosti, aritmetičke sredine, standardne devijacije) za pojedine čestice i ukupni zbroj bodova CAT, MRC skale i FEV1 (N = 47)*
Table 2. *Descriptive statistics (mode, mean and standard deviation) for each item and total score on CAT, MRC scale and FEV1 (N=47)*

Redni broj čestica Ordinary number of items	Prvo mjerenje/a First measurement/a			Drugo mjerenje/b Second measurement/b		
	D	$\bar{X}$	SD	D	$\bar{X}$	SD
1.	3	2,49	1,249	1	1,79	1,141
2.	3	2,45	1,396	1	1,72	1,136
3.	2	2,00	1,383	0	1,17	1,148
4.	4	3,85	1,122	3	2,40	1,056
6.	3	1,38	1,540	1	0,77	0,960
7.	0	1,43	1,529	0	1,09	1,365
8.	3	2,91	1,282	3	1,89	1,068
CAT Ukupno/Total	19	19,02	7,182	11	12,36	5,799
MRC	2	2,51	0,804	2	2,11	0,699
FEV1	43	59,11	19,981	42	61,21	8,217



Slika 1. *Aritmetičke sredine odgovora čestica CAT upitnika prije i poslije rehabilitacije*
Figure 1. *Arithmetic means for answers on every item of the CAT questionnaire before and after rehabilitation*



Slika 2. *Grafički prikaz vrijednosti aritmetičkih sredina ukupnog broja bodova CAT upitnika prije i poslije rehabilitacije*
Figure 2. *Arithmetic means for answers on the total score of the CAT questionnaire before and after rehabilitation*

Prosječan zbroj bodova (CAT ukupno) iznosio je na početku terapije 19 (CATa = 19,02), a nakon terapije 12 (CATb = 12,36). Dobivena razlika od 6 bodova prelazi minimalnu kliničku značajnost od 2 boda, što pokazuje da je kvaliteta života oboljelih nakon rehabilitacije znatno veća (slika 2.).

Također je utvrđena razlika u varijablama MRC-a i FEV_1 prije i poslije rehabilitacije. Usporedbom prosječne vrijednosti skale zaduhe MRC prije rehabilitacije (MRCa = 2,51) i nakon rehabilitacije (MRCb = 2,5) može se uočiti da nije postignuta minimalna klinička značajnost za koju je potrebna razlika od 1 boda.

Uspoređujući aritmetičku sredinu FEV_1 prije i poslije rehabilitacije, možemo uočiti vrlo malenu razliku. Prije rehabilitacije ($FEVa_1$) iznosi 59%, a poslije nje ($FEVb_1$) iznosi 61,21% predviđene referentne vrijednosti.

Također se željelo utvrditi je li razlika u odgovorima na česticama CAT-a, skale MRC i FEV_1 prije i nakon rehabilitacije statistički značajna (tablica 3.).

Uspoređivanjem vrijednosti pojedinačnih 8 čestica upitnika te ukupnog zbroja bodova prije i poslije terapije utvrđena je statistička značajnost u većini varijabla: CAT1, CAT2, CAT3, CAT4, CAT5, CAT6, CAT8, CAT- ukupno i skali MRC.

Tablica 3. *Značajnost razlika rezultata mjerenja svih čestica CAT, ukupnog zbroja upitnika, MRC skale i FEV1 prije i poslije rehabilitacije (N = 47).*
Table 3. *Significant differences between results before and after rehabilitation for each item and total score on CAT, MRC scale and FEV1 (N=47).*

	T-test	df	p
CAT a1 – CAT b1	5,308	46	0,000
CAT a2 – CAT b2	6,002	46	0,000
CAT a3 – CAT b3	5,318	46	0,000
CAT a4 – CAT b4	10,186	46	0,000
CAT a5 – CAT b5	5,480	46	0,000
CAT a6 – CAT b6	3,556	46	0,001
CAT a7 – CAT b7	1,833	46	0,073
CAT a8 – CAT b8	6,404	46	0,000
CAT a ukupno/total – CAT b ukupno/total	8.728	46	0,000
MRC a – MRC b	4,802	46	0,000
FEV1 a – FEV1 b	–1,803	46	0,078

$p < 0,05$

Utvrđena je statistički značajna razlika u ukupnim rezultatima CAT-a i skale MRC. Dobiveni rezultati u skladu su s pretpostavkom da će se plućnom rehabilitacijom povećati kvaliteta života i da će ispitanici imati manje zaduhe u funkcionalnim aktivnostima.

U varijabli CAT7 ($p > 0,05$) nije bilo statističke značajnosti, odnosno bolesnici nisu imali značajnu razliku kod problema sa spavanjem. Također nije bilo značajne razlike u varijabli FEV_1 ($p > 0,05$) kao fiziološkoj mjeri odnosno parametru težine bolesti čime je potvrđena hipoteza postavljena na početku istraživanja.

Promatranjem korelacija utvrđeno je da je dobiveni rezultat na CAT-u umjereno značajno pozitivno povezan s trajanjem terapije ($r = 0,534$; $P = 0,000$) i s promjenom na skali MRC ($r = 0,599$; $P = 0,000$) (tablica 4.).

Može se uočiti da postoji značajna pozitivna umjerena povezanost ukupnog rezultata CAT-a i trajanja rehabilitacije, odnosno što je rehabilitacija duže trajala, veća je ukupna razlika u rezultatima upitnika. Postoji značajna visoka

Tablica 4. *Povezanost ukupnog rezultata CAT s duljinom trajanja rehabilitacije, ukupnim rezultatom na MRC skali i FEV1 (N = 47)*
Table 4. *Correlations between CAT total score and duration of rehabilitation, total scores on MRC scale and FEV1 (N=47)*

		Trajanje rehabilitacije Duration of rehabilitation	MRC	FEV1
CAT ukupno/total	r	0,534*	0,724*	– 0,169
	p	0,000	0,000	0,258
Trajanje rehabilitacije / Duration of rehabilitation	r	–	0,599*	– 0,108
	p	–	0,000	0,469

* $p < 0,05$

pozitivna povezanost ukupnog rezultata CAT-a i skale MRC, odnosno što je manji ukupni rezultat na CAT-u ispitanici su osjećali manje zaduhe u funkcionalnim aktivnostima.

Nije utvrđena značajna povezanost između vrijednosti FEV_1 i ukupnog rezultata CAT-a kao ni s trajanjem rehabilitacije. Međutim, postoji značajna pozitivna povezanost između trajanja rehabilitacije i skale MRC (r = 0,599).

Rasprava i zaključci

Provedeno istraživanje pokazalo je da se nakon plućne rehabilitacije povećala kvaliteta života oboljelih. Rezultati upućuju na značajno poboljšanje u gotovo svim česticama CAT-a kao i u ukupnom zbroju bodova. Pozitivni učinci rehabilitacijskih postupaka vidljivi su i na boljim rezultatima na skali MRC, što znači da bolesnici imaju manje zaduhe u funkcionalnim aktivnostima. Prema očekivanju vrijednost FEV_1 kao mjere plućne funkcije i parametra težine bolesti nije se značajno promijenila nakon rehabilitacije, što je u skladu s rezultatima prijašnjih istraživanja koja potvrđuju da se fiziološke mjere slabo mijenjaju utjecajem plućne rehabilitacije,[18–20] i da je vrijednost FEV_1 slabo povezana s kvalitetom života oboljelih.[4,21]

Važno je promatrati svaku česticu upitnika posebno jer se tako može utvrditi kakav utjecaj imaju određene komponente KOPB-a na kvalitetu života. Tako se dobiva uvid u problematična područja koja se mogu dalje istraživati i prema njima usmjeriti i poboljšati intervencija.[12]

U metaanalizi 2011. Tsiligianni i sur. potvrđuju da su najvažniji čimbenici koji određuju kvalitetu života u oboljelih od KOPB-a zaduha, depresija, anksioznost i smanjena tolerancija napora, stoga se postupci rehabilitacije najviše usmjeravaju na dva važna simptoma: otežano iskašljavanje i zaduhu sa smanjenom mogućnosti vježbanja te nedovoljnom tjelesnom aktivnošću.[22]

Cilj nefarmakoloških tehnika čišćenja dišnih putova jest potpomognuti eliminaciju sekreta u pokušaju da se ublaže simptomi, uspori slabljenje plućne funkcije, smanji učestalost pogoršanja bolesti i ubrza oporavak od egzacerbacije.[23]

Iako je u brojnim istraživanjima potvrđeno da su različite metode nefarmakološkog čišćenja dišnih putova učinkovite u eliminaciji sekreta oboljelih od KOPB-a,[24–27] još nije ustanovljeno kakav je njihov učinak na dugoročne ishode kao što su kvaliteta života povezana sa zdravljem, učestalost egzacerbacija, hospitalizacija i smrtnosti.[28,29]

Zaduha je najviše izražen simptom u oboljelih, što se potvrđuje i u ovom radu gdje je ona kod većine oboljelih dominantan problem. Najčešći je razlog traženja liječničke pomoći smanjenje tolerancije napora, depresije i anksioznosti.[30] Kod težeg oblika bolesti dovodi do teškoća i nemogućnosti izvođenja uobičajenih aktivnosti svakodnevnog života koje uključuju samozbrinjavanje, mobilnost, hranjenje, osobnu higijenu, odijevanje te održavanje doma, rekreaciju i druge aktivnosti slobodnog vremena, što dodatno utječe na smanjenje kvalitete života. U ovom istraživanju pokazalo se da poslije rehabilitacije bolesnici imaju znatno manje zaduhe i stezanja u prsnom košu, što upućuje na učinkovitost rehabilitacije u smanjenju navedenih simptoma. Osim uporabe upitnika specifičnih za bolest koji sadržavaju procjenu zaduhe kao komponentu, tijekom rehabilitacije često se rabi skala MRC kojom se može utvrditi utjecaj zaduhe na aktivnosti svakodnevnog života, osobito na pokretljivost.[14,15]

Iako je nakon terapije utvrđena statistički značajna razlika u prosječnoj vrijednosti na skali MRC, nije dostignuta klinička značajnost za koju je potreban pomak od jednog stupnja na skali. Razlog tomu je vjerojatno neosjetljivost skale na promjene.[31] Međutim, utvrđeno je da postoji značajna pozitivna povezanost boljeg rezultata na skali MRC s trajanjem rehabilitacije, što je i očekivano jer je za zamjetno smanjenje zaduhe u funkcionalnim aktivnostima potrebno dulje trajanje rehabilitacije. U konačnici dobiveni rezultati skale MRC pokazuju vrlo dobru povezanost s kvalitetom života.

Smanjenje zaduhe, bolja funkcija perifernih mišića, a time i poboljšanje tolerancije napora najvažniji su ciljevi u rehabilitaciji oboljelih koji su dostignuti i u ovom istraživanju. U tu svrhu, kako je prije u radu navedeno, rabili smo različite terapijske postupke: tehnike disanja, trening izdržljivosti i snage, intervalni trening i inspiratorni mišićni trening. Pozitivni učinci treninga rezultiraju boljim funkcioniranjem u svakodnevnom životu i većim sudjelovanjem u socijalnim interakcijama, što će u konačnici utjecati na percepciju bolje kvalitete života.

Zamor, kao i zaduha, utječe na sva područja života oboljelih, uključujući aktivnosti svakodnevnog života, socijalne interakcije i spavanje[32,33] te dodatno smanjuje kvalitetu života. Provedenim istraživanjem utvrđeno je da su ispitanici nakon rehabilitacije imali značajno manje zamora. Smanjena tolerancija napora često se nalazi u oboljelih od KOPB-a.[34–36] Uzrokuje teškoće u obavljanju funkcionalnih aktivnosti, a time i lošiju kvalitetu života. Provođenjem plućne rehabilitacije nastoji se kombiniranjem vježbi uz edukaciju dodatno povećati učinak na toleranciju napora i kvalitetu života.[37,38] Edukacija treba biti uključena u sveobuhvatni program plućne rehabilitacije radi poboljšanja vještine samostalnog suočavanja s bolešću, raspoloženja i kvalitete života.[39]

Promatrajući psihički aspekt bolesti (čestica 6 u CAT-u), vidimo da je kod naših pacijenata došlo do znatnog poboljšanja psihičkog statusa. U dosadašnjim radovima potvrđena je velika prevalencija psiholoških poremećaja. Najčešće se pojavljuju depresija i anksioznost koje dodatno pogoršavaju kvalitetu života.[40] Tehnike relaksacije, psihološka i socijalna potpora u okviru plućne rehabilitacije mogu olakšati proces prilagodbe poticanjem pozitivnih misli i ponašanja i pomoći bolesnicima da smanje negativne emocije,[27] što se pokazalo učinkovitim i u ovom istraživanju.

Oboljeli od KOPB-a osim depresije imaju često poremećaj spavanja. Podaci iz novijih istraživanja upućuju na to da je loša kvaliteta spavanja povezana s manjom kvalitetom života.[11] Terapija se usmjerava na poboljšanje cjelokupnog stanja dišnog sustava. U ovom istraživanju utvrđena je razlika u problemu sa spavanjem na početku i nakon terapije,

ali nije statistički značajna, što se može objasniti činjenicom da su ispitanici bili u stabilnoj fazi bolesti.

Još nije dovoljno istraženo koliki je minimum trajanja plućne rehabilitacije. Iako se kraći, ali intenzivniji programi od pet puta na tjedan u trajanju od tri do četiri tjedna pokazuju učinkovitima,[41] većina autora smatra da je za znatno poboljšanje kvalitete života, ublaženje simptoma, bolji kapacitet vježbanja i manji broj hospitalizacija potrebno trajanje plućne rehabilitacije od šest do dvanaest tjedana, [42–48] što se pokazalo i u ovom istraživanju. Postignuti su bolji rezultati u većini čestica upitnika i u ukupnom rezultatu. Navedeni autori zaključuju da se pozitivni učinci održavaju dvanaest do osamnaest mjeseci, a zatim se postepeno smanjuju te navode da je dobar učinak na kvalitetu života opažen i nakon osamnaest mjeseci.

S obzirom na nedovoljan broj takvih istraživanja potrebno je usmjeriti se na razvijanje i praćenje programa kojima će se dulje održavati postignuti učinci plućne rehabilitacije i time dulje održati bolja kvaliteta života. Jedan od načina je pridobivanje bolesnika na dugoročnu suradnju *self-management* koji bi se trebao provoditi kod kuće. Također, s obzirom na komorbiditet koji je vezan uz osnovnu bolest, naglašava se da se buduća istraživanja trebaju usmjeriti na utjecaj pridruženih bolesti na kvalitetu života oboljelih.[49]

Nedostatak ovog istraživanja jest nepostojanje kategorizacije ispitanika prema bodovnom rasponu kvalitete života u upitniku, a za to bi bio potreban i veći uzorak. Analiza rezultata tako formuliranog istraživanja omogućila bi specifičniji izbor i bolje usmjeravanje postupaka radi optimalne rehabilitacije oboljelih, odnosno postizanja što bolje kvalitete života. U najnovijoj izjavi Američkoga torakalnog društva i Europskoga respiratornog udruženja[11] ponovo se naglašava da svi upitnici o kvaliteti života pa i CAT imaju ograničenja jer su subjektivne metode procjene i upućuju samo na neke važne aspekte kvalitete života pa ih zbog toga treba kombinirati s drugim informacijama te nedostaci ovog istraživanja proizlaze iz spomenute izjave. No unatoč navedenim ograničenjima i u ovom, kao i u drugim novijim istraživanjima koja su se koristila CAT-om u ispitivanju kvalitete života nakon plućne rehabilitacije potvrđuje se da je CAT valjan instrument.[50]

Unatoč svim ograničenjima zbog kompleksnosti KOPB-a plućna je rehabilitacija uz farmakološke postupke jedan od najučinkovitijih načina liječenja. Reducira simptome, smanjuje onesposobljenost i hendikep, poboljšava funkcionalni status i smanjuje broj hospitalizacija.[51]

Može se zaključiti da rezultati provedenog istraživanja potvrđuju da su nakon plućne rehabilitacije postignuti značajno bolji rezultati na CAT-u odnosno poboljšala se kvaliteta života oboljelih osobito kod duljeg trajanja terapije. Pozitivan učinak vidljiv je i u dobivenim rezultatima na skali MRC, što znači da su oboljeli imali znatno manje zaduhe u funkcionalnim aktivnostima. Nije se znatno promijenila vrijednost FEV_1 čime je potvrđeno da se fiziološke mjere slabo mijenjaju utjecajem plućne rehabilitacije.

U daljnjim istraživanjima CAT bi se mogao iskoristiti za praćenje održavanja učinka plućne rehabilitacije s obzirom na nedovoljan broj takvih studija. Time bi bilo omogućeno razvijanje i praćenje programa kojima će se dulje održavati postignuti učinci i što dulje održati bolja kvaliteta života.

LITERATURA

1. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).* Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management and Prevention: A Guide for Health Care Professionals. Updated 2014.
2. *Fletcher M, Van der Molen T, Barnes N, WalsH J.* COPD: The New Workplace Epidemic. Edition of The COPD Uncovered Report. COPD Foundation. Updated Sept. 2011.
3. *O'Donnell D, Hernandez P, Kaplan A i sur.* Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease : Highlights for primary care. Can Resp J 2008;15Suppl A: 1A–8A.
4. *Jones PW, Price D, Van der Molen T.* Role of clinical questionnaires in optimizing everyday care of chronic obstructive pulmonary disease. Dove Press J: Intern J of COPD 2011;6:289–96.
5. *Jones PW.* Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2001;56:880–887.
6. *Gupta B, Kant S.* Health Related Quality Of Life (Hrqol) In COPD. The Internet J of Pulmonary Medicine 2008;11:1 URL: http://print.ispub.com/api/0/ispub-article/4115 (Datum pristupa: 30. 8. 2016.).
7. *Troosters T, Gosselink R, Langer D, Decramer M.* Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. Resp med: COPD update (3) 2007; 57–64.
8. *Collins EG, Bauldoff G, Carlin B i sur.* Clinical Competency Guidelines for Pulmonary Rehabilitation Professionals. AACVPR Statement; J of Cardiopulm Reh and Prev 2014;34:291–302.
9. *American Thoracic Society, ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test.* Am J of Respir and Crit Care Med 2002; Vol. 166:111–7.
10. *Fishman PA.* Pulmonary Rehabilitation. 1. izd. New York: Dekker; 1996, str. 457.
11. *Spruit MA, Singh SJ, Garvey JC.* Am. J of Resp and Crit Care Med. American Thoracic Society Documents. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation 2013;188.
12. *GlaxoSmithKline.* COPD Assessment Test for Healthcare Professionals 2009.
13. *Jones PV, Harding G, Berry P i sur.* Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur Respir J 2009;34:648–54.
14. *Fletcher CM, Elmes PC, Fairbairn MB i sur.* The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. Br Med J 1959;2:257–66.
15. *Bestall JC, Paul EA, Garrod R i sur.* Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1999; 54:581–6.
16. *Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T.* Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. Chest 2002;121:1434–40.
17. *Bestall C, Paul EA, Garrod R i sur.* Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1999;54:581–6.
18. *Lan CC, Chu WH, Yang MC i sur.* Benefits of pulmonary rehabilitation in patients with COPD and normal exercise capacity. Respir Care 2013;58(9):1482–8.
19. *Wijkstra PJ, Van Altena R, Kraan J i sur.* Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease improves after rehabilitation at home. Eur Respir J 1994;7:269–73.
20. *Shahin B, Germain M, Pastene G i sur.* Outpatient pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Intern J of COPD 2008;3(1):155–62.
21. *Tsiligianni I, Knocks J, Tzanakis N i sur.* Factors that influence disease-specific quality of life or health status in patients with COPD: a review and meta-analysis of Pearson correlations. Prim Care Respir J 2011; 20(3):257–68.
22. *Gosselink R, Langer D, Burtin C i sur.* Physiotherapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Review of the evidence. KNGF Guideline. Dutch J of Phys Ther 2008;Suppl 118(4).
23. *Holland AE, Button BM.* Is there a role for airway clearance techniques in chronic obstructive pulmonary disease? Chron Respir Dis 2006;3: 83–91.
24. *Hess DR.* The evidence for secretion clearance techniques. Cardiopulm Phys Ther 2002;(13):7–22.
25. *Halpin D.* NICE guidance for COPD. Thorax 2004;59:181–2.
26. *Savci S, Ince DI, Arikan HA.* A comparison of autogenic drainage and active cycle of breathing techniques in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. J of Cardiopulm Rehabil 2000;20:37–43.
27. *Bott J, Blumenthal S, Buxton M i sur.* Joint BTS/ACPRC Guideline. Guidelines for the physiotherapy management of the, medical, spontaneously breathing patient. Thorax 2009;64: Suppl 1 i1–i52.
28. *McCool FD, Rosen MJ.* Nonpharmacologic Airway Clearance Therapies: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2006; 129:250–9.
29. *Osadnik CR, McDonald CF, Jones AP, Holland AE.* Airway clearance techniques for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. The Cochrane Collaboration 2012. John Wiley & Sons, Ltd.

30. *Marciniuk DD, Goodridg D, Brown C.* Managing dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: A Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. Can Respir J 2011;18 (2):96–8.
31. *Haughne J, Gruffydd–Jones K.* Patient-centred outcomes in primary care management of COPD – what do recent clinical trial data tell us? Prim Care Respir J 2004;13:185–97.
32. *Leader D.* Fatigue in COPD Increases Risk of Hospitalizations. About. com Guide 2012. URL: http://copd.about.com/b/2012/06/26/fatigue-increases-risk-of hospitalization-for-copd-patients.htm. (Datum pristupa: 27. 4. 2013.)
33. *Breslin E, Van der Schans C, Breukink S i sur.* Perception of Fatigue and Quality of Life in Patients With COPD. Chest 1998;4:114.
34. *Troosters T, Sciurba F, Battaglia S i sur.* Physical inactivity in patients with COPD, a controlled multi-center pilot-study. Respir Med 2010; 104(7):1005–11.
35. *Gosselink RT, Troosters T, Decramer M.* Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:976–80.
36. *Pitta F, Troosters T, Spruit A i sur.* Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:972–7.
37. *Hernandez MTE, Montemayor RT, Ortega Ruiz F i sur.* Results of a home-based training program for patients with COPD. Chest 2000; 118:106–14.
38. *Troosters T, Gosselink R, Decramer M.* Short and long-term effects of outpatient pulmonary rehabilitation in COPD patients, a randomized controlled trial. Am J of Med 2000;109:207–12.
39. *Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW i sur.* Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2007;131:4.
40. *Nici L, Donner C, Wouters E i sur.* American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation. Am J of Resp Crit Care Med 2006;173:1390–413.
41. *Fuchs-Climent D, Le Gallais D, Varray A i sur.* Quality of life and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease: effects of a short and intensive inpatient rehabilitation program. Am J of Phys Med&Rehabil 1999;78(4):330–5.
42. *Foglio K, Bianchi L, Ambrosino N.* Is it really useful to repeat outpatient pulmonary rehabilitation programs in patients with chronic airway obstruction? A 2-year controlled study. Chest 2001;119:1696–704.
43. *Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA i sur.* Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. Lancet 2000; 355:362–8.
44. *Ries AL, Kaplan RM, Myers R i sur.* Maintenance after pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized trial. Am J Resp Crit Care Med 2003;167:880–8.
45. *Guell R, Casan P, Belda J i sur.* Long-term effects of outpatient rehabilitation of COPD: a randomized trial. Chest 2000;117:976–83.
46. *Wijkstra PJ, van der Mark TW, Kraan J i sur.* Long-term effects of home rehabilitation on physical performance in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1234–41.
47. *Engstrom CP, Persson LO, Larsson S i sur.* Long-term effects of a pulmonary rehabilitation programme in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled study. Scand J Rehabil Med 1999;31:207–13.
48. *Brooks D, Krip B, Mangovski-Alzamora S i sur.* The effect of postrehabilitation programmes among individuals with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2002;20:20–9.
49. *Van Manen J, Bindels PJE, Dekker FW i sur.* The influence of COPD on health-related quality of life independent of the influence of comorbidity. J Clin Epidemiol 2003;56(12):1177–84.
50. *Dodd JW, Hogg L, Nolan J i sur.* The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. Thorax 2011;66:425–9.
51. *Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S i sur.* Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4.

INICIJALNA ISKUSTVA U PROVOĐENJU TERAPIJE POVRŠNIM NEGATIVNIM TLAKOM PRI LIJEČENJU DJEČJIH OPEKLINA

INITIAL EXPERIENCE WITH TOPICAL NEGATIVE PRESSURE THERAPY IN THE TREATMENT OF PEDIATRIC BURNS

ZORAN BARČOT, ROK KRALJ, MARIO KURTANJEK, BOŽIDAR ŽUPANČIĆ*

Deskriptori: Opekline – kirurgija; Liječenje rana negativnim tlakom; Transplantacija kože – metode; Cijeljenje rane; Ishod liječenja; Djeca

Sažetak. Prikazujemo iskustvo Referentnog centra za traumatizam dječje dobi Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske u provođenju terapije površnim negativnim tlakom pri liječenju dječjih opeklina. U periodu od 20 mjeseci koristili smo se kod osmero djece u dobi od 1,5 godina do 10 godina s opeklinskim ozljedama koje su zahvaćale od 3 do 30% tjelesne površine sistemom površnoga negativnog tlaka ili radi kondicioniranja podloge opeklinske rane prije transplantacije kože djelomične debljine ili za fiksaciju kožnih transplantata. Prosječni je prihvat transplantata 8. dan nakon operacije prema procjeni prvog autora iznosio oko 86%. Temeljem svojih inicijalnih iskustava možemo reći da je terapija površnim negativnim tlakom korisna metoda jer pomaže i u kondicioniranju podloge opeklinske rane prije transplantacije kože i za fiksaciju kožnih transplantata ako opeklina ne zahvaća više od 30% tjelesne površine.

Descriptors: Burns – surgery; Negative-pressure wound therapy; Skin transplantation – methods; Wound healing; Graft survival; Treatment outcome; Child

Summary. We are presenting the experience of the Referral Centre for Pediatric Traumatism of the Croatian Ministry of Health in the usage of topical negative pressure therapy (TNP) method for the treatment of pediatric burns. In the period of

* **Klinika za dječju kirurgiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb** (prim. Zoran Barčot, dr. med.; Rok Kralj, dr. med., Mario Kurtanjek, dr. med., prof. dr. sc. Božidar Župančić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. R. Kralj, Klinika za dječju kirurgiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, e-mail: rok_kraljzg@yahoo.com

Primljeno 21. lipnja 2016., prihvaćeno 10. studenoga 2016.

20 months we have used negative pressure wound therapy method in eight children aged between 1.5 and 10 years. Burn injuries total body surface area ranged between 3% and 30%. TNP was used either for the wound bed conditioning or for the fixation of skin grafts. Average skin graft „take" was 86% eight days after surgery according to the evaluation by the senior author. Based on our initial experience, we can confirm that TNP is a very useful tool which enables good wound bed conditioning as well as a good fixation tool for skin grafts if the burned area does not exceed 30% of total body surface area.

Liječ Vjesn 2016;138:335–338

Operacijsko liječenje dječjih opeklina postavlja pred dječjeg kirurga brojne zapreke. S obzirom na činjenicu da je transplantacija djelomične debljine kože Thierschovom metodom nerijetko indicirana u male djece kod koje se očekuje smanjena suradljivost u liječenju, osnovni preduvjet za primjeren uspjeh operacije – adekvatnu adherenciju transplantata uz ranjavu podlogu nakon tangencijalne ekscizije nekroza često je teško postići. Ako se radi o anatomski „teškim" regijama kao što su pregibi ili perianalna regija, izazov je još veći. Odsutnost hematoma i infekcije te vitalna primajuća podloga daljnji su preduvjeti koji se moraju zadovoljiti da bi se postigao dobar prihvat transplantata. U temeljnom radu objavljenom 1997. Morykwas i Argenta sa sur.[1] utvrdili su da sistem površnoga negativnog tlaka s primijenjenom vrijednošću tlaka od 125 mmHg na životinjskim modelima povećava protok krvi u rani, potiče stvaranje granulacijskog tkiva (pri oba modaliteta primjene – intermitentnom i kontinuiranom), znatno smanjuje broj bakterija u rani te omogućava bolje preživljenje nasumično odabranih režnjeva. Od tada je nekolicina autora u eksperimentalnim studijama potvrdila njihove teze – o poboljšanju cirkulacije u rani i pojačanom stvaranju granulacijskog tkiva.[2,3] Ipak, pojedine eksperimentalne studije dovode u pitanje tezu da površni negativni tlak smanjuje bakterijsku kolonizaciju u rani.[4,5] Sistem površnoga negativnog tlaka primijenjen na ranu prema deklaraciji proizvođača,[6] djeluje tako što uklanja infektivni stanični materijal i višak eksudata, smanjuje edem u intersticijskom prostoru, stvara pogodan vlažni medij za cijeljenje te potiče perfuziju i stvaranje granulacijskog tkiva. Zato ga je Američka agencija za registraciju lijekova i medicinskih preparata FDA (*Food and Drug Administration*) u prosincu 2002. odobrila za liječenje površinskih i dubokih dermalnih opeklina.[7] Uzevši sve navedene parametre u obzir, primjena negativnog tlaka za opeklinske rane čini se dobrom metodom za kondicioniranje opekline prije transplantacije kože djelomične debljine i poboljšanje prihvata kožnih transplantata.

Bolesnici i metode

Od kolovoza 2014. do travnja 2016. godine kod osmero djece s opeklinama koristili smo se sistemom negativnog tlaka (Vivano® [Paul Hartmann Ag, Heidenheim, Njemačka]) za liječenje opeklinskih rana. Djeca su pri primitku u naš opeklinski centar bila u dobi od 1,5 godina do 10 godina (prosječna dob djeteta pri primitku bila je 5 godina). Etiološki se radilo o opeklinama vrućom vodom, plamenom ili električnom strujom (tablica 1.). Naša je operativna strategija ovisila o procjeni dubine opekline te o tome je li dijete inicijalno primljeno u naš opeklinski centar ili je upućeno iz druge ustanove nakon razdoblja liječenja duljeg od 7 dana. Ako smo kod djeteta 3. dana nakon inicijalnog prijma procijenili da postoje areali opekline pune debljine kože, radili smo ranu tangencijalnu eksciziju u prvih 5 dana od ozljede prema doktrinarnoj metodi prof. Janžekovič.[8] Ako se pak radilo o opeklinama kod kojih prema našoj procjeni nije bilo areala opekline pune debljine kože, provodili smo odgođenu tangencijalnu eksciziju između 6. i 14. dana nakon ozljede pri čemu smo ekscidirali areale duboke dermalne opekline (II.B) za koje smo procijenili da neće zacijeljeti u 3 tjedna od opeklinske ozljede, čime se prevenira formiranje funkcionalno i estetski neprihvatljivih hipertrofičnih ožiljaka. Djeca upućena iz drugih ustanova operirana su u različitim vremenskim intervalima od same ozljede. Pacijent br. 1 prvi put je (od autora ovog rada) pregledan u našoj ustanovi 2,5 mjeseci nakon opeklinske ozljede. Pacijent br. 3 upućen je iz druge ustanove nakon jednog dana boravka u njoj. Kako se radilo o dječaku – sirijskom izbjeglici koji je stradao negdje duž izbjegličke rute iz Sirije, nije nam bilo poznato kada je točno došlo do same ozljede, no pretpostavlja se da je to bilo 12 dana prije prijma u našu ustanovu. Pacijent br. 8 upućen je iz druge ustanove mjesec i pol dana nakon neuspješnoga, konzervativnog liječenja dubokih opeklina. Sistemom površnoga negativnog tlaka koristili smo se za dvije vrste indikacija: za kondicioniranje podloge i/ili za fiksaciju transplantata djelomične debljine kože. Za navedene indikacije primjenjivali smo isti modalitet – kontinuirani tlak između 85 i 120 mmHg pri čemu smo niže tlakove rabili kod manje djece, dok smo se višim tlakovima koristili kod starije djece s obzirom na to da su se manja djeca često žalila na bol pri primjeni tlaka od 125 mmHg. Kod primjene sistema negativnog tlaka za fiksaciju kožnog transplantata između spužve i transplantata postavljali smo vazelinsku gazu s klorheksidinom (Bactigras® [Smith& Nephew PLC, London, Ujedinjeno Kraljevstvo]), dok za samo kondicioniranje podloge nismo rabili navedeni međusloj. Sistem površnoga negativnog tlaka za kondicioniranje podloge rabili smo u tri različite indikacije: a) kod pacijenata sa starim opeklinama u kojih je ozlijeđena površina bila prekrivena hipertrofičnim granulacijskim tkivom (pacijenti br. 1 i 8), b) za kontrolu masivne infekcije rane (pacijent br. 2) te c) ako je dijete na dan nekrektomije bilo u teškom općem stanju pa je naša odluka bila odgađanje transplantacijskoga kirurškog zahvata (pacijenti br. 3 i 4). Sistem površnoga negativnog tlaka rabili smo za fiksaciju transplantata kod svih pacijenata osim kod pacijenta br. 4 zato što je bio izrazito nesuradljiv prilikom njegove početne primjene.

Rezultati

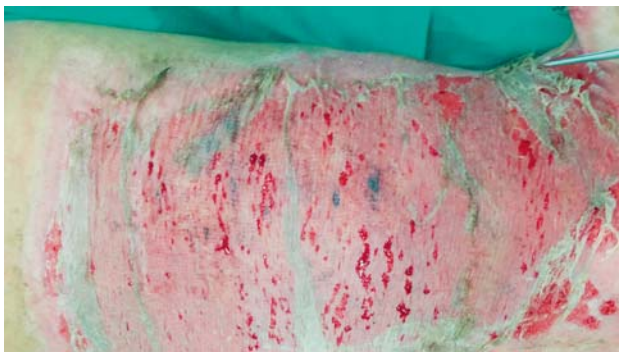
Za potrebe ovog rada analiziramo i prikazujemo prihvat presatka nakon prve transplantacije djelomične debljine kože kod pacijenata s opeklinskim ozljedama. Kod svih je osim pacijentice br. 2 proveden jedan kirurški zahvat transplantacije kože djelomične debljine te su defekti zaostali nakon takvih zahvata bili dovoljno maleni da mogu cijeljeti sekundarno. Kod pacijentice br. 2 uslijedile su nakon prve transplantacije kože i druge operacije, ukupno 3. Kod nje smo se i u kasnijem tijeku liječenja koristili sistemom površnoga negativnog tlaka i za kondicioniranje podloge i za fiksaciju transplantata djelomične debljine kože. Pri kasnijim zahvatima transplantatima smo pokrivali regije koje su dugo vremena bile eksponirane te samim time i znatnije kolonizirane patogenim mikroorganizmima (nakon prve opsežne nekrektomije nije bilo dovoljno donorskih regija) pa je prihvat



Slika 1. *Nakon 4 dana primjene sistema negativnog tlaka hipertrofično granulacijsko tkivo (na mjestu opekline pune debljine kože liječene konzervativno) dolazi do znatnog poboljšanja protoka u rani te ona postaje klinički čišća*
Figure 1. *Four days after the application of topical negative pressure therapy over hypertrophic granulating tissue (over the area of full thickness burn wound that was treated conservatively) there is a marked improvement in the vascularity of the wound bed and the wound is clinically cleaner*



Slika 2. *Sistem negativnog tlaka kao fiksacija nakon presađivanja kože djelomične debljine*
Figure 2. *Topical negative pressure as a tool for the fixation of split thickness skin grafts*



Slika 3. *Osam dana nakon presađivanja kože djelomične debljine evidentan je dobar prihvat transplantata*
Figure 3. *Eight days after split thickness skin grafting, skin grafts are adherent to the wound bed*

transplantata bio slabiji, a znatniji dio rana cijelio je sekundarno stvarajući hipertrofične ožiljke. Ukupni prihvat transplantata nakon prve tangencijalne ekscizije (rane ili odgođene) procjenjivali smo 8. dan nakon zahvata. Prosječni prihvat na temelju procjene prvog autora rada iznosio je oko 86% (tablica 1.). Suradljivost pacijenata za primjenu sistema negativnog tlaka u njihovu liječenju kod svih je bila dobra, s iznimkom jednog pacijenta.

Rasprava

U recentnoj literaturi postoji znatan broj studija koje govore u prilog činjenici da terapija površnim negativnim tlakom bitno poboljšava prihvat transplantata djelomične debljine kože. Llanos i sur.[9] u svojoj su randomiziranoj dvostruko slijepoj studiji na uzorku od 60 pacijenata objavili da terapija negativnim tlakom znatno poboljšava prihvat transplantata te skraćuje boravak pacijenata u bolnici. Treba ipak naglasiti da su iz navedene studije isključeni pacijenti s više od 20% ukupne površine tijela zahvaćene opeklinom te politraumatizirani pacijenti. Slične su rezultate prikazali i Petkar i sur.[10] u studiji u kojoj su 40 pacijenata s komparabilnom veličinom i karakteristikama primajućih regija randomizirali u dvije skupine: jednu kod koje je upotrijebljen negativni tlak te kontrolnu skupinu u kojoj se rabila standardna metoda fiksacije transplantata. Njihovi su rezultati pokazali da je prihvat transplantata u skupini s negativnim tlakom iznosio 96%, dok je u kontrolnoj skupini iznosio oko 87%. Scherer i sur.[11] u svojoj su studiji randomizirali 61 pacijenta u dvije skupine – prvu kod koje su transplantati djelomične debljine kože fiksirani površnim negativnim tlakom i drugu kod koje su primijenjene standardne metode. Rezultati su pokazali da negativni tlak znatno smanjuje potrebu za ponavljanjem operacija. Treba ipak dodati da je u skupini kod koje nije upotrijebljen sistem negativnog tlaka ukupna površina tijela koja je nalagala transplantaciju bila znatno veća (984 ± 996 prema 386 ± 573 cm^2; $p = 0,006$). Moisidis i sur.[12] u studiji s 22 pacijenta kod kojih je fiksacija transplantata provedena dvojako (sistem površnoga negativnog tlaka na jednu polovicu, a standardna metoda sa zavojima na drugu polovicu) procjenjivali su kvalitetu izgleda i ukupni prihvat kožnih transplantata. U konačnici su zaključili da primjena negativnog tlaka nije dovela do znatnog poboljšanja prihvata transplantata, ali je bitno poboljšala kvalitativni izgled transplantiranih regija u odnosu prema standardnoj metodi. Hoeller i sur.[13] prikazali su svoja iskustva sa sistemom površnoga negativnog tlaka za fiksaciju autolognih transplantata djelomične debljine kože kod djece i utvrdili jako dobar ukupni prihvat transplanata, čak oko 96%. Najveća ukupna površina tijela zahvaćena opeklinom kod koje su se koristili sistemom površnoga negativnog tlaka iznosila je 12%, dok je prosječna bila 4,5%. Ovi su rezultati komparabilni s našim iskustvom da je sistem površnoga negativnog tlaka vrlo dobro sredstvo za fiksaciju transplantata djelomične debljine kože, ali ga nije preporučljivo rabiti kod opeklina koje zahvaćaju veliku ukupnu površinu tijela (veću od 30%). Ideju o primjeni sistema površnoga negativnog tlaka za kondicioniranje opeklinske rane kao podloge za prihvat transplantata bazirali smo na pretpostavkama da će nam on omogućiti poboljšanje vaskularizacije te smanjiti broj bakterijskih kolonija u rani, što je potvrđeno brojnim eksperimentalnim studijama.[1–5] Prednost sistema površnoga negativnog tlaka jest i u tome što omogućava znatno bolju fiksaciju transplantata djelomične debljine kože na mjestima na kojima bi inače bilo izrazito teško fiksirati transplantate primjenom standardnih metoda fiksacije. Sistem površnoga negativnog tlaka pokazao se uspješnim i u rekonstrukciji vagine transplantatima djelomične i pune debljine kože,[14,15] kao i kod rekonstrukcije penisa.[16,17]

Naša inicijalna iskustva s uporabom sistema površnoga negativnog tlaka u fiksaciji transplantata djelomične debljine kože kod djece govore u prilog dobrim rezultatima primjene s karakteristikama opisanim u dostupnoj recentnoj literaturi, a to su dobra fiksacija transplantatâ na anatomski zahtjevnim regijama te njihov vrlo dobri prihvat. Ipak, ako

Tablica 1. *Karakteristike pacijenata, modalitet i ishod operativnog liječenja*
Table 1. *Patient characteristics, modality and the outcome of operative treatment*

Pacijent / Patient	Dob (Godine) / Age (Years)	Ukupna površina tijela zahvaćena opeklinom (%) / Total body surface area (%)	Etiologija ozljede / Cause of injury	Rana nekrektomija/ odgođena nekrektomija/ ekscizija hipergranulacija / Early excision/ delayed excision/ excision of hypergranulating tissue	Sistem negativnog tlaka upotrebljen za kondicioniranje podloge / Topical negative pressure for wound conditioning	Sistem negativnog tlaka upotrebljen za fiksaciju transplantata / Topical negative pressure for graft fixation	Ukupni prihvat transplantata (%) / Overall graft "take" (%)
1.	3	3	Opeklina vrućom vodom / Hot water scald	Ekscizija hipergranulacija – upućen iz druge ustanove zbog komplikacija 2,5 mjeseci nakon ozljede / Excision of hypergranulating tissue – transfered from another institution 2.5 months after injury	+	+	50
2.	4	30	Opeklina vrućom vodom / Hot water scald	Rana (4. dan) / Early excision (4th day)	+	+	90
3.	5	12	Opeklina / Flame burn	Odgođena – upućen iz druge ustanove (oko 14. dana) / Delayed excision (14th day – transferred from another institution)	+		80–90
4.	2	18	Opeklina vrućom vodom / Hot water scald	Odgođena (7. dan) / Delayed excision (7th day)	+	+	100
5.	1,5	21	Opeklina vrućom vodom / Hot water scald	Odgođena (9. dan) / Delayed excision (9th day)		+	100
6.	2	28	Opeklina vrućom vodom / Hot water scald	Odgođena (14. dan) / Delayed excision (14th day)		+	80
7.	6	18	Opeklina / Flame burn	Rana (5. dan) / Early excision (5th day)		+	90
8.	10	15	Opeklina / Flame burn	Ekscizija hipergranulacija – upućen iz druge ustanove uslijed komplikacija 1,5 mjesec nakon ozljede / Excision of hypergranulating tissue – transferred from another institution 1.5 months after injury	+	+	90

se radi o izrazito velikoj površini zahvaćenoj opeklinom (većoj od 30% ukupne tjelesne površine) te ako je pritom riječ i o mozaičnoj distribuciji opekline (miješana područja opeklina djelomične debljine kože koja cijele spontano za tri tjedna i opeklina pune debljine kože kod kojih su ekscidirane nekroze i potom aplicirani kožni transplantati), tada je postavljanje sistema površnoga negativnog tlaka vrlo zahtjevno s velikom mogućnošću gubitka potrebnog vakuuma.

LITERATURA

1. *Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI i sur.* Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. Ann Plast Surg 1997;38:553–62.
2. *Chen SZ, Li J, Li XY i sur.* Effects of vacuum-assisted closure on wound microcirculation: an experimental study. Asian J Surg 2005;28:211–7.
3. *Wackenfors A, Sjögren J, Gustafsson R i sur.* Effects of vacuum-assisted closure therapy on inguinal wound edge microvascular blood flow. Wound Repair Regen 2004;12:600–6.
4. *Weed T, Ratliff C, Drake DB.* Quantifying Bacterial Bioburden During Negative Pressure Wound Therapy: Does the Wound VAC Enhance Bacterial Clearance? Ann Plast Surg 2004;52(3):276–9.
5. *Mouës CM, Vos MC, Van Den Bemd GJ, Stijnen T, Hovius S.* Bacterial load in relation to vacuum-assisted closure wound therapy: A prospective randomized trial. Wound Repair Regen 2004;12(1);11–17.
6. web-stranica: vivanosystem.info/therapy/npwt.
7. *Schrank C, Mayr M, Overesch M i sur.* Results of Vacuum Therapy (V.A.C.®) of Superficial and Deep Dermal Burns. Zentralbl Chir 2004; 129:59–61.
8. *Janžekovič Z.* A new concept in the early excision and immediate grafting of burns. Journal of Trauma and Acute Care Surgery 1970;10(12): 1103–8.
9. *Llanos S, Danilla S, Barraza C i sur.* Effectiveness of negative pressure closure in the integration of split thickness skin grafts: a randomized, double-masked, controlled trial. Ann Surg 2006;244:700–5.
10. *Petkar KS, Dhanraj P, Kingsly PM i sur.* A prospective randomized controlled trial comparing negative pressure dressing and conventional dressing methods on split-thickness skin grafts in burned patients. Burns 2011;37(6):925–9.
11. *Scherer LA, Shiver S, Chang M i sur.* The vacuum assisted closure device: a method of securing skin grafts and improving graft survival. Arch Surg 2002;137:930–4.
12. *Moisidis E, Heath T, Boorer C i sur.* A prospective, blinded, randomized, controlled clinical trial of topical negative pressure use in skin grafting. Plast Reconstr Surg 2004;114:917–22.
13. *Hoeller M, Schnitler MV, Pfurtscheller K, Kamolz LP, Tripolt N, Trop M.* A retrospective analysis of securing autologous split-thickness skin grafts with negative pressure wound therapy in paediatric burn patients. Burns 2014;40:1116–20.
14. *Dainty LA, Bosco J, McBroom J i sur.* Novel techniques to improve splitthickness skin graft viability during vulvo-vaginal reconstruction. Gynecol Oncol 2005;97:949–52.
15. *Hallberg H, Holmstrom H.* Vaginal construction with skin grafts and vacuum-assisted closure. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 2003; 37:97–101.
16. *Weinfeld AB, Kelly P, Yuskel P i sur.* Circumferential negative-pressure dressing (VAC) to bolster skin grafts in the reconstruction of the penile shaft and scrotum. Ann Plast Surg 2005;54;178–83.
17. *Senchenkov A, Knoetgen J, Chrouser KL i sur.* Application of vacuum-assisted closure dressing in penile skin graft reconstruction. Urology 2006;67:416–9.

ARITMOGENA KARDIOMIOPATIJA DESNE KLIJETKE – JESMO LI SUVREMENIM DIJAGNOSTIČKIM I TERAPIJSKIM PRISTUPOM IZBJEGLI TRAGEDIJU U OBITELJI?

RIGHT VENTRICULAR ARRHYTMOGENIC CARDIOMYOPATHY – HAVE WE AVOIDED A FAMILY TRAGEDY BY APPLYING CONTEMPORARY DIAGNOSTIC AND TREATMENT APPROACH?

IVAN MALČIĆ, HRVOJE KNIEWALD, VIŠNJA TOKIĆ PIVAC, DRAŽEN JELAŠIĆ, BRUNO BULJEVIĆ*

Deskriptori: Aritmogena kardiomiopatija desne klijetke – dijagnoza, genetika, komplikacije, liječenje; Srčane klijetke – patologija; Miokard – patologija; Iznenadna srčana smrt – etiologija, prevencija; Genska sklonost bolesti; Fibroza – patologija; Masno tkivo – patologija; Mutacija; Ventrikulska tahikardija – liječenje; Implantabilni defibrilatori; Kateterska ablacija

Sažetak. *Uvod:* Aritmogena kardiomiopatija desne klijetke (engl. *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy* – ARVC) nasljedna je kardiomiopatija karakterizirana pretvorbom miocita u masno i vezivno tkivo, pretežno desne, no nerijetko i lijeve klijetke. Važan je uzrok iznenadne smrti djece i adolescenata. Temeljita obiteljska anamneza i suvremeni dijagnostički i terapijski pristup preduvjeti su za sprečavanje sindroma iznenadne smrti. Češće se dijagnoza postavlja u odraslih nego u djece. *Prikaz bolesnika:* Prikazujemo obitelj u kojoj je u četvero članova postavljena dijagnoza ARVC-a već u dječjoj/adolescentnoj dobi. Prosječna dob pojave simptoma kod tih bolesnika bila je 12 godina (10 – 14). Ističe se važnost obiteljskog stabla i opisuju se suvremene metode dijagnosticiranja i terapijskog pristupa, radi prevencije iznenadne smrti. *Zaključujemo* da je obiteljska anamneza temelj za rano postavljanje dijagnoze ARVC-a. Nazire se potreba revizije postojećih dijagnostičkih kriterija ARVC-a za pedijatrijsku populaciju. Valjalo bi uzeti u obzir progresivno povećanje udjela veziva u odnosu prema miocitima u ovisnosti o dobi i stadiju bolesti. S obzirom na neprimjenjivost kriterija smetnja repolarizacije kod djece mlađe od 14 godina, treba razmotriti smanjenje broja kriterija potrebnih za postavljanje dijagnoze u toj dobnoj skupini. Implantabilni elektrokardioverter defibrilator (ICD) i radiofrekventna ablacija u kombinaciji kratkoročno osiguravaju odličnu kvalitetu života kod našeg bolesnika s teškim oblikom ARVC-a, dok su dugoročni rezultati s obzirom na progresivni tijek bolesti neizvjesni.

Descriptors: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia – complications, diagnosis, genetics, therapy; Heart ventricles – pathology; Myocardium – pathology; Death, sudden, cardiac – etiology, prevention and control; Genetic predisposition to disease; fibrosis – pathology; Adipose tissue – pathology; Mutation; Tachycardia, ventricular – therapy; Defibrillators, implantable; Catheter ablation

Summary. *Introduction:* Arrhytmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) is an inherited cardiomyopathy characterized by fibrofatty replacement, dominantly in the right, but often also in the left ventricle. It is a significant cause of sudden death in children and adolescents. A thorough family history and contemporary diagnostic and treatment approach are prerequisites for the prevention of the sudden death syndrome. The diagnosis is more often established in adults than in children. *Patients:* We present a family with four members affected and diagnosed with ARVC already in childhood/adolescence. The average age of symptom presentation was 12 years (10–14 years). The importance of family tree isemphasized and contemporary diagnostic and treatment methods, with the aim of sudden death prevention, are described. *Conclusions:* Family history is essential for the early ARVC diagnosis. There is a need for revision of current diagnostic criteria in pediatric population. In the future progression of fibrous tissue proportion in relation to age and the stage of the disease should be taken in account. Furthermore, the repolarisation abnormality is inappropriate as a criterion in children less than 14 years old, so in that age group less of present diagnostic criteria can be applied. A combination of modern implantable cardioverter defibrillator and radiofrequency ablation assures an excellent life quality in our patients. However, the long-term prognosis for our patients, because of a progressive course of the disease, remains uncertain.

Liječ Vjesn 2016;138:339–344

* **Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Ivan Malčić, dr. med.; Hrvoje Kniewald, dr. med.), **Odjel pedijatrijske kardiologije, Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb** (Višnja Tokić Pivac, dr. med.), **Klinički zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Dražen Jelašić, dr. med.), **Klinik für Innere Medizin und Intensivmedizin, Klinikum Niederlausitz, Krankenhauststraße 10, Senftenberg, Deutschland** (Bruno Buljević, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. I. Malčić, Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: ivan.malcic1@gmail.com

Primljeno 14. ožujka 2016., prihvaćeno 10. studenoga 2016.

Aritmogena kardiomiopatija desne klijetke (engl. *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy* – ARVC) nasljedna je kardiomiopatija karakterizirana pretvorbom miocita u masno i vezivno tkivo, pretežno desne, no nerijetko i lijeve klijetke.[1] U ranoj fazi bolesti srce se doima urednim, nema kliničkih znakova, no postoji rizik od iznenadne srčane smrti. Slijedi stadij vidljivog električnog poremećaja, određen simptomatskim aritmijama. Zatim dolazi do zatajivanja najprije desne klijetke te naposljetku biventrikularne srčane insuficijencije. Tipična aritmija jest monomorfna ventrikularna tahikardija, koja može biti nepostojana ili postojana. Često je povezana s tjelesnim opterećenjem ili se pojavljuje neposredno nakon napora. Zato je i iznenadna smrt češća u sportaša.[2] Prevalencija bolesti kreće se između 1 : 2000 i 1 : 5000,[3] a 2 – 3 puta češće zahvaćeni su muškarci nego žene.[4] Ukupna je prevalencija najvjerojatnije podcijenjena s obzirom na veliku fenotipsku heterogenost, različitu ekspresiju bolesti s dobi te genetsku penetrantnost, što otežava identifikaciju oboljelih.[5]

Trenutačno je otkriveno 13 lokusa za ARVC. Pet identificiranih gena kodira proteine važne za strukturu i funkciju dezmosoma (plakofilin2 (PKP2), dezmoglein2 (DSG2), dezmoplakin (DSP), dezmokolin2 (DSC) i spojni (engl. *junctional*) plakoglobin (JUP)), stanične strukture odgovorne za međusobnu adheziju stanica. Dezmosomski proteini imaju dvostruku ulogu – kao strukturni proteini u međustaničnim spojevima te kao signalne molekule, koje mogu mijenjati signalne putove i ekspresiju gena, promovirati apoptozu te posredovati izražavanje fibrogenog i/ili adipogenog fenotipa.[6] Bolest se nasljeđuje autosomno dominantno, uz izuzetak dvaju autosomno recesivnih genetskih sindroma – Naxos (mutacija JUP-gena) i Carvajal (mutacija DSP-gena), kod kojih je ARVC udružen s promjenama na koži i kosi te karakteriziran teškom kliničkom slikom i ranom zahvaćenošću lijeve klijetke, što se očituje dilatacijskom kardiomiopatijom.[7]

Udio djece u dosadašnjim kliničkim serijama relativno je malen.[8,9,10] U velikoj skupini od 416 bolesnika koji su dijagnosticirani kao prvi članovi obitelji s ARVC-om dijagnoza je svima postavljena nakon desete godine života, a samo kod četvero prije 13. godine.[11] Međutim, u originalnoj studiji autorâ Thienea i sur. 1988., koji opisuju ARVC kao uzrok smrti kod mladih, čak 50% umrlih čine djeca i adolescenti, gdje je nerijetko iznenadna smrt prvi znak bolesti. Postoje sporadična izvješća o kliničkoj slici ARVC-a kod dojenčadi i male djece, obično sa zahvaćenošću obiju klijetki.[12–15]

Ciljevi

- upozoriti na važnost obiteljske anamneze u ranom postavljanju dijagnoze aritmogene kardiomiopatije desne klijetke kod članova obitelji oboljeloga
- na primjeru hrvatske obitelji s aritmogenom kardiomiopatijom desne klijetke (slika 1.) pokazati primjenjivost „Kriterija radne skupine iz 2010." za postavljanje dijagnoze u pedijatrijskoj populaciji[16]
- pokazati utjecaj suvremenih dijagnostičkih metoda na klinički tijek bolesti kod pedijatrijskih bolesnika s aritmogenom kardiopatijom desne klijetke.

Prikaz bolesnika

U bolesnika A (slika 1.) bolest se očitovala u dobi od 12 godina sinkopom kod tjelesnog napora (tablica 1.). U EKG-u su najprije nađeni sinusna bradikardija i negativan T-val u svim odvodima, a u jednom je navratu snimljen 12-kanalni EKG usred reanimacije koji pokazuje tahikardiju širokih QRS-kompleksa s morfologijom bloka lijeve grane i lijevom električnom osi, što sugerira ventrikularnu tahikardiju s izvorom u desnoj klijetki (slika 2.). Kardiološki ultrazvuk u parasternalnoj dugoj osi pokazao je dilataciju izlaznog dijela desne klijetke (22,7 mm/m^2), a u području baze slobodne stijenke te izlaznom dijelu desne klijetke nađene su aneurizmatske promjene. Slobodna stijenka bila je hipokinetična s lošijom radijalnom, a očuvanom uzdužnom funkcijom. Magnetskom rezonancijom (MR) prikazana je povećana desna klijetka, zona fibroze anterolateralne i inferiorne stijenke desne klijetke te blaga dilatacija desne pretklijetke (slika 3.). Patohistološkom analizom bioptata desne klijetke nađeno je 30 – 50% vezivnog tkiva (slika 4.). Navedenime su zadovoljeni dijagnostički kriteriji za dijagnozu aritmogene kardiomiopatije iz 2010. Bolesniku je uvedena antiaritmijska terapija (sotalol) te je ugrađen implantabilni elektrokardioverter defibrilator (ICD) u dobi od 12 godina. Inicijalno se zbog ventrikularne tahikardije bilježilo jedno uključivanje uređaja na godinu, no u dva navrata ventrikularna se tahikardija nije uspjela prekinuti uz pomoć ICD-a te je provedena kardioverzija u bolničkim uvjetima. Učinjeno je elektrofiziološko ispitivanje, gdje su locirana žarišta ventrikularne tahikardije te je mladić upućen u inozemni centar radi radiofrekventne ablacije. Nakon zahvata mladić je bez tegoba, zasada nije došlo do uključivanja ICD-a.

Nakon postavljanja definitivne dijagnoze ARVC-a kod bolesnika A kriterije za postavljanje definitivne dijagnoze ispunile su i njegova starija sestra te majka, koja je odranije imala aritmije. Prema kriterijima radne skupine Europskoga kardiološkog društva (engl. *Task Force Criteria* – TFC),[16] mlađi je brat imao granične kriterije za postavljanje dijagnoze ARVC-a. Definitivna dijagnoza postavljena je i kod sestrične po majci. Iz obiteljskog stabla, koje prikazuje slika 1., vidljive su tri iznenadne preuranjene smrti u dobi od 30, 42, odnosno 60 godina. Moguće je da je iznenadnih smrti u ranoj dobi bilo i u prijašnjim generacijama, no anamnestički podatci nisu posve pouzdani.

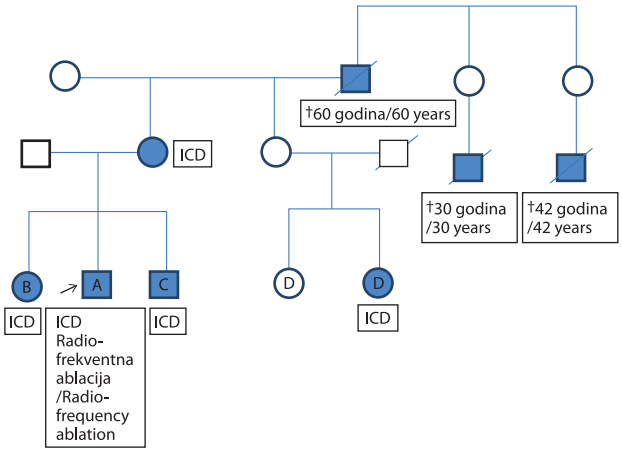
Kao i kod bolesnika A, i kod brata i sestre (bolesnici B i C – slika 1.) simptomi počinju između 13. i 15. godine života gubitkom svijesti. Sestrična (bolesnica D – slika 1.) imala je palpitacije bez gubitka svijesti, a verificirana je paroksizmalna tahikardija širokih QRS-kompleksa u dobi od 10 godina. Prosječna dob pojave simptoma kod naših bolesnika bila je 12 godina (raspon 10 – 14 godina) (tablica 1.).

Promjene u EKG-u kod naših bolesnika odnosile su se uglavnom na smetnje repolarizacije u obliku bifazičnog ili negativnog T-vala u desnim odvodima te plitkih T-valova u lijevim odvodima. Epsilon-val nismo uočili ni u jednom od EKG-a. Tijekom 24-satnog EKG monitoringa registrirane

Tablica 1. *Klinička prezentacija i dob pri postavljanju dijagnoze kod naših bolesnika*

Table 1. *Clinical presentation and age at diagnosis in our patients*

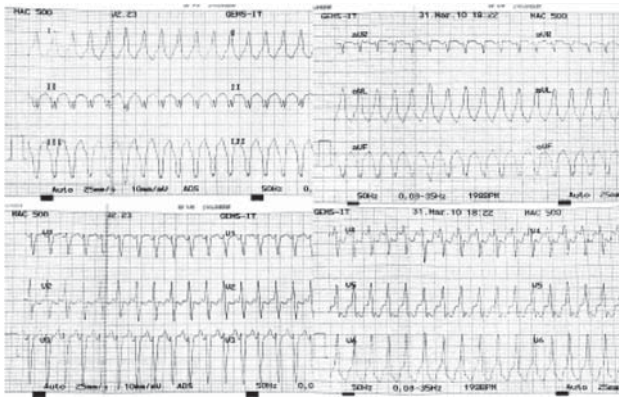
Bolesnik/Patient	A	B	C	D
Spol/Gender	M/M	Ž/F	M/M	Ž/F
Dob početka tegoba/Age at disease onset	10	14	12	10
Dob postavljanja dijagnoze /Age at time of diagnosis	11	16	12	13
Klinička prezentacija/Clinical presentation				
Sinkopa/Syncope	+	+	+	–
Palpitacije/Palpitations	+	–	–	+
Bol u prsištu/Chest pain	+	–	–	–
Simptomatske aritmije /Symptomatic arrhytmias	+	–	–	+



† članovi obitelji umrli iznenadnom srčanom smrti – dob smrti / ???

Slika 1. *Obitelj s artimogenom kardiomiopatijom. Stariji pogođeni članovi umirali su iznenadnom srčanom smrću, mlađi imaju ugrađen kardioverter defibrilator (ICD)*

Figure 1. *Family affected with arrhytmogenic right ventricular cardiomyopathy. Older affected members die of sudden cardiac death, younger ones have implantable cardioverter defibrillator (ICD).*

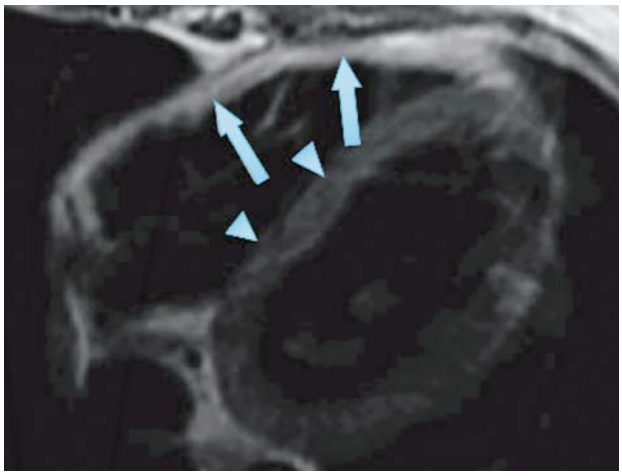


Slika 2. *12-kanalni EKG snimljen usred reanimacije kod našega prvog pacijenta. EKG pokazuje tahikardiju širokih QRS-kompleksa s morfologijom bloka lijeve grane i lijevom električnom osi, što sugerira ventrikularnu tahikardiju s izvorom u desnoj klijetki*

Figure 2. *12-lead ECG recorded amid reanimation of our first patient. The ECG shows broad complex tachycardia with LBBB morphology and superior axis suggesting ventricular tachycardia originating from the right ventricle*

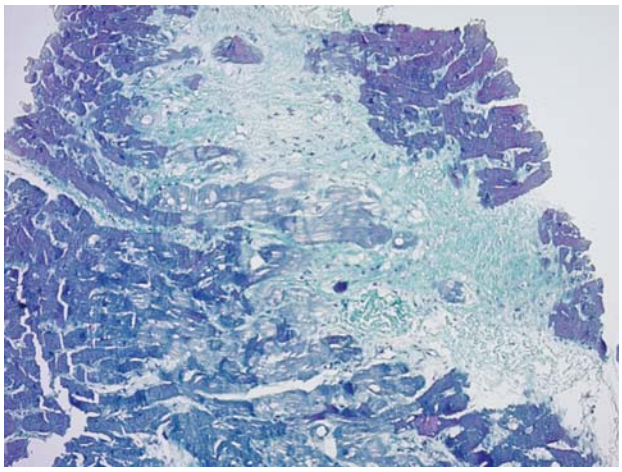
su ekstrasistole podrijetlom iz desne klijetke – pojedinačne, u paru te paroksizmi ventrikularne tahikardije.

Nalazi slikovnih dijagnostičkih metoda kod brata i sestre (bolesnici B i C) bili su još u granicama normale, dok je kod bolesnice D uz pomoć MRI (slika 3.) nađeno znatno povećanje desne klijetke (volumen na kraju dijastole 113 mL/m^2), uz reduciranu sistoličku funkciju (istisna frakcija 30%). Na inferiornoj stijenci desne klijetke viđena je zona diskinezije te kasna postkontrastna imbibicija na istom području, što upućuje na fibrozu. Na desnoj površini interventrikularne pregrade viđen je tanki T1 i T2-hiperdenzitet sumnjiv na masnu infiltraciju. Lijeva klijetka bila je granične veličine, održane globalne sistoličke funkcije, bez regionalnih ispada kontraktiliteta. Nađeno je područje imbibicije subepikardne zone lijeve klijetke, koje vjerojatno odgovara fibrozi. Desni je atrij izgledao voluminoznije.



Slika 3. *Prikaz difuzne masne infiltracije stanjenih stijenki desne klijetke na T1 MR. Pojačani intenzitet signala na slobodnome ventrikularnom zidu (strjelica) u usporedbi sa signalom srednjeg intenziteta u septumu (manje strjelice), znak je masne infiltracije*

Figure 3. *Black blood T1-weighted cardiac MR image of our first patient showing diffuse fatty infiltration and thinning of the right ventricular wall. Increased signal intensity in the free wall (arrows) compared with intermediate signal intensity of the septum (arrowheads) is a sign of fatty infiltration*



Slika 4. *Histološki preparat miokarda desne klijetke. Nalazi se izražena gusta fibroza intersticija u koji su uklopljena pojedinačna mišićna vlakna. Celularno vezivno tkivo postepeno se transformira u sklerotični acelularni ožiljak (× 100, bojenje prema Malloryju)*

Figure 4. *Histological section of the right ventricular muscle. There is a marked dense interstitial fibrosis within which are embedded isolated myocardial fibres. Cellural connective tissue gradually transforms into a sclerotic acellular scar. (× 100, Mallory stain)*

Biopsijom je u tkivu srčanog mišićja desne klijetke nađeno između četvrtine i trećine vezivnog tkiva (slika 4.).

Sestra bolesnice D također je kardiološki obrađena budući da je u dobi od 15 godina imala kratkotrajan gubitak svijesti. U EKG-u, kao ni za vrijeme kontinuiranog EKG monitoringa po Holteru nisu nađene znatnije patološke promjene. Ni na temelju slikovnih pretraga nisu zadovoljeni TFC za ARVC. Histološkom analizom bioptata srčanog mišića desne klijetke nađeno je 20% veziva, što nije dovoljno za postavljanje dijagnoze. S obzirom na obiteljsku anamnezu, dijagnoza ARVC-a ove djevojke ostaje tek u kategoriji „moguće".

Svim bolesnicima s definitivnom dijagnozom ARVC-a te dječaku s graničnom dijagnozom, a s obzirom na simptoma-

tologiju (gubitak svijesti), ugrađen je implantabilni kardioverter defibrilator (ICD). Prosječna dob bolesnika kada im je ugrađen ICD bila je 13,75 godina (raspon 12 – 16 godina). Kod jednog je bolesnika nakon ugradnje registriran manji pneumotoraks koji se spontano povukao. Kod bolesnika A bila je potrebna zamjena stimulacijske elektrode nakon 4 godine zbog dislokacije te zamjena uređaja nakon 6 godina suvremenijim. Uz ugradnju ICD-a preporučena je restrikcija intenzivnije tjelesne aktivnosti te antiaritmik – sotalol.

Rasprava

Prema našim saznanjima, do sada u domaćoj literaturi nije opisana obitelj s aritmogenom kardiomiopatijom desne klijetke. Opisane su dvije iznenadne smrti kod sportaša u dobi od 13 i 24 godine kojima je dijagnoza ARVC-a postavljena nakon smrti.[17] Iz obiteljskog stabla (slika 1.) vidljivo je da je riječ o obitelji gdje je više članova umrlo iznenadnom smrću u odrasloj dobi. U posljednjoj generaciji bolest se očitovala vrlo rano, već u pedijatrijskoj populaciji. U velikoj skupini u koju je uključen 1001 bolesnik, od kojih je 416 bolesnika dijagnosticirano na osnovi vlastite kliničke slike (a ne kao članu obitelji), svega je četvero bolesnika bilo mlađe od 13 godina. Troje od naših četvero bolesnika prepoznato je prije te dobi, dok je najstarija bolesnica kod prvih simptoma imala 14 godina, a prilikom postavljanja dijagnoze 16[11] (tablica 1.). Uz izuzetak autosomno recesivnih sindromskih oblika bolesti – Naxos i Carvajal sindrom,[7,18–21] ARVC u ranom djetinjstvu opisuje se tek sporadično.[12–15,22]

U otkrivanju ARVC-a ističe se važnost evaluacije svih bližih članova obitelji te temeljite izrade obiteljskog stabla nakon otkrivanja bolesti kod jednog člana obitelji, posebno ako se uzme u obzir rizik od iznenadne smrti zbog aritmija u ranom stadiju bolesti. Važnost obiteljske anamneze naglašava i relativno slaba osjetljivost šire dostupnih metoda kao što su EKG, kontinuirani EKG monitoring (holter) i ultrazvuk srca u otkrivanju bolesti u njezinoj prvoj, prikrivenoj fazi, kada već postoji visok rizik od iznenadne smrti, a još se nisu razvile vidljive strukturne promjene na srcu. Pilmer i suradnici[23] nedavno su proučili sve iznenadne kardiogene smrti u državi Ontario u dobi od 1 do 19 godina (populacija od 13,5 milijuna) u razdoblju od 5 godina te su utvrdili da je 25% smrti uzrokovano ARVC-om, odnosno mogućim ARVC-om, što je vodeći uzrok iznenadne kardiogene smrti u dječjoj i adolescentnoj dobi. Tabib i suradnici[24] u seriji od 200 bolesnika pokazali su da čak 10% iznenadnih smrti povezanih s ARVC-om dolazi još u dječjoj i adolescentnoj dobi. U nedavno opisanoj skupini od 416 bolesnika,[11] 11% se očitovalo srčanim arestom s prosječnom dobi od 25 godina (raspon 13 – 70 godina).

Genetsko testiranje bolesnika s ARVC-om u Hrvatskoj zasada nije dostupno, ali se radi u inozemnim centrima uz naknadu. Međutim, rezultati daju ograničenu korist i za oboljeloga i za otkrivanje članova obitelji s rizikom.[25–28] Istraživanje na finskoj populaciji pokazalo je da čak 1 od 200 zdravih Finaca ima mutaciju koja predisponira razvoju ARVC-a[26] Osim toga oko polovice mutacija kod oboljelih još nije poznato te nepostojanje mutacije ne isključuje bolest. Nadalje, znatan udio oboljelih može imati i dvije genske mutacije (složena i digenska heterozigotnost),[27,28] a nepostojanje identificirane mutacije kod člana obitelji ne isključuje mogućnost pojave bolesti. Pronalazak patološke mutacije nema terapijskih niti prognostičkih implikacija.[25]

Dijagnoza ARVC-a danas se temelji na TFC-u iz 2010.[16] Riječ je o prilagodbi kriterija iz 1994. radi povećanja njihove osjetljivosti te uzimanja u obzir rezultata suvremenih dijagnostičkih metoda kao što je npr. MRI srca.[16,29] Dijagnostički kriteriji iz 2010. osjetljiviji su u ranim fazama bolesti i kod blažih kliničkih slika te su korisniji kod probira oboljelih u zahvaćenim obiteljima – u osoba iz obitelji oboljelih znatno je veća vjerojatnost da diskretne promjene u EKG-u ili rezultatima slikovnih pretraga budu povezane s ARVC-om. Kriteriji su podijeljeni u šest velikih skupina: 1) globalna ili regionalna disfunkcija ili poremećaj strukture (uzimaju se u obzir ultrazvučni nalazi, nalazi MRI-ja te angiografija desne klijetke); 2) histološke karakteristike stijenke ventrikula (udio ostatnih stanica miokarda u odnosu prema vezivnom i masnom tkivu); 3) abnormalnosti repolarizacije (EKG); 4) abnormalnosti depolarizacije (EKG, snimanje kasnih ventrikulskih potencijala); 5) aritmije (tahikardije podrijetlom iz desne klijetke, ventrikularne ekstrasistole); 6) obiteljska anamneza. Dijagnoza je „definitivna" ako su prisutna 2 velika kriterija ili 1 veliki i 2 malena ili 4 malena kriterija iz različitih kategorija. Bolest je „granično" potvrđena ako postoji 1 veliki i 1 maleni kriterij ili 3 malena kriterija iz različitih kategorija. Bolest je „moguća" ako je zadovoljen 1 veliki ili 2 malena kriterija iz različitih kategorija.

Troje naših bolesnika na temelju TFC-a svrstano je u kategoriju bolesnika s „definitivnom" dijagnozom, dok je jedan bolesnik u kategoriji „graničnih" za postavljanje dijagnoze (tablica 2.). Strukturne abnormalnosti te globalna i regionalna disfunkcija bile su prisutne u dvoje bolesnika s izraženom kliničkom slikom. Bolesnici B i C dijagnosticirani su još u prikrivenoj fazi bolesti. U novije se vrijeme sve više govori o neprikladnosti naziva aritmogena kardiomiopatija desne klijetke s obzirom na vrlo čestu zahvaćenost obiju klijetki znatano prije četvrtog stadija bolesti.[1] Tomu u prilog govori i nalaz MRI-ja kod naše bolesnice D, kod koje se prikazuju subepikardna područja lijeve klijetke zahvaćena fibrozom. Subepikardni smještaj područja zamijenjenih vezivnim i masnim tkivom tipičan je (no ne i specifičan – sarkoidoza) za ARVC budući da se patološke promjene najprije zbivaju na subepikardnoj strani stjenke miokarda.[30]

Biopsija miokarda ima određene nedostatke budući da uzorak tkiva ne mora biti reprezentativan – promjene na srčanome mišiću najčešće nisu ravnomjerno raspoređene, a najizraženije su u subepikardnom području, dok uobičajenom biopsijom dobivamo subendokardne uzorke. Osim toga, biopsija najzahvaćenijeg dijela srca povezana je s povećanim rizikom budući da je riječ o stanjenoj stijenci izlaznog dijela desne klijetke. Kod naših su se bolesnika rezultati biopsije pokazali nedovoljno osjetljivima budući da udio vezivnog tkiva još nije dosegao razinu nužnu da bi se zadovoljili dijagnostički kriteriji. U svih je bolesnika procijenjen udio vezivnog tkiva između 25 i 50%, a težina kliničke slike kod naših bolesnika bila je proporcionalna količini pretvorenog tkiva. Premda je zapažanje temeljeno na malom broju adolescenata, naslućuje se potreba za eventualnom revizijom 2. skupine kriterija u ovisnosti o dobi kako bi bili pogodni za postavljanje dijagnoze i kod pedijatrijske i adolescentne populacije. Nužnost prilagodbe dijagnostičkih kriterija pedijatrijskoj populaciji u posljednje je vrijeme sve aktualnija.[31] Tri od četiri naša bolesnika ispunila su jedan od kriterija iz 3. skupine, no tek u dobi iznad 14 godina budući da se navedeni kriteriji ne mogu ispuniti kod mlađih bolesnika, s obzirom na to da je inverzija T-vala u desnim odvodima u dječjoj populaciji normalan nalaz. Kako su se simptomi u dvoje naših bolesnika javili prije navršenih 14 godina, postavlja se pitanje smanjenja broja kriterija za postavljanje dijagnoze kod bolesnika mlađih od 14 godina. Budući da je epsilon-val u EKG-u izraz uznapre-

Tablica 2. *Dijagnoza kod naših bolesnika postavljena je na temelju dijagnostičkih kriterija iz 2010. radne skupine Europskoga kardiološkog društva (TFC)*[16]
Table 2. *Diagnosis in our patients was based on European Society of Cardiology task force criteria from year 2010 (TFC)*

Bolesnik / Patient	Globalna ili regionalna disfunkcija i strukturne promjene / Global or regional dysfunction and structural alterations	Karakteristike tkiva stijenke / Tissue characterization of wall	Abnormalnosti repolarizacije / Repolarization abnormalities	Abnormalnosti depolarizacije / provođenja/ Depolarization / conduction abnormalities	Aritmije / Arrhytmias	Obiteljska anamneza / Family history	Ukupno / Total	Tfc 2010
A	Veliki kriterij / Major criterion	Maleni kriterij / Minor criterion	Veliki kriterij / Major criterion	Ne / No	Veliki kriterij (ventrikularna tahikardija – lijeva os, morfologija bloka lijeve grane) / Major criterion (ventricular tachycardia – left axis, left bundle branch block morphology)	Prvi dijagnosticirani član obitelji / First diagnosed family member	3 velika i 1 maleni kriterij / 3 major and 1 minor criteria	Definitivna dijagnoza / Definite diagnosis
B	Ne/ No	Ne / No	Maleni kriterij / Minor criterion	Ne / No	Maleni kriterij (ventrikularna tahikardija) / Minor criterion (ventricular tachycardia)	Veliki kriterij (brat) / Major criterion (brother)	1 veliki i 2 malena kriterija / 1 major and 2 minor criteria	Definitivna dijagnoza / Definite diagnosis
C	Ne/ No	Ne / No	Maleni kriterij / Minor criterion	Ne / No	Ne/No	Veliki kriterij (brat isestra) / Major criterion (brother and sister)	1 veliki i 1 maleni kriterija / 1 major and 1 minor criteria	Graničan za dijagnozu (u dobi od 14 godina) / Borderline (at the age of 14 years)
D	Veliki kriterij / Major criterion	Ne / No	Ne / No	Ne / No	Maleni kriterij (ventrikularna tahikardija) / Minor criterion (ventricular tachycardia)	Maleni kriterij (bratić) / Minor criterion (cousin)	1 veliki i 2 malena kriterija / 1 major and 2 minor criteria	Definitivna dijagnoza / Definite diagnosis

dovalih abnormalnosti desne klijetke, nismo ga uočili u EKG-u ni jednog od naših bolesnika.[32] Iz tehničkih razloga (nedostupnost uređaja) kasni ventrikularni potencijali nisu snimani. Prva klinička manifestacija bolesti kod troje naših bolesnika bio je gubitak svijesti, no ventrikularna tahikardija registrirana je samo u dvoje – bolesnika A i bolesnice D (koja nije gubila svijest). Gubitak svijesti, s obzirom na (pre)adolescentnu dob kod javljanja, može biti posljedica aritmije, ali i neurovegetativne nestabilnosti, koja nije rijetkost u toj dobi.

Na temelju obiteljske anamneze omogućeno je postavljanje dijagnoze u troje od naših četvero bolesnika, što upućuje na slabiju osjetljivost ostalih dijagnostičkih kriterija ranije faze u pedijatrijskoj populaciji. Rano postavljanje dijagnoze kod djeteta koje nema pozitivnu obiteljsku anamnezu za ranu iznenadnu smrt (< 35 godina) kod rođaka u prvom koljenu ili ARVC-a time postaje izazov te otvara prostor za eventualnu ulogu molekularne dijagnostike.[25] Prema nedavnim preporukama Europskoga kardiološkog društva vezano uz liječenje ARVC-a,[30] u zbrinjavanju bolesnika savjetuju se promjene životnih navika, prije svega pošteda od intenzivne tjelesne aktivnosti, osobito natjecateljskih sportova, budući da intenzivna i česta tjelesna aktivnost povećava dobno vezanu penetrantnost, rizik od ventrikularne tahikardije i fibrilacije te srčanog zatajivanja. Antiaritmici se preporučuju kao dodatna terapija uz ICD, no sami nemaju dokazanu djelotvornost u prevenciji iznenadne smrti. Svojim smo bolesnicima, uz ICD, u terapiju uveli sotalol. Svim našim bolesnicima s definitivnom te graničnom dijagnozom ARVC-a prema TFC-u iz 2010., ugrađen je ICD, što je u skladu s preporukama – klasa IIa.[30] Težih komplikacija vezanih uz postavljanje uređaja nije bilo – kod jednog bolesnika zamijećen je minimalni apikalni pneumotoraks, koji je spontano nestao. Kod bolesnika A bila je potrebna zamjena ventrikularne stimulacijske elektrode nakon 4 godine zbog dislokacije. Odgovarajuća uključivanja ICD-a zabilježena su samo kod bolesnika A, a u dva navrata ventrikularna tahikardija nije prekinuta usprkos ICD-u te je elektrokonverzija učinjena u bolnici. Kateterska ablacija savjetuje se prije svega kod bolesnika s teško zaustavljivim ventrikularnim tahikardijama te čestim odgovarajućim aktiviranjima ICD-a, usprkos farmakološkoj terapiji (klasa IIa za bolesnike koji nisu na terapiji amiodaronom, poput našeg bolesnika A). Na dugotrajnu terapiju amiodaronom u pedijatrijskoj se populaciji teže odlučujemo zbog izraženijih nuspojava lijeka. Gotovo tri godine nakon učinjene kateterske ablacije mladić je bez tegoba te bez uključivanja ICD-a. Međutim, dugoročni rezultati vezani uz aritmije te potrebu ponavljanja radiofrekventne ablacije s obzirom na progresivni tijek bolesti neizvjesni su. Jedina u posljednjoj generaciji obitelji kojoj nije ugrađen ICD jest djevojka koja ne ispunjava ni jedan od TFC-a osim obiteljske anamneze. Djevojka je, međutim, imala gubitak svijesti u dobi od 15 godina, nespecifične promjene u ehokardiografskom nalazu u smislu paradoksalnoga gibanja interventrikularnog septuma te oko 20% vezivnog tkiva u žarišnim nakupinama u nalazu biopsije. Takvu osobu potrebno je redovito pratiti budući da se s vremenom može razviti manifestna klinička slika. Trebalo bi razmotriti mogućnost ublažavanja dijagnostičkih kriterija ovisno o dobi u pedijatrijskoj i adolescentnoj populaciji kako bi se ranije postavila dijagnoza i eventualno indicirala preventivna ugradnja ICD-a,[30] a s obzirom na to da su fatalne aritmije nerijetko prva manifestacija ARVC-a.

U sklopu ARVC-a opisuje se i Naxos sindrom kod kojeg uz kardiomiopatiju desne klijetke postoje palmoplantarna keratoderma i vunasta kosa te Carvajal sindrom ako je prisutna

i dilatacijska kardiomiopatija. Ovaj smo entitet opisali već u dobi od 4,5 godina uz egzaktan nalaz mutacije dvaju gena za dezmoplakin; otprije poznat na eksonu 23 (c3791G > T, p. Glu1265x) i novootkriveni na eksonu 7 (pAsp297His, c.889G>C). Uz desnu, bolešću je bila zahvaćena i lijeva klijetka. Pacijent je umro zbog globalne srčane insuficijencije na listi čekanja za transplantaciju srca.[33] Usprkos činjenici da se o ovom obliku kardiomiopatije rijetko piše u domaćoj literaturi, valja podsjetiti da su naši autori prvi put o ovom entitetu pisali upravo u Liječničkom vjesniku još 1985. godine.[34]

Zaključci

- ARVC je nasljedna kardiomiopatija karakterizirana pretvorbom miocita u masno i vezivno tkivo pretežno desne, no nerijetko i lijeve klijetke. U ranoj fazi bolesti srce se doima urednim, no postoji rizik od iznenadne srčane smrti. Slijedi stadij određen simptomatskim aritmijama, a zatim stadij zatajivanja desne klijetke te naposljetku biventrikularne srčane insuficijencije.
- Dijagnoza se postavlja temeljem TF-a iz 2010., koji uzimaju u obzir poremećaj strukture i funkcije klijetki, histološke karakteristike, abnormalnosti depolarizacije i repolarizacije u EKG-u, aritmije te obiteljsku anamnezu. Suvremeno liječenje temelji se na pravodobnoj ugradnji ICD-a te ablaciji aritmogenih žarišta.
- S obzirom na slabiju osjetljivost TFC-a iz 2010., u pedijatrijskoj je populaciji te ranijoj fazi bolesti pozitivna obiteljska anamneza temelj za rano postavljanje dijagnoze ARVC-a.
- Nazire se potreba revizije postojećih dijagnostičkih kriterija za pedijatrijsku populaciju. Predlažemo da se uzme u obzir progresivno povećanje udjela veziva u odnosu prema miocitima ovisno o dobi i stadiju bolesti. Treba uzeti u obzir i neprimjenjivost kriterija smetnja repolarizacije u djece do 14 godina te razmotriti smanjenje broja kriterija potrebnih za postavljanje dijagnoze u toj dobnoj skupini.
- Na temelju kratkoročnog praćenja ICD i radiofrekventna ablacija u kombinaciji osiguravaju odličnu kvalitetu života kod našeg bolesnika s teškim oblikom ARVC-a. Dugoročni rezultati vezani uz aritmije te potrebu ponavljanja radiofrekventne ablacije s obzirom na progresivni tijek bolesti neizvjesni su.

LITERATURA

1. *Saguner AM, Vecchiati A, Baldinger SH i sur.* Different prognostic value of functional right ventricular parameters in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Circ Cardiovasc Imaging 2014;7(2):230–9.
2. *Ruwald AC, Marcus F, Estes NA 3rd i sur.* Association of competitive and recreational sport participation with cardiac events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from the North American multidisciplinary study of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Eur Heart J 2015;36(27):1735–43.
3. *Herren T, Gerber PA, Duru F.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a not so rare "disease of the desmosome" with multiple clinical presentations. Clin Res Cardiol 2009;98(3):141–58.
4. *Azaouagh A, Churzidse S, Konorza T, Erbel R.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a review and update. Clin Res Cardiol 2011;100(5):383–94.
5. *Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ.* Role of genetic analysis in the management of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2007;50(19):1813–21.
6. *Saffitz JE, Asimaki A, Huang H.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: new insights into mechanisms of disease. Cardiovasc Pathol 2010;19(2):166–70.
7. *Baykan A, Olgar S, Argun M i sur.* Different clinical presentations of Naxos disease and Carvajal syndrome: Case series from a single tertiary center and review of the literature. Anatol J Cardiol 2015;15(5):404–8.
8. *Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G i sur.* Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. Circulation 1982;65(2):384–98.
9. *Blomström-Lundqvist C, Sabel KG, Olsson SB.* A long term follow up of 15 patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Br Heart J 1987;58(5):477–88.
10. *Nava A, Thiene G, Canciani B i sur.* Clinical profile of concealed form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy presenting with apparently idiopathic ventricular arrhythmias. Int J Cardiol 1992;35 (2):195–209.
11. *Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA i sur.* Clinical presentation, long-term follow-up, and outcomes of 1001 arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy/patients and family members. Circ Cardiovasc Genet 2015;8(3):437–46.
12. *Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N.* Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. N Engl J Med 1988 21;318(3):129–33.
13. *Makanda A, Trémouroux-Wattiez M, Stijns-Cailteux M, de Jonghe D, Moretto M, Vliers A.* Dysplasie arythmogène du ventricule droit chez un enfant de 16 mois. Arch Mal Cœur 1989;82:811–4.
14. *Pinamonti B, Sinagra G, Salvi A i sur.* Left ventricular involvement in right ventricular dysplasia. Am Heart J 1992;123(3):711–24.
15. *Fontaine G, Fontaliran F, Frank R.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathies: clinical forms and main differential diagnoses. Circulation 1998;97(16):1532–5.
16. *Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D i sur.* Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. Eur Heart J 2010;31(7):806–14.
17. *Duraković Z, Duraković MM, Skavić J.* Arrhythmogenic right ventricular dysplasia and sudden cardiac death in Croatians' young athletes in 25 years. Coll Antropol 2011;35(3):793–6.
18. *Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Patsourakos P i sur.* Cardiac abnormalities in familial palmoplantar keratosis. Br Heart J 1986;56(4):321–6.
19. *Carvajal-Huerta L.* Epidermolytic palmoplantar keratoderma with woolly hair and dilated cardiomyopathy. J Am Acad Dermatol 1998;39(3):418–21.
20. *Cabral RM, Wan H, Cole CL, Abrams DJ, Kelsell DP, South AP.* Identification and characterization of DSPIa, a novel isoform of human desmoplakin. Cell Tissue Res 2010;341(1):121–9.
21. *Rasmussen TB, Hansen J, Nissen PH i sur.* Protein expression studies of desmoplakin mutations in cardiomyopathy patients reveal different molecular disease mechanisms. Clin Genet 2013;84(1):20–30.
22. *Nava A, Bauce B, Basso C i sur.* Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2000;36(7):2226–33.
23. *Pilmer CM, Kirsh JA, Hildebrandt D, Krahn AD, Gow RM.* Sudden cardiac death in children and adolescents between 1 and 19 years of age. Heart Rhythm 2014;11(2):239–45.
24. *Tabib A, Loire R, Chalabreysse L i sur.* Circumstances of death and gross and microscopic observations in a series of 200 cases of sudden death associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and/or dysplasia. Circulation 2003;108(24):3000–5.
25. *Marcus FI, Edson S, Towbin JA.* Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a practical guide for physicians. J Am Coll Cardiol 2013;61(19):1945–8.
26. *Lahtinen AM, Lehtonen E, Marjamaa A i sur.* Population-prevalent desmosomal mutations predisposing to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Heart Rhythm 2011;8(8):1214–21.
27. *Xu T, Yang Z, Vatta M i sur.* Compound and digenic heterozygosity contributes to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2010;55(6):587–97.
28. *Bauce B, Nava A, Beffagna G i sur.* Multiple mutations in desmosomal proteins encoding genes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Heart Rhythm 2010;7(1):22–9.
29. *McKenna WJ, Thiene G, Nava A i sur.* Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. Br Heart J 1994; 71(3):215–8.
30. *Corrado D, Wichter T, Link MS i sur.* Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. Eur Heart J 2015;36(46):3227–37.
31. *Deshpande SR, Herman HK, Quigley PC i sur.* Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia (ARVC/D): Review of 16 Pediatric Cases and a Proposal of Modified Pediatric Criteria. Pediatr Cardiol 2016;37(4):646–55.
32. *Zhang L, Liu L, Kowey PR, Fontaine GH.* The electrocardiographic manifestations of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Curr Cardiol Rev 2014;10(3):237–45.
33. *Malčić I, Kniewald H, Jelić A, Fressart V, Jalašić D.* Carvajal syndrome – rare entity of cardiocutaneous syndrome in a child from the Mediterranean part of Croatia – report on a new mutation of a desmoplakin gene. Cardiology in the young 2015;25(Suppl 1), p86.
34. *Barić LJ, Planinc D, Jerić M i sur.* Aritmogena displazija desne klijetke (uz prikaz četiriju bolesnika). Liječ Vjesn 1985;107(2):71–9.

SUVREMENI PRISTUP NE-HODGKINOVU LIMFOMU PLAŠTENE ZONE: PREGLED LITERATURE

CURRENT APPROACH TO NON-HODGKIN MANTLE CELL LYMPHOMA: LITERATURE REVIEW

VIBOR MILUNOVIĆ, MARTINA BOGELJIĆ PATEKAR, INGA MANDAC ROGULJ, ANA PLANINC-PERAICA, SLOBODANKA OSTOJIĆ KOLONIĆ*

Deskriptori: Limfom plaštene zone – liječenje, smrtnost; Protutumorski kombinirani kemoterapijski protokoli – terapijska primjena, neželjeni učinci; Transplantacija krvotvornih matičnih stanica; Autologna transplantacija; Rituksimab – terapijska primjena; Bendamustin – terapijska primjena; Pirazoli – terapijska primjena; Pirimidini – terapijska primjena; Citarabin – terapijska primjena; Biološko liječenje – metode; Recidiv; Indukcija remisije; Ishod liječenja

Sažetak. Limfom plaštene zone (engl. *Mantle cell lymphoma* – MCL) četvrti je najučestaliji ne-Hodgkinov limfom. Karakteriziran je agresivnim tokom s multiplim relapsima. Cilj je rada literaturnim pregledom opisati suvremeni pristup liječenju ovog limfoma. U mlađih bolesnika zlatni je standard intenzivna kemoterapija visokim dozama citarabina. Pri kompletnoj ili parcijalnoj remisiji kao konsolidacija je indicirana autologna transplantacija perifernih matičnih stanica. U starijih bolesnika kemoterapija CHOP-R-om nije prikladno rješenje. Ove bolesnike treba liječiti bendamustinom u kombinaciji s rituksimabom. Pri kompletnoj ili parcijalnoj remisiji opcija je konsolidacija odgovora održavanjem rituksimabom. Većina će bolesnika s MCL-om relabirati pa je njihovo liječenje izazov i teškoća u daljnjim postupcima. Liječenje relapsnog MCL-a može se podijeliti u dvije skupine: kemoterapija i biološki lijekovi. U bolesnika s dobrim općim statusom prikladna može biti kemoterapija temeljena na bendamustinu i citarabinu. U bolesnika s komorbiditetima moguća je opcija biološka terapija. Od biološke terapije treba istaknuti ibrutinib, inhibitor Brutonove kinaze, zbog najveće stope odgovora i trajanja učinka liječenja. S razvojem novih potentnih inhibitora B-staničnoga receptorskog puta aktivnih u MCL-u uskoro bi biološki lijekovi mogli postati zlatnim standardom i uvesti liječenje MCL-a u eru bez kemoterapije.

Descriptors: Lymphoma, mantle-cell – therapy, mortality; Antineoplastic combined chemotherapy protocols – therapeutic use, adverse effects; Hematopoietic stem cell transplantation; Transplantation, autologous; Rituximab – therapeutic use; Bendamustine hydrochloride – therapetic use; Pyrazoles – therapetic use; Pyrimidines – therapetic use; Cytarabine – therapeutic use; Biological therapy – methods; Recurrence; Remission induction; Treatment outcome

Summary. Mantle cell lymphoma (MCL) represents the fourth most common type of non-Hodgkin lymphomas. It is characterized by aggressive course and frequent relapses. The main aim of this review is to evaluate current treatment approach towards this type of lymphoma. In younger patients the chemotherapy including high doses of cytarabine is the gold standard. In case of complete or partial remission, the consolidation with autologous stem cell transplantation is indicated as consolidation approach. In older patients CHOP-R regimen is not the treatment of choice. These patients should be treated with bendamustine in combination with rituximab. In case of complete or partial remission, further therapy with rituximab maintenance as consolidation represents an option. The vast majority of patients with MCL will ultimately relapse which poses a challenge in treatment approach. The approach in relapsed MCL can be divided in two types: chemotherapy or biologic therapy. In young fit patients chemotherapy based on bendamustine and cytarabine is a reasonable option. In patients with comorbidities or poor performance status biologic agents are reasonable options. Ibrutinib, Bruton kinase inhibitor, is characterized by highest overall response rate and the longest duration of response and should be offered to these patients. With the development of novel potent inhibitor of B cell receptor signaling pathway, these agents may become the gold standard in future and introduce the treatment of MCL in „chemo-free“era.

Liječ Vjesn 2016;138:345–353

Ne-Hodgkinovi limfomi (NHL) heterogena su skupina neoplazma B ili T-staničnog podrijetla s procijenjenom incidencijom u Sjedinjenim Američkim Državama od 19,7 na 100.000 muškaraca i žena.[1] Procijenjena incidencija NHL-a u Hrvatskoj je 5,57 na 100.000 stanovnika na godinu.[2] U nedavnom projektu klasifikacije NHL-a u jugoistočnoj Europi najčešći podtipovi jesu difuzni B-velikostanični limfom i folikularni limfom, dok je udio limfoma plaštene zone

* **Lombardi Comprehensive Cancer Center, Georgetown University, Washington D.C., United States of America** (Vibor Milunović, dr. med.), **Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Merkur, Zagreb** (Martina Bogeljić Patekar, dr. med.; Inga Mandac Rogulj, dr. med.; prof. Ana Planinc-Peraica, dr. med.; prof. Slobodanka Ostojić Kolonić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. V. Milunović, Lombardi Comprehensive Cancer Center, Georgetown University, Reservoir Road E501, 20007 Washington D.C., United States of America, e-mail: v_milunov@net.hr

Primljeno 16. svibnja 2016., prihvaćeno 13. rujna 2016.

(engl. *mantle cell lymphoma* – MCL) iznosio oko 5,9%, što ga čini četvrtim najučestalijim podtipom NHL-a.[3]

Patohistološki najčešći oblik MCL-a jest „klasična varijanta" karakterizirana difuznom ili nodularnom infiltracijom monomorfnih malih ili srednjih limfocita s nepravilnom jezgrom koja se nalazi u 87,5% slučajeva.[4] Od ostalih oblika treba istaknuti blastoidni obilježen vrlo agresivnim kliničkim tijekom i nepovoljnom prognozom. Imunofenotipski ovaj limfom eksprimira CD20, CD5, ciklin D1 i BCL2-antigene. Nadalje, potrebno je odrediti i proliferacijski indeks limfoma s pomoću Ki-67-markera.[5,6] Uz rutinsko određivanje stadija bolesti kompjutoriziranom tomografijom prema Cotswoldovoj modifikaciji Ann Arborske klasifikacije, u lokaliziranoj bolesti potrebno je razmotriti i endoskopske pretrage gastrointestinalnog trakta zbog njegova učestalog zahvaćanja MCL-om.[7,8]

Bitno je da MCL ima osobitosti indolentnih i agresivnih limfoma. Kad je tijek limfoma indolentan, bolest obilježavaju učestali relapsi te je neizlječiv konvencionalnom terapijom, dok su agresivni limfomi zloćudnijeg tijeka te je potrebno liječenje intenzivnom kemoterapijom u mlađih bolesnika. Povijesno gledajući, MCL je imao izrazito nepovoljnu prognozu sa stopom 5-godišnjeg preživljenja od 43,8%.[9] No s napretkom medicinske znanosti i struke ishodi ovih bolesnika su se poboljšali. Nedavna studija s 502 bolesnika u različitim randomiziranim kliničkim pokusima pokazala je medijan ukupnog preživljenja (engl. *Overall Survival* – OS) od 8,5 godina te preživljenje bez progresije bolesti (engl. *Progression-free survival* – PFS) od 4,2 godine.[10] No, moramo napomenuti da ovi podaci nužno ne prikazuju i stvarnu situaciju s obzirom na to da je teško ekstrapolirati klinički pokus u svakodnevnu praksu. Skandinavski registar s 1389 bolesnika s MCL-om pokazao je značajno bolju stopu trogodišnjeg OS-a od 61% u razdoblju od 2006. do 2011. za razliku od 51% u razdoblju od 2001. do 2005., što pokazuje određeni napredak, ali moramo naglasiti da ti rezultati nisu tako impresivni kao podaci iz kliničkih pokusa.[11]

Pri određivanju prognoze bolesnike stratificiramo prema Međunarodnom prognostičkom indeksu za MCL (engl. *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index* – MIPI) prikazanom u tablici 1.[12] On dijeli bolesnike u tri prognostičke skupine povezane s ishodom, odnosno u bolesnika niskorizične grupe medijan OS-a nije dosegnut, dok u visokorizičnoj grupi medijan OS-a iznosi samo 29 mjeseci. Ovaj indeks može uključivati i biološke karakteristike limfoma s pomoću uključivanja stupnja proliferacije preko ekspresije Ki-67, no donedavno nije bilo poznato koja točno granica te ekspresije razvrstava bolesnike u povoljne i nepovoljne skupine. Bitno je da OS i PFS nisu rezultat linearne funkcije Ki-67, nego je nedavno predložena njegova razina ispod i iznad 30% koja može u kombinaciji s originalnim MIPI-jem razvrstati bolesnike u 4 različite prognostičke grupe.[10]

Tablica 1. *Internacionalni prognostički indeks za limfom plaštene zone*
Table 1. *International Prognostic Index for mantle cell lymphoma (MIPI)*

MIPI[11]	Varijable / Variables
	ECOG
	Dob / Age
	Broj leukocita / Leukocyte number
	Laktat dehidrogenaza / Lactate dehidrogenase

Izračun/Calculation:
*(0,0335 × dob u godinama)*dob u godinama + 0,6798(ako je ECOG veći od 1) + 1,367*log$_{10}$ (omjer razine LDH i referentne gornje granice LDH) + 0,9393*log$_{10}$ (broj leukocita u iznosu 10^6 po mL krvi) / (0.0335 × age in years)*age in years +0.6798(if ECOG greater than 1)+1.367*log$_{10}$(ratio of LDH level and reference value for upper normal limit of LDH) +0.9393*log$_{10}$(leukocyte number defined as 10^6 per ml of blood)*

Cilj je našega preglednog članka prikazati suvremene opcije i kontroverze u liječenju ovih bolesnika kako bismo čitatelja upoznali s kompleksnošću pristupa ovomu rijetkom, ali bitnom podtipu limfoma.

Treba li liječiti sve bolesnike s novodijagnosticiranim MCL-om?

S razvojem novih klasifikacija limfoma i randomiziranih kliničkih pokusa tradicionalno su se bolesnici s novodijagnosticiranim MCL-om počeli odmah liječiti. Ovu paradigmu doveli su u pitanje Martin i sur. u svojoj retrospektivnoj analizi 97 bolesnika.[13] Ukupno 32% bolesnika nije liječeno od trenutka dijagnoze te je medijan do početka liječenja iznosio 12 mjeseci. Iznenađuje što su bolesnici u opservaciji imali bolji medijan OS-a za razliku od bolesnika u kojih je liječenje počelo odmah. Ta se razlika izgubila ako se OS računao od početka liječenja do smrti za obje skupine bolesnika. Ovakvi se rezultati mogu pripisati činjenici da postoji subpopulacija MCL-a s indolentnim tijekom nalik folikularnom limfomu. Usporedo s ovom studijom Eve i sur. u svojoj su retrospektivnoj kohorti na 52 bolesnika ustanovili da njih 33% nije liječeno od trenutka dijagnoze s medijanom početka liječenja od 11,1 mjesec.[14] No, s obzirom na taj podatak, nijedna od ove dvije istraživačke skupine nije uspjela identificirati kliničke karakteristike bolesnika s indolentnim MCL-om. Usprkos pokušajima da se nađu biološke karakteristike indolentnog MCL-a preko genske ekspresije i nedostatke ekspresije SOX 11, do sada ne postoji jasan biološki korelat ovom entitetu.[15–17] Za sada se preporučuje da bi praćenje moglo biti adekvatno u malom broju asimptomatskih bolesnika s izoliranom limfocitozom bez citopenija i nodalne prezentacije bolesti, no odluku o takvoj strategiji mora donijeti hematološki konzilij iskusan u liječenju rijetkih limfoproliferativnih poremećaja.[18]

Kako liječiti mlade bolesnike s MCL-om?

Uloga autologne transplantacije perifernih matičnih stanica

Za razliku od ostalih B-limfoproliferativnih bolesti autologna transplantacija perifernih matičnih stanica (engl. *autologous stem cell transplantation* – ASCT) indicirana je u prvoj kompletnoj remisiji (KR) ili parcijalnoj remisiji (PR) u mlađih bolesnika s MCL-om.[19–21] Početni podaci o ovom pristupu podrijetlom su iz kliničkih pokusa, dok je prvo veće iskustvo retrospektivna analiza Europskog društva za transplantaciju koštane srži i krvi (EBMT) na 195 bolesnika.[22] Medijan OS-a iznosio je 59 mjeseci s petogodišnjom stopom OS-a od 48%, odnosno PFS-a od 33%, što je bilo značajno više nego u ostalim povijesnim studijama. Prema našim saznanjima, do sada je proveden samo jedan klinički randomizirani pokus Europske grupe za MCL koji je uspoređivao konsolidaciju ASCT-om u usporedbi s terapijom održavanja interferonom α na 122 bolesnika u prvom KR-u ili PR-u.[23] Nakon medijana praćenja od 25 mjeseci bolesnici liječeni ASCT-om imali su značajno bolji ishod s produženim PFS-om (medijan 39 mjeseci, trogodišnja stopa 54%) naspram bolesnika liječenih interferonom α (medijan 17 mjeseci, trogodišnja stopa 25%). No, ovaj klinički pokus doživio je dvije kritike. Prva je bila da nije pokazana prednost ASCT-a u OS-u zbog relativno malenog broja bolesnika uključenih u pokus, ali i kratkog vremena praćenja. No,

s duljim praćenjem konsolidacija ASCT-om pokazala je prednost u OS-u.[24] Nadalje, u krivuljama preživljenja nije dosegnut plato, što sugerira da ASCT kao konsolidacija u MCL-u pruža bolju kontrolu bolesti, ali ne i definitivan kurativni pristup. S uvođenjem rituksimaba u kliničku praksu postavilo se i pitanje znači li ASCT u prvom KR-u ili PR-u i dalje aktualnu adekvatnu opciju. Jedan od najvećih pokusa jest nordijski pokus MCL2 koji je uključio 160 bolesnika tretiranih intenziviranim liječenjem temeljenim na rituksimabu s posljedičnim ASCT-om.[25] Bitno je da je i sam transplantat bio tretiran radi uklanjanja minimalne rezidualne bolesti. Četverogodišnji OS iznosio je 81% s PFS-om od 73%. Postignut je i plato koji sugerira da u doba rituksimaba ASCT može biti kurativan. No, nakon dužeg praćenja od 6,5 godina i dalje su u toj skupini zabilježeni relapsi (N = 6) premda je stopa desetogodišnjeg OS-a i dalje bila visoka te je iznosila 58%.[26] Najveći prilog u korist ASCT-a kao konsolidacijske terapije u prvoj liniji liječenja ovih bolesnika jest nedavna populacijska studija nordijske grupe na 1389 bolesnika koja prikazuje stvarnu kliničku praksu.[11] Trogodišnji OS za skupinu koja je liječena visokodoznom kemoterapijom i ASCT-om iznosio je 84% za razliku od 50% u drugoj skupini.

No, moramo istaknuti da se ASCT usprkos tomu što poboljšava ishode nije pokazao kurativnom opcijom zbog nedostatka postignuća platoa u svim studijama. Nadalje, ASCT ne može nadvladati negativne prognostičke faktore kao što su MIPI ili MIPI kombiniran s proliferacijskim indeksom Ki-67. Subanaliza kliničkog pokusa MCL2 pokazala je da bolesnici s visokim MIPI-jem i Ki-67-indeksom imaju nepovoljniju prognozu u pogledu medijana OS-a od 4,5 godina naspram medijana koji nije dosegnut u skupini s povoljnim prognostičkim čimbenicima.[26] Na temelju svih ovih podataka zaključujemo da je ASCT u prvoj kompletnoj (KR) ili parcijalnoj (PR) remisiji omogućio adekvatnu kontrolu limfoma s poboljšanjem ishoda, što je u skladu s Hrvatskim konsenzusom za dijagnostiku i liječenje limfoma.[20] No, godine koje dolaze možda će promijeniti ulogu ASCT-a u MCL-u. Na temelju velike aktivnosti ibrutiniba u MCL-u, oralnog inhibitora B-staničnoga receptorskog sustava (engl. *B-cell receptor* – BCR) pokrenut je randomizirani klinički pokus TRIANGLE.[27] Prva kontrolna skupina primit će indukciju praćenu ASCT-om kao konsolidacijom, druga će skupina uz navedeni protokol primati kontinuirano ibrutinib, dok će treća skupina umjesto konsolidacije ASCT-om nakon indukcije primati ibrutinib tijekom dvije godine kao terapiju održavanja. Bude li boljih ili jednakih rezultata u pogledu PFS-a i OS-a u trećoj eksperimentalnoj skupini, ASCT kao invazivan postupak (smrtnost oko 5%, infekcije, trošak, rizik od sekundarnih hematoloških bolesti) trebao bi postati postupak povijesne vrijednosti u prvoj liniji liječenja mladih bolesnika koji boluju od MCL-a, no dostupnost i farmakoekonomski profil ibrutiniba odredit će stvarnu mogućnost promjene paradigme pri liječenju ovog limfoma.

Pitanje indukcije u prvoj liniji liječenja mladih bolesnika s MCL-om

Tradicionalno je u većini B-staničnih limfoma antraciklinski protokol CHOP (ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, prednizolon), kasnije u kombinaciji s rituksimabom, bio okosnica prve linije liječenja ovih limfoma. No, usprkos visokoj stopi odgovora od 87% njegovo je trajanje kratko s medijanom od 21 mjeseca te medijanom OS-a od 61 mjeseca.[28] Postojala je nada da bi dodatak rituksimaba ovom protokolu poboljšao ishode tih bolesnika, no viša stopa ORR-a (engl. *Overall Response Rate* – ORR) i KR-a nije pokazala bolje ishode, odnosno ne postoji značajna razlika između PFS-a i OS-a.[29] Ova je studija pokazala vrijednost rituksimaba u indukcijskoj terapiji, ali bitno je da je njegov učinak u klasičnom protokolu CHOP-R limitiran na trajanje indukcije. Usporedo s uvođenjem rituksimaba u liječenje MCL-a razvijali su se i različiti intenzivniji protokoli.

Prvi protokol u ovom okružju je R-HyperCVAD/MA (rituksimab, frakcionirani ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, deksametazon alternirajući s rituksimabom, metotreksatom i visokim dozama citarabina). U najvećoj studiji faze II, u kojoj je sudjelovalo 97 bolesnika, stopa KR-a bila je izuzetno visoka (87%) s ukupnom stopom odgovora od 97%.[30] Trogodišnji OS iznosio je 82%, a PFS 65%. No, bolesnici stariji od 65 godina imali su lošije ishode te se ovaj protokol ne preporučuje za starije populacije. U desetogodišnjem praćenju ovih bolesnika medijan OS-a nije dosegnut, dok je PFS iznosio 4,6 godina.[31] Ukupno je 64% bolesnika mlađih od 65 godina doživjelo kraj praćenja. Prema našim saznanjima, ovo je jedini protokol u kojem nije provođen ASCT kao konsolidacija te daje usporedive rezultate s ASCT-om premda ne postoji direktna usporedba tih dvaju modaliteta. No, postoji više faktora koji limitiraju njegovu upotrebu u svakodnevnome kliničkom okružju. Prvi je izrazita hematološka toksičnost s neutropenijom gradusa 4 između 51 i 64% ovisno o ciklusu. Nadalje, postoji i kumulativna hematološka toksičnost, odnosno trombocitopenija s porastom na 50% slučajeva gradusa 4 u posljednjem ciklusu. Liječenje protokolom R-HyperCVAD/MA ima i negativne reperkusije ako se planira konsolidacija ASCT-om jer je pokazano da smanjuje rezervu CD34-matičnih stanica i time kompromitira prikupljanje perifernih matičnih stanica.[31] Ovaj protokol bolesnici teško podnose sa stopom odustajanja od 29%. U kohorti je nađen i povišen rizik od razvitka sekundarnih hematoloških neoplazma, odnosno u 5 se bolesnika razvio mijelodisplastični sindrom s posljedičnim letalnim ishodom. Nadalje, zbog složene sheme aplikacije citostatika i potporne njege potrebna je kontinuirana bolnička skrb te se ne preporučuje liječenje protokolom HyperCVAD/MA izvan centara bez dovoljno iskustva s intenzivnom kemoterapijom. Sva svojstva ovog protokola donekle su limitirala njegovu svakodnevnu primjenu. Drugi često provođen indukcijski protokol jest nordijski koji se sastoji od maksiCHOP-a (više doze nego u originalnom CHOP-u), rituksimaba te alternirajućih visokih doza citarabina. Ovaj je protokol testiran u gore opisanoj studiji MCL2 s ukupnom stopom odgovora od 96% i 54,4% KR-a.[26] Kao povijesna kontrola služila je studija MCL1 u kojoj su ispitanici primili intenzivirani protokol CHOP praćen ASCT-om bez rituksimaba i visokih doza citarabina s ORR-om od 76% i stopom KR-a od 27%.[32] Usporede li se svi ishodi studija MCL2 i MLC1, dodatak rituksimaba i visokih doza citarabina poboljšao je ishode četverogodišnjeg OS-a (81% prema 55%) i PFS-a (73% prema 37%) u ovih bolesnika, što podupire potrebu za dodatkom takvih doza citarabina u indukciji. No, moramo naglasiti da se ovaj protokol kulturalno najčešće rabi u skandinavskim zemljama, dok ostale europske zemlje preferiraju protokol CHOP-R u alternaciji s R-DHAP-om (deksametazon, cisplatin, visoke doze citarabina) na temelju pokusa Europske grupe za MCL u randomiziranome kliničkom pokusu.[33] Prva je skupina primila indukciju prema shemi R-CHOP, dok je druga, eksperimentalna skupina primila R-CHOP-R-DHAP te je, u slučaju KR-a ili PR-a, provedena konsolidacija ASCT-om. ORR među skupinama bio je sličan (95% prema 95%) s

većom stopom KR-a u eksperimentalnoj skupini (80% prema 65%). Primarni ishod studije bio je vrijeme do propasti liječenja (engl. *Time to treatment failure* – TTF). Medijan TTF-a u eksperimentalnoj skupini bio je značajno duži te je iznosio 88 mjeseci naspram 46 mjeseci u skupini CHOP-R. To se pripisalo primarno manjem broju relapsa u eksperimentalnoj skupini (40 prema 81). Sekundarni ishodi bili su trajanje remisije i OS. Bolesnici koji su zadržali ili postigli KR nakon ASCT-a u eksperimentalnoj su skupini imali značajno dužu remisiju bez obzira na sličnu stopu odgovora među skupinama (84 prema 49 mjeseci). Važnost ove studije jest u tome što je eksperimentalna skupina pokazala i značajno bolji OS, odnosno u njoj medijan nije dosegnut naspram 82 mjeseca u skupini CHOP-R. Usprkos tomu što su studije MCL2 i HyperCVAD/MA indirektno dale naslutiti da je dodatak citarabina poboljšao indukciju MCL-a, ovo je prva i jedina randomizirana studija koja je direktno pokazala prednost ove strategije i time etablirala visoke doze citarabina kao zlatni standard u mlađih bolesnika.

Sukladno preporukama EBMT-a smatramo da bi indukcijski protokol u bolesnika pogodnih za ASCT trebao uključivati rituksimab i visoke doze citarabina. Stoga CHOP-R nije prikladan za prvu liniju liječenja ovih bolesnika.[34] S obzirom na to da ne postoje kliničke studije koje bi uspoređivale različite intenzivne protokole, nemoguće je preporučiti optimalan kemoterapijski protokol. Odluka o vrsti protokola ovisi o iskustvu i preferencijama samog centra. Ako centar nema puno iskustva s intenzivnom kemoterapijom i pripadajućom suportivnom njegom, preporučujemo da se bolesnik uputi u centar s adekvatnim iskustvom.

Kako liječiti starije bolesnike s MCL-om?

Možemo li bolje od CHOP-R-a?

Većina bolesnika koji boluju od MCL-a starije je životne dobi te nisu kandidati za visokodoznu kemoterapiju. Donedavno, usprkos gore navedenim nedostacima i lošijim dugotrajnim ishodima CHOP-R je bio zlatni standard za ovu populaciju.[28,29] S obzirom na tu činjenicu, postavilo se pitanje kako poboljšati pristup starijim bolesnicima. Prvi je način uključivao promjenu kemoterapijskog protokola. Jedan od prvih pokušaja bilo je liječenje prema shemi FCR (fludarabin, ciklofosfamid, rituksimab).[35] U studiji na 560 starijih bolesnika randomiziranih s obzirom na tip protokola (FCR ili CHOP-R) nije pokazana razlika u ukupnoj stopi KR-a ili PR-a. No, stopa ranih progresija i toksičnosti bila je viša u FCR-skupini, što je rezultiralo lošijom stopom 4-godišnjeg OS-a od 47% naspram 62% u skupini CHOP-R, a to je dovelo do napuštanja ovog protokola u liječenju MCL-a. Drugi pokušaj liječenja ovih bolesnika jest uvođenje bendamustina, alkilirajućeg agensa povijesno upotrebljavanog u Njemačkoj 70-ih godina prošlog stoljeća, koji se pokazao uspješnim u liječenju refraktornih limfoidnih neoplazma, što je dovelo do hipoteze da je aktivan u prvoj liniji liječenja indolentnih NHL-a i MCL-a.[36] Prva studija Njemačke grupe za indolentne limfome uspoređivala je protokol prema shemi B-R (bendamustin, rituksimab) s CHOP-R-om na 549 bolesnika s indolentnim NHL-om od čega su ukupno 94 bolesnika bolovala od MCL-a.[37] U subanalizi učinkovitosti prema histologiji B-R se pokazao boljim od protokola CHOP-R s medijanom PFS-a od 35,4 mjeseca naspram 22,1 mjesec te smanjenim rizikom od progresije u iznosu od 0,49. Protokol B-R karakterizira i drugačiji profil toksičnosti. S obzirom na hematološku toksičnost, u njemu je zabilježeno znatno manje leukopenija i neutropenija gradusa 3 ili 4. Od nehematoloških toksičnosti B-R-protokol ima znatno manje infektivnih komplikacija, neuropatija i mukozitisa. Bitno je da bendamustin ne djeluje na folikule dlake te nije zabilježen nijedan slučaj alopecije. Bendamustin je jedino uzrokovao više lokalnih reakcija u obliku eritema i alergijskih reakcija kože. Drugi randomizirani pokus faze III BRIGHT obuhvatio je 447 bolesnika s indolentnim NHL-om od čega 74 bolesnika s MCL-om.[38] U tom je pokusu ispitivana efikasnost protokola prema shemi B-R naspram R-CHOP-u ili R-CVP-u (rituksimab, ciklofosfamid, prednizon). U svim analizama stope KR-a B-R je bio bolji s najvećom razlikom u bolesnika s MCL-om (50 prema 27). Što se tiče toksičnosti B-R je također pokazao prednost s manjom stopom hematoloških neželjenih događaja, no bez razlike u stopi infekcija. Nadalje, kvaliteta života bila je znatno bolja u skupini liječenoj B-R-protokolom.[39] Stoga je hematološka javnost taj protokol dočekala s oduševljenjem, kao kraj ere CHOP-R-a, no regulatorne ga agencije, nažalost, nisu prepoznale.[40–42]

Usporedo s razvojem B-R-protokola postavilo se pitanje može li dodatak drugog agensa s dokazanom djelotvornošću u relapsnom MCL-u pomoći protokolu CHOP-R. Bortezomib, inhibitor proteasoma djelotvoran u relapsnom ili refraktornom MCL-u, pokazao se kao atraktivan agens u ovom okružju.[43] Zamjena vinkristina bortezomibom u protokolu CHOP-R dovela je do hibrida VrCAP (bortezomib, ciklofosfamid, doksorubicin, prednizon) testiranog u randomiziranome kliničkom pokusu faze III na 487 bolesnika koji nisu kandidati za ASCT.[44] U skupini liječenoj VrCAP-hibridom medijan PFS-a iznosio je 24,7 mjeseci naspram 14,4 mjeseca u skupini CHOP-R, što je poboljšanje od 59%. No, dodatak bortezomiba rezultirao je povećanom hematološkom toksičnošću, primarno trombocitopenijom te je 23% bolesnika tijekom liječenja u jednom trenutku primilo transfuziju trombocita. Zahvaljujući ovim rezultatima, bortezomib je registriran za liječenje MCL-a u prvoj liniji terapije u Europi.[45]

S obzirom na to da moderna hematologija teži početku ere bez klasične kemoterapije, ovakav je pristup iskušan i u MCL-u. Na temelju različitih kliničkih pokusa imunomodulator lenalidomid se pokazao aktivnim u relapsnom MCL-u te je u kombinaciji s rituksimabom (engl. *Revlimide Rituximab* – R^2) ispitan u prvoj liniji liječenja na 38 bolesnika.[46,47] ORR je iznosio 87% sa 61% KR-a. Odgovor je bio dugotrajan s procijenjenom stopom dvogodišnjeg PFS-a od 85%. R^2-protokol pokazao je izuzetnu aktivnost u prvoj liniji liječenja, no zbog malog broja ispitanika i nedostatka kontrolne skupine potreban je randomiziran klinički pokus faze III kako bi se odredilo njegovo mjesto u prvoj liniji liječenja MCL-a.

S analogijom produbljivanja odgovora i sprečavanja relapsa strategijom održavanja rituksimabom nakon indukcijske imunokemoterapije u folikularnom limfomu, postavilo se pitanje može li ta strategija poboljšati učinak liječenja u MCL-u.[35,48] U studiji Kluin-Nelemans i sur. koja je ispitivala protokole FCR i CHOP-R provedena je sekundarna randomizacija na 316 bolesnika s obzirom na održavanje rituksimabom svaka dva mjeseca ili interferonom α. Četverogodišnja stopa PFS-a u skupini s rituksimabom iznosila je 57% naspram samo 34% u skupini s interferonom α. U analizi OS-a svih bolesnika nije bilo razlike s obzirom na skupinu, no u subanalizi s obzirom na indukciju, bolesnici liječeni CHOP-R-om imali su značajno bolju 4-godišnju stopu OS-a u skupini s rituksimabom (87% prema 63%). Bitno je da razlike ni u PFS-u ni u OS-u, s obzirom na grupu održa-

vanja, nisu bile značajne u FCR-skupini, što pokazuje da učinak održavanja ovisi i o specifičnom protokolu upotrijebljenom u indukciji.

Sve navedene studije prikazane su u tablici 2.

Postoji li zlatni standard u liječenju starijih osoba s MCL-om 2016. godine?

Unatrag 10 godina svjedoci smo napretka liječenja starijih bolesnika s MCL-om, no postavlja se pitanje možemo li sa sigurnošću reći da postoji zlatni standard u prvoj liniji liječenja ovog limfoma. B-R-protokol pokazao se učinkovitim u produžavanju PFS-a te većoj stopi ukupnog odgovora.[37,38] No, ta razlika u PFS-u nije se translatirala u bolji OS. Jedan od ključnih razloga leži u dizajnu studije Njemačke grupe za indolentne limfome koji je dopuštao da bolesnici koji su progredirali pod protokolom CHOP-R prime reindukciju s B-R-protokolom. Takav ukriženi (*crossover*) dizajn studije onemogućio je da se dugotrajnim praćenjem ustanovi postoji li razlika u OS-u. Autori studije BRIGHT objavili su primarni ishod, odnosno stopu KR-a, u čijoj je analizi razlika u KR-u bila najviše izražena u MCL-u te je potrebno pričekati objavu sekundarnih ishoda kao što su OS i PFS. Nadalje, obje studije s obzirom na usredotočenost na indolentne limfome imale su relativno malen broj ispitanika s MCL-om (tablica 2.). Upotreba bendamustina primamljiva je i zbog niskog profila toksičnosti (izostanak alopecije, manja hematološka toksičnost, manja incidencija infekcija) te podnošljivosti bolesnikâ.[39] No, upotrebu bendamustina limitira činjenica da nije registriran za liječenje indolentnih NHL-a i MCL-a na razini Europske unije. U tijeku je studija koja će uspoređivati protokol B-R u kombinaciji s ibrutinibom u starijih osoba. Ona bi mogla dati odgovor o poziciji bendamustina u liječenju MCL-a.[49] S druge strane, hibrid VrCAP pokazao se boljim od protokola CHOP-R zbog dužeg PFS-a na velikom broju bolesnika (N = 487), no nakon medijana praćenja od 40 mjeseci razlika u OS-u nije bila značajna.[44] Nadalje, dodatak bortezomiba izaziva veću toksičnost (trombocitopenija, neutropenija, febrilna neutropenija, pneumonija), što može limitirati njegovu upotrebu u starijih bolesnika. Prema našim saznanjima, jedini protokol koji je pokazao prednost u OS-u jest CHOP-R naspram FCR-u s održavanjem rituksimabom koje se pokazalo ključnim za produbljivanje i zadržavanje odgovora.[35] Bitno je da CHOP-R s održavanjem nije uspoređen ni s jednim od novijih protokola. Nadalje, zbog dizajna studije, gdje su bolesnici primali rituksimab do progresije bolesti, za razliku od folikularnog limfoma, ostaje nepoznato koja je optimalna dužina održavanja. S druge strane, upitna je aplikacija ove strategije u kontekstu protokolâ B-R i VrCAP. Zaključno, odluka o izboru prve linije liječenja MCL-a u starijih osoba mora se donijeti u skladu s preferencijama centra, liječnika i bolesnika jer trenutačno ne postoji zlatni standard za razliku od mlađih bolesnika u ovom okružju.

Liječenje relapsnog MCL-a

Prema gore navedenim podacima, MCL je bolest neizlječiva konvencionalnim metodama izuzev alogeničnu transplantaciju matičnih stanica koja je karakterizirana visokom stopom relapsa i mortaliteta.[50] Nadalje, velika većina bolesnika s MCL-om u jednom će trenutku relabirati. Modermi pristup u ovom okružju možemo podijeliti na dva smjera: konvencionalna kemoterapija ili specifični inhibitori limfomageneze.

Uloga kemoterapije u relapsnom MCL-u

Jedna od prvih randomiziranih studija u ovom okružju ispitivala je dodatak rituksimaba protokolu FCM (fludarabin, ciklofosfamid, mitoksantron) (prva randomizacija) s posljedičnim održavanjem rituksimabom na 195 bolesnika s relapsnim folikularnim limfomom i MCL-om (N = 56).[51] Prva je randomizacija zaustavljena zbog visokog ORR-a R-FCM-a (58%), no dodatak rituksimaba nije bio statistički značajan u histologiji MCL-a. Nadalje, trajanje odgovora u skupini održavanja bilo je duže za MCL, no ta je razlika klinički minorna (14 prema 12 mjeseci), što ide u prilog hipotezi da kemoterapija temeljena na fludarabinu nije pogodna za MCL.

Bendamustin se također nametnuo kao atraktivna opcija u ovom okružju zbog izostanka rezistencije u bolesnika koji su prije primili neki od alkilirajućih agenasa (doksorubicin u CHOP-u). Klinički pokus faze II ispitivao je B-R-protokol na 45 bolesnika.[52] ORR je iznosio 82% s 40% KR-a te trajanjem odgovora od 18,9 mjeseci. Jednogodišnja stopa PFS-a bila je 67% s procijenjenom trogodišnjom stopom OS-a od 55%. S obzirom na aktivnost citarabina u mlađih osoba s

Tablica 2. *Odabrane studije prve linije liječenja starijih bolesnika s MCL-om*
Table 2. *Selected studies on first line regimens in elderly patients suffering from MCL*

Studija / Study	Protokoli / Regimens	N ispitanika N of examinees	Ishodi / Outcome	Rezultat / Results
Lenz i sur./et al.[29]	CHOP-R/CHOP	122	ORR	94% prema/vs. 75%*
Kluin-Nelemans i sur./et al.[35]	CHOP-R/FCR	532	KR 4-godišnji OS / CR 4-yearOS	40% prema/vs. 36%** 62% prema/vs. 47%
Friedberg i sur./et al.[37]	R-B/CHOP-R	94	PFS	35,4 prema/vs. 22,1 mjesec/month
Flinn i sur./et al.[38]	R-B/CHOP-R/CVP-R	74	KR / CR	50% prema/vs. 27%
Robak i sur./et al.[44]	VrCAP/CHOP-R	487	PFS	24,7 prema/vs. 14,4 mjeseca/months
Ruan i sur./et al.[47]	R^2	38	ORR	87%
Kluin-Nelemans i sur./et al.[35]	Održavanje rituksimabom prema održavanju interferonom α / Rituximab maintenance vs. interpheron α maintenance	532	4-godišnji PFS / 4-year PFS	57% prema/vs. 47%***

* u navedenoj studiji nije bilo razlika u dugoročnim ishodima između grupa / no difference in long-term outcomes
** statistički neznačajno / statistically insignificant
*** u subanalizi terapija održavanja rituksimabom imala je bolje ishode samo u skupini CHOP-R / maintenance with rituximab yielded better PFS only in group of patients receiving CHOP-R as induction regimen

Tablica 3. *Odabrani kemoterapijski protokoli u relapsnom MCL-u*
Table 3. *Selected chemotherapy based regimens in relapsed MCL*

Studija Study	Protokoli Regimens	N ispitanika N of examinees	Ishodi Outcome	Rezultat Results
Forstpointner i sur./et al.[51]	FCM-R/FCM+R održavanje/ opservacija / FCM-R/FCM+R maintenance/ observation	56	ORR Trajanje odgovora / Response duration	58% prema/vs. 46%* 14 prema 12 mjeseci /14 vs. 12 months
Czuczman i sur./et al.[52]	R-B	45	ORR Jednogodišnji PFS / One year PFS	82% 67%
Visco i sur./et al.[53]	R-BAC	40 (20 R/R)	ORR Dvogodišnji PFS / Two year PFS	80% 87%

* statistički neznačajna razlika/statistically insignificant

Tablica 4. *Odabrane studije s biološkim lijekovima u relapsnom MCL-u*
Table 4. *Selected "chemo-free" regimens in relapsed MCL*

Studija Study	Lijek Drug	N ispitanika N of examinees	Ishodi Outcome	Rezultat Results
Hess i sur./et al.[55]	Temsirolimus Izbor ispitivača /Investigator choice	152	Medijan PFS-a / Medijan PFS	4,8 prema 1,9 mjeseci /4.8 vs. 1.9 months
Fisher i sur./et al.[60]	Bortezomib*	155	ORR Trajanje odgovora / Response duration	33% 9,2 mjeseca /months
Goy i sur./et al.[64]	Lenalidomid /Lenalidomide*	134	ORR Trajanje odgovora / Response duration	22% 16,6 mjeseci /months
Trněný i sur./et al.[65]	Lenalidomid /Lenalidomide* Izbor ispitivača /Investigator choice	254	ORR PFS	40% prema/vs. 11% 9,1 prema /vs. 5,7 mjeseci /months
Wang i sur./et al.[69]	Ibrutinib	111	ORR PFS	68% 17.5 mjeseci /months
Wang i sur./et al.[70]	Ibrutinib	111	Dvogodišnji PFS / Two year PFS Dvogodišnji OS / Two year OS	31% 47%

* navedeni lijekovi nisu odobreni u Europskoj uniji/not approved for MCL by EMA

MCL-om, nametnulo se pitanje može li se B-R-protokol poboljšati. U studiji faze I/II Visca i sur. na 40 bolesnika, od kojih je 20 bilo s relapsnim MCL-om, nepogodnih za visokodoznu terapiju prema protokolu R-B, određena je doza podnošljivosti citarabina od 800 mg/m^2.[53] ORR je iznosio 80% s 2-godišnjim PFS-om od 87%. U usporedbi s protokolom B-R efikasnost R-BAC-a (kombinacija rituksimaba, bendamustina i citarabina) veća je u pogledu stope KR-a i duljeg PFS-a uz cijenu veće toksičnosti (trombocitopenije, neutropenije, transfuzije trombocita). Na temelju ove studije pokrenuta je studija Talijanske grupe za limfome koja će istraživati dodatak citarabina u nižoj dozi (500 mg/m^2) R-B-protokolu u starijih bolesnika s neliječenim MCL-om.[54]

Sažetak navedenih studija nalazi se u tablici 3.

Uloga bioloških lijekova u liječenju relapsnog MCL-a

mTOR-inhibitori

Na temelju pretkliničkih dokaza o ulozi mTOR-signalnog puta u patogenezi MCL-a mTOR-inhibitori everolimus i temsirolimus, najčešće upotrebljavani u transplantaciji solidnih organa, mogući su atraktivni agensi.[55] Jedina randomizirana klinička studija faze III u ovom okružju uspoređivala je na 152 bolesnika dva protokola davanja temsirolimusa (visoke doze i niske doze), dok je kontrolna skupina liječena prema izboru ispitivača.[56] PFS za skupinu liječenu visokim dozama bio je značajno duži u usporedbi s kontrolnom skupinom (4,8 mjeseci prema 1,9 mjeseci), dok je postojao trend prema značajnosti u skupini liječenoj niskim dozama (3,4 mjeseca). U analizi toksičnosti značajna nuspojava temsirolimusa jest trombocitopenija bez znatnih krvarenja. Premda je PFS za ovu populaciju malen ili klinički beznačajan, bitno je da je studija uključivala bolesnike koji su prije bili liječeni multiplim terapijama (medijan 3) od čega 32% ASCT-om. Na temelju ove studije temsirolimus je odobrila Europska agencija za lijekove.[57] S druge strane, everolimus se pokazao manje aktivnim u ovom okružju s ORR-om od 32% i samo 2% KR-a.[58] Zaključno, everolimus i temsirolimus kao monoterapija pokazuju aktivnost u relapsnom MCL-u, no zbog kratkog trajanja odgovora i niske stope ukupnog odgovora njihova upotreba leži u mogućim kombinacijama. Klinička istraživanja u tijeku, poput dodatka temsirolimusa protokolu B-R, pozicionirat će mTOR-inhibitore u liječenju relapsnog MCL-a.[59]

Inhibitori proteasoma

Bortezomib, inhibitor proteasoma najčešće upotrebljavan u liječenju multiplog mijeloma, atraktivan je lijek u liječenju MCL-a. Studija PINNACLE uključila je 155 bolesnika s relapsnim ili refraktornim MCL-om s medijanom prijašnje terapije u iznosu od 1.[60] ORR je bio 33% s 8% KR-a te trajanjem odgovora od 9,2 mjeseca za cijelu skupinu. Nakon 13,4 mjeseca praćenja medijan OS-a nije dosegnut. Pri dugotrajnom praćenju od 26,4 mjeseca medijan OS-a iznosio je 35,4 mjeseca za cijelu skupinu.[61] Bitno je da su u bolesnika koji su postigli KR, ishodi bili puno bolji s trajanjem odgovora čiji medijan nije dosegnut. Na temelju ovih podataka američka Agencija za hranu i lijekove odobrila je bortezomib za liječenje bolesnika s MCL-om koji su primili barem jednu terapiju.[62] Ipak, u Europskoj uniji bortezomib za ovu indikaciju nije odobren.

Imunomodulatori

Lenalidomid je imunomodulator koji u MCL-u potiče antitumorsku aktivnost NK i T-stanica, premda njegov mehanizam djelovanja nije potpuno istražen.[63] Na temelju kliničke aktivnosti na manjem broju bolesnika pivotalna studija EMERGE uključila je 134 visokopretretirana bolesnika (medijan prijašnjih terapija 4) koji su refraktorni na bortezomib.[64] Lenalidomid je apliciran do progresije bolesti ili nepodnošljivosti terapije. ORR je iznosio 22% s trajanjem odgovora od 16,6 mjeseci te PFS-om od 4 mjeseca. Toksič-

nost je bila blaga s primarno izraženim hematološkim nuspojavama, odnosno mijelosupresijom. Još veći dokaz o učinku lenalidomida nalazi se u studiji provedenoj na 254 bolesnika s relapsnim MCL-om koji nisu kandidati za visokodoznu terapiju.[65] Nakon randomizacije 2 : 1 prva je skupina liječena lenalidomidom, dok je druga skupina liječena prema izboru istraživača. Ukupna stopa odgovora u lenalidomidskoj skupini bila je 40% naspram samo 11% u drugoj skupini. Medijan PFS-a također je bio značajno duži u lenalidomidskoj skupini (9,1 prema 5,7 mjeseci). Bitno je da upotreba bortezomiba nije bila dopuštena pa trenutačno ne postoje podaci koji bi govorili u prilog jednom od ta dva lijeka. Na temelju ovih dokaza lenalidomid je odobren u Sjedinjenim Američkim Državama za relapsni MCL koji je liječen s dvije prethodne terapije.[66] Na osnovi ohrabrujućih podataka o R^2-protokolu, on je testiran u studiji faze I/II na 44 bolesnika.[67] Stopa odgovora bila je visoka, odnosno iznosila je 57% s trajanjem odgovora od 18,9 mjeseci. Medijan PFS-a iznosio je 11,1 mjesec s medijanom OS-a od 24,3 mjeseca. S obzirom na strukturu studije, nemoguće je pozicionirati ovaj protokol u liječenje relapsnog MCL-a, odnosno potrebna su opsežnija istraživanja.

Inhibitori BCR-puta

Na temelju pretkliničke i kliničke aktivnosti u B-limfoidnim neoplazmama ibrutinib, oralni inhibitor Brutonove kinaze opcija je u liječenju relapsnog ili refraktornog MCL-a.[68] Pivotalna studija uključila je 111 pretretiranih bolesnika (medijan 3) koji su liječeni ibrutinibom do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.[69] ORR je bio 68% s 21% KR-a. Odgovor je trajao 17,5 mjeseci s medijanom PFS-a od 17,5 mjeseci. U daljnjoj analizi bolesnici su randomizirani s obzirom na prethodno liječenje bortezomibom te nije bilo statistički značajne razlike u ishodima. Nedavno je objavljena studija s dužim praćenjem u iznosu od 26,7 mjeseci.[70] Što se tiče trajanja terapije, 46% bolesnika bilo je liječeno duže od godinu dana, a 22% bolesnika duže od 2 godine. Dvogodišnji PFS iznosio je 31% s dvogodišnjim OS-om od 47%. Od profila toksičnosti moramo istaknuti fibrilaciju atrija i sklonost krvarenju, no ibrutinib je karakteriziran niskim profilom toksičnosti i zato je privlačno rješenje za ovu skupinu bolesnika. Izuzetnu efikasnost ibrutiniba u okružju relapsnog MCL-a prepoznale su i regulatorne agencije te je on indiciran za liječenje MCL-a.[71,72]

Biološki lijekovi ili kemoterapija u relapsnom MCL-u – što odabrati?

Svjedoci smo napretka liječenja bolesnika s relapsnim MCL-om, odnosno postoji niz opcija liječenja koje se mogu ponuditi tim bolesnicima. Kemoterapijski protokoli temeljeni na bendamustinu imaju najveću stopu odgovora, no studije su provedene na relativno malom broju bolesnika.[52,53] Takav pristup, odnosno BAC-protokol može se ponuditi bolesniku s ECOG-om 0 – 1 koji može podnijeti toksičnost terapije.[53] Ibrutinib postiže ukupnu stopu odgovora sličnu kemoterapijskim protokolima sa zadovoljavajućim ishodima u pogledu OS-a i PFS-a.[69,70] Nadalje, izuzev atrijsku fibrilaciju i krvarenje, ima nizak profil toksičnosti. Liječenje ibrutinibom moglo bi postati zlatnim standardom u ovom okružju. Ostali biološki lijekovi (bortezomib, temsirolimus, lenalidomid) imaju malenu stopu odgovora i relativno kratko trajanje PFS-a te se mogu ponuditi bolesnicima u kasnijim linijama liječenja.[55,60,64,65] Liječenje relapsnog MCL-a klinički je izazov te su potrebne randomizirane studije koje bi odgovorile na pitanje koji je način njegova liječenja optimalan.

Zaključak: budućnost liječenja MCL-a

Na temelju aktivnosti inhibitora BCR-puta u MCL-u žarište kliničkih istraživanja okrenulo se dodatku tih lijekova kemoterapiji, ali i liječenju bez klasičnih citostatika. Studija TRIANGLE (opisana u odjeljku *Uloga autologne transplantacije perifernih matičnih stanica*) u mlađih bi bolesnika mogla eliminirati potrebu za ASCT-OM, visokotoksičnim liječenjem.[27] U tijeku je i studija faze II koja ispituje održavanje ibrutinibom nakon intenzivne indukcijske terapije u mlađih bolesnika s neliječenim MCL-om.[73] Također, bortezomib se trenutačno ispituje kao terapija održavanja u tih bolesnika.[74] U relapsnom okružju ispituju se kombinacije bez kemoterapije kao efikasnost bortezomiba i ibrutiniba ili lenalidomida i ibrutiniba.[75,76] Budu li rezultati ovih studija pozitivni, možemo očekivati randomizirane pokuse koji bi uspoređivali klasičnu kemoterapiju i biološke lijekove. U tom bi slučaju liječenje MCL-a ušlo u eru bez kemoterapije. Bitno je da se ubrzano radi i na novim biološkim lijekovima kao što je akalabrutinib, potentniji inhibitor Brutonove kinaze. Budućnost liječenja MCL-a vjerojatno leži u kombinacijama bioloških lijekova, ali treba biti oprezan i naučiti da navedene kombinacije mogu biti i neprihvatljivo toksične kao što se pokazalo s idelalizibom u prvoj liniji liječenja kronične limfocitne leukemije i folikularnog limfoma.[76] U svakom slučaju rezultati različitih kliničkih studija mogli bi promijeniti način kako doživljavamo i liječimo MCL.

LITERATURA

1. *Surveillance, Epidemiology and End Results Program.* SEER Stat Fact Sheets: Non-Hodgkin Lymphoma. Dostupno na: http://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html. Datum pristupa: 3. 3. 2016.
2. *Novak I, Jaksić O, Kulis T, Batinjan K, Znaor A.* Incidence and mortality trends of leukemia and lymphoma in Croatia, 1988–2009. Croat Med J 2012;53:115–23.
3. *Dotlic S, Perry AM, Petrusevska G i sur.* Classification of non-Hodgkin lymphoma in South-eastern Europe: review of 632 cases from the international non-Hodgkin lymphoma classification project. Br J Haematol 2015;171:366–72.
4. *Tiemann M, Schrader C, Klapper W i sur.* Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. Br J Haematol 2005;131:29–38.
5. *McKay P, Leach M, Jackson R, Cook G, Rule S.* Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. Br J Haematol 2012;159:405–26.
6. *Schaffel R, Hedvat CV, Teruya-Feldstein J i sur.* Prognostic impact of proliferative index determined by quantitative image analysis and the International Prognostic Index in patients with mantle cell lymphoma. Ann Oncol 2010;21:133–9.
7. *Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB i sur.* Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol 1989;7:1630–6.
8. *Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemeister FB i sur.* Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. Cancer 2003;97:586–91.
9. *Marcos-Gragera R, Allemani C, Tereanu C i sur.* Survival of European patients diagnosed with lymphoid neoplasms in 2000–2002: results of the HAEMACARE project. Haematologica 2011;96:720–8.
10. *Hoster E, Rosenwald A, Berger F i sur.* Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. J Clin Oncol 2016. Epub ahead of print.
11. *Abrahamsson A, Albertsson-Lindblad A, Brown PN i sur.* Real world data on primary treatment for mantle cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group observational study. Blood 2014;124:1288–95.
12. *Hoster E, Dreyling M, Klapper W i sur.* A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood 2008; 111:558–65.
13. *Martin P, Chadburn A, Christos P i sur.* Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. J Clin Oncol 2009;27:1209–13.
14. *Eve HE, Furtado MV, Hamon MD, Rule SA.* Time to treatment does not influence overall survival in newly diagnosed mantle-cell lymphoma. J Clin Oncol 2009;27:e189–90.

15. *Fernández V, Salamero O, Espinet B i sur.* Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. Cancer Res 2010;70:1408–18.
16. *Xu W, Li JY.* SOX11 expression in mantle cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2010;51:1962–7.
17. *Hsi ED, Martin P.* Indolent mantle cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2014;55:761–7.
18. *Ghielmini M.* Is there such thing as an "indolent" Mantle Cell Lymphoma? Dostupno na: http://www.samo-workshop.ch/images/documents/arch_14/lymph14/Ghielmini%20-%20Is%20there%20anything%20like%20indolent%20Mantle%20Cell%20lymphoma.pdf. Datum pristupa: 8. 3. 2016.
19. *Dreyling M, Geisler C, Hermine O i sur.* Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014 Sep;25(Suppl 3): ii83–92.
20. *Aurer I, Gasparov S, Kralik M i sur.* Lymphoma diagnosis and treatment – second Croatian consensus. Liječ Vjesn 2013;135:63–76.
21. *Zelenz AD, Gordon LI, Wierda WG i sur.* NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines) Non-Hodgkins Lymphoma. Dostupno na: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf. Datum pristupa: 8. 3. 2016.
22. *Vandenberghe E, Ruiz de Elvira C, Loberiza FR i sur.* Outcome of autologous transplantation for mantle cell lymphoma: a study by the European Blood and Bone Marrow Transplant and Autologous Blood and Marrow Transplant Registries. Br J Haematol 2003;120:793–800.
23. *Dreyling M, Lenz G, Hoster E i sur.* Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. Blood 2005;105:2677–84.
24. *Hoster E, Metzner B, Forstpointer R i sur.* Autologous Stem Cell Transplantation and Addition of Rituximab Independently Prolong Response Duration in Advanced Stage Mantle Cell Lymphoma. Blood 2009; 114:880.
25. *Geisler CH, Kolstad A, Laurell A i sur.* Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. Blood 2008;112:2687–93.
26. *Geisler CH, Kolstad A, Laurell A i sur.* Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur. Br J Haematol 2012;158:355–62.
27. *Dreyling M, Ferrero S.* The role of targeted treatment in mantle cell lymphoma: is transplant dead or alive? Haematologica 2016;101:104–14.
28. *Nickenig C, Dreyling M, Hoster E i sur.* Combined cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and prednisone (CHOP) improves response rates but not survival and has lower hematologic toxicity compared with combined mitoxantrone, chlorambucil, and prednisone (MCP) in follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Cancer 2006;107:1014–22.
29. *Lenz G, Dreyling M, Hoster E i sur.* Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). J Clin Oncol 2005; 23:1984–92.
30. *Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA i sur.* High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. J Clin Oncol 2005;23: 7013–23.
31. *Hill BT, Rybicki L, Smith S i sur.* Treatment with hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone combined with cytarabine and methotrexate results in poor mobilization of peripheral blood stem cells in patients with mantle cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2011;52:986–93.
32. *Andersen NS, Pedersen L, Elonen E i sur.* Primary treatment with autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: outcome related to remission pretransplant. Eur J Haematol 2003;71:73–80.
33. *Hermine O, Hoster E, Walewski J i sur.* Alternating Courses of 3x CHOP and 3x DHAP Plus Rituximab Followed by a High Dose ARA-C Containing Myeloablative Regimen and Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) Increases Overall Survival When Compared to 6 Courses of CHOP Plus Rituximab Followed by Myeloablative Radiochemotherapy and ASCT in Mantle Cell Lymphoma: Final Analysis of the MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCL net). Blood 2012;120:151.
34. *Robinson S, Dreger P, Caballero D i sur.* The EBMT/EMCL consensus project on the role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. Leukemia 2015;29:464–73.
35. *Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O i sur.* Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. N Engl J Med 2012;367:520–31.
36. *Friedberg JW, Cohen P, Chen L i sur.* Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study. J Clin Oncol 2008 Jan;26:204–10.
37. *Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G i sur.* Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2013;381: 1203–10.
38. *Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS i sur.* Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. Blood 2014;123:2944–52.
39. *Burke JM, van der Jagt RH, Kahl BS i sur.* Differences in Quality of Life Between Bendamustine-Rituximab and R-CHOP/R-CVP in Patients With Previously Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2016;16:182–190.
40. *Jacobson CA, Freedman AS.* First-line treatment of indolent lymphoma: axing CHOP? Lancet 2013;381:1163–5.
41. *Food and Drug Agency.* TREANDA® (bendamustine hydrochloride) for Injection, for intravenous infusion. Dostupno na: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/022303lbl.pdf. Datum pristupa: 11. 4. 2016.
42. *European Medicine Agency.* Levact – Article 29 referral – Annex I, II, III, IV. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Levact_29/WC500111589.pdf. Datum pristupa: 11. 4. 2016.
43. *Vallumsetla N, Paludo J, Kapoor P.* Bortezomib in mantle cell lymphoma: comparative therapeutic outcomes. Ther Clin Risk Manag 2015;11:1663–74.
44. *Robak T, Huang H, Jin J i sur.* Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. N Engl J Med 2015;372:944–53.
45. *European Medicines Agency.* 25. 1 2016. Velcade – EMEA/H/C/000539-II/0079. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000539/WC500048471.pdf. Datum pristupa: 11. 4. 2016.
46. *Dawar R, Hernandez-Ilizaliturri F.* The emerging role of lenalidomide in the management of mantle cell lymphoma (MCL). Best Pract Res Clin Haematol 2012;25:185–90.
47. *Ruan J, Martin P, Shah B i sur.* Lenalidomide plus Rituximab as Initial Treatment for Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2015;373: 1835–44.
48. *Salles G, Seymour JF, Offner F i sur.* Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet 2011;377:42–51.
49. *Clinicaltrial.*gov. A Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib Given in Combination With Bendamustine and Rituximab in Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. Dostupno na: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01776840?term=ibrutinib+AND+phase+3+AND+mantle+cell+lymph. Datum pristupa: 13. 5. 2015.
50. *Vaughn JE, Sorror ML, Storer BE i sur.* Long-term sustained disease control in patients with mantle cell lymphoma with or without active disease after treatment with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. Cancer 2015;121:3709–16.
51. *Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M i sur.* Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Blood 2006;108:4003–8.
52. *Czuczman MS, Goy A, Lamonica D i sur.* Phase II study of bendamustine combined with rituximab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: efficacy, tolerability, and safety findings. Ann Hematol 2015; 94:2025–32.
53. *Visco C, Finotto S, Zambello R i sur.* Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. J Clin Oncol 2013 Apr 10;31:1442–9.
54. *Fondazione Italiana Linfomi ONLUS.* Phase II Study of Age – Adjusted Rituximab, Bendamustine, Cytarabine as Induction Therapy in Older Patients With Mantle Cell Lymphoma (FIL-RBAC500). Dostupno na: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01662050. Datum pristupa: 18. 4. 2016.
55. *Smith SM.* Targeting mTOR in mantle cell lymphoma: current and future directions. Best Pract Res Clin Haematol 2012;25:175–83.
56. *Hess G, Herbrecht R, Romaguera J i sur.* Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. J Clin Oncol 2009;27:3822–9.

57. *European Medicine Agency.* Torisel : EPAR – Product Information. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000799/WC500039912.pdf. Datum pristupa: 19. 4. 2016.
58. *Witzig TE, Reeder CB, LaPlant BR i sur.* A phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed aggressive lymphoma. Leukemia 2011;25:341–7.
59. *Hess G.* Temsirolimus, Bendamustine and Rituximab for Relapsed Follicular Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma (BERT). Dostupno na: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01078142?cond=mantle+cell+lymphoma&intr=temsirolimus&rank=1. Datum pristupa: 19. 4. 2015.
60. *Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS i sur.* Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. J Clin Oncol 2006;24:4867–74.
61. *Goy A, Bernstein SH, Kahl BS i sur.* Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. Ann Oncol 2009;20:520–5.
62. *Food and Drug Agency.* FDA approves bortezomib (Velcade) for the treatment of patients with mantle cell lymphoma who have received at least one prior therapy. Dostupno na: http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm094929.htm. Datum pristupa: 20. 4. 2015.
63. *Skarbnik AP, Smith MR.* Therapies for mantle cell lymphoma: current challenges and a brighter future. Discov Med 2013;15:177–87.
64. *Goy A, Sinha R, Williams ME i sur.* Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. J Clin Oncol 2013;31:3688–95.
65. *Trněný M, Lamy T, Walewski J i sur.* Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. Lancet Oncol 2016; 17:319–31.
66. *Food and Drug Agency.* FDA Approves Lenalidomide. Dostupno na: http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm355438.htm. Datum pristupa: 20. 4. 2015.
67. *Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N i sur.* Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. Lancet Oncol 2012;13:716–23.
68. *Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP i sur.* Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. J Clin Oncol 2013;31:88–94.
69. *Wang ML, Rule S, Martin P i sur.* Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med 2013;369: 507–16.
70. *Wang ML, Blum KA, Martin P i sur.* Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. Blood 2015 Aug 6;126(6):739–45.
71. *Food and Drug Agency.* Imbruvica. Dostupno na: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/205552s002lbl.pdf. Datum pristupa: 20. 4. 2015.
72. *European Medicines Agency.* Imbruvica : EPAR – All Authorised presentations. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003791/human_med_001801.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Datum pristupa: 20. 4. 2015.
73. *Northwestern University.* Ibrutinib After Intensive Induction in Treating Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. Dostupno na: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02242097?cond=mantle+cell+lymphoma&intr=ibrutinib&rank=1. Datum pristupa: 21. 4. 2015.
74. *City of Hope Medical Center.* Bortezomib and Rituximab in Treating Patients With Mantle Cell Lymphoma Who Have Previously Undergone Stem Cell Transplantation. Dostupno na: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01267812?cond=mantle+cell+lymphoma&intr=bortezomib&rank=1. Datum pristupa: 21. 4. 2015.
75. *Swiss Group for Clinical Cancer Research.* Combination of Ibrutinib and Bortezomib to Treat Patients With Mantle Cell Lymphoma. Dostupno na: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02356458?cond=mantle+cell+lymphoma&intr=ibrutinib&rank=2. Datum pristupa: 21. 4. 2015.
76. *National Cancer Institute (NCI).* Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. Dostupno na: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01955499?cond=mantle+cell+lymphoma&intr=lenalidomide&rank=31. Datum pristupa: 21. 4. 2015.
77. *European Medicines Agency.* EMA reviews cancer medicine Zydelig. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/03/news_detail_002487.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Datum pristupa: 21. 4. 2015.

NEALKOHOLNA MASNA BOLEST JETRE – MULTISISTEMSKA BOLEST?

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE – A MULTISYSTEM DISEASE?

IVANA MIKOLAŠEVIĆ, LIDIJA ORLIĆ, DAVOR ŠTIMAC, VOJKO MAVRINAC, ANTUN FERENČIĆ, ANAMARIJA RUNDIĆ, VESNA BABIĆ, SANDRA MILIĆ*

Deskriptori: Nealkoholna masna bolest jetre – dijagnoza, komplikacije, patofiziologija; Ciroza jetre – etiologija, dijagnoza; Hepatocelularni karcinom – etiologija; Tumori jetre – etiologija; Jetra – patologija, biopsija; Tranzijentna elastografija

Sažetak. S porastom incidencije debljine i metaboličkog sindroma raste i incidencija nealkoholne masne bolesti jetre (engl. *nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD). Osim što ovi bolesnici imaju znatan rizik od progresije u terminalni stadij kronične bolesti jetre, poznato je da imaju i povećan rizik od razvoja hepatocelularnog karcinoma. S druge strane, posljednjih godina sve je veći broj publikacija koje govore u prilog tomu da NAFLD nije samo bolest ograničena na jetru, nego je udružena s nizom izvanjetrenih bolesti i stanja, a najčešće s kardiovaskularnim bolestima, kroničnom bubrežnom bolesti i šećernom bolesti tipa II. Posljedično, NAFLD je postao rastući javnozdravstveni problem. Brojni supspecijalisti,

* **Zavod za gastroenterologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (dr. sc. Ivana Mikolašević, dr. med.; prof. dr. sc. Davor Štimac, dr. med.; Vojko Mavrinac, dr. med.; prof. dr. sc. Sandra Milić, dr. med.), **Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Lidija Orlić, dr. med.; Anamarija Rundić, bacc. med. tech.; Vesna Babić, bacc. med. tech.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci** (Antun Ferenčić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. I. Mikolašević, Zavod za gastroenterologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka, Krešimirova 42, 51000 Rijeka, e-mail: ivana.mikolasevic@gmail.com

Primljeno 17. studenoga 2015., prihvaćeno 20. listopada 2016.

kao i liječnici obiteljske medicine trebali bi biti svjesni navedenih potencijalnih izvanjetrenih manifestacija NAFLD-a s obzirom na dostupnost brojnih metoda za probir u kliničkoj praksi. Navedeno je važno kako bi se potencijalne izvanjetrene manifestacije NAFLD-a detektirale u ranim stadijima, a time i prevenirala ili barem usporila progresija pojedinih bolesti.

Descriptors: Non-alcoholic fatty liver disease – diagnosis, complications, physiopathology; Liver cirrhosis – etiology, diagnosis; Carcinoma, hepatocellular – etiology; Liver neoplasms – etiology; Liver – pathology; Biopsy; Elasticity imaging techniques

Summary. With the increasing incidence of obesity and metabolic syndrome the incidence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is increasing as well. These patients have a significant risk of progression to the end-stage liver disease, but also these patients are at increased risk of developing hepatocellular carcinoma. In recent years there is a growing number of publications that support the idea that NAFLD is not just a disease that is limited to the liver, but is associated with a number of extrahepatic manifestations. For example, NAFLD increases the risk of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases and chronic kidney disease. Consequently NAFLD has become a growing public health problem. A number of sub-specialists as well as primary care physicians should be aware of these potential extrahepatic associations, given the availability of numerous methods for screening in clinical practice. The above approach is important in order to recognize potentially modifiable events in the early stages, and thus manage them and at least prevent the progression of certain diseases.

Liječ Vjesn 2016;138:353–358

Nealkoholna masna bolest jetre (engl. *nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) nastaje kao posljedica komponenata metaboličkog sindroma (MS). Smatra se da do 90% ovih bolesnika ima barem jednu od komponenata MS-a, a da njih 35 – 70% ispunjava sve dijagnostičke kriterije za njegovu dijagnozu. NAFLD je klinički sindrom koji obuhvaća nekoliko stanja: jednostavnu steatozu (5% masnoća od ukupne mase jetrenog parenhima), nekroinflamatorni oblik, odnosno nealkoholni steatohepatitis (NASH) s fibrozom jetre ili bez nje, cirozu jetre i hepatocelularni karcinom (HCC). S porastom incidencije debljine i metaboličkog sindroma (MS) raste i incidencija nealkoholne masne bolesti jetre (engl. *nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) te je ona postala najčešća kronična bolest jetre u razvijenim zemljama.[1–3] NAFLD je trenutačno treća najčešća indikacija za transplantaciju jetre; pretpostavlja se da će do 2030. postati najčešći uzrok terminalne bolesti jetre, a time i najčešća indikacija za liječenje njezinom transplantacijom. Nedavno publicirana metaanaliza koja je obuhvatila 40 studija pokazuje da NASH povećava rizik od smrtnog ishoda kao posljedica bolesti jetre 5 – 10 puta. Iako smo nekada jednostavnu steatozu smatrali nevažnim nalazom, danas znamo da i ovi bolesnici vrlo vjerojatno imaju povećan rizik od razvoja HCC-a.[4] S druge strane, posljednjih je godina sve veći broj publikacija koje govore u prilog tomu da NAFLD nije samo bolest ograničena na jetru, nego je udružena s nizom izvanjetrenih bolesti i stanja, a najčešće s kardiovaskularnim bolestima (KVB), kroničnom bubrežnom bolesti (KBB) i šećernom bolesti tipa II (DM II). Pojedine studije istraživale su povezanost između NAFLD-a i drugih kroničnih bolesti kao što su adenomatozni polipi kolona i kolorektalni karcinom, endokrinopatije (hipotireoza, sindrom policističnih jajnika, osteoporoza) i *sleep apnea* sindrom. Posljedično, jetrena je manifestacija MS-a ili NAFLD-a postala rastući javnozdravstveni problem. Brojni supspecijalisti (gastroenterolozi, nefrolozi, kardiolozi, endokrinolozi…), kao i liječnici obiteljske medicine, trebali bi biti svjesni navedenih potencijalnih izvanjetrenih manifestacija NAFLD-a s obzirom na dostupnost brojnih metoda za probir u kliničkoj praksi (HbA1C, serumski kreatinin, albuminurija…). Navedeno je važno kako bismo potencijalne izvanjetrene manifestacije NAFLD-a detektirali u ranim stadijima, a time i prevenirali ili barem usporili progresiju pojedinih bolesti.[1–6]

U ovome preglednom članku osvrnut ćemo se na bolesti koje se posljednjih godina ekstenzivno istražuju u kontekstu nealkoholne masne bolesti jetre.

Kardiovaskularne bolesti

Kardiovaskularne bolesti na globalnoj su razini najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta, čemu u više od 75% slučajeva pridonosi koronarna bolest srca. Na smanjenje ovako velike stope incidencije KVB-a može se utjecati modifikacijom životnih navika, a to znači uklanjanje i modificiranje rizičnih čimbenika: prestanak pušenja, zdrava prehrana, tjelesna aktivnost, pravodobno i efektivno liječenje komorbiditeta koji uključuju DM II, pretilost, dislipidemiju i hipertenziju.[1] Posljednjih desetak godina publiciran je veći broj studija koje govore o povezanosti NAFLD-a i KVB-a.[7–16] Pokazalo se da su KVB uz samu bolest jetre najčešći uzrok povećanog mortaliteta u bolesnika s NAFLD-om. Brojna retrospektivna i prospektivna istraživanja pokazala su da bolesnici s NAFLD-om oni s patohistološki verificiranim NASH-om imaju određeni stupanj disfunkcije endotela,[7] dijastoličku disfunkciju lijevog ventrikula,[17] povećanu debljinu intime i medije karotidnih arterija i veću prevalenciju karotidnih aterosklerotskih plakova u usporedbi s osobama koje nemaju NAFLD-a.[9] Tri velika presječna istraživanja[16,18,19] koja su obuhvatila više od 20.000 ispitanika pokazala su da je NAFLD detektiran ultrazvučno udružen s povećanim rizikom od razvoja koronarne bolesti srca. Nalaz NAFLD-a u studiji Wonga i sur.[16] bio je udružen s težim stupnjem koronarne bolesti srca detektirane koronarografijom. Nije sasvim jasno je li stupanj težine bolesti jetre povezan s povećanjem rizika od KVB-a. Neke retrospektivne studije, s relativno dugim periodom praćenja i patohistološki detektiranim NAFLD-om/NASH-om, jasno su pokazale da je mortalitet od KVB-a bio znatno veći u bolesnika s NAFLD-om. Zanimljivo, neke od tih studija našle su povezanost između NASH-a i rizika od KVB-a, ali nisu našle vezu između jednostavne steatoze i rizika od KVB-a.[2,24]

Danas se pretpostavlja da NAFLD nije samo pokazatelj povećanoga kardiovaskularnog rizika, nego se vjeruje da je aktivno uključen u proces ateroskleroze.[7–16] Unatoč ekstenzivnim istraživanjima točan patofiziološki mehanizam koji povezuje NAFLD i KVB nije sasvim jasan, odnosno nije posve jasno je li NAFLD samo pokazatelj zajedničkih kardiometaboličkih rizičnih čimbenika ili aktivno sudjeluje u

procesu ateroskleroze. Kardiovaskularne bolesti i NAFLD dijele neke zajedničke kardiometaboličke rizične čimbenike kao što su: neadekvatna prehrana, smanjena tjelesna aktivnost, centralna pretilost, periferna i hepatalna inzulinska rezistencija (IR) te ostale komponente MS-a (dijabetes, hipertenzija i dislipidemija).[2,20] Sve je veći broj publikacija koje su pokazale da je NAFLD udružen s povećanim rizikom od KVB-a, neovisno o ostalim kardiometaboličkim rizičnim čimbenicima.[1,15,21] Smatra se da je supkronična upala ključni čimbenik koji pokreće i ubrzava razvoj ateroskleroze, a brojna su istraživanja pokazala da bolesnici s NAFLD-om imaju povišenu razinu proupalnih citokina i prokoagulantnih čimbenika. Slijedom navedenoga stanje supkronične upale i pojačanog oksidativnog stresa najčešće je prihvaćen patofiziološki mehanizam koji povezuje NAFLD i KVB.[1,2] Navedenomu u prilog govori i nedavno objavljeno istraživanje Al Rifaia i sur.[15] koje je obuhvatilo 3976 bolesnika i pokazalo da je NAFLD povezan s parametrima upale i rizikom od KVB-a neovisno o ostalim kardiometaboličkim rizičnim čimbenicima.

Zaključak: Temeljem istraživanja u posljednjih desetak godina postalo je očito da je NAFLD nezavisni prediktor povećanog rizika od KVB-a. Moguće je da su bolesnici s fibrozom i patohistološki verificiranim NASH-om u većem riziku nego bolesnici s jednostavnom steatozom. Brojni autori predlažu redoviti *screening* na KVB kod bolesnika s NAFLD-om. Svakako su potrebna daljnja istraživanja koja će nam odgovoriti na pitanje je li primjena bodovnih sustava za procjenu rizika od KVB-a (npr. *Framingham Risk Score* i *Reynolds Risk Score*) dobra za procjenu rizika od KVB-a u populaciji bolesnika s NAFLD-om. Buduća će istraživanja odgovoriti na pitanje možemo li liječenjem bolesti jetre, odnosno prevencijom progresije jednostavne steatoze u fibrozu jetre i NASH modificirati povećani rizik od KVB-a u bolesnika s NAFLD-om.

Šećerna bolest tipa II

S porastom incidencije pretilosti raste i incidencija šećerne bolesti tipa II. Pretpostavlja se da će do 2030. godine 500 milijuna ljudi diljem svijeta ima šećernu bolest, od čega će 90% bolesnika imati DM tipa II kao posljedicu porasta broja prehranjenih i pretilih osoba, kao i starenja populacije.[1]

Poznato je da je DM tipa II jedan od rizičnih čimbenika razvoja NAFLD-a. Velika studija iz Italije koja je obuhvatila 167.621 osobu sa šećernom bolešću u dobi od 30 do 89 godina pokazuje da osobe s tom bolešću imaju tri puta veći rizik umiranja od kroničnih bolesti jetre, ponajprije nealkoholne i nevirusne etiologije, odnosno od NAFLD-a.[22] Brojna su istraživanja pokazala da je NAFLD i nezavisni prediktor razvoja DM-a tipa II te da se taj rizik povećava proporcionalno sa stupnjem težine bolesti jetre. Veliko istraživanje koje je obuhvatilo 12.000 ispitanika tijekom perioda praćenja od pet godina pokazalo je da su pretilost, masna jetra i IR povezani s dvostruko većim rizikom od razvoja DM-a tipa II, a ispitanici koji su imali sve tri komponente MS-a imali su 14 puta veći rizik od razvoja DM-a tipa II.[23] Ekstedt i sur.[24] u svojoj su prospektivnoj studiji (prosječno vrijeme praćenja bilo je 13,7 godina) analizirali 129 pacijenata s patohistološki verificiranim NAFLD-om. Od 129 analiziranih bolesnika 42 su imala patohistološki verificiran NASH te se u 30 ovih bolesnika (71%) razvio DM tipa II tijekom perioda praćenja. Također, u 46% bolesnika s inicijalnim nalazom jednostavne steatoze razvio se DM tipa II tijekom perioda praćenja, a u tri bolesnika razvio se HCC i sve troje je imalo DM tipa II.

Danas nije sasvim jasno smanjuje li sprečavanje progresije bolesti jetre rizik od razvoja DM-a tipa II ili poboljšava kontrolu glikemije u bolesnika s masnom jetrom i DM-om tipa II. Pretpostavlja se da bi rezolucija bolesti jetre mogla smanjiti rizik od nastanka DM-a tipa II putem smanjenja lučenja dijabetogenih citokina; proteina koji veže retinol (RBP-4), fetuina-A, čimbenika rasta fibroblasta (FGF) i upalnih biomarkera (C-reaktivni protein, faktor tumorske nekroze alfa i interleukin6).[2]

Pretilost i DM tipa II poznati su rizični čimbenici nastanka HCC-a. Prema dostupnoj literaturi, DM tipa II povećava rizik od razvoja HCC-a 2,9 puta.[25] Posljednjih godina postalo je očito da bolesnici s NASH-om imaju povećan rizik od nastanka HCC-a i bez stadija ciroze jetre. Povezanost između jednostavne steatoze i rizika od razvoja HCC-a manje je jasna iako se spekulira da je i jednostavna steatoza jetre rizični čimbenik za nastanak ovog tumora jetre.[2] Prema studiji Wonga i sur.,[26] bolesnici koji su imali HCC u sklopu NASH-a bili su pretili i imali su visoku incidenciju DM-a tipa II. Također, bolesnici s „kriptogenom" cirozom jetre imali su visoku prevalenciju debljine i DM-a tipa II. Posljedično, u 25,4% bolesnika s kriptogenom cirozom razvio se NAFLD, a u 15,7% njih razvio se NASH tijekom dvije godine nakon transplantacije jetre.[27] Nedavna su istraživanja pokazala jasnu povezanost između nealkoholne masne jetre i HCC-a. Prevalencija histološki potvrđene steatoze jetre i steatohepatitisa jest oko 54% te 15% u bolesnika s HCC-om koji nemaju znakove ciroze jetre.[28]

Točan patofiziološki mehanizam koji povezuje NAFLD/NASH, DM tipa II i HCC nije sasvim jasan, ali pretpostavlja se da supkronična upala u bolesnika s NAFLD-om/NASH-om, metabolički stres i IR koji se nalazi i kod bolesnika s DM-om tipa II povezuju NAFLD/NASH, DM tipa II i HCC.[2] Inzulinska rezistencija posreduje nastanak DM-a tipa II i NAFLD-a, a povezana je s povećanim oslobađanjem slobodnih masnih kiselina i proupalnih citokina, uključujući faktor tumorske nekroze faktor (TNF) alfa, leptin i interleukin 6 (IL-6), kao i slobodne radikale kisika koji promoviraju odlaganje masti u jetri i potiču upalu. Još jedan od predloženih patofizioloških mehanizama u nastanku i progresiji NAFLD-a i DM-a tipa II te HCC-a jest poremećaj crijevne mikrobiote. U tijeku su istraživanja koja će odgovoriti na pitanje možemo li modifikacijom crijevne mikrobiote utjecati na progresiju NAFLD-a, razvoj DM-a tipa II i pojavnost HCC-a.[2]

Zaključak: NAFLD je udružen s dva do pet puta većim rizikom od razvoja DM-a tipa II. Mnogi autori preporučuju probir na DM tipa II u bolesnika s NAFLD-om bilo periodičnom (godišnjom) analizom jednostavnih laboratorijskih testova kao što su određivanje serumske glukoze natašte i postprandijalno ili određivanje razine Hb1Ac. Doduše, potrebna su daljnja istraživanja o pouzdanosti primjene Hb1Ac kao metode probira za DM tipa II u bolesnika s NAFLD-om te istraživanja koja će odgovoriti na pitanje je li pojava fibroze jetre i NASH-a udružena s većim rizikom od razvoja DM-a tipa II u odnosu prema jednostavnoj steatozi. Daljnja će istraživanja odgovoriti i na pitanje o nužnosti probira na HCC kod ovih bolesnika.

Kronična bubrežna bolest

Kronična bubrežna bolest (KBB), sa svim svojim komplikacijama, velik je javnozdravstveni problem s prevalencijom u općoj populaciji od 4,3 do 13% uz očekivani godišnji porast prevalencije od 7%.[30] S obzirom na to da je KBB udružen sa znatnim morbiditetom, mortalitetom, ali i veli-

kim ekonomskim opterećenjem, brojna su istraživanja danas usmjerena detekciji potencijalno sprečivih rizičnih čimbenika.[31] Ta je činjenica potakla nedavna istraživanja o povezanosti između KBB-a i NAFLD-a.[32–38] Prema većini do sada provedenih istraživanja, NAFLD povećava rizik od razvoja KBB-a te je stupanj težine bolesti jetre proporcionalan stupnju težine bubrežnog oštećenja. Provedena su istraživanja vrlo heterogena te su se za detekciju bolesti jetre rabili jetreni parametri (aminotransferaze i gama-glutamil transferaze), ultrazvuk abdomena, MR abdomena, ultrazvučna elastografija s CAP-om i biopsija jetre.[2] Svakako, najveću težinu povezanosti između NAFLD-a i KBB-a daju istraživanja koja su za detekciju bolesti jetre rabila patohistološku verifikaciju. Npr. Targher i sur.[38] pokazali su da bolesnici s patohistološki dokazanim NASH-om imaju oštećenu bubrežnu funkciju (smanjenu glomerularnu filtraciju i veću učestalost abnormalne albuminurije) u usporedbi s kontrolnom skupinom te da je stupanj težine bolesti jetre povezan sa stupnjem bubrežnog zatajenja. Navedena opažanja bila su nezavisna od tradicionalnih čimbenika rizika od razvoja KBB-a, IR-a i komponenata MS-a. Musso i sur.[35] potvrdili su u nedavno publiciranoj metaanalizi, koja je obuhvatila ukupno 63.902 ispitanika, da su pojava i težina NAFLD-a znatno povezane s nastankom i težinom KBB-a.

Prema dostupnoj literaturi još nije sasvim jasno je li NAFLD samo pokazatelj povećanog rizika od razvoja KBB-a ili je aktivno uključen u patogenezu KBB-a. Pretpostavlja se da mehanizmi koji povezuju NAFLD i KBB potječu od inflamiranoga visceralnog masnog tkiva koje je izvor brojnih patogenih medijatora uključenih u proces ateroskleroze, razvoja IR-a i NAFLD-a. U ovom kontekstu jetra je, s jedne strane, „meta" sustavnih poremećaja, ali i „izvor" daljnje produkcije brojnih proupalnih i prokoagulantnih medijatora koji sudjeluju u patogenezi ateroskleroze i nastanka, odnosno progresije KBB-a. NAFLD može pridonijeti razvoju i napredovanju KBB-a poticanjem aterogene dislipidemije i sistemskog/jetrenog IR-a, razvojem disglikemije (povećane produkcije glukoze u jetri), kao i produkcijom brojnih potencijalno patogenih medijatora (tj. proupalnih citokina biomarkeri, prokoagulantnih i profibrogenetskih čimbenika) u sistemsku cirkulaciju.[1,2,33]

Zaključak: NAFLD (posebice NASH) povezan je s većom učestalosti KBB-a (20 do 60% pacijenata). Masna jetra, detektirana s pomoću abdominalnog ultrazvuka, povezana je s dvaput većim rizikom od razvoja KBB-a. Svakako su potrebna daljnja prospektivna istraživanja koja će odgovoriti na pitanje je li NAFLD samo pokazatelj povećanog rizika od razvoja KBB-a ili je aktivno uključen u njegovu patogenezu. Također, buduća će istraživanja odgovoriti na pitanje hoće li liječenje bolesti jetre u konačnici spriječiti ili odgoditi razvoj i napredovanje KBB-a. Do tada, a temeljem dosadašnjih saznanja o povezanosti između NAFLD-a i KBB-a, bolesnici s NAFLD-om svakako bi imali koristi od redovitoga (godišnjeg) probira na KBB koji bi mogao uključivati analizu jednostavnih laboratorijskih parametara kao što su određivanje serumskog kreatinina i albuminurije.

Adenomatozni polipi kolona i kolorektalni karcinom

Karcinom debelog crijeva (CRC) jedan je od najčešćih tumora i drugi uzrok smrti od karcinoma u svijetu. Upalne bolesti crijeva i genetski čimbenici (nasljedna polipoza kolona i Gardnerov sindrom) dobro su poznati čimbenici rizika od razvoja CRC-a. Istraživanja provedena posljednjih godina pokazala su da čak 75 – 95% svih oblika CRC-a nema genetsku podlogu ili ona vrlo malo utječe na razvoj invazivnih adenokarcinoma te se razvoj CRC-a povezuje sa „životnim navikama" (prehrana, smanjena tjelesna aktivnost, pretilost…). Polipi debelog crijeva smatraju se pretečama (prekursorima) invazivnog adenokarcinoma. Otkrivanje tumora u što ranijem stadiju pruža mogućnost izlječenja. Pokazalo se da je preventivna kolonoskopija povezana sa znatno nižim mortalitetom od CRC-a. Stoga su preventivni kolonoskopski pregledi i pravodobna detekcija preteča CRC-a (polipa) i polipektomija nužni radi smanjenja razvoja invazivnih karcinoma.[39–43] Traženje novih čimbenika povećanog rizika od razvoja i polipa kolona i njegova karcinoma u središtu je interesa brojnih istraživača, radi provođenja preventivnih kolonoskopskih pregleda kod osoba s povećanim rizikom. Brojne do sada provedene studije podupiru teoriju da su osobe s MS-om u povećanom riziku od obolijevanja od CRC-a te da je IR povezan s povećanim rizikom od obolijevanja od CRC-a. MS ili sindrom inzulinske rezistencije uključuje: hipertenziju, dislipidemiju, šećernu bolest, pretilost i kroničnu upalu. Proizlazi da MS nastaje kao posljedica današnjeg „modernog načina" života. Navedenomu u prilog govore i istraživanja koja su pokazala da neki od čimbenika IR-a (inzulin i čimbenik rasta 1 i 2 sličan inzulinu) promoviraju progresiju prekursora CRC-a (polipa kolona) u invazivni adenokarcinom. Stoga pojedini autori smatraju da su kod bolesnika oboljelih od šećerne bolesti nužne učestalije endoskopske pretrage debelog crijeva.[40–43]

Istraživanja provedena posljednjih godina upozorila su na važnost MS-a, IR-a i kronične upale u patogenezi CRC-a. Također, smatra se i da snižena razina adiponektina sudjeluje u malignoj alteraciji stanica kolona. S druge strane, jetra je glavni organ odgovoran za stvaranje različitih čimbenika upale i disfunkcije endotela. Upravo je zato glavna posljedica NAFLD-a pojačana produkcija različitih promotora upale (TNF-α, TGF-β, IL-6, CRP-a itd.) i prokoagulantnih čimbenika (inhibitor aktivacije plazminogena, fibrinogen itd.) iz „upaljene jetre", što vodi stanju supkronične upale, povećanom oksidativnom stresu i disfunkciji endotela, a smatra se da je navedeno odgovorno za proaterogeni učinak NAFLD-a. Bolesnici s NAFLD-om imaju sniženu razinu protektivnih adipokina i adiponektina. Slijedom navedenoga čimbenici koji bi povezivali NAFLD, polipe kolona i CRC bili bi: IR, kronična upala, oksidativni stres i snižena razina adiponektina. Povišena sistemska razina različitih medijatora upale iz hepatocita i neparenhimnih stanica jetre, uključujući Kupfferove i stelatne stanice, povezivala bi NAFLD, polipe kolona i CRC.[1,2,39–43] Posljednjih godina sve je veći broj publikacija koje govore u prilog tomu da je NAFLD nezavisni čimbenik rizika od razvoja i adenomatoznih polipa i CRC-a.[39–45] Npr. Lee i sur.[44] analizirali su 5517 ispitanika, od kojih su 833 imala NAFLD detektiran s pomoću ultrazvuka abdomena. Pokazali su da su bolesnici s NAFLD-om imali dva puta veći rizik od pojave adenomatoznih polipa i tri puta veći rizik od razvoja CRC-a. Težinu navedenoj hipotezi o povećanom riziku od razvoja CRC-a kod bolesnika s NAFLD-om dala je studija Wonga i sur.[45] kojoj je za detekciju NAFLD-a upotrijebljena patohistološka verifikacija. Prisutnost NAFLD-a bila je udružena s povećanom incidencijom adenomatoznih polipa i prekanceroznih lezija kolona. Zanimljivo je da prema njihovoj studiji bolesnici s jednostavnom steatozom nisu imali povećan rizik. Autori ovog istraživanja zaključili su da je prisutnost NAFLD-a povezana s visokom učestalosti adenoma kolona i njegovih uznapredovalih neoplazma. Najveći broj adenoma bio je lokaliziran u desnom kolonu. Autori ovog istraži-

vanja snažno podupiru probir na CRC u ovih visokorizičnih bolesnika.

Zaključak: Do sada provedena istraživanja, iako su vrlo heterogena, upućuju na moguću povezanost između NAFLD-a i rizika od razvoja adenoma polipa i CRC-a. Buduća su istraživanja svakako nužna za potvrdu rizika od CRC-a i uznapredovalih adenoma u populaciji bolesnika s NAFLD-om. Daljnja će istraživanja odgovoriti na pitanje je li probir na CRC nuždan u ovih bolesnika i je li nuždan probir na CRC u mladih bolesnika s MS-om, odnosno NAFLD-om. Također će odgovoriti na pitanje trebaju li bolesnici s NAFLD-om učestaliju i raniju primjenu preventivnih kolonoskopskih pregleda, radi smanjenja morbiditeta i mortaliteta od CRC-a.

Sindrom policističnih jajnika

Pojedina istraživanja upućuju na mogućnost da bolesnice s NAFLD-om imaju povećan rizik od razvoja policističnih jajnika, neovisno o njihovu indeksu tjelesne mase. Iako povezanost između NAFLD-a i policističnih jajnika nije jasna, presječna studija iz Australije koja je obuhvatila 50 bolesnica pokazala je da bolesnice s NAFLD-om imaju veću učestalost policističnih jajnika. U 50% njihovih ispitanica NAFLD je bio detektiran s pomoću ultrazvuka abdomena, a u 50% ispitanica bio je verificiran patohistološki.[46] Slične rezultate publicirali su nedavno Vassilatou i sur.[47] koji su našli visoku prevalenciju sindroma policističnih jajnika u preuhranjenih i pretilih premenopauzalnih bolesnica s NAFLD-om.

Zaključak: Nema dovoljno istraživanja da bi se potvrdila povezanost između NAFLD-a i policističnih jajnika. Stoga su potrebna daljnja istraživanja koja će potvrditi ili opovrgnuti povezanost između NAFLD-a i rizika od razvoja sindroma policističnih jajnika.

Opstruktivni sleep apnea sindrom (OSAS)

Nedavno publicirana metaanaliza koja je analizirala 18 presječnih studija (više od 2000 ispitanika) pokazala je da je opstruktivni *sleep apnea* sindrom (OSAS) povezan s povećanim rizikom (neovisno o dobi, spolu i indeksu tjelesne mase) od razvoja masne jetre (OR 2,99), NASH-a (OR 2,37) i uznapredovale fibroze jetre (OR 2,30).[48] Recentnija studija Coreya i sur.[49] obuhvatila je 213 bolesnika koji su bili podvrgnuti barijatrijskoj kirurgiji i tada im je učinjena i biopsija jetre. U njihovoj analizi prisutnost OSAS-a bila je udružena s povišenim aminotransferazama, prisutnošću NASH-a i njegovom uznapredovalom histologijom. Agrawal i sur.[50] pokazali su da je stupanj težine OSAS-a udružen s fibrozom jetre kod bolesnika s NAFLD-om.

Zaključak: Do sada provedena istraživanja upućuju na povezanost između NAFLD-a i OSAS-a, no potrebna su daljnja istraživanja koja će potvrditi ili opovrgnuti povezanost između NAFLD-a i OSAS-a i koja će odgovoriti na pitanje o nužnom probiru na NAFLD kod bolesnika s OSAS-om i obrnuto.

Endokrinopatije

Nekoliko se endokrinopatija povezuje s NAFLD-om, poput deficijencije hormona rasta, hipogonadizma, hipopituitarizma, hiperkortizolemije i hipotireoidizma.[51] Povezanost NAFLD-a i navedenih endokrinopatija do sada je temeljena na nekoliko serija slučajeva ili retrospektivnih istraživanja, stoga su svakako potrebna daljnja istraživanja o ovoj temi.

Osteoporoza

Poznato je da je osteoporoza udružena s IR-om, odnosno s centralnom pretilošću, šećernom bolesti i MS-om. Na tragu navedenoga, posljednjih godina pojedini su autori istraživali povezanost između osteoporoze i jetrene manifestacije MS-a, odnosno NAFLD-a. U studiji Moon i sur.[52] prisutnost NAFLD-a bilo je udružena sa smanjenom gustoćom kostiju (engl. *bone mineral density* – BMD) u području lumbalne kralježnice. Nedavno publicirana metaanaliza Targhera i sur.[53] potvrdila je povezanost između NAFLD-a i sniženog BMD-a. No, svakako su potrebna daljnja istraživanja o ovoj temi prije donošenja jasnih zaključaka o povezanosti ovih dvaju stanja.

Probir na izvanjetrene manifestacije nealkoholne masne bolesti jetre

Unatoč brojnim istraživanjima i dokazima koji govore u prilog tomu da NAFLD (osobito NASH) nije samo bolest ograničena na jetru, nego je povezana s nizom izvanjetrenih bolesti i stanja za sada ne postoje preporuke stručnih društava o nužnom probiru na barem najučestalije bolesti koje se povezuju s NAFLD-om. Svakako će buduća istraživanja morati odgovoriti na pitanje o javnozdravstvenoj i ekonomskoj koristi od probira na bolesti za koje danas postoje brojni dokazi da su povezane s NAFLD-om. Također, buduća će istraživanja odgovoriti na pitanje možemo li liječenjem bolesti jetre spriječiti nastanak KBB-a, KVB-a i DM-a tipa II, ali i drugih kroničnih bolesti koje se povezuju s nealkoholnom masnom jetrom, odnosno usporiti njihovu progresiju. Daljnja će istraživanja odgovoriti i na pitanje trebaju li bolesnici s NAFLD-om učestaliju i raniju primjenu preventivnih kolonoskopskih pregleda, radi smanjenja morbiditeta i mortaliteta od CRC-a. Do završetka takvih istraživanja, kao i do donošenja preporuka o nužnom probiru, mislimo da bi bolesnici s NAFLD-om svakako imali za sada korist od jednogodišnjeg probira na KBB i DM tipa II, te na KVB s pomoću jednostavnih i lako dostupnih kliničkih i laboratorijskih parametara. U sklopu probira na DM tipa II preporučujemo periodičnu (jednogodišnju) analizu jednostavnih laboratorijskih testova kao što je određivanje serumske glukoze natašte i postprandijalno ili određivanje razine Hb1Ac. Analiza serumskog kreatinina i urina (albuminurija) prikladne su i jednostavne metode probira na KBB. I na kraju periodično (barem jedanput na godinu) mjerenje arterijskog tlaka, određivanje lipidnog profila, mjerenje tjelesne težine i određivanje centralne pretilosti, anamneza pušenja i bavljenja fizičkom aktivnošću (kao i njezino poticanje) za sada su dobre metode probira na KVB. S obzirom na morbiditet i mortalitet koji prati CRC, svakako bi bolesnici s NAFLD-om imali koristi od procjene rizičnih čimbenika kao npr. pozitivna obiteljska anamneza, pušenje, konzumacija alkohola, prisutnost DM-a tipa II i pretilosti, kao i periodične analize prisutnosti subjektivnih simptoma u vezi s kolonom.

LITERATURA

1. *Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK*. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2014;59:1174–97.
2. *Byrne CD, Targher G.* NAFLD: A multisystem disease. J Hepatol 2015;62(1S):S47–S64.
3. *Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL i sur.* Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. Hepatology 2006; 44:865–73.
4. *Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G.* Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of noninvasive tests for liver disease severity. Ann Med 2011; 43:617–49.

5. *Anstee QM, Targher G, Day CP.* Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013;10:330–44.
6. *Targher G, Chonchol MB, Byrne CD.* CKD and nonalcoholic fatty liver disease. Am J Kidney Dis 2014;64:638–52.
7. *Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S i sur.* Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2005;42:473–80.
8. *Assy N, Dijbre A, Farah R, Grosovski M, Marmor A.* Presence of coronary plaques in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Radiology 2010;254:393–400.
9. *Brea A, Mosquera D, Martin E, Arizti A, Cordero JL, Ros E.* Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:1045–50.
10. *Targher G, Lorenzo B, Padovani R i sur.* Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. Diabetes Care 2006;29:1325–30.
11. *Francazani AL, Burdick L, Raselli S i sur.* Carotid artery intima media thickness in nonalcoholic fatty liver disease. Am J Med 2008;121:72–8.
12. *Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A.* Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. Nutrients 2013;5:1544–60.
13. *Ahmed MH, Barakat S, Almobarak AO.* Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: has the time come for cardiologists to be hepatologists. J Obes 2012:483135.
14. *Schindhelm RK, Diamant M, Bakker SJ i sur.* Liver alanine aminotransferase, insulin resistance and endothelial dysfunction in normotriglyceridaemic subjects with type 2 diabetes mellitus. Eur J Clin Invest 2005;35:369–74.
15. *Al Rifai M, Silverman MG, Nasir K i sur.* The association of nonalcoholic fatty liver disease, obesity, and metabolic syndrome, with systemic inflammation and subclinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Atherosclerosis 2015;239:629–33.
16. *Wong VW, Wong GL, Yip GW i sur.* Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Gut 2011;60(12):1721–7.
17. *Goland S, Shimoni S, Zornitzki T i sur.* Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment. J Clin Gastroenterol 2006;40: 949–55.
18. *Kim D, Choi S-Y, Park EH i sur.* Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification. Hepatology 2012;56: 605–13.
19. *Sung K-C, Wild SH, Kwag HJ, Byrne CD.* Fatty liver, insulin resistance, and features of metabolic syndrome: relationships with coronary artery calcium in 10,153 people. Diabetes Care 2012;35:2359–64.
20. *Fabbrini E, Tamboli RA, Magkos F i sur.* Surgical removal of omental fat does not improve insulin sensitivity and cardiovascular risk factors in obese adults. Gastroenterology 2010;139:448–55.
21. *Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM.* Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. Hepatology 2013;57:1357–65.
22. *Zoppini G, Fedeli U, Gennaro N, Saugo M, Targher G, Bonora E.* Mortality from chronic liver diseases in diabetes. Am J Gastroenterol 2014; 109:1020–25.
23. *Sung KC, Jeong WS, Wild SH, Byrne CD.* Combined influence of insulin resistance, overweight/obesity, and fatty liver as risk factors for type 2 diabetes. Diabetes Care 2012;35:717–22.
24. *Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL i sur.* Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. Hepatology 2006; 44:865–73.
25. *Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, El-Serag HB, Davila JA, McGlynn KA.* Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. Hepatology 2011;54:463–71.
26. *Wong RJ, Cheung R, Ahmed A.* Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. Hepatology 2014;59:2188–95.
27. *Ong J, Younossi ZM, Reddy V i sur.* Cryptogenic cirrhosis and post-transplantation nonalcoholic fatty liver disease. Liver Transpl 2001;7: 797–801.
28. *Alexander J, Torbenson M, Wu TT, Yeh MM.* Non-alcoholic fatty liver disease contributes to hepatocarcinogenesis in non-cirrhotic liver: a clinical and pathological study. J Gastroenterol Hepatol 2013;28: 848–54.
29. *Khan FZ, Perumpail RB, Wong RJ, Ahmed A.* Advances in hepatocellular carcinoma: Nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma. World J Hepatol 2015;7:2155–61.
30. *Gilbertson DT, Liu J, Xue JL i sur.* Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015. J Am Soc Nephrol 2005;16:3736–41.
31. *James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M.* Early recognition and prevention of chronic kidney disease. Lancet 2010;375:1296–309.
32. *Targher G, Chonchol M, Zoppini G, Abaterusso C, Bonora E.* Risk of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: is there a link? J Hepatol 2011;54:1020–29.
33. *Targher G, Chonchol MB, Byrne CD.* CKD and nonalcoholic fatty liver disease. Am J Kidney Dis 2014;64:638–52.
34. *Targher G, Mantovani A, Pichiri I i sur.* Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2014;37: 1729–36.
35. *Musso G, Gambino R, Tabibian JH i sur.* Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med 2014;11(7):e1001680.
36. *Orlic L, Mikolasevic I, Bagic Z, Racki S, Stimac D, Milic S.* Chronic kidney disease and nonalcoholic Fatty liver disease-is there a link? Gastroenterol Res Pract 2014;2014:847539.
37. *Mikolasevic I, Racki S, Bubic I, Jelic I, Stimac D, Orlic L.* Chronic kidney disease and nonalcoholic Fatty liver disease proven by transient elastography. Kidney Blood Press Res 2013;37:305–10.
38. *Targher G, Bertolini L, Rodella S, Lippi G, Zoppini G, Chonchol M.* Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5: 2166–271.
39. *Shen H, Lipka S, Kumar A, Mustacchia P.* Association between nonalcoholic fatty liver disease and colorectal adenoma: a systemic review and meta-analysis. J Gastrointest Oncol 2014;5:440–6.
40. *Lin XF, Shi KQ, You J i sur.* Increased risk of colorectal malignant neoplasm in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a large study. Mol Biol Rep 2014;41:2989–97.
41. *You J, Huang S, Huang GQ i sur.* Nonalcoholic fatty liver disease: a negative risk factor for colorectal cancer prognosis. Medicine (Baltimore) 2015;94:e479.
42. *Stadlmayr A, Aigner E, Steger B i sur.* Nonalcoholic fatty liver disease: an independent risk factor for colorectal neoplasia. J Intern Med 2011; 270:41–9.
43. *Hwang ST, Cho YK, Park JH i sur.* Relationship of non-alcoholic fatty liver disease to colorectal adenomatous polyps. J Gastroenterol Hepatol 2010;25:562–7.
44. *Lee YI, Lim Y-S, Park HS.* Colorectal neoplasms in relation to nonalcoholic fatty liver disease in Korean women: a retrospective cohort study. J Gastroenterol Hepatol 2012;27:91–5.
45. *Wong VW, Wong GL, Tsang SW i sur.* High prevalence of colorectal neoplasm in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Gut 2011;60: 829–36.
46. *Brzozowska MM, Ostapowicz G, Weltman MD.* An association between non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovarian syndrome. J Gastroenterol Hepatol 2009;24:243–7.
47. *Vassilatou E, Vassiliadi DA, Salambasis K i sur.* Increased prevalence of polycystic ovary syndrome in premenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. Eur J Endocrinol 2015. [u postupku objavljivanja]
48. *Musso G, Cassader M, Olivetti C, Rosina F, Carbone G, Gambino R.* Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis. Obes Rev 2013;14:417–31.
49. *Corey KE, Misdraji J, Gelrud L i sur.* Obstructive sleep apnea is associated with nonalcoholic steatohepatitis and advanced liver histology. Dig Dis Sci 2015;60:2523–28.
50. *Agrawal S, Duseja A, Aggarwal A i sur.* Obstructive sleep apnea is an important predictor of hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease in a tertiary care center. Hepatol Int 2015;9:283–91.
51. *Hazlehurst JM, Tomlinson JW.* Mechanisms in Endocrinology: Nonalcoholic fatty liver disease in common endocrine disorders. Eur J Endocrinol 2013;15:830–5.
52. *Moon SS, Lee YS, Kim SW.* Association of nonalcoholic fatty liver disease with low bone mass in postmenopausal women. Endocrine 2012; 42:423–9.
53. *Targher G, Lonardo A, Rossini M.* Nonalcoholic fatty liver disease and decreased bone mineral density: is there a link? J Endocrinol Invest 2015;38:817–25.

Pisma uredniku
Letters to the Editor

Hereditarni angioedem – rijetka bolest, zgusnuti problemi

Hereditary angioedema – rare disease, complex problems

Poštovani gospodine glavni uredniče!

Unatoč aktivnostima koje posljednjih godina provodi radna grupa hrvatskih stručnjaka za hereditarni angioedem (HAE) (članovi su Asja Stipić Marković, Marinko Artuković, Ingrid Prkačin, Višnja Prus, Branimir Anić, Boris Karanović, Boris Grdinić, Barbara Kvenić, Melanija Ražov-Radas, Jasmina Friganović Huljev, Draško Cikojević, Renata Vrsalović i Ljerka Karadža-Lapić) i dostupnosti modernih lijekova za HAE u Hrvatskoj uočavamo da terapija nije jednako dostupna svim pacijentima i zbog toga Vam se obraćam ovim pismom.

Podsjećam da je hereditarni angioedem rijetka (prevalencija iznosi 1 : 10.000 – 50.000 ljudi) bolest od koje u Hrvatskoj boluje samo stotinjak bolesnika, toliko malo da se HAE u našoj domovini i ne nalazi na popisu rijetkih bolesti. Maloj prevalenciji HAE u Hrvatskoj (1 : 50.000)[1] pridonosi praksa nedostatnog dijagnosticiranja zbog premalene svjesnosti o bolesti i zbog simptoma koji su slični drugim uzrocima edema, a čekanje ispravne dijagnoze nerijetko se mjeri desetljećima[2] iako se angioedemi mogu pojavljivati od djetinjstva. HAE uzrokuje mutacija gena *SERPING1* (engl. *Serpin Peptidase Inhibitor, Clade G 1*) koji osigurava upute za proizvodnju C1-inhibitora (C1-INH) i nasljeđuje se autosomno dominantno. C1-inhibitor (C1-INH) ključni je regulator četiriju biokemijskih kaskadnih sustava u krvi:[3,4] komplementnog sustava, kontaktnog (kininsko-kalikreinskog) sustava, sustava koagulacije i fibrinolitičkog sustava. Posljedično oslobađanje bradikinina dovodi do vaskularne reakcije dubokih slojeva kože i potkožja te sluznica organa s lokalnom dilatacijom, povećane permeabilnosti i okolne otekline tkiva – angioedema. U osoba koje su naslijedile abnormalni gen može se naći cijeli spektar kliničkih slika koje se kreću od asimptomatskih do teških oblika. Razlikujemo tri tipa hereditarnog angioedema: tip I uzrokovan sniženom razinom C1-INH, tip II uzrokovan proizvodnjom nefunkcionalnog C1-INH[5,6] te tip III s normalnom funkcijom i razinom C1-INH, a mutacija zahvaća faktor koagulacije XII. Klinička slika jednaka je kod sva tri tipa HAE.[6] Edemom može biti zahvaćen bilo koji dio tijela, ali najčešće je mjesto koža ekstremiteta (90% bolesnika), što ima za posljedicu funkcionalnu onesposobljenost bolesnika (ne mogu pisati, obuti cipele i sl.), a može zahvatiti lice, genitalnu i glutealnu regiju. Angioedem može zahvaćati sluznicu usana, jezika, ždrijela, grkljana, urogenitalnog i probavnog sustava. U većeg broja bolesnika (70 – 80%) javljaju se abdominalni grčevi praćeni mučninom, povraćanjem i proljevom. Ovakva nespecifična abdominalna simptomatologija može voditi do pogrešne dijagnoze pa su zabilježene i nepotrebne kirurške intervencije. Najveća je opasnost oteklina sluznice grkljana. Bolesnici se žale na promuklost i neugodan osjećaj u grlu, osjećaj prisutnosti stranoga tijela koji je često praćen kašljem. Disanje je u početku otežano, ali vrlo brzo može doći do teške dispneje i gušenja. Nije rijetkost ni da se bolesnici uguše prilikom prve atake angioedema. Ataku otekline grkljana imalo je 25 – 83% bolesnika barem jedanput u životu,[2,7,8] a zbog mogućnosti da oteklina brzo napreduje do potpune opstrukcije i asfiksije potrebno je na vrijeme učiniti intubaciju (bez odgađanja!) ili traheotomiju. Upravo oteklina grkljana za pacijente je manifestacija bolesti koja ih najviše zabrinjava. Mortalitet HAE se, usprkos terapiji, kreće oko 13%. Atake angioedema najčešće se javljaju nakon trauma, infekcija, fizičkog napora, emocionalnih stresova, kod žena se intenzitet povećava menstruacijama i ovulacijama,[5] a ako se ne liječe, edemi spontano prolaze za 2 do 5 dana. Također, ACE-inhibitori i oralni kontraceptivi s estrogenima potiču ataku angioedema kod pacijenata s HAE,[9] stoga ih treba izbjegavati. Riziku od atake edema larinksa, lica, abdomena, genitalne ili glutealne regije izloženi su pacijenti prilikom endoskopskih zahvata poput ezofagogastroduodenoskopije, kolonoskopije, bronhoskopije, endoskopije gornjih dišnih putova te zahvata u općoj anesteziji s intubacijom. Oprez se zahtijeva i prilikom planiranja poroda. Povećani rizik od izazivanja ataka edema larinksa nose stomatološke intervencije, a početak je zabilježen i do 30 sati nakon zahvata. Dijagnoza HAE tipa I potvrđuje se sniženom razinom C4 i C1-INH u serumu, a tipa II HAE sniženom razinom C4, normalnom razinom C1-INH te smanjenom funkcijom C1-INH. Dijagnoza se može potvrditi analizom gena *SERPING1*, što je za tip III HAE s urednom razinom C4, C1-INH i funkcijom C1-INH jedina dijagnostička mogućnost. Tijekom atake angioedema nije potrebno ponavljati laboratorijske nalaze, već žurno započeti liječenje specifičnom terapijom za HAE. Svaki akutni napadaj angioedema za bolesnike s HAE može ugroziti život, stoga je važan što raniji početak terapije.

Na dijagnozu HAE treba posumnjati i ako izostane odgovor na terapiju antihistaminicima, glukokortikoidima ili adrenalinom[1,5–7] koji nisu lijekovi izbora za liječenje HAE.[10] Specifični lijekovi za HAE jesu koncentrati C1-INH dobiveni iz plazme (pdC1-INH) ili rekombinantni (rhC1-INH) te blokatori bradikininskih B2-receptora. Razloga za neujednačenu dostupnost ovih lijekova diljem hrvatskih bolnica ima nekoliko, a pozornost želim usmjeriti na dva – pomanjkanje svjesnosti pacijenata i liječnika o HAE[2] te na financijski aspekt liječenja. Naime, svjesnost među pacijentima i liječnicima o mogućim komplikacijama tijekom ataka angioedema i dalje je niska. Radi toga ekspertna grupa za HAE provodi kontinuiranu edukaciju pacijenata, članova njihovih obitelji, zdravstvenog osoblja i liječnika radi unapređenja kvalitete života oboljelih od HAE. Smjernice za dijagnostiku i liječenje HAE objavljene su 2014. god. u Liječničkom vjesniku, izrađeni su protokoli za liječenje HAE na hitnim prijmovima, a većina bolesnika ima Identifikacijsku karticu za bolesnike s HAE s individualnim planom liječenja preporučenim od stručnjaka za tu bolest. Posebna pozornost usmjerena je na primjenu kratkoročne profilakse prije provocirajućih dijagnostičkih ili terapijskih postupaka, kao i stomatoloških zahvata. Osobito želim upozoriti na potrebu za što ranijim početkom liječenja, već u prvom satu

početka atake jer su lijekovi tada najučinkovitiji, a komplikacije se uglavnom izbjegnu. U ustanovama u kojima se liječe pacijenti od HAE moraju biti osigurane dvije doze navedenih lijekova, a pacijentima treba omogućiti izdavanje lijekova registriranih za samoprimjenu (ikatibant).[1] Iako cijene specifičnih lijekova za HAE nisu niske, ne smijemo toj doista maloj skupini pacijenata uskratiti promptno liječenje atake HAE, osobito abdominalne i laringealne, kako je u Smjernicama za dijagnostiku i liječenje HAE jasno navedeno. Napominjem da su cijene navedenih lijekova posljednjih mjeseci snižene, a rekombinantni C1-INH konestat alfa (Ruconest®, Pharming) odnedavno se može primijeniti i za djecu od 12. godine života, dok je preporuka za testiranje na IgE na zečji epitel ukinuta, što također znači znatnu uštedu u liječenju pacijenata oboljelih od HAE.

Ljerka Karadža-Lapić, dr. med.
ORL odjel Opće bolnice Šibensko-kninske županije

LITERATURA

1. *Markovic AS, Rozmanic V, Anic B i sur.* Smjernice za dijagnostiku i liječenje hereditarnog angioedema [Guidelines for the diagnosis and treatment of hereditary angioedema]. Liječ Vjesn 2014;136(5–6): 117–29. Epub 2014/08/27.
2. *Karadza-Lapic L, Korosec P, Silar M i sur.* Frequent life-threatening laryngeal attacks in two Croatian families with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency harbouring a novel frameshift mutation in SERPING1. Ann Med 2016:1–7. Epub 2016/05/18.
3. *Bjorkqvist J, Sala-Cunill A, Renne T.* Hereditary angioedema: a bradykinin-mediated swelling disorder. Thromb Haemost 2013;109(3): 368–74. Epub 2013/01/12.
4. *Zuraw BL, Christiansen SC.* Pathophysiology of hereditary angioedema. Am J Rhinol Allergy 2011;25(6):373–8. Epub 2011/12/22.
5. *Bernstein JA.* Update on angioedema: evaluation, diagnosis, and treatment. Allergy Asthma Proc 2011;32(6):408–12. Epub 2012/01/10.
6. *Zuraw BL.* Clinical practice. Hereditary angioedema. N Engl J Med 2008;359(10):1027–36. Epub 2008/09/05.
7. *Bork K, Barnstedt SE.* Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. Arch Intern Med 2001;161(5):714–8. Epub 2001/03/20.
8. *Bork K, Barnstedt SE.* Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. J Am Dent Assoc 2003;134(8):1088–94. Epub 2003/09/06.
9. *Papamanthos M, Matiakis A, Tsirevelou P, Kolokotronis A, Skoulakis H.* Hereditary angioedema: three cases report, members of the same family. J Oral Maxillofac Res 2010;1(1):e9. Epub 2010/01/01.
10. *Bowen T, Cicardi M, Farkas H i sur.* 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol 2010;6(1):24. Epub 2010/07/30.

Vijesti
News

XVIII. kongres Hrvatskoga reumatološkog društva, Solaris, 20. – 23. listopada 2016.

U Šibeniku (Solaris) održan je od 20. do 23. listopada 2016. XVIII. kongres Hrvatskoga reumatološkog društva. Valja podsjetiti da je prvi godišnji kongres Hrvatsko reumatološko društvo organiziralo iste godine kad je s praksom godišnjih kongresa počela i Europska liga protiv reumatizma (EULAR). Dosadašnji predsjednici godišnjih kongresa bili su prof. dr. sc. Božidar Ćurković i prof. dr. sc. Đurđica Babić-Naglić, a ove je godine predsjednik kongresa bio predsjednik Hrvatskoga reumatološkog društva prof. dr. sc. Branimir Anić. Kongres već tradicionalno prate i edukacijski tečaj medicinskih sestara i tehničara (27. edukacijski tečaj), ove godine obogaćen i 1. sastankom Hrvatske udruge zdravstvenih profesionalaca u reumatologiji i rehabilitaciji i EULAR-a te i ove godine sastankom Sekcije udruga bolesnika.

Po običaju, službeni dio kongresa počeo je predavanjem u spomen na Dragu Čopa. Predavanje „Klasifikacija i dijagnoza aksijalnih spondiloartritisa – povijest, sadašnje stanje i perspektive" održao je prof. dr. sc. Simeon Grazio, predstojnik Klinike za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KBC-a „Sestre milosrdnice" i voditelj Referentnog centra za spondiloartritise Ministarstva zdravstva RH. Profesor Grazio naglasak je stavio na nedoumice i kritike ASAS-ove klasifikacije spondiloartritisa, kao i na odgovore na kritike te potrebu što bolje edukacije pučanstva, bolesnika, liječnika i drugih medicinskih stručnjaka.

Kongres je imao dvije teme: bol u reumatologiji i reumatologija dječje dobi. Prva je tema odabrana jer je 2016. proglašena godinom boli u zglobovima, dok je druga tema bila prigoda ponajprije reumatolozima za odrasle da se upoznaju s problematikom i specifičnostima pedijatrijske reumatologije, s kojom dolaze u doticaj u tranzicijskim ambulantama.

Tema bol u reumatologiji (moderatori: prof. dr. sc. Jadranka Morović-Vergles i prof. dr. sc. Tonko Vlak) obrađena je sveobuhvatno, od epidemiologije do nefarmakološkog liječenja. Predavači su bili: doc. dr. sc. Miroslav Mayer (KBC Zagreb) „Epidemiologija i značenje boli u reumatologiji", dr. Melanie-Ivana Čulo i prof. dr. sc. Jadranka Morović-Vergles (KB Dubrava) „Etiologija i patogeneza boli u reumatskim bolestima", doc. dr. sc. Višnja Prus i dr. Željka Kardum (KBC Osijek) „Klinički entiteti i obilježja boli u bolesnika s reumatskim bolestima", prof. dr. sc. Dušanka Martinović-Kaliterna i dr. Ivona Božić (KBC Split) „Fibromialgija – je li to reumatska bolest?", prof. dr. sc. Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić (KBC Rijeka) „Evaluacija boli i lokalno farmakološko liječenje boli u bolesnika s reumatskim bolestima", prof. dr. sc. Simeon Grazio i dr. Ines Doko (KBC „Sestre milosrdnice") „Sustavno farmakološko lije-

čenje boli u reumatskim bolestima", doc. dr. sc. Ana Poljičanin i prof. dr. sc. Tonko Vlak (KBC Split) „Nefarmakološko liječenje boli u reumatskim bolestima".

Uz suvremena saznanja, napose u patofiziologiji boli, najveća vrijednost sekcije bilo je poticanje reumatologa da još više razmišljaju o boli kao takvoj te da u pristupu bolesniku s reumatskom boli više pozornosti posvete njezinoj kvantifikaciji, a terapijski pristup što više personaliziraju.

Moderatori teme o pedijatrijskoj reumatologiji bili su dr. sc. Mandica Vidović i doc. dr. sc. Miroslav Mayer, a predavanjima iz te sekcije obuhvaćene su samo neke, ali vrlo zanimljive teme toga širokog područja. Predavači su bili prim. dr. Lana Tambić-Bukovac i dr. Marija Perica (Dječja bolnica Srebrnjak) „Juvenilni idiopatski artritis", dr. sc. Lovro Lamot i prof. dr. sc. Miroslav Harjaček (KBC „Sestre milosrdnice") „Juvenilni spondiloartritis", doc. dr. sc. Alenka Gagro (Klinika za dječje bolesti, Zagreb) „Autoimunost i imunodeficijencije", prof. dr. sc. Kristina Potočki i dr. Dubravko Bajramović (KBC Zagreb) „Osobitosti radioloških pretraga u dječjoj dobi", prof. dr. sc. Tadej Avčin (UKC Ljubljana, Slovenija) „SLE u dječjoj dobi", prof. dr. sc. Marija Jelušić-Dražić i dr. Marijan Frković (KBC Zagreb) „Vaskulitisi u dječjoj dobi", prof. dr. sc. Ivan Malčić (KBC Zagreb) „Reumatologija u pedijatrijskoj kardiologiji od fetalnog razdoblja do odrasle dobi – uloga fetalne ehokardiografije", dr. sc. Mandica Vidović i doc. dr. sc. Miroslav Mayer (KBC „Sestre milosrdnice", KBC Zagreb) „Važnost tranzicije u reumatološkoj skrbi".

Od ukupno 45 sažetaka neki su odabrani za usmena priopćenja. Tri odabrana kratka usmena priopćenja o pedijatrijskoj reumatologiji uime grupe autora izložili su dr. Marija Perica („Tranzicija u reumatologiji – naša iskustva"), dr. Marijan Frković („Sistemski eritemski lupus u djece – retrospektivna studija u Referentnom centru za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju, Klinike za pedijatriju, KBC Zagreb tijekom 25 godina") i dr. sc. Lovro Lamot („Metilacija PTPN12 gena mogla bi utjecati na razvoj juvenilnog spondiloartritisa i postati mjesto djelovanja novih terapijskih modaliteta").

U slobodnim temama (moderatori: prof. dr. sc. Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić i dr. sc. Joško Mitrović) izloženi su rezultati raznolikih i instruktivnih istraživanja. Kratka priopćenja iznijeli su prof. dr. sc. Gordana Laškarin („Izražaj citotoksičkog posrednika granulizina u bolesnika s osteoartritisom"), dr. sc. Ana Gudelj Gračanin („Utječe li pušenje na aktivnost reumatoidnog artritisa?"), doc. dr. sc. Daniela Marasović-Krstulović („Klinička obilježja bolesnika s HLA-B35-pozitivnim spondiloartritisom u Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju od 2005. do 2015. godine"), dr. Blerta Rexhepi („Seronegative rheumatoid arthritis: a case report"), prim. dr. sc. Frane Grubišić („Adalimumab u liječenju recidivirajućeg uveitisa u sklopu Behçetove bolesti – prikaz bolesnika"), dr. Andrei Petru Ghizdavescu (predstavljač neautor) („Baricitinib, methotrexate, or baricitinib plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis who had received limited/no treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs: Phase 3 trial results") i doc. dr. sc. Mislav Radić („Stopa ostanka na biološkoj terapiji u bolesnika s reumatoidnim artritisom – podaci iz Registra Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Split").

Sekcija mlade reumatologije (moderatori: dr. sc. Felina Anić i dr. Kate Borić) pokazala je da hrvatska reumatologija ima odličnu perspektivu. Priopćenja su iznijeli dr. Karla Ištuk („Prekid biološke terapije nakon postizanja kliničke remisije u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom – iskustva Referentnog centra za dječju i adolescentnu reumatologiju"), dr. Saša Sršen („Epidemiološke značajke bolesnika oboljelih od purpure Henoch-Schoenlein liječenih u dva tercijarna centra u Hrvatskoj u desetogodišnjem razdoblju"), dr. Jelena Andrić („Uspješno liječenje digitalne ulceracije u bolesnice sa sistemskom sklerozom kombinirano s primjenom intravenskog iloprosta i hiperbarične oksigenoterapije"), dr. Mirna Reihl („Prikaz bolesnice s intermetatarzalnim burzitisom kao očitovanjem reumatoidnog artritisa"), dr. Ines Doko („Apsces m. psoasa kod liječenja tocilizumabom i niskom dozom glukokortikoida – prikaz bolesnice s reumatoidnim artritisom") i dr. Ivana Erceg („Određivanje razine lijeka TNFα-inhibitora i prisutnost protutijela na lijek u bolesnika s kroničnim reumatskim bolestima u Splitsko-dalmatinskoj županiji"). Posebno je bio zanimljiv obilazak postera (moderatori: prof. dr. sc. Božidar Ćurković, prof. dr. sc. Jasminka Milas-Ahić i prof. dr. sc. Branimir Anić) s kratkom prezentacijom autora i uvijek živom raspravom.

Kao i prethodnih godina, održana je ultrazvučna radionica (moderatori: doc. dr. sc. Porin Perić, doc. dr. sc. Nadica Laktašić-Žerjavić, doc. dr. sc. Tatjana Kehler i doc. dr. sc. Miroslav Mayer). Valja napomenuti da Hrvatsko reumatološko društvo ima važnu ulogu u edukaciji kolega iz ultrazvuka mišićno-koštanog sustava, što je prepoznato i u europskim razmjerima. Program kongresa je bio obogaćen s nekoliko sponzoriranih simpozija uz aktualne i nadolazeće teme, a sudionici su bili počašćeni predavanjima svjetski priznatih stručnjaka prof. dr. sc. Xenofona Baraliakosa (Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne, Ruhr – Sveučilište Bochum, Njemačka) i prof. dr. sc. Daniela Aletaha (Reumatološki odjel, Sveučilište u Beču).

Hana Skala Kavanagh
Simeon Grazio

Poštovani čitatelji, dragi kolege!

Veliko nam je zadovoljstvo upoznati Vas s mogućnosti da prvih 50 godišta Liječničkog vjesnika od 1877. do 1949. godine pročitate u elektroničkom obliku na web adresi: **www.hlz.hr**.

Uredički odbor LV-a

International colposcopy and cervical pathology conference, 2016

U Budimpešti se od 24. 11. – 26. 11. 2016. održao Međunarodni kongres kolposkopije i bolesti vrata maternice na kojem su aktivno sudjelovali i članovi Hrvatskog društva za kolposkopiju i bolesti vrata maternice Hrvatskog liječničkog zbora (HDKBVM HLZ), predvođeni Predsjednikom HDKBVM HLZ prim. dr. sc Dražanom Butorcem sa Klinike za ženske bolesti i porodništvo KBC-a Sestre Milosrdnice, koji je održao predavanje na temu „Cervical cancer screening programme in Croatia". Na Kongresu se raspravljalo o epidemiologiji karcinoma vrata maternice u Europi, novim metodama „screeninga" karcinoma vrata maternice, primarnoj prevenciji te liječenju i praćenju premalignih lezija sa ulogom kolposkopije u otkrivanju jedne od najčešćih malignih bolesti današnjice. Predavanja su održale i mlade liječnice specijalizantice na Klinici za ginekologiju i porodništvo KBC-a Sestre Milosrdnice, u sastavu Bernarda Škrtić sa temom „Are positive cone margins a disadvantage of LLETZ technique?", Nives Đurić Orsag sa temom „Distribution of HPV genotypisation in cytology and pathohistology findings at University Hospital Center Sestre Milosrdnice" i Iva Pitner sa temom „The significance of colposcopy in cervical premalignant lesion during pregnancy". Sva su predavanja našeg hrvatskog tima prošla vrlo zapaženo sa pozitivnim ocjenama ostalih kolega, kao i predsjednika Međunarodnog društva za kolposkopiju i bolesti vrata maternice Charlesa Redmana, kao i predsjednika kongresa Roberta Koissa.



Veselimo se novim radovima i nastojat ćemo HDKBVM HLZ predstaviti u što boljem svijetlu na nadolazećim kongresima!

Marijo Čukelj, dr. med.
Tajnik Hrvatskog društva za kolposkopiju i bolesti vrata maternice Hrvatskog liječničkog zbora

* * *

Hrvatsko društvo za hipertenziju
Hrvatskoga liječničkog zbora
pod pokroviteljstvom
Europskog društva za hipertenziju
organizira

Kongres o hipertenziji
s međunarodnim učešćem
i
Simpozij medicinskih sestara i tehničara u hipertenziji
u Poreču, hotel Valamar Diamant, od 30. 3. do 2. 4. 2017. godine
i
postkongresni međunarodni simpozij
„Age and gender factors in hypertension"
u suradnji s *Menarini Foundation*
u Dubrovniku, tvrđava Revelin, od 20. – 22. 4. 2017. godine

Dodatne obavijesti na www.hdh.hr



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

organiziraju

HRVATSKU PROLJETNU PEDIJATRIJSKU ŠKOLU

34. seminar za liječnike i medicinske sestre

Split, 24.–28. travnja 2017.

Na programu ovogodišnjeg seminara su sljedeće teme:

1. Kardiologija i reumatologija
2. Oboljenja uha, grla i nosa u dječjoj dobi
3. Farmakoterapija u pedijatriji

Informacije: Prof. dr. sc. Vjekoslav Krželj
Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split, 21 000 Split, Spinčićeva 1
Tel. 021/556-303; 021/556-793; faks: 021/556-590
E-mail: krzelj@kbsplit.hr; http://hpps.kbsplit.hr

Kotizacija: 1.000,00 kuna + PDV

* * *

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

LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

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

* * *

NATJEČAJ

Na temelju Statuta Hrvatskoga liječničkog zbora i Poslovnika o radu Skupštine, čl. 11., stavak 2. te odluke 14. sjednice od 23. rujna 2016., Glavni odbor Hrvatskoga liječničkog zbora objavljuje poziv za prijavu kandidata, redovnih članova Zbora za predsjednika Hrvatskog liječničkog zbora za vrijeme od četiri godine i prvog dopredsjednika Hrvatskog liječničkog zbora za vrijeme od četiri godine. Prijave kandidata se vrše sukladno Poslovniku o radu Skupštine HLZ-a objavljenom na mrežnim stranicama HLZ-a te se dostavljaju pismeno Glavnom tajniku HLZ-a u periodu od 21. 12. 2016. do 04. 01. 2017. na adresu: Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb, s naznakom „NE OTVARAJ – IZBORI 2017.”

DIURON®

eplerenon



Diuron® tbl 30 x 25 mg
Diuron® tbl 30 x 50 mg

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

NAPOMENA: Upućujemo zdravstvene radnike na posljednji cjelokupni sažetak opisa svojstava lijeka te uputu o lijeku Diuron® koji su dostupni na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (www.almp.hr). **Način izdavanja:** na recept, u ljekarni. **Datum sastavljanja:** prosinac 2016. HR/DIUR/16/0009

TEVA PLIVA

PLIVA HRVATSKA d.o.o., Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Hrvatska. Tel.: + 385 1 37 20 000, Faks: + 385 1 37 20 111
www.pliva.hr, www.plivamed.net



SNAGA U KOJU SE MOŽETE POUZDATI!

Filmom obložene tablete dostupne u sljedećim dozama:

30 x 5 mg
30 x 10 mg
30 x 15 mg
30 x 20 mg
30 x 30 mg
30 x 40 mg

Epri®

ROSUVASTATIN

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

NAPOMENA: Upućujemo zdravstvene radnike na posljednji cjelokupni sažetak opisa svojstava lijeka te uputu o lijeku Epri® 5, 10, 20, 40 mg filmom obložene tablete i Epri® 15 i 30 mg filmom obložene tablete koji su dostupni na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (www.almp.hr). **Način izdavanja:** na recept, u ljekarni. **Datum sastavljanja:** prosinac 2016. HR/EPRI/16/0006

PLIVA HRVATSKA d.o.o., Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Hrvatska. Tel.: + 385 1 37 20 000, Faks: + 385 1 37 20 111; **www.pliva.hr, www.plivamed.net**

TEVA PLIVA

TRESIBA®
jednom dnevno
DJELOVANJE
DULJE OD 42 SATA[3,4]

SADA ODOBRENO
I KOD ADOLESCENATA I DJECE U DOBI OD GODINU DANA[3,5]

8.5%

7.4%

7.0%

SNIZITE HbA_{1c} KONTROLIRANO

- **Uspješno sniženje HbA_{1c}**[1,2]
- **Manji rizik od noćnih hipoglikemija u odnosu na glargin inzulin**[1,2,*†]
- **Fleksibilno vrijeme doziranja u bilo koje doba dana, kada je potrebno**[3*]
  ...jednom dnevno.

*Odnosi se samo na odraslu populaciju
†Odnosi se na glargin inzulin 100 jedinica/ml

Referencije: 1. Rodbard HW, et al. on behalf of the BEGIN Once Long Trial Investigators. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naive subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. DIABETIC Medicine 2013;30(11):1298–304. 2. Bode BW, et al. on behalf of the BEGIN Basal–Bolus Type 1 Trial Investigators. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal–bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN Basal–Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. DIABETIC Medicine 2013;30(11):1293–297. 3. Tresiba® Sažetak opisa svojstava lijeka 4. Jonassen I, et al. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. Pharmaceutical Research. 2012;29(8):2104-2114. 5. Thalange N, et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatric Diabetes 2015. doi: 10.1111/pedi.12263.

FlexTouch®, NovoFine®, NovoTwist® i Tresiba® su zaštićena imena u vlasništvu Novo Nordisk A/S, Danska. Datum pripreme: 9.03.2016.

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

HQMMA/TB/0415/0126

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE



novo nordisk®

mijenjamo dijabetes

U Novo Nordisku mijenjamo dijabetes. U pristupu razvoju lijekova, u predanosti da poslujemo s dobiti i etično te u potrazi za lijekom.

TRESIBA®
degludek inzulin (tehnologija rDNK) injekcija

Naziv lijeka: Tresiba® 100 jedinica/ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici. **Međunarodni naziv djelatne tvari:** degludek inzulin**. Odobrene indikacije:** Liječenje šećerne bolesti u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 1 godine. **Kontraindikacije:** Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:** Doze inzulina u djece potrebno je oprezno uskladiti (osobito u sklopu bazal-bolus inzulinske terapije) s unosom hrane i tjelesnom aktivnošću kako bi se umanjio rizik od hipoglikemije. U bolesnika u kojih je znatno poboljšana regulacija glikemije može doći do promjene uobičajenih upozoravajućih simptoma hipoglikemije te ih o tome treba primjereno savjetovati. U osoba koje dugo boluju od šećerne bolesti uobičajeni upozoravajući simptomi mogu nestati. Infekcije i stanja praćena vrućicom, obično povećavaju bolesnikovu potrebu za inzulinom. Bolesti bubrega, jetre, nadbubrežne žlijezde, hipofize ili štitnjače mogu zahtijevati promjenu doze inzulina. Produljeno djelovanje lijeka Tresiba® može odgoditi oporavak od hipoglikemije. U teškoj hiperglikemiji preporučuje se primjena brzodjelujućeg inzulina. Obično se prvi simptomi hiperglikemije javljaju postupno. U šećernoj bolesti tipa 1 neliječena hiperglikemija u konačnici vodi u dijabetičku ketoacidozu, koja može biti smrtonosna. Zabilježeni su slučajevi zatajivanja srca kod primjene pioglitazona u kombinaciji s inzulinom, osobito u bolesnika koji su imali rizične faktore za razvoj zatajivanja srca. Ovo treba imati na umu ako se razmatra liječenje kombinacijom pioglitazona i lijeka Tresiba®. U slučaju primjene ove kombinacije, u bolesnika treba pratiti znakove i simptome zatajivanja srca, porasta tjelesne težine i edema. Liječenje pioglitazonom treba prekinuti ako dođe do bilo kakvog pogoršanja srčanih simptoma. Bolesnicima se mora objasniti da prije svakog injiciranja uvijek provjere naljepnicu na inzulinu. Bolesnici moraju vizualno provjeriti odabrane jedinice na brojčaniku doze na brizgalici. Stoga je uvjet za samostalno injiciranje da bolesnik može pročitati prikazano na brojčaniku doze na brizgalici. . Primjena inzulina može uzrokovati pojavu inzulinskih protutijela. Prisutnost takvih inzulinskih protutijela može zahtijevati promjenu doze inzulina kako bi se izbjegla sklonost hiperglikemiji ili hipoglikemiji. **Nuspojave:** *Vrlo često:* hipoglikemija; *često:* reakcije na mjestu injiciranja; *manje često*: lipodistrofija, periferni edem*, rijetko:* preosjetljivost, urtikarija.
Doziranje: Tresiba® je bazalni inzulin za supkutanu primjenu jednom dnevno, u bilo koje doba dana, po mogućnosti u isto vrijeme svakoga dana. Jedna (1) jedinica (U) degludek inzulina odgovara 1 internacionalnoj jedinici (IU) humanog inzulina, 1 jedinici glargin inzulina ili 1 jedinici detemir inzulina. U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, Tresiba® se može primjenjivati u monoterapiji ili u bilo kojoj kombinaciji s oralnim antidijabeticima, agonistima GLP-1 receptora i s bolus inzulinom. Kod šećerne bolesti tipa 1, Tresiba® se mora kombinirati kratkodjelujućim/ brzodjelujućim inzulinom radi pokrivanja potreba za inzulinom u vrijeme obroka. Tresiba® se treba dozirati sukladno individualnim potrebama bolesnika. Kod primjene lijeka Tresiba® 100 jedinica/ml, može se primijeniti doza od 1-80 jedinica po injekciji, u stupnjevima od 1 jedinice. U slučajevima kada primjena u isto doba dana nije moguća, Tresiba® omogućuje fleksibilnost vremena primjene inzulina. Između dviju injekcija uvijek treba proteći najmanje 8 sati. Bolesnicima koji zaborave jednu dozu, preporučuje se da je primjene čim to primijete te da se nakon toga vrate uobičajenom rasporedu doziranja jednom dnevno. *Bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2:* Preporučena početna dnevna doza je 10 jedinica uz naknadnu individualnu prilagodbu doze. *Bolesnici sa šećernom bolešću tipa 1:* Tresiba® se primjenjuje jednom dnevno s inzulinom uz obrok uz naknadnu individualnu prilagodbu doze. Možda će biti potrebno prilagoditi doze i vrijeme primjene brzodjelujućih ili kratkodjelujućih inzulinskih pripravaka ili drugih antidijabetika koji se koriste istovremeno. Za bolesnike sa šećernom bolešću tipa 2 koji se liječe bazalnim inzulinom, kombinacijom bazalnog i bolus inzulina, predmiješanim inzulinom ili inzulinom kojeg bolesnik sam miješa, zamjena bazalnog inzulina lijekom Tresiba® može se obaviti po načelu jedinica za jedinicu, uz naknadnu individualnu prilagodbu doze. Za većinu bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1, zamjena bazalnog inzulina lijekom Tresiba® može se obaviti po načelu jedinica za jedinicu, uz naknadnu individualnu prilagodbu doze. Za bolesnike sa šećernom bolešću tipa 1 koji prelaze s bazalnog inzulina koji se primjenjuje dva puta dnevno ili u onih koji imaju HbA_{1c} < 8,0% u vrijeme prijelaza, dozu lijeka Tresiba® potrebno je utvrditi individualno. Potrebno je razmotriti smanjenje doze uz naknadnu individualnu prilagodbu doze na osnovi glikemijskog odgovora. Kad se Tresiba® dodaje agonistima GLP-1 receptora, preporučena dnevna početna doza je 10 jedinica uz naknadnu individualnu prilagodbu doze. Kad se agonisti GLP-1 receptora dodaju lijeku Tresiba®, preporučuje se smanjiti dozu lijeka Tresiba® za 20% kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije, uz naknadnu individualnu prilagodbu doze. Tresiba® se može primjenjivati u starijih bolesnika te bolesnika s oštećenjem bubrega i jetre. Treba pojačano pratiti razinu glukoze te individualno prilagoditi dozu inzulina. Tresiba® se može koristiti u adolescenata i djece u dobi od 1 godine. Kad se bazalni inzulin mijenja u lijek Tresiba®, potrebno je razmotriti individualno smanjenje doze bazalnog i bolus inzulina, kako bi se umanjio rizik od hipoglikemije.
Način primjene: Tresiba® je namijenjena samo za supkutanu primjenu. Tresiba® se ne smije primjenjivati intravenski, intramuskularno niti u inzulinskim infuzijskim pumpama. Tresiba® se primjenjuje supkutanom injekcijom u bedro, nadlakticu ili trbušnu stijenku. Tresiba® dolazi u obliku napunjene brizgalice (FlexTouch®) namijenjene uporabi s iglama za injekciju NovoFine® ili NovoTwist®. Napunjena brizgalica od 100 jedinica/ml isporučuje 1-80 jedinica u stupnjevima od 1 jedinice. **Nositelj odobrenja**: Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danska. **Broj odobrenja**: EU/1/12/807/004. **Način izdavanja**: na recept. **Datum revizije sažetka**: srpanj 2015.

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

HQMMA/TB/0415/0126

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE



novo nordisk®

mijenjamo dijabetes

U Novo Nordisku mijenjamo dijabetes. U pristupu razvoju lijekova, u predanosti da poslužemo s dobiti i etično te u potrazi za lijekom.

TRESIBA®

degludek inzulin (tehnologija rDNK) injekcija

MOĆNA SINERGIJA ZA SPAS SRCA!

Prilen® Am
ramipril+amlodipin



Tvrde kapsule raspoložive u sljedećim oblicima: **30 x (5 mg + 5 mg), 30 x (5 mg + 10 mg), 30 x (10 mg + 5 mg), 30 x (10 mg + 10 mg), 60 x (5 mg + 5 mg), 60 x (5 mg + 10 mg)**

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

NAPOMENA: Upućujemo zdravstvene radnike na posljednji cjelokupni sažetak opisa svojstava lijeka te uputu o lijeku Prilen®-Am koji su dostupni na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (www.almp.hr). **Način izdavanja:** na recept, u ljekarni. **Datum sastavljanja:** prosinac 2016. HR/PRAM/16/0006

PLIVA HRVATSKA d.o.o., Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Hrvatska. Tel.: + 385 1 37 20 000, Faks: + 385 1 37 20 111; **www.pliva.hr, www.plivamed.net**

TEVA PLIVA

Poštovani čitatelji, dragi kolege!

U ovom broju Liječničkog vjesnika kao dodatak objavljujemo sve sažetke koji su prihvaćeni na ovogodišnjem internističkom kongresu koji je održan u Opatiji od 23. do 25. rujna. Sažeci su prikazani na kongresu u obliku postera, a ovdje su objavljeni u onom obliku u kojem su ih autori poslali. Napominjemo da uredništvo nije ni na koji način interveniralo u tekstove. Učinjeni su minimalni urednički zahvati poput izbora vrste i veličine slova te odvajanja pojedinih dijelova teksta. Za sve eventualne pogrešno navedene podatke (imena autora, nazivi institucija, točnost navođenja medicinskih pojmova te tiskarske pogreške) odgovornost snose sami autori jer su tekstovi objavljeni u obliku u kojem su poslani. Nadamo se da će Vam priloženi tekstovi omogućiti dobar uvid u rad i sadržaj ovogodišnjeg kongresa.

Za organizacijski odbor kongresa:
prof. dr. sc. Izet Aganović
prof. dr. sc. Branimir Anić

Učestalost periferne polineuropatije u pacijenata oboljelih od dijabetes melitusa tip 1 i 2

Menedin Čauši[1], Albina Softić[2], Ševko Sulejmanović[2], Nadira Hodžić-Ibrišević[2]

[1]JZU Opšta bolnica „Dr. Mustafa Beganović" Gračanica; [2]JZU „Dom zdravlja Gračanica" Gračanica

Uvod: Dijabetička neuropatija je najčešća kronična komplikacija šećerne bolesti, najčešća je periferna neuropatija uopće a samim tim i jedna od najčešćih stečenih bolesti živčanog sustava. Do 60% bolesnika sa šećernom bolesti imaju dijabetičku polineuropatiju, a oko 13% bolesnika imaju bolnu dijabetičku polineuropatiju. Razvoj dijabetičke polineuropatije primarno ovisi o kontroli glikemije, zatim o duljini trajanja dijabetesa.

Ispitanici i metode: Provedena je presječna studija među pacijentima koji se liječe u službi porodične medicine u domu zdravlja u Gračanici. Obuhvaćeni su pacijenti sa tipom bolesti 1 i 2. Ukupan broj ispitanika bio je 50. Praćene su slijedeće varijable: dob, spol ispitanka, prosječne vijednosti glikoliziranog hemoglobina u posljednjih pet godina, postojanje poremećaja dubokog i površnog senzibiliteta te parestezija. Za dijagnozu periferne polineuropatije bio je uziman kao dovoljan jedan ili vise navedenih poremećaja. Isipitanici su prema duljini trajanja bolesti podijeljeni u dvije grupe: oni čija bolest traje kraće od 10 godina i oni sa istorijom duljom od 10 godina. Prema vrijednostima glikoliziranog hemoglobina podijeljeni su u tri grupe: sa HbA1c < 7%, HbA1c 7–9% i HbA1c> 9%. Isključujući faktori su bile ranije amputacije donjih ekstremiteta.

Rezultati: Od ukupno 50 ispitanika bilo je 64% ispitanika ženskog spola i 36 % muškog spola, prosječna dob bila je 56, 5 godina. U grupi ispitanika sa istorijom dijabetesa kraćom od 10 godina perifernu polineuropatiju imalo je 50% ispitanika, a u grupi sa istorijom duljom od 10 godina 64% ispitanika. U gupi ispitanika sa Hba1c < 7% 44% ispitanika imalo je perifernu polineuropatiju, u grupi ispitanika sa HbA1c 7–9% 62%, a u grupi HbA1c > 9% 81% ispitanika.

Zaključak: Periferna dijabetička polineuropatija je vrlo učestala u naših pacijenata i predstavlja značajan medicinski, socijalni i finansijski problem kako za same pacijente tako i za liječnike i zdravstveni sustav uopće.

Ključne riječi: dijabetička polineuropatija, komplikacije šećerne bolesti

Belching after biliary pancreatitis and laporoscopic cholecystectomy: a case report

Mersiha Čerkezović[1], Denijal Tulumović[2], Mirnesa Muminović Umihanić[1]

[1]Center for Primary Health Care, Živinice; [2]Department of Internal Medicine University Clinical Center, Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Belching is often reported symptom. It is rarely an isolated disorder and mainly occurs within various gastroduodenal diseases. We report a case of excessive belching within postholecystectomy syndrome which disturbs the general psycho-physical condition of the patient, with symptoms of depression and anxiety, and social isolation, which significantly reduces the quality of his life. The aim is to show the great breadth of clinical symptoms of postcholecystectomy syndrome which should have a multidisciplinary therapeutic approach taking into account all aspects of patient's life.

Keywords: belching, postcholecystectomy syndrome, functional disorders, social aspect of life.

Krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava u Kliničkom bolničkom centru Rijeka od 2012. – 2015.

Aleksandar Čubranić[1], Petra Bulić[2], Tajana Stevanović[3], Matea Stošić[3], Marija Obad[3], Brankica Mijandrušić Sinčić[1]

[1]Zavod za gastroenterologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka; [2]Odjel za internu medicinu, Opća bolnica Pula; [3]Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, studentice IV godine

Uvod: Akutno krvarenje iz gornjeg dijela probavnog sustava (GPS) je potencijalno životno ugrožavajuće stanje čija se incidencija mijenjala tijekom posljednjih godina. Cilj našeg rada je prikazati epidemiološke podatke krvarenja iz GPS-a na Zavodu za gastroenterologiju Kliničkog bolničkog centra (KBC) u Rijeci.

Metode: Retrospektivna analiza je obuhvatila sve bolesnike starije od 18 godina koji su liječeni u KBC Rijeka radi akutnog krvarenja iz GPS-a unazad četiri godine i to od 1.1.2012. – 31.12.2015. Dijagnostička i po potrebi terapijska gornja endoskopija je učinjena u Endoskopskom laboratoriju Zavoda za gastroenterologiju KBC Rijeka u svih analiziranih bolesnika. Krvarenja iz peptičkog vrijeda su klasificirana po Forrestovoj (F) klasifikaciji. Bolesnici s krvarenjem po tipu F I i F II su primali kontinuiranu i.v. terapiju pantoprazolom u dozi od 200 mg/24 sata kroz tri dana, nakon bolusa od 80 mg i.v. Za analizu podataka korištena je deskriptivna statistika.

Rezultati: U studiju je uključeno sveukupno 396 bolesnika, od toga 236 (60%) muškaraca. Prosječna dob je bila 69 ± 14 godina. Ukupni broj krvarenja po ispitivanim godinama pokazuje trend pada. Od ukupnog broja, 231 (58%)

bolesnik je krvario iz peptičkog vrijeda. Iz varikoziteta jednjaka je krvarilo 46 (12%) bolesnika, sindrom Mallory-Weiss je imalo 29 (7%) bolesnika, a krvareće tumore GPS-a 19 (5%) bolesnika. Preostala krvarenja su uzrokovali: GERB, gastritis, Dieulafoyeva lezija, vaskularne anomalije, krvarenje iz bilijarnog sustava te posproceduralna krvarenja. Kirurškom tretmanu je podvrgnuto 10 (2%) bolesnika, a recidiv krvarenja je zabilježen u 34 (8%) bolesnika.

Zaključak: Prikazani podatci pokazuju smanjivanje incidencije krvarenja GPS-a te smanjenje broja recidiva krvarenja. Naši su rezultati sukladni podatcima iz literature.

Disekcija aorte

Blanka Ćuk[1], Kristina Radoš[1], Amina Fazlić-Đankić[1], Ana Mršić[2], Ena Mršić[2]

[1]Opća bolnica „dr. Ivo Pedišić" Sisak; [2]Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

20% bolesnika s disekcijom aorte umire prije dolaska u bolnicu. Ukoliko se ne prepozna i zbog toga ne liječi, smrtnost u prva dva tjedna je 75%.

Osobitost ovog prikaza slučaja jest prezentacija atipične naglo nastale kliničke slike inicijalno nastupom kolapsa, neuroloških ispada, cijelo vrijeme bez bolova.

Radi se o 58 godišnjoj bolesnici, koja je liječena jedino tireostatikom radi hipertireoze posljednjih 7 godina, anamnestički negativna na hipertenziju, bolesti vezivnog tkiva i traume, nije pušač.

Prilikom dolaska u hitnu internističku službu, kliničkom slikom dominiraju neurološki ispadi: izravnata nazolabijalna brazda i spušten usni kut desne strane te nominalna afazija (nije mogla imenovati predmete sa kojima se poslužila – čaša, olovka). Bolesnica je dovežena u pratnji sina, prema statusu: nestabilna hoda, otežana kontakta, smetena, vlažne kože, tahikardna (130/min), nemjerljiva tlaka, eupnoična, javila je prethodni kratkotrajni gubitak svijesti, slabost i dvoslike, cijelo vrijeme bez bolova.

U laboratorijskim nalazima: leukocitoza i metabolička acidoza. Elektrokardiografski tahikardna. Rtg srca i pluća uredna nalaza. UZV srca verificirano je proširenje uzlazne aorte do 48mm uz vidljiv intimalni „flap" koji polazi od korjena, aortnu regurgitaciju i manju količinu perikardijalnog izljeva, uz urednu kinetiku miokarda lijeve klijetke. Prema nalazu CT aortografije disekcijom zahvaćena čitava dužina aorte od valvule do bifurkacije sa širenjem u zajedničku ilijakalnu arteriju desno. Vrlo uska pravog lumena u torakalnom dijelu, iz kojeg se opskrbljuju svi bitni ogranci osim desne renalne arterije, gdje je desni bubreg u afunkciji. Perikardijalni izljev širine 17 mm. Radilo se o Tipu A disekcije po Stanfordu (zahvaćena ascedentna aorta), te o tipu I po De Bakey klasifikaciji disekcije (zahvaćena ascedentna i descedentna aorta).

Bolesnica je premještena na KB Dubravu radi hitnog kardiokirurškog zahvata, istog dana učinjena parcijalna zamjena korjena i ascedentne aorte graftom uz preservaciju kuspisa.

Postoperativno zabilježene varijacije u vrijednostima krvnog tlaka te je ordinirana antihipertenzivna terapija po urednom nalazu doplera renalnih arterija.

Trombocitopenična purpura

Blanka Ćuk[1], Kristina Radoš[1], Amina Fazlić-Đankić[1], Ana Mršić[2], Ena Mršić[2]

[1]OB „dr. Ivo Pedišić" Sisak; [2]Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijekci

ITP je sklonost krvarenju zbog manjka Tr, obično uslijed stvaranja autoprotutijela. Slezena je normalne veličine, dijagnoza se postavlja isključivanjem drugih bolesti selektivnim pretragama. Liječi se kortikosteroidima, splenektomijom, a kod opsežnih i po život opasnih krvarenja daju se transfuzije Tr i IV imunoglobulini. Riječ je o 79-godišnjem bolesniku, kolegi liječniku koji je pregledan u hitnoj službi KBC Zagreb radi potkožnih krvarenja, krvarenja iz desni u usnoj šupljini, katranaste stolice (anamnestički, odbio DRP). Tegobe su bile prisutne posljednjih 7 dana, negira tegoba u smislu respiratornog infekta, bolova, nesvjestica, hematurija, dijareja, mučnina, povraćanja, zimica, tresavica. Inače boluje od paroksizmalne FA na terapiji Martefarinom, anamnestički ugradnja stenta (DES) u RCA radi NSTEMI prije 3mj, uvedena je terapija Brilique i ASK. Posumnjao je na pad vrijednosti PV-a (kojeg nije redovito kontrolirao), te je izbacio iz terapije ASK i Martefarin u trajanju od posljednjih 5 dana, od antiagregacijske th uzimao je jedino Brilique, a krvarenja su postala opsežnija i spontana. Uvidom u laboratorijske nalaze verificira se pad u vrijednostima Tr (ispod 5), bez porasta vrijednosti LDH, inicijalno povišenih upalnih parametara (CRP 32; Lkc 15); PV 66%, u urinu eritrociti 1+, učinjen je i mikroskopski pregled Tr u krvi sa citratom kao i heparinom, no nađe se manje od 3 Tr u mikroskopiranom polju oba uzorka. Rtg toraksa bio uredna nalaza. U HS ordinirane 4 doze TRC-a i 125mg Solumedrola uslijed čega dolazi do prestanka krvarenja iz desni ali ne i do oporavka TRC-a. Bolesnik se hospitalizira na odjel hematologije, ordinirana terapija: Solumedrola a 125mg; 5amp Controloca na perfuzor; 40g IgVENA; 8 doza Tr; Cahept; uz pacijentovu th antihipertenziva Piramil H; Concor COR. Unatoč primljenoj terapiji bolesnik se počeo žaliti na glavobolju uz nagon na povraćanje, te se ičini MSCT mozga kojim se registrira parijeto-okcipitalno desno vidljiva zona intracerebralnog krvarenja te se premješta u JIL.

HCC: Transplantacija jetre u periodu od 2010. do 2016. u Transplantacijskom centru Merkur

Petra Dinjar Kujundžić[1], Iva Košuta[1], Ana Višnjić[1], Tajana Filipec-Kanižaj[1,2], Slavko Gašparov[1,2], Branislav Kocman[1], Danko Mikulić[1], Anna Mrzljak[1,2]

[1]Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska; [2]Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Uvod: Transplantacija jetre (TJ) predstavlja uspješnu opciju liječenja selekcioniranih bolesnika s hepatocelularnim karcinomom (HCC). Sadašnji kriteriji baziraju se na proširenosti, broju i veličini tumorskih lezija. Prema Internacionalnom registru donacije i transplantacije organa (IRODAT), Hrvatska je među vodećima po stopi transplantacije jetara, unazad 5 godina (22,8 – 32,3 na milijun stanovnika). Cilj ove studije je analiza HCC TJ u 5 godišnjem razdoblju.

Metode: Retrospektivna analiza podataka transplantiranih HCC bolesnika od 2010.–2016. Analizirani su demografski, etiološki, labratorijski i histološki parametri te vrijeme čekanja na listi (VnL) za TJ. Podaci su analizirani u odnosu na period 1 (P1) 1/2010.–7/2013. i period 2 (P2) 7/2013.–3/2016.

Rezultati: U ukupnom razdoblju transplantiran je 141 HCC bolesnik. Zbog nedostatka medicinske dokumentacije analizirano je 119 bolesnika. Većina su bili muškarci 80,7%, prosječne dobi 59.82±8.21 godina. Medijan VnL bilo je 23 dana (0–512). Vodeća etiologija bolesti jetre bila je alkoholna 52.9%, praćena virusnim hepatitisima 34.7%. Razina AFP iznosila je 8.5(1.10–13527.0) µg/l. U 19,3% prije TJ učinjena je transarterijska kemoembolizacija. Histološki nalaz eksplantata primatelja imao je 2(1–15) tumorske lezije, ukupne veličine 45(5–300)mm, 37.0% tumora imalo je mikro-, a 7.6% makroangioinvaziju. 63.9% bolesnika bilo je unutar Milanskih kriterija, dok je 12.6% razvilo recidiv nakon TJ. U kasnijem periodu (P2) više bolesnika imalo je mikro- (49.3% vs 21.24, p=0.002) i marko- (13.2% vs 0, p=0.006) angioinvaziju uz više razine AFP (12.6 vs 6.85, p=0.028), u odnosu na P1.

Zaključak: Više od polovice transplantiranih razvilo je malignu bolest na podlozi alkoholne bolesti jetre, što upućuje na potrebu bolje prevencije, probiranja i liječenja ove skupine bolesnika. Uspoređujući dva vremenska razdoblja, s vremenom se povećao udio bolesnika s višim razinama AFP i tumorskom angioinvazijom, markerima agresivnije biologije tumora. Dosadašnja analiza utvrdila je recidiv bolesti u 13% bolesnika. Aktualna visoka stopa donora u Hrvatskoj omogućuje HCC bolesnicima kratko vrijeme čekanja na listi za TJ.

Asimetrični dimetilarginin: endotelna disfunkcija i uznapredovala parenhimska bolest jetre

Maro Dragičević[1], Iva Košuta[1], Egon Kruezi[2], Ana Višnjić[1], Marijana Vučić-Lovrenčić[3], Anna Mrzljak[1,2]

[1]Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur, Zagreb; [2]Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; [3]Klinički zavod za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu, Klinička bolnica Merkur, Zagreb

Uvod: Asimetrični dimetilarginin (ADMA) igra važnu ulogu u patogenezi endotelne disfunkcije, a povišene razine ADMA povezane sa povećanim kardiovaskularnim rizikom. Kod bolesnika s parenhimskom bolesti jetre, prethodna istraživanja sugeriraju da je hepatocelularno oštećenje mogući glavni faktor povišene razine ADMA. Cilj ovog istraživanja je odrediti promjene u razini ADMA u odnosu na težinu jetrene bolesti.

Metode: Analizirani su uzroci seruma 68 pacijenata (56 muškaraca) s histološki i klinički dokazanom cirozom jetre. Pacijenti su temeljem Child Pugh (CP) skora podjeljeni u tri grupe (A n=9, B n=33, C n=26) s obzirom na stupanj uznapredovalosti bolesti jetre te stratificirani na temelju njihovog preegzistirajućeg kardiovaskularnog i bubrežnog rizika. Vrijednosti ADMA određene su pomoću kompetetivne enzim-imunokemijske metode. Podaci su testirani koristeći neparametrijski Kruskal-Wallis test, praćen *post hoc* analizom.

Rezultati: Koncentracija ADMA u serumu u odnosu na CP grupe iznosila je: A= 0,74 ug/l (CI[0,55–0,93], SD=0,25); B= 0,76 ug/l (CI[0,62–0,89], SD=0,36); C= 0,93 ug/l (CI[0,82–1,04], SD=0,26). Uočena je statistički značajna razlika u razini ADMA između CP grupa (χ^2=12,774, p= 0,002). *Post hoc* analiza pokazala je da je razina ADMA značajno veća u CP-C u odnosu na CP-A (χ^2=4,716, p= 0,030), kao i u odnosu na CP-B stadij (χ^2=11,606, p= 0,001).

Zaključak: Naši podaci pokazuju da pacijenti s Child Pugh C skorom imaju značajno veću razinu ADMA od pacijenata sa blažim stadijima bolesti. Uznapredovalo jetreno oštećenje dovodi do poremećaja metabolizma ADMA, čija akumulacija, preko inhibicije sinteze dušičnog oksida, može utjecati kako na vaskularnu rezistenciju, tako i na progresiju bolesti jetre. Daljnja istraživanja su potrebna kako bi dala uvid u ovaj novi mehanizam jetrene bolesti s ciljem otkrivanja potencijalnih terapijskih mogućnosti.

Prikaz slučaja: Opstruktivni ileus uzrokovan fibromatozom mezenterija

Amina Fazlić Džankić[1], Anja Ljilja[2], Kristina Radoš[1], Blanka Ćuk[1]

[1]OB „dr. Ivo Pedišić" Sisak; [2]KB „Dubrava"

Fibromi se vrlo rijetko nalaze u abdomenu, ali u slučaju nalaza uglavnom su smješteni u mezenteriju. Prikaz slučaja opisuje mladog bolesnika koji se radiološki i klinički prezentira slikom tankocrijevnog ileusa uslijed stenoze uzrokovane mezenterijskim fibromom. Bolesnik u anamnezi nema familijarnu adenomatoznu polipozu ni Gardnerov sindrom, a do sada nije imao abdominalnih operacija.

19-ogodišnji bolesnik javlja se u hitnu službu vanjske ustanove zbog bolova u abdomenu i povraćanja. Bolesnik je zbog sumnje na apendicitis pregledan od strane interniste i kirurga te nakon što se isključi akutno kirurško zbivanje a na primjenjenu terapiju dođe do regresije simptoma otpusti se s dijagnozom akutnog gastritisa. Već sutradan se tegobe ponovno javljaju. Nakon što simptomi perzistiraju kroz 6 dana, bolesnik se hospitalizira u KB Dubrava. Po prijemu je hipotenzivan RR90/60mmHg i povraća zeleni sadržaj. U nalazima nađemo povišene vrijednosti kreatinina i serumskih amilaza. Hitnim MSCT abdomena nativno verificira se distenzija duodenuma i vijuga jejunuma, koje aksijalno mjere do 52 mm uz tranzicijsku zonu centralno u visini umbilikusa. Gastroskopijom se prikažu brojne erozije sluznice želuca uz izrazito oslabljenu peristaltiku. Abdominalni kirurg se inicijalno odlučio na konzervativno liječenje no kako ne dolazi do poboljšanja, a abdomen postane izrazito bolan, auskultatorno nečujne peristaltike i uz perzistiranje opstipacije bolesnik bude hitno operiran. Eksploracijom se pronađe distendirana vijuga jejunuma i multiple tumorske promjene mezenterija cijelom duljinom tankog crijeva, a tumorska promjena mezenterija veličine 7x10cm koja je uzrokovala ileus se resecira kao i multiple tumorske promjene uzduž tankog crijeva i mezenterija, ukupno njih 18. Postoperativno bolesnik je bez tegoba i otpušta se na kućno liječenje.

Ovakvi slučajevi su dosta rijetki i klinički asimptomatski dok ne dovedu do kompresije crijeva. Unatoč benignom karakteru recidivi su česti. Ovim prikazom želimo ukazati da fibromatozna bolest crijeva može uzrokovati opstruktivni

ileus, te se treba razmotriti kao diferencijalna dijagnoza u bolesnika sa akutnim abdomenom.

Ključne riječi: fibromatoza mezenterija, ileus, akutni abdomen

Hiperviskozni sindrom

Amina Fazlić Džankić, Kristina Radoš, Blanka Ćuk

OB „dr. Ivo Pedišić", Sisak

Hiperviskozni sindrom (HVS) je rijetko hitno stanje sa visokom stopom smrtnosti. U oko 90% slučajeva radi se o povećanom broju cirkulirajućih serumskih imunoglobulina, dok u 10% govorimo o porastu staničnih komponenti krvi. Klinička slika je nespecifična. Trijas simptoma: neuroloških, oftalmoloških te neobjašnjiva mukozna krvarenja trebaju potaknuti na razmišljanje o HVS. Liječenje je u početku simptomatsko no bitno je postaviti dijagnozu i započeti liječenje osnovne bolesti.

Prezentiramo slučaj 64-godišnjeg bolesnika zaprimljenog kroz hitnu službu zbog psihomotorne usporenosti, dizartrije i gubitka ravnoteže. Žalio se na intoleranciju napora i bolove u leđima. Učini se hitni CT mozga koji pokaže inhomogenu koštanu strukturu baze lubanje i brojne litičke lezije kostiju neurokranija promjera do 8mm. Nakon što se isključi akutno neurološko zbivanje bolesnik se obradi kroz HIA. Fizikalni status b.o. Radi opetovane agregacije uzoraka krvi postavi se arterijska kanila u a.rad.sin. Iz nalaza: E 2,5, hgb 90, Trc 59, L 7,9, Urea 31, Kreatinin 361, Ca 3,35, EFP se nije mogla odrediti, IgG 2,45, IgA 10,94, IgM 0,14. Viskoznost plazme: 2,11mPa.s. Zbog sumnje na multipli mijelom bolesniku se učini biopsija koštane srži kojom se opiše difuzna i nodularna infiltracija dobro do umjereno diferenciranih CD 138+ atipičnih plazma stanica (90%) i reducirane sve 3 loze hemtopoeze.Kod bolesnika se hitno provede postupak plazmafereze uz parenteralnu hidraciju i infuzije palindromata te se uspije smanjiti hiperviskoznost krvi, korekcija hiperkalcemije i korekcija parametara bubrežne funkcije nakon čega se pristupi liječenju osnovne bolesti – 6 ciklusa kemoterapije po protokolu VAD te 4 ciklusa kemoterapije po protokolu VCD. Zbog zadovoljavajućih kontrolnih nalaza bolesnik se pripremi za transplantaciju.

Ovaj slučaj prikazujemo kako bi potvrdili da pravodobno postavljanje prave dijagnoze i adekvatna terapija može izliječiti životno ugroženog bolesnika. Ono što je bitno za napomenuti je da nije dovoljno liječiti samo simptome jer nekada tako možemo dodatno ugroziti pacijenta nego što hitnije postaviti dijagnozu osnovne bolesti.

Retroperitonelni tumor kao dijagnostička dilema: prikaz bolesnika

Amina Fazlić Džankić, Kristina Radoš, Blanka Ćuk

OB „dr. Ivo Pedišić", Sisak

Tumori retroperitoneuma su izrazito rijetke neoplazme koje obuhvaćaju oko 0,1–3% svih tumora. Za primarne tumore peritoneuma specifičan je dug period rasta, bez prisustva karakterističnih simptoma povezanih s lokalizacijom i veličinom tumora.

Cilj ovog prikaza je ukazati na značaj multidisciplinarnog pristupa, kako u postavljanju dijagnoze retroperitonelanog tumora tako i u daljnjem liječenju.

58-godišnji bolesnik, kod kojeg je pred 26 godina učinjena orhidektomija lijevo s limfadenektomijom i kasnijom radioterapijom zbog karcinoma testisa, hospitaliziran je na KB Dubrava zbog obrade gubitka 30 kg na tjelesnoj težini, bolova u lijevoj natkoljenici i proljevastih stolica prisutnih unazad 6 mjeseci. Prethodno je obrađivan i liječen u vanjskoj ustanovi gdje mu se nakon učinjene EGDskopije postavi dijagnoza kroničnog gastritisa. Učinjena je i kolonoskopija koja je bila uredna, tumorski markeri CA 19-9 i AFP bili su povišeni, dok je βHCG uredan. Pasaža tankog crijeva pokaže blaže zadebljanje sluzničnih nabora u području ileuma. Bolesniku se zbog proljevastih stolica uvede Pentasa na koju ne dođe do regresije tegoba te se nakon mjesec dana ponovi kolonoskopija koja pokaže diskretno edematoznu sluznicu sigme i postavi se dijagnoza IBD. U terapiju mu se tada osim Pentase uvodi i kortikosteroidna terapija. S obzirom da su tegobe i dalje perzistirale, primljen je u KB Dubrava gdje se učini daljnja obrada. Laboratorijskom obradom nađe se azotemija uz povišene serumske vrijednosti βHCGa. CTom abdomena opiše se solidna masa smještena paraaortalno od razine celijačnog trunkusa do polazišta AMI koja djelomično suzuje lumen aorte u koju su uklopljene renalne arterije, lijeva nadbubrežna žlijezda te je neodvojiva od hilusa lijevog bubrega. CT-om i scintigrafski nađu se presadnice. Kod bolesnika se postavi dijagnoza retroperitonealnog tumora sa koštanim metastazama i uputi se urologu radi biopsije i daljeg onkološkog liječenja.

A Case of Refractory Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Following Childbirth

Bojana Gardijan, Željka Jureković, Mihaela Gunjača, Bojana Maksimović, Branislav Čingel, Mladen Knotek

Nephrology Division, Department of Internal Medicine, University Hospital Merkur

Introduction: Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a thrombotic microangiopathy caused by the reduced activity of the von Willebrand factor-cleaving protease ADAMTS13. It is characterized by small-vessel thrombi that cause microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and organ damage.

Case presentation: A 23-year-old female presented at the ER due to abdominal pain, malaise and altered mentation. 7 days ago she had a term Caesarean section delivery because of fetal dystocia. The pregnancy was complicated with development of thrombocytopenia (nadir Trc 80 $x10^9$/L) not requiring treatment. She declined bone marrow aspiration and biopsy. 2 days after hospital discharge she developed abdominal pain and confusion. At admission, she was ill-appearing but hemodynamically stable. She was diagnosed with hemolytic anemia and severe thrombocytopenia (E $2.88x10^{12}$/L, Hb 88g/L, Rtc 97,6/1000E, Trc $16x10^9$/L, creatinine 99 umol/L, LDH 2141 IU/L, indirect bilirubin 69 umol/L, other values in reference range). In the peripheral blood smear schistocytes were identified. A diagnosis of thrombotic microangiopathy was established, plasma exchange (PEX) and steroids were initiated. Prior to

initiation of therapy, blood was sampled for determination of ADAMTS13 activity and complement pathway abnormalities. After treatment, the patient recovered with normalization of laboratory values, but remained PEX dependent. ADMATS13 activity was <5% in the initial sample with the presence of inhibitory autoantibody confirmed. We decided for rituximab therapy. After the administration of rituximab, she became plasma exchange independent. In total 2 rituximab doses of 1 g were administered. In follow-up of 6 months the patient remains in remission, with no signs of disease activity.

Conclusion: TTP is a medical emergency that is almost always fatal if appropriate treatment (PEX, steroids) is not initiated. A high level of suspicion must be present in a patient with microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. With prompt appropriate treatment, survival rates of up to 90 percent are possible.

The influence of physical activity on inflammatory bowel diseases activity in patients without the medical treatment

Dubravka Holik[1], Maja Miškulin[1], Aleksandar Včev[1], Davorin Pezerović[2], Ivan Miškulin[1], Matko Markotić[3]

[1]Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek, Osijek; [2]General Hospital Vinkovci, Vinkovci; [3]General Hospital Virovitica, Virovitica

Introduction: Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are both inflammatory bowel diseases (IBDs) characterized by phases of active and inactive disease periods. Recent studies have shown that physical activity reduces the risk of these diseases, while preliminary studies have indicated that physical activity may help in reducing the symptoms of the disease. The aim of this study was to evaluate the interaction between daily physical activity and IBDs activity in patients not medically treated, in the case of both diseases and separately for CD and UC.

Participants and methods: The cross-sectional population study conducted in Eastern Croatia in the period from October 2015 to March 2016, included 218 IBD patients aged 51.0±15.0 years; 52.3% (114/218) men and 47.7% (104/218) women; 74.3% (162/218) patients with UC and 25.7% (56/218) patients with CD. Specially designed and validated questionnaire was used to collect data on demographic characteristics of patients, their daily physical activity and the medical treatment they are prescribed. Partial Mayo index and Harvey-Bradshaw index were used to assess the disease activity in IBD patients.

Results: Among all IBD patients, there were 27.5% (60/218) without the medical treatment. Those patients were included in further statistical analysis, in order to evaluate the influence of daily physical activity on IBDs activity, without interference of therapy. Daily physical activity is associated with inactive inflammatory bowel disease in all IBD patients (χ^2-test; $p<0.001$), and is also associated with inactivity of disease in CD patients (Fisher's exact test; $p=0.008$) and UC patients (Fisher's exact test; $p=0.004$) separately.

Conclusion: Daily physical activity is associated with inactivity of inflammatory bowel disease in patients without medical treatment. It is necessary to educate all IBD patients about the importance of physical activity in order to control their disease.

Keywords: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, physical activity, Croatia

Istovremena pojava Kikuchijeve bolesti i sistemskog eritematoznog lupusa u Hrvatskoj

Hrvoje Holik[1], Anamarija Kovač Peić[1], Ivana Vučinić Ljubičić[1], Zvjezdana Borić Mikez[1], Lidija Šapina[2], Ivica Čabraja[3], Božena Coha[1]

[1]Opća bolnica dr. Josip Benčević, Odjel za hematologiju i onkologiju, Slavonski Brod; [2]Opća bolnica dr. Josip Benčević, Odjel za neurologiju, Slavonski Brod; [3]Opća bolnica dr. Josip Benčević, Odjel za infektologiju i dermatovenerologiju, Slavonski Brod

Kikuchijeva bolest je rijetka bolest prvi puta opisana 1972. g, uglavnom benigna tijeka koja najčešće zahvaća žene azijskog porijekla. Može biti povezana sa sistemskim eritematoznim lupusom (SLE) i javiti se zajedno, prije ili poslije početka SLE.

29-godišnja bolesnica primljena je u teškom općem stanju, dehidrirana, visoko febrilna, tahikardna, hipotenzivna s perifernom limfadenopatijom. Učinjena je ekstenzivna obrada, uključujući i ekstirpaciju limfnog čvora te je prije postavljanja definitivne dijagnoze obzirom na teško opće stanje započeta terapija kortikosteroidima (metilprednizolon) u dozi 1.5mg po kg tjelesne mase. Diferencijalna dijagnoza bila je sistemski lupus eritematozus, limfoproliferativna bolest, sarkoidoza, Stillova bolest, hemofagocitni sindrom te Kikuchijeva bolest. Na terapiju kortikosteroidom postupno dolazi do značajnog poboljšanja općeg stanja bolesnice a što se dodatno objektivizira i normalizacijom laboratorijskih nalaza. Naknadno su pristigli nalazi koji su isključili limfoproliferativnu bolest a potvrdili istovremenu pojavu Kikuchijeve bolesti sa sistemskim eritemetoznim lupusom.

Pregledom stručne literature mislimo da je ovo prvi opisani slučaj istovremene pojave Kikuchijeve bolesti i sistemskog eritematoznog lupusa u Hrvatskoj. Kikuchijeva bolest je bolest benignog tijeka ali udružena s SLE ponekad može završiti fatalno kako je i do sada opisano u literaturi u nekoliko desetaka slučajeva. Smatramo kako je brza dijagnostička obrada te brzo ordiniranje terapije i prije definitivne dijagnoze potrebno u slučajevima poput ovog kada je pacijent životno ugrožen.

Prikaz bolesnika – Značaj plućne rehabilitacije kod bolesnika s deficitom alfa-1 antitripsina prije i nakon transplantacije pluća

Tajana Jalušić Glunčić, Latinka Basara, Andrea Dugac Vukić, Ana Hećimović, Fedža Džubur, Marko Jakopović, Miroslav Samražija

KBC Zagreb, Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Jordanovac 104, Zagreb

Uvod: Bolesnik, RP, (rođ. 1971.), na Klinici za plućne bolesti Jordanovac liječi se od 7/2013 godine kada je nakon nekoliko godina progresivne zaduhe i smanjene tolerancije napora, postavljena dijagnoza deficijencije alfa-1 antitripsina. Tijekom liječenja identificiran je kao kandidat za transplantaciju pluća te je u sklopu predtransplantacijske obrade bio uključen u plućnu rehabilitaciju u više navrata, najčešće nakon pogoršanja (značajni pad parametara plućne funkcije uz pogoršanje konstelacije respiratornih plinova). Nakon transplantacije, također provodi rehabilitaciju te ponovo usvaja stare navike bavljenja fizičkom aktivnošću.

Prikaz bolesnika: Tijekom predtransplantacijske rehabilitacije bolesnik prolazi edukaciju o važnosti adekvatne brige o svojim plućima (ograničavanje pretjeranih ili nepromišljenih napora, modifikacija očekivanja, izbjegavanje pasivizacije, redovito planirano vježbanje). Tijekom rehabilitacije provodio je vježbe disanja, vježbe snage i izdržljivosti dijafragme te ostale respiratorne muskulature, vježbe snage gornjih i donjih ekstremiteta sa/bez opterećenja i otpora, nordijski hod, hod po traci i hod po stepenicama.

S psihološke strane, radilo se psihoedukativno i suportivno obzirom na ograničenja bolesti i potrebne promjene životnih navika te razmatranje bolovanja s čim se bolesnik teško nosio.

U posttransplantacijskom periodu rehabilitacija je bila prilagođena sada znatno boljim vrijednostima plućne funkcije te je bila povećana u opsegu i težini vježbi. Bolesnik je izrazito motiviran, te se nakon 6 tjedana rehabiltacije parametri plućne funkcije izrazito poboljšavaju- rastu do razine očekivanih u zdravih osoba. Fizička snaga, kao i snaga respiratorne muskulature doživljava kontinuirani napredak uz svjesnost da i po završetku rehabilitacije. treba nastaviti s vježbanjem.

Zaključak: Iako često bitno ograničenih dosega, predtransplantacijska rehabilitacija sa svim gore opisanim segmentima iznimno je važan dio predtransplantacijske pripreme obzirom da u tom periodu bolesnici uče vježbe te stječu nove životne navike,promjenu ponašanja koja im olakšava posttransplantacijski period i ubrzava povratak u svakodnevni život.

The differentiation of methemoglobinemia caused by local anesthetics and an allergic reaction to local anesthetics

Marina Juričić, Asja Stipić-Marković

University hospital „Sveti Duh", Zagreb

Local anesthetics have been widely used in medicine since 1884. In rare occasions, local anesthetics can present with allergic reactions or methemoglobinemia. It's an uncommon anesthetic toxicity that can prove fatal, especially in infants, patients with G6PD deficiency or NADH-MetHb reductase deficiency.

We report a case of a boy who developed symptoms of methemoglobinemia after a surgery using local anesthesia (Prilocaine Hydrochloride). He was hospitalized at Division of Pulmonology, Allergy and Immunology for suspected allergic reaction to local anesthetics.

Methemoglobinemia is a rare blood disorder which causes tissue hypoxia, due to increase of Methemoglobin (MetHg) in red blood cells. It is a form of hemoglobin (Hg) that contains ferric [Fe^{3+}] instead of ferrous [Fe^{2+}] iron, with its reduced ability of oxygen binding.

Physiological concentration of MetHb in total Hemoglobin is 1–2% and it remains low due to two enzyme pathways: erythrocyte cytochrome b5-MetHb reductase and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH)-MetHb reductase. When the MetHg concentration increases over 2%, methemoglobinemia occurs.

Cyanosis and hypoxia are often observed often due to increase in MetHb, leading to dyspnea, headache, dizziness, seizures, acidosis, arrhythmias, coma, and death. The best method of treatment is avoiding the causative agent and treating the patient with oxygen and/or methylthioninium chloride.

The patient was tested for allergic reaction to local anesthetics, inhalation and nutrition allergens. All allergy tests came back negative. We conclude that methemoglobinemia is a result of enzyme abnormality and not an allergic reaction to Prilocaine Hydrochloride. Allegry testing is unnecessary. In fact, any use of local anesthetics is contraindicated since a growing dose of anesthetic in our patient will lead to methemoglobinemia.

Hereditarni angioedem tip II – prikaz oboljele obitelji

Boris Karanović[1], Marko Barešić[1], Desiree Coen Herak[2], Branimir Anić[1]

[1]Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb; [2]Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Odjel za laboratorijsku hematologiju i koagulaciju, KBC Zagreb

Uvod: Hereditarni angioedem (HAE) je autosomno dominantno nasljedna bolest koja se očituje tranzitornim oticanjem rahlog intersticijskog tkiva. Prevalencija je 1:10 000 do 1:150 000 osoba. Poznata su tri tipa od kojih je tip I najčešći, uzrokovan je nedostatkom C1-inhibitora esteraze, zatim tip II koji je uzrokovan disfunkcijom C1-inhibitora

esteraze i,najrjeđi, tip III čiji su patofiziološki mehanizmi još uvijek nedovoljno poznati.

Prikaz: Prikazana je četveročlana obitelj s anamnestičkim podatkom o povremenim bolovima u trbuhu i oticanjima mekih tkiva. Majka je u mladosti zbog izrazitih bolova u trbuhu apendektomirana, a patohistološki nalaz operativnog uzorka bio je uredan. U majke i sina je u drugoj ustanovi prethodno postavljena sumnja na varijantu obiteljske mediteranske vrućice (FMF) te su liječeni kolhicinom s djelomičnim terapijskim učinkom. Naknadno se kći prezentirala istim, no značajno blažim simptomima. Otac je bio bez simptoma.

Dijagnostička obrada: Laboratorijskom obradom nije nađeno sigurnih znakova autoinflamatorne bolesti niti znakova definiranih bolesti vezivnog tkiva. Serološki testovi na autoimune bolesti su u sva četiri bolesnika bili uredni (ANA/ENA), kao i koncentracija C1-inhibitor esteraze. Učinjeno je genetsko testiranje na FMF majke i sina koje je upućivalo na heterozigotnost R202Q, polimorfizam koji je i često prisutan u zdravoj populaciji, dok MEFV mutacija nije dokazana. Naknadno je učinjen test aktivnosti C1-inhibitor esteraze čije je nalaz pristigao snižen.

Zaključak: Prikazana je četveročlana obitelj oboljela od rjeđeg tipa hereditarnog angioedema. S obzirom na postavljenu sumnju na FMF u drugoj ustanovi, povoljan terapijski odgovor na kolhicin, kao i polimorfizam koji može ići u prilog dijagnozi FMF, isprva diferencijalno dijagnostički nije bilo jasno o kojem se entitetu radi. Naknadnim testiranjem i saznanjem dodatnih anamnestičkih podataka postavila se dijagnoza HAE tip II, što je svakako utjecalo na terapiju i daljnje praćenje bolesnika.

Ključne riječi: hereditarni angioedem tip II, obiteljska mediteranska vrućica, terapijski pristup.

Multipli pseudotumori pluća u kardijalnoj dekompenzaciji – prikaz bolesnika

Krešimir Kordić[1], Asja Stipić Marković[2]

[1]Klinika za bolesti srca i krvnih žila, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb; [2]Referentni centar za kliničku alergologiju, Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju, KB Sveti Duh, Zagreb

Uvod: Kod bolesnika s kongestivnim srčanim zatajivanjem analiza sumacijske snimke pluća može biti dijagnostički izazov ako se na slici prikažu nodozne sjene. Važno je podsjetiti na pojavu pseudotumora, ograničenih nakupljanja pleuralnog izljeva u interlobarnim plućnim fisurama.

Prikaz bolesnika: Prikazujemo 86-godišnju bolesnicu s anamnezom dugogodišnje arterijske hipertenzije i permanentnom fibrilacijom atrija, koja je hospitalizirana zbog kardijalne dekompenzacije i akutnog infarkta miokarda bez ST elevacije. Na sumacijskoj snimci srca i pluća u posteroanteriornom smjeru nađeni su znakovi kardijalne dekompenzacije, obostrani pleuralni izljevi, ali i više nodoznih sjena, od kojih je najveća u traheobronhalnom kutu desnog hemitoraksa (slika 1). Zbog sumnje na tumor pluća, bolesnica je hospitalizirana na Odjelu pulmologije. Radi razjašnjavanja etiologije nodoznih sjena, dodatno je učinjen MSCT toraksa kojim nije nađeno infiltrativnih ili ekspanzivnih promjena u plućnom parenhimu. Infarkt je liječen konzervativno, a na primjenu diuretika Henleove petlje došlo je do obilne diureze, subjektivnog poboljšanja, te regresije nodoznih sjena nakon 8 dana terapije (slika 2).

Zaključak: Pseudotumori pluća („fantomski tumor") su lokalizirane kolekcije tekućine u interlobarnom pleuralnom prostoru, koje se mogu vidjeti u kardijalnoj dekompenzaciji. Nastaju transudacijom iz plućnih vaskularnih prostora. Radiološki oponašaju tumor, a najčešće se nađu u desnom hemitoraksu. Liječenjem kardijalne dekompenzacije pseudotumor nestaje. Važno je misliti na ovu etiologiju nodoznih sjena na plućima kod bolesnika s kardijalnom dekompenzacijom, kako bi se izbjegla nepotrebna, skupa, i za bolesnika potencijalno štetna obrada.

Poremećaj glukoregulacije u uznapredovaloj parenhimskoj bolesti jetre

Iva Košuta[1], Sara Šundalić[1], Maro Dragičević[1], Ana Višnjić[1], Marijana Vučić Lovrenčić[1], Anna Mrzljak[1,2]

[1]Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska; [2]Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Uvod: Poremećaj regulacije glikemije obilježje je uznapredovale parenhimske bolesti jetre, a u podlozi se nalazi disfunkcija beta-stanica gušterače (B%), te nastanak periferne inzulinske rezistencije (IR). Transplantacijom jetre često se postiže oporavak metaboličkog statusa, te je za pretpostaviti da gubitak jetrenog parenhima doprinosi razvoju intolerancije glukoze i šećerne bolesti. Cilj ovoga rada bio je procijeniti utjecaj stadija jetrene bolesti na funkciju beta-stanica i pojavnost inzulinske rezistencije u euglikemičnih pacijenata.

Ispitanici, materijali i metode: U istraživanje je uključeno 183 pacijenata (132 muškarca) s histološki ili klinički verificiranom cirozom jetre različitih etiologija. Pacijenti su klasificirani u Child-Pugh (CP) skupine A, B ili C te MELD skupine <10, 10–15 i >15. B i IR procijenjene su na temelju *Homeostasis Model Assesment* (HOMA) modela. Inzulinskom rezistencijom smatrala se vrijednost IR veća ili jednaka od 1,64.

Rezultati: Inzulinska rezistencija zabilježena je u čak 77,8% euglikemičnih pacijenata s cirozom jetre. Pearsonov koeficijent korelacije nije bio statistički značajan za povezanost HOMA-IR/B% sa MELD ili CTP skupinama. Analizom varijance (ANOVA) dokazana je statistički značajna razlika srednjih vrijednosti HOMA-IR i funkcije beta-stanica između pojedinih MELD skupina (p=0,048; p=0,028). *Post hoc* analiza pokazala je statistički značajno viši stupanj IR u MELD skupini 10–15 naspram MELD skupine <10 (p=0,049); te višu funkciju beta stanica u MELD skupini >15, naspram MELD skupini <10. ANOVA test nije prešao granicu značajnosti za srednje vrijednosti HOMA-IR između različitih skupina CP/MELD, kao niti HOMA-IR/B% između CP/MELD skupina.

Zaključak: Naše istraživanje opravdava hipotezu da uznapredovala bolest jetre nosi veći rizik za pojavu inzulinske rezistencije, a porast funkcije beta-stanica gušterače najvjerojatnije predstavlja kompenzatorni mehanizam prevladavanja rezistencije.

Nefrotski sindrom kao primarna manifestacija multiplog mijeloma – prikaz bolesnika

Gordana Kotur[1], Bosiljka Iskra[1], Goran Kotur[2]

[1]Jedinica djelatnosti interne medicine, Opća bolnica Virovitica; [2]Specijalistička ordinacija obiteljske medicine, Špišić Bukovica

Vodeći uzroci nefrotskog sindroma su primarne glomerulopatije, od sekundarnih dijabetes melitus, među ostalima multisistemne, neoplastične bolesti, lijekovi, infekcije, amiloidoza (4%). Multipli mijelom predstavlja malgnu proliferaciju jednog klona plazma stanica unutar koštane srži, očituje se bolovima u kostima, patološkim frakturama, znakovima insuficijencije bubrega, hiperkalcijemijom, anemijom, učestalim infekcijama. Najčešći mehanizam oštećenja bubrega kod multiplog mijeloma je precipitacija i toksični učinak lakih lanaca na epitel tubula, ostali uključuju hiperkalcemiju, hiperuricemiju, amiloidozu, infekcije, toksični učinak kemoterapije. Incidencija multiplog mijeloma je 3 – 4/ 100 000 stanovnika. 15–20% bolesnika luči Bence Jonesov protein. Sekundarna amiloidoza se javlja u 10% bolesnika. Prikazan je slučaj bolesnika u dobi od 68 godina kod kojeg je nefrotski sindrom bio prvi simptom multiplog mijeloma. Nakon laboratorijske obrade (normocitna anemija, hipoalbuminemija, proteinurija do 14 g/dan uz očuvanu bubrežnu funkciju) posumnjali smo na glomerularnu bolest te uputili bolesnika na Nefrološku Kliniku. Biopsija bubrega nije učinjena radi poremećenog koagulograma (produženo PV, nizak FX). Proširenom i ciljanom obradom (nalaz sternalne punkcije, slobodnih lakih lanaca u serumu i Bence Jonesov protein u urinu) postavljena je dijagnoza IgA λ multiplog mijeloma sa sekundarnom amiloidozom jetre, bubrega i srca. Da bi se što ranije postavila ispravna dijagnoza te započelo odgovarajuće liječenje u diferencijalnoj dijagnozi nefrotskog sindroma treba razmotriti i multipli mijelom.

Kome, kada i koji DOAC propisati?

Ena Kurtić[1], Ingrid Prkačin[2], Matija Marković[1], Mario Stipinović[1], Maro Dragičević[1], Damir Kozmar[1]

[1]Klinička bolnica Merkur, Zavod za kardiologiju, Klinika za Unutarnje bolesti, Zagreb, Hrvatska; [2]Klinička bolnica Merkur, Poliklinika i hitna interna, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Uvod: Uspoređujući primjenu varfarina s direktnim oralnim antikoagulansima (DOAK-ima), dokazano je da su DOAK-i siguran i učinkovit izbor liječenja u odnosu na varfarin, uz manji mortalitet bolesnika koji su imali intrakranijsko krvarenje. Svi se DOAK-i izlučuju putem bubrega, stoga je potrebno prije započinjanja terapije procijeniti bubrežnu funkciju. U slučaju snižene bubrežne funkcije (temeljem studija <50ml/min) potrebno je prilagoditi dozu DOAK-a, pri čemu se treba uzeti u obzir i procjena rizika od krvarenja korištenjem HAS BLED ljestvice.

Materijali i metode: Tijekom mjesec dana 2016. godine provedeno je prospektivno istraživanje pacijenata koji su pregledani u Hitnoj službi Klinike za unutarnje bolesti KB Merkur, a koji su imali uz primjenu antikoagulantnih lijekova nuspojavu koja je zahtijevala hospitalizaciju.

Rezultati: Od ukupnog broja pregledanih bolesnika (516) primljeno je petero s nuspojavama antikoagulansa (10,4%), pri čemu je smrtni ishod nastupio kod jednog muškog bolesnika (59 g.) u sklopu hipersaturacije varfarinom kojeg je uzimao zbog duboke venske tromboze proksimalnih vena natkoljenice i maligne bolesti, a očitovao se hematemezom i krvožilnim urušajem. Četvero bolesnika koji su koristili DOAK-e zbog nevalvularne fibrilacije atrija hospitalizirani su zbog značajnog, ali po život neopasnog krvarenja iz gastrointestinalnog trakta (rektoragija 1M na rivaroksabanu i 1F na dabigatranu), u zglob (1F na dabigatranu) ili u vidu kožnog hematoma (1M na dabigatranu). Svi bolesnici koji su uzimali DOAK i imali nuspojavu bili su stariji od 80 godina (prosjek 83,5 godina), s bubrežnom funkcijom unutar trećeg stupnja (prosječan eGFR 46 ml/min/1.73m2), s tri i više pridružene kronične bolesti te prosječnim brojem od 6 različitih lijekova (najčešće verapamil, amiodaron te atorvastatin).

Zaključak: Postoje mnoge kontroverze korištenja DOAK-a zbog nepoznavanja materije, djelovanja i učinaka. Svim bolesnicima koji su primljeni zbog nuspojava uz DOAK-e preporučena je niža doza procijenjena prema bubrežnoj funkciji, ali pridružena stanja i interreakcija s ostalim lijekovima (verapamil povisuje dozu dabigatrana do 180%, amiodaron do 60% i atorvastatin 18%) mogli bi biti razlog preučinkovitosti DOAK-a.

Rituximab treatment in resistant primary glomerulonephritis: a Croatian clinical retrospective study

Mario Laganović, Mladen Knotek, Krešimir Galešić, Dario Nakić, Dubravka Mihaljević, Ana Vrdoljak, Vanja Ivković, Marijana Ćorić, Danica Ljubanović Galešić, Bojan Jelaković

Department of Nephrology, Hypertension, Dialysis and Transplantation, University Hospital Center Zagreb, School of Medicine University of Zagreb, Croatia; Department of Nephrology, Clinical Hospital Merkur, School of Medicine University of Zagreb, Croatia; Department of Nephrology and Dialysis, Clinical Hospital Dubrava, School of Medicine University of Zagreb, Croatia; Department of Nephrology and Dialysis, General Hospital Zadar, Croatia; Department for Pathology, University Hospital Centre Zagreb, School of Medicine University of Zagreb, Croatia; Department for Pathology, Clinical Hospital Dubrava, School of Medicine University of Zagreb, Croatia

Background: Resistant primary glomerulonephritis (rPGN) represents significant clinical problem. Selective depletion of B cells with monoclonal antibody rituximab may benefit the autoimmune PGN. In this first Croatian multicentre retrospective study we evaluate the clinical course of patients with rPGN treated with rituximab.

Subjects and methods: We included 25 patients (17 M, 8 F), median age 49 y (22–71) with biopsy proven PGN: 11 membranous nephropathy (MN), 9 focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), 2 minimal change disease (MCD), 2 ANCA associated vasculitis (AAV) and 1 membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN). All patients were treated previously with combination of corticosteroids, cyclo-

phosphamide, cyclosporine and mycophenolate mophetil without achieveing remission. Rituximab was administeredeither in 2 doses of 1 g 2 weeks apart or 375 mg/m^2 in 4 weekly doses. We defined complete remission as persistent proteinuria < 0.3 g/du and normal serum creatinine (cCr) and partial remission as persistent proteinuria < 3.5 g/du and decrease > 50% from baseline with stable sCr.

Results: During a median follow-up of 11.3 (3–36) months after rituximab administration 20 (74.1%) patients achived complete or partial remission, both patients with MCD and AAV, 81% patients with MN however, only 33.3% patients with FSGS. The average time to remission was 6.7 (2–16) months. Initial sCre was 136 (67–304) µmol/l eGFR 68 (21–127) ml/min/1.73m^{2}and proteinuria 6.64 (2.2–16) g/dU. Significant reduction was observed in the sCr at the end of follow-up 117 (63–258) µmol/l (p=0.03) and proteinuria 2.0(0.1–13) g/dU (p=0.031). On logistic regression adjusted for proteinuria and eGFR only length of follow-up was positive predictor of response to rituximab (OR 1.03 CI 1.00–1.05 p=0.05). No serious, treatment related side effects were observed.

Conclusion: Rituximab appears to be effective and safe treatment option for patients with resistant primary glomerulonephritis particularly for patients having MN, MCD and ANCA associated vasculitis. Less pronounced benefit was observed in FSGS. Gradual response to treatment should be expected with higher rates of remission after longer follow-up.

Dijagnostika vaskulitisa velikih krvnih žila-MSCT angiografija ili PET CT?

Ana Lanča Bastiančić[1], Tatjana Zekić[2], Srđan Novak[2], Viktor Peršić[1]

[1]Klinika za liječenje, rehabilitaciju i prevenciju bolesti srca i krvnih žila, Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju, bolesti srca, pluća i reumatizma, Thalassotherapia Opatija, Opatija, Hrvatska; [2]Zavod za hematologiju, reumatologiju i imunologiju Interne klinike, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

Uvod: Vaskulitisi velikih krvnih žila su Takayasu arteritis koji se javlja kod mlađih ljudi, uobičajeno kod žena mlađih od 40 godina i češći gigantocelularni arteritis koji se javlja iznad 50 godina. Zahvaćaju aortu i njezine velike grane, s tim da je predilekcijsko mjesto gigantocelularnog arteritisa luk aorte, karotide, temporalne arterije. S dostupnošću PET CT-a vidjelo se da osim upale tipičnih arterija postoji i upala arterija drugih regija tijela što mijenja dosadašnje shvaćanje i dijagnostiku vaskulitisa velikih krvnih žila.

Prikaz bolesnika: Prikazujemo slučaj pacijenta koji je u dobi od 71-godine imao febrilitete u trajanju tri mjeseca. Inicijalna obrada (infektološka, imunološka) nije otkrila uzrok febriliteta koji su spontano regredirali. Tri godine od početka tegoba, javlja se febrilan, sa bolovima u prsima, pojačanim noćnim znojenjem i dispnejom hematologu koji obzirom na sumnju na hematološki malignom ordinira PET CT. Paralelno je učinjena i kardiološka obrada te je na ultrazvuku srca nađen proširen korjen aorte i preporučena MSCT angiografija koja je prikazala fuziformno aneurizmatsko proširenje ascendentnog dijela aorta sa dilatacijom brahiocefaličnog trunkusa, decendentne aorte do izlazišta truncusa celijakusa s upalnim promjenama stijenke te potvrdila prethodni nalaz PET CT-a koji je verificirao nakupljanje kontrasta, F-18-fluorodeoksiglukoze u upalno promijenjenim žilama. Pacijent je inicijalno liječen kortikosteoridima s regresijom markera upale. Nakon godinu dana od postavljanja dijagnoze učinjena je resekcija uzlazne aorte i implantacija graft interpozituma uz revaskularizaciju miokarda implantacijom mamarne arterije u prednju lijevu silaznu koronarnu arteriju. Bolesnik je u daljnjem praćenju uz male doze kortikosteroida bez znakova progresije bolesti.

Zaključak: MSCT angiografija je zlatni standard u dijagnostici vaskulitisa velikih krvnih žila, iako PET CT omogućava prikaz upalnih promjena ranijeg stadija bolesti u više anatomskih regija.

Case report of a patient with complications of immunosuppressive therapy after bilateral lung transplantation

Tea Lovrić, Feđa Džubur, Ana Hećimović, Andrea Vukić Dugac, Gzim Redžepi, Ervin Žuljević, Marko Jakopović, Miroslav Samaržija

Department for Respiratory Diseases 'Jordanovac', University Hospital Center Zagreb

Lung transplantation is indicated for patients with endstage lung diseases in which all conservative options were exhausted. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the second most common reason for lung transplantation.

In march 2011 52 year old female patient with a IPF was admitted to Intensive Care Unit of Department for Respiratory Diseases 'Jordanovac', University Hospital Center Zagreb due to respiratory failure. Since her condition was not improving with mechanical ventilation veno – venous ECMO was initiated. After 56 days she was transported on ECMO with airplane to AKH Vienna where on the may 26th bilateral lung transplantation was performed. After the operation she started taking immunosuppressive therapy (tacrolimus and mycophenolate mofetil). In december 2011 an urgent cholecystectomy was performed due to gallstones/ cholecystitis. In february 2012 squamous-cell carcinoma on her frontal head region was removed with excision and everolimus was added to her regular therapy. In june 2012 she was hospitalized at Clinic of Infectious Diseases „Dr. Fran Mihaljevic" due to lung toxoplasmosis. Since the 2012 she occasionaly had severe migraines which were all well treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, opioides and acupuncture.

In the past five years our patient was frequently checked out by both ours and transplantation team in Vienna. Her last examination at our Clinic was in August 2016 She has no limitations on her physical activity and daily routines.

Expected survival in patients with lung transplant has improved so medical complications of immunosuppressive therapy are seen more frequently. Early recognition and therapy directed to prevent these complications, may lead to reduced morbidity and mortality in these patients.

Dijagnostičke dileme pred-skleroderme s cerebralnom demijelinizacijom – case report

Marin Međugorac, Asja Stipić Marković, Marin Ikić Matijašević, Marinko Artuković

Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB „Sveti Duh", Zagreb

Uvod: Klasificirati sistemsku bolest može biti zahtjevno unatoč postojanju kriterija međunarodnih smjernica. Prikazujemo bolesnicu čiji dijagnostički put nije doveo do klasifikacijske preciznosti unatoč bezbrojnih kliničkih, laboratorijskih i slikovnih metoda.

Prikaz slučaja: Kod 58-godišnje bolesnice 2010. godine su se pojavile cirkulacijske smetnje u prstima šaka, bolovi u zglobovima i ubrzana SE. 2013. godine dolazi do teške ishemije prstiju radi čega je učinjena obostrana simpatektomija. Unatoč tome, nakon tri mjeseca nastaje akutna gangrena distalnog članka III., IV. i V. prsta desne ruke i V. prsta lijeve što završava amputacijom. Dva mjeseca nakon toga učinjena je imunološka obrada: SE 79 mm/h; Hb 108 g/L; CRP 22 mg/L; ANA +; ACA+; CENP-B+; SS-A +. Nije nađeno zahvaćenosti unutarnjih organa niti sigurnih elemenata sicca sindroma. Liječena je ASK, pentoksifilinom, nifedipinom, losartanom, amlodipinom, malim dozama prednizolona te bosentanom kroz mjesec dana uz stabilno kliničko stanje.

2014. godine nova simptomatologija: prolazni gubitci vida, dvoslike, ataksija, 2015. godine CT-om mozga detektiraju se periinzularne vaskularne lezije, a MR-om supkortikalne parijetalne i paraventrikularne lezije obje hemisfere. Radiolog navodi mogućnost primarne demijelinizacije, ali i moguću ishemijsku vaskulopatju. Analiza likvora pokazuje oligoklonalne vrpce i limfocitnu pleocitozu, a VEP nalaz sukladan je demijelinizacijskoj bolesti. Na neurološkom odjelu liječena je visokim dozama steroida.

2016. godine pojava crvenkastog generaliziranog osipa, s infiltratima veličine 2–3 cm nakon čijeg povlačenja zaostaju tamnije pigmentacije.

Rasprava: Ovaj primjer pokazuje da trebamo nove kriterije za klasifikaciju bolesti. Ona zadovoljava kriterije za pred-sklerodermu (Sy. Rauynaud, autoantitijela), ali i overlap sindrom (Sy Sjogren, SS-A autoantitijela, skleroderma). Neurološke promjene ne opisuju se u sklerodermi, pa pojava neuroloških simptoma u atakama, kao i radiološka slika na mozgu ukazuju i na moguću multiplu sklerozu kao nezavisnu bolesti (u literaturi opisana četiri slučaja). Ostaju za raspravu i promjene na mozgu u sklopu Sjoegrenovog sindroma kao i klasifikacija bolesti u podtip nazvan *scleroderma sine scleroderma*.

Diferencijalna dijagnoza boli u epigastriju u hitnoj službi

Damir Mihić, Domagoj Loinjak, Miroslav Šram

Zavod za gastroenterologiju, onkologiju, farmakologiju i intenzivno liječenje, KBC Osijek

Uvod: Bol u trbuhu jedan je od najčešćih razloga javljanja pacijenata u hitnu službu. Ona može biti izazvana raznim uzrocima što predstavlja diferencijalno-dijagnostički problem. Unatoč dostupnosti raznih dijagnostičkih metoda u hitnoj službi veliki dio pacijenata ostaje bez konačne dijagnoze.

Cilj: Cilj ovoga rada bio je prikazati kliničke karakteristike, dijagnostičku obradu te mogućnost postavljanja diferencijalne dijagnoze boli u epigastriju u okviru obrade bolesnika na Objedinjenom hitnom prijemu.

Metode: Ovo retrospektivno istraživanje provedeno je u razdoblju od 01. siječnja do 31. lipnja 2015. godine. U istraživanje su uključeni svi pacijenti koji su se javili u hitnu internističku ambulantu Centralnog objedinjenog hitnog prijema KBC Osijek s osnovnim simptomom boli u epigastriju. Podaci su dobiveni uvidom u bazu medicinskih podataka bolničkog informatičkog sustava (Bis-KBCO).

Rezultati: Tijekom istraživanja pregledano je 445 pacijenata s bolom u epigastriju, 166 muških i 279 ženskih, prosječne dobi od 55 godina (raspon od 18 do 98 godina). Prethodni anamnestički podatak o ranijim bolestima i operativnim zahvatima u trbuhu imalo je 212 pacijenata (47,64%). Prema karakteru bol je najčešće bila grčevita i to u 115 pacijenata (25,84%) s najčešćim vremenskim trajanjem u satima (194 pacijenata, 43,59%). Uredne laboratorijske nalaze imalo je 360 pacijenata (80,89%), ultrazvuk je učinjen u 164 pacijenta (36,85%), a nativno radiološko snimanje trbuha u 172 pacijenata (38,65%). Temeljem ove obrade dijagnoza je postavljena u 209 pacijenta (46,96%), a najčešće su bile: gastritis (15,95%), kolelitijaza (6,29%) i pankreatitis (6,06%). Dijagnoza nije postavljena u 236 pacijenata (53,03%). 63 (14,15%) pacijenata je hospitalizirao, dok su ostali otpušteni kući nakon inicijalne obrade.

Zaključak: Unatoč dostupnosti široke dijagnostičke obrade u okviru hitne službe, konačna dijagnoza postavljena je u manje od polovice bolesnika koji su se javili zbog bolova u epigastriju. Ipak, hitnija i ozbiljna klinička stanja koja su zahtjevala hospitalizaciju i danju obradu i liječenje bile su prepoznate i adekvatno zbrinute.

Factors associated with significant liver steatosis and fibrosis as assessed by transient elastography in patients with one or more components of the metabolic syndrome

Ivana Mikolaševic[1], Sandra Milić[1], Lidija Orlić[2], Davor Štimac[1], Giovanni Targher[3]

[1]Department of Gastroenterology, UHC Rijeka, Rijeka, Croatia; [2]Department of Nephrology, Dialysis and Kidney Transplantation, UHC Rijeka, Rijeka, Croatia; [3]Section of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Department of Medicine, University and Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata of Verona, Verona, Italy

Background/Aims: We examined the relationship between controlled attenuation parameter (CAP) and liver stiffness measurements (LSM), as assessed by transient elastography (TE), and different clinical and biochemical parameters in patients with one or more components of the metabolic syndrome (MetS).

Methods: A total of 648 consecutive patients were analyzed. Significant liver steatosis was defined as a CAP value≥238dB/m, whereas significant fibrosis was defined as a LSM value>7.0kPa.

Results: The prevalence of patients with CAP≥238dB/m and LSM>7.0 kPa were 88.3% and 16.5%, respectively. Patients with CAP≥238dB/m (*n*=572) had a markedly greater prevalence of the MetS and all its individual components. Moreover, CAP measurements increased progressively with number of MetS components. Among patients with CAP≥238 dB/m, those with LSM>7.0kPa (*n*=103) had higher liver enzymes and a greater prevalence of the MetS and its individual components than those with LSM≤7.0kPa. Factors independently associated with elevated CAP were presence of the MetS (or its individual components), insulin resistance (IR), increased uric acid and LSM>7kPa. The MetS (or its individual components), IR and, increased uric acid levels were also independently associated with LSM>7.0kPa.

Conclusions: Our findings further support screening for NAFLD and/or advanced fibrosis in this group of high-risk patients by TE.

Relationship between controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements obtained by Fibroscan® with red blood cell distribution width in patients with one or more components of metabolic syndrome

Ivana Mikolašević[1], Lidija Orlić[2], Davor Štimac[1], Nikolina Krišto[3], Ivan Jakopčić[3], Vojko Mavrinac[2], Sandra Milić[1]

[1]Department of Gastroenterology, UHC Rijeka, Croatia; [2]Department of nephrology, dialysis and kidney transplantation, UHC Rijeka, Croatia; School of Medicine, Rijeka, Croatia

Aim: Our aim was to investigate the correlation between Controlled Attenuation Parameter (CAP) and liver stiffness measurements (LSM) values obtained by FibroScan® as measurements of liver steatosis/fibrosis and red blood cell distribution width (RWD) values in patients with one or more components of metabolic syndrome (MS).

Materials and methods: In this prospective study we have analyzed 360 patients between April 2014 and October 2015. The HIS, FIB-4 and BARD scores as well as CAP and LSM were obtained to asses liver steatosis and fibrosis.

Results: RDW showed significant positive correlation with age, presence of diabetes, hypertension and MS, waist circumference, CRP and uric acid as well as with LSM, HIS and BARD scores as indicators of fibrosis (all p<0.05). Patients with higher RDW values (>13.4%), had statistically significantly higher incidence of diabetes, hypertension, MS, higher values of waist circumference. CRP, uric acid, as well as CAP, LSM and FIB-4 and BARD scores in comparison to the patients with lower RDW (≤13.4%) values. In multivariate analysis, RDW continued to be statistically significant and an independent predictor of elevated LSM (OR = 1.88, 95%CI: 1.0226–3.4774, p =0.04)

Conclusion: RDW, is an inexpensive and non-invasive parameter. Our results give a possibility that RDW in combination with FibroScan®-CAP or in combination with some other noninvasive markers could identify patients with NAFLD that have a risk for progression of liver disease, but further studies are needed.

Sepsis: incidence, causes and outcomes at Department of Hematology and Oncology of General Hospital ¨Dr Josip Benčević¨ in Slavonski Brod, Croatia

Mislav Omerbašić[1], Josip Glavić[1], Anamarija Kovač Peić[2], Ivana Vučinić Ljubičić[2], Hrvoje Holik[2], Zvjezdana Borić Mikez[2], Božena Coha[2]

[1]School of Medicine, University of Zagreb, Croatia; [2]Department of Hematology and Oncology, General Hospital Dr Josip Benčević, Slavonski Brod, Croatia

Background: Sepsis is the common cause of death in immunocompromised patients, such as patients suffering from malignant diseases. Early and correct diagnosis and appropriate antimicrobial therapy can significantly reduce the mortality caused by sepsis in these patients. Here we set to determine the incidence, sources and outcomes of sepsis at Department of Hematology and Oncology (DHO) of General Hospital ¨Dr. Josip Benčević¨, Slavonski Brod, Croatia, and to assess which bacteria, based on Gram staining, are more often the cause of sepsis.

Patients and methods: We conducted a retrospective study of medical history in a two-year period, from April 2014 to April 2016. Diagnosis was given based on patients' blood culture findings. For patients with negative blood cultures, diagnosis was made based on their clinical presentation.

Results: During a two-year period 1663 patients were treated. Sepsis was diagnosed in 35 patients (2.10%), with median age of 73 years and 22 patients (63%) were male. Out of 35 patients, 28 had a malignant disease: 18 presented with solid tumor and 10 with lymphoma or leukemia. Sepsis was the primary cause of death in 10 patients (29%). Gram positive bacteria were isolated in 20 patients (57%), and Gram negative bacteria in 11 patients (31%).

Conclusion: Our study has shown similar frequency of sepsis source as previously reported, respiratory tract being the most common. The incidence of sepsis caused by Gram positive bacteria found in blood cultures was higher than by Gram negative bacteria. However, due to small sample size, no difference in mortality was found based on Gram status (chi-square test, p=0.48).

Disekcija aorte

Kristina Radoš[1], Blanka Ćuk[1], Amina Fazlić-Đankić[1], Ana Mršić[2], Ena Mršić[2]

[1]OB „dr. Ivo Pedišić" Sisak; [2]Medicinski fakultet Sveučilište Rijeka

Aortna disekcija predstavlja relativno rijetko, ali ozbiljno i potencijalno fatalno hitno stanje koje zahtjeva promtnu dijagnostičku obradu i liječenje. Incidencija bolesti je relativno niska, iznosi oko 3 bolesnika na 100.000 godisnje, ali s visokom stopom smrtnosti 1–2% u prvih 24–48 sati.

Ovo je prikaz slučaja 53-godišnjeg bolesnika koji je pregledan u hitnoj službi radi akutne boli, karaktera stezanja s propagacijom prema vratu, opće slabosti, preznojavanja kod manjeg tjelesnog napora. Inače blagi bolovi u donjem dijelu trbuha i leđa započeli su tri dana prije hospitalizacije.

Pacijent je negirao bilo kakvu traumu, hipertenzija u anamnezi je bila negativna, ali bio je aktivan pušač. Inicijalni vitalni parametri – arterijski krvni tlak obostrano 150/80 mmHg, frekvencija srca 55/min. Fizikalni status uredan, laboratorijski nalazi mirni, elekrokardiografski zapis sinus ritam bez promjena ST spojnice. Radi perzistentne probadajuće boli bez odgovora na terapiju, učinjen hitni ultrazvuk srca kojim se verificira proširena ascedentna aorta oko 46mm uz vidljivi „flap" unutar lumena te se učini MSCT aortografija kojom se pronalazi disekcija aorte Tipa A po Stanfordu (koja zahvaća ascedentnu aortu), a po De Bakey klasifikaciji Tip I (koja zahvaća ascendentnu i descendentnu aortu). S obzirom na navedeno indicira se hitan kardiokirurški zahvat te se učini resekcija i rekonstrukcija ascendentnog dijela aorte suprakoronarnim graftom. Postoperativni tijek protekao uredno.

Ovaj slučaj prikazujemo radi kliničke slike koja je svakodnevna u hitnoj službi, međutim radi visoke smrtnosti, diferencijalno-dijagnostički moramo posumnjati i na disekciju aorte jer ranijom detekcijom povećavamo šanse preživljenja.

Paraneoplastički sindrom – dermatološka manifestacija

Kristina Radoš[1], Amina Fazlić-Đankić[1], Blanka Ćuk[1], Ana Mršić[2], Ena Mršić[2]

[1]OB „dr. Ivo Pedišić" Sisak; [2]Medicinski fakultet Sveučilište Rijeka

Paraneoplastične dermatoze su heterogena skupina kliničkih manifestacija koje najčešće imaju benigni izgled. Oni su drugi najčešći paraneoplastični sindrom, odmah iza sindroma endokrinih, a obično prethode ili slijede visceralni karcinom. Nije uvijek lako utvrditi korelaciju između dermatološkog nalaza i neoplazme ili čak odrediti učestalost sindroma u općoj populaciji, ali smatra se da oko 20 % ljudi s karcinomom razvije jedan od oblika paraneoplastičnog sindroma.

36-godišnji bolesnik javlja se u hitnu službu radi bolova u abdomenu koji su trajali oko tjedan dana. Inače bez komorbiditeta u anamnezi, aktivan pušač, primijetio je gubitak na tjelesnoj težini 8 kilograma u zadnjih godinu dana. Fizikalnim pregledom uočavamo konfluirane bijedo-smeđe makulozne kožne promjene difuzno po abdomenu te u predjelu lijevog hemitoraksa, donjeg dijela leđa desno i obostrano u predjelu gluteusa. Navedene promjene postepno su se pojavile prije 18 mjeseci bez ikakvih simptoma, te nije pregledan od strane dermatologa. Daljnjim pregledom palpiramo limfni čvor submandibularno lijevo vel oko 1.5 cm te aksilarno desno vel oko 1 cm. Laboratorijski pronalazimo tešku mikrocitnu anemiju bez odstupanja u ostalim nalazima te se učini hitna gastroskopija kojom se pronalazi duboki nepravilan defekt promjera većeg od 2 cm s nekrozom u dnu, te se postavi sumnja na karcinom želuca. Patohistološki u jednom uzorku pronađu se suspektne stanice, ali bez konačne dijagnoze stoga se učini kontrolna gastroskopija. CTom se opiše velika hijatalna hernija unutar koje je veći dio želuca no bez žarišnih promjena u nalazu. Do prijave ovog sažetka još nismo dobili kontrolni PHD nalaz.

Ovaj slučaj mladog pacijenta prikazujemo jer kožne manifestacije upućuju na brojne sustavne bolesti, ali i neoplazme, stoga njihovo prepoznavanje može dovesti do ranijeg dijagnosticiranja i početka liječenja, te bolju prognozu za pacijenta.

Egzokrina insuficijencija gušterače kod pacijenata s alkoholnom cirozom jetre

Anja Radovan[1], Lovro Bebić[1], Ivana Mikolašević[2], Sandra Milić

[1]Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka; [2]Zavod za gastroenterologiju, KBC Rijeka, Rijeka

Uvod/cilj: Egzokrina pankreasna insuficijencija (EPI) posljedica je brojnih bolesti pankreasa, ali najčešći uzrok nastanka EPI je kronični pankreatitis kao posljedica kroničnog etilizma. U dijagnostici EPI od indirektnih testova danas važnu ulogu ima određivanje fekalne elastaze 1 (FE) koja se nametnula kao standard u kliničkom radu. Posljedično, cilj našeg rada bio je procijeniti da li bolesnici s alkoholnom cirozom jetre imaju EPI.

Bolesnici i metode: U ovo presječno istraživanje uključili smo 23 bolesnika s cirozom jetre, alkoholne etiologije u razdoblju od prosinca 2015. do lipnja 2016. u Kliničkom bolničkom centru Rijeka. Isključni kriteriji bili su ciroza jetre nealkoholne etiologije, te od ranije poznata bolest pankreasa. Težina bolesti jetre procijenjena je Child-Pugh bodovnim sustavom. U svih bolesnika određena je razina FE u stolici. Razina FE < 200 mcg/g u stolici govori u prilog umjerenoj EPI, a FE < 100 mcg/g u prilog teškoj EPI.

Rezultati: Analizirano je ukupno 23 bolesnika s alkoholnom cirozom jetre (19 muškaraca, 4 žene) prosječne doi 63.2±10.3 godina. Child-Pugh A imalo je troje bolesnika, Child-Pugh B osam, a Child Pugh C njih 11. EPI je potvrđena kod šest bolesnika (26,8%), a od kojih je troje imalo tešku EPI. Iako je postojala pozitivna korelacija između Child-Pugh bodovnog sustava i razine FE (r=0,279; p=NS), kao i vrijednosti alanin aminotransferaze i razine FE (r=0,257; p=NS), te korelacije nisu bile statistički značajna, a što je moguće posljedica malog broja ispitanika.

Zaključak: EPI je bila prisutna kod jedne četvrtine naših bolesnika. Potrebna su daljnja istraživanja na većem broju ispitanika na temu povezanosti između ciroze jetre alkoholne i ne-alkoholne etiologije i EPI, kao i korelacije između razine FE i pojedinih jetrenih parametara.

Liječenje odraslih bolesnika s imunotrombocitopenijom agonistima trombopoetinskih receptora

Ena Ranković, Dražen Pulanić, Silva Zupančić Šalek, Sandra Bašić Kinda, Igor Aurer, Marijo Vodanović, Ana Boban, Pavle Rončević, Zinaida Perić, Ivo Radman, Radovan Vrhovac, Damir Nemet

Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Uvod: Imunotrombocitopenija (ITP) je autoimunosna bolest koju karakterizira smanjen broj trombocita (manji od $100x10^9$/L) zbog imunološki posredovanih poremećaja. U prvoj liniji liječenja ITP primjenjuju se kortikosteroidi i

intravenski imunoglobulini, dok se u drugoj i kasnijim linijama terapije primjenjuje kirurški (splenektomija) i farmakološki pristup (imunosupresivni lijekovi, rituksimab, agonisti trombopoetinskog receptora (TPO-agonisti)). TPO-agonisti (eltrombopag i romiplostim) povećavaju produkciju trombocita te su značajna novost u liječenju imunotrombocitopenije.

Materijali i metode: Retrospektivno su pregledani i analizirani medicinski podaci pacijenata s ITP-om liječenih s TPO-agonistima (eltrombopagom i romiplostimom) u Zavodu za hematologiju KBC-a Zagreb u periodu od 2012.–2016. godine.

Rezultati: Liječenje TPO-agonistima je provedno u ukupno 15 pacijenta, s medijanom dobi od 64 godine (raspon 24–85), od kojih je 8 bilo ženskog spola (53,3%). Medijan godina od postavljanja dijagnoze ITP-a do početka primjene TPO-agonista u cijeloj skupini pacijenata iznosio je 10,4 godina. Medijan prethodnih linija terapija za ITP bio je 3 (raspon 2–5). Medijan trajanja terapije TPO-agonistima iznosio je 6,1 mjesec. Remisiju ITP-a sa stabilnim vrijednostima trombocita (trajno iznad $50x10^9$/L) bez znakova hemoragijske dijateze postiglo je ukupno 9 pacijenata (60%), dok je 5 pacijenata bilo refraktorno. U 66,6% pacijenata s ITP-om se uspjela smanjiti ili u potpunosti ukinuti druga terapija za ITP.

Zaključak: Primjena TPO-agonista je zanimljiva nova opcija liječenja bolesnika s ITP, posebno onih u kroničnoj fazi bolesti koji su primili više linija terapije, omogućavajući značajnom broju tih bolesnika smanjenje ili potpuno ukidanje druge terapije ITP-a uz postizanje sigurne vrijednosti trombocita u perifernoj krvi bez znakova krvarenja. Potrebno je duže praćenje veće skupine bolesnika s ITP kako bi se dalje objektivizirale prednosti i potencijalni nedostaci terapije TPO-agonistima.

Hipertenzija u osoba starijih od 60 godina pod zdravstvenim nadzorom u Puli

Branka Sep-Ševerdija, Aleksandar Stojanović, Ljiljana Lazičić-Putnik

Zavod za javno zdravstvo Istarske županije, Pula, Hrvatska

Cilj rada: Analizirati udio i broj radno aktivnih osoba u dobi preko šezdeset godina, zaposlenih u prosvjeti i ugostiteljstvu liječenih od arterijske hipertenzije.

Ispitanici i metode: Ispitanici su bile osobe u dobi preko 60 godina, zaposlene u turizmu i ugostiteljstvu te prosvjetni djelatnici pod zdravstvenim nadzorom tijekom godišnjih redovitih pregleda u ambulanti Službe za epidemiologiju Zavoda za javno zdravstvo Istarske županije u Puli, od veljače do travnja 2015.i u istom razdoblju tijekom 2016. godine. Istraženi su parametri glede spola i zanimanja. Rezultati su prikazani grafički i slikovno.

Rezultati: Ukupno je u vremenu od veljače do travnja 2015.godine bilo pregledano 360 zaposlenika (253 žena i 107 muškaraca). Od veljače do travnja 2016. bilo je pregledano 240 zaposlenika (171 žena i 69 muškaraca) u turizmu, ugostiteljstvu i prosvijeti. Ispitanici su bili odabrani metodom slučajnog izbora. Žene su činile 71% od ukupnog broja pregledanih tijekom i 2015. i 2016. godine. Zaposlenih ispitanika starijih od 60 godina, koji su još u stalnom radnom odnosu, bilo je 17,7% (N= 64) u 2015.godini a 12% (N=29) bilo je u 2016.godini. Pod stalnom antihipertenzivnom terapijom u 2015. godini bilo je 64 zaposlenih ispitanika (38 žena i 26 muškaraca) a u 2016. godini 17 zaposlenih ispitanika (12 žena i 5 muškaraca). Za razliku od 2015.godine kada je više osoba zaposlenih u ugostiteljstvu (31% muškaraca i 3,8% žena) u dobi iznad 60 godina, bilo pod antihipertenzivnom terapijom u odnosu na zaposlene u prosvjeti, tijekom 2016.godine registrirano je više prosvjetnih radnika koji su liječeni od arterijske hipertenzije (25% učitelja i profesora).

Zaključak: Redoviti liječnički pregledi, medikamentozna terapija arterijske hipertenzije uz zdrave stilove života, omogućavaju održivost radne sposobnosti i u dobi preko 60 godina.

Glavobolja kao jedini simptom akutnog infarkta miokarda

Alma Sijamija[1], Nermir Granov[2], Nedžad Hadžić[1], Omer Perva[2], Alma Agačević[1]

[1]J.U. Bolnica Travnik, Bosna i Hercegovina;
[2]UKC Sarajevo, Centar za srce, Bosna i Hercegovina

Uvod: Infarkt miokarda se definira kao nekroza srčanog mišića izazvana produženom miokardnom ishemijom, usljed naglo nastale okluzije koronarne arterije. Infarkt miokarda ostaje vodeći uzrok smrti u svijetu. Godišnje u svijetu od infarkta miokarda umire 3,8 miliona muškaraca i 3,4 miliona žena. Simptomi infarkta manifestuju se u predjelu prsa, ali po nekim procjenama čak trećina slučajeva se manifestira drugačije, bolovima u ramenu, ruci, vratu, vilici i epigastrijumu. Postoje tzv. atipične slike koje su posebno česte kod žena, dijabetičara, starijih osoba.

Cilj: Ukazati na značaj prepoznavanja atipičnih simptoma infarkta miokarda.

Opis bolesnika: Pacijentica stara 53 godine, uposlenica J.U. Bolnica Travnik, tokom radnog vremena osjetila slabost, intenzivnu glavobolju. Ranije bolesti negira, pušač. Hereditarno opterećenje na KVS bolesti. Fizikalno: eupnoična u miru, blijeda. TA: 140/80 mmHg, ostali nalaz u fiziološkim granicama. EKG snimak: sinistrogram, sinus ritam, fr. 71/min. kososilazna depresija ST spojnice u DII, DIII, aVF, V5, V6 uz asimetično negativne duboke T valove u istim odvodima. Pacijentica se proslijedi u JIT, ordinira se terapija po protokolu za ACS. Pola sata nakon prijema prati se elevacija ST spojnice u DI, aVL, V1-V3. Tokom fibrinolitičke terapije, nastaje poremećaj srčanog ritma, VF, učini se elektrokonverzija sa 2x 200J i 1x300J. U nastavku terapije hemodinamski stabilna. Biohemijski markeri visokopozitivni. Ehokardiografski: hipokineza distalnog dijela septuma i prednje apikalne zone. EF 55%, MR+2. Koronarografija: dvosudovna koronarna bolest, LAD u proksimalnom segmentu subokluzija 99%, RCA u srednjem segmentu stenozirana 50%. Indicira se kirurška bypass revaskularizacija miokarda koja se učini nakon tri mjeseca: CABGx2. Šest godina poslije operativnog tretmana pacijentica se osjeća odlično, radno sposobna.

Zaključak: Poznavanje tegoba koje mogu upućivati na infarkt miokarda vrlo je važno zbog brzine početka liječenja, kada su rezultati terapije i prognoza mnogo bolji. Glavobolja kao jedini, atipični simptom infarkta miokarda kod

naše pacijentice vjerovatno bi ostao neprepoznat u izvanbolničkim uvjetima.

Ključne riječi: infarkt miokarda, atipični simptomi

Crohnova bolest ili reumatoidni artritis, ili oboje: prikaz bolesnika

Lea Skorup[1], Srđan Novak[2], Brankica Mijandrušić-Sinčić[3]

[1]Thalassotherapia Crikvenica, Hrvatska; [2]Zavod za hematologiju i reumatologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Hrvatska; [3]Zavod za gastroenterologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Hrvatska

Uvod: Crohnova bolest (CB) i reumatoidni artritis (RA) kronične su upalne bolesti koje zahvaćaju različite organske sustave, ali imaju sličan klinički tijek i medikamentoznu terapiju. Nadalje, artropatija (periferna i aksijalna) je najčešća vancrijevna manifestacija Crohnove bolesti s prevalencijom i do 39%. Upalnim bolestima crijeva mogu biti pridružene druge autoimunosne bolesti uključujući i RA što ponekad dodatno otežava diferencijalnu dijagnozu bolesti. Prikazujemo bolesnicu s kompliciranim kliničkim tijekom Crohnove bolesti s artropatijom te potkožnim čvorićima.

Prikaz bolesnika: 53-godišnja pacijentica sa stenozirajućom formom Crohnove bolesti debelog crijeva dijagnosticiranom u dobi od 29 godina sada se prezentirala opetovanim bolovima i otocima malih zglobova šaka i pojavom potkožnih čvorića na fleksornoj i ekstenzornoj strani malih zglobova desne šake i lakta.Crohnova bolest je u početku liječena salicilatima i azatioprinom,a potom i adalimumabom uz kojeg je prije šest godina postignuta klinička remisija crijevne bolesti. Zbog razvoja simptomatske stenoze kolona je operirana. Postoperacijski je nastavljena terapija salicilatima i adalimumabom koji je ukinut zbog jakih glavobolja. Po prestanku terapije javljaju se tegobe u vidu jutarnje zakočenosti zglobova uz povremeni otok malih zglobova obiju šaka (PIP i MCP) i stopala uz negativne reuma faktore. Zbog toga je prije tri godine uveden metotreksat, a potom ukinut zbog učestalih infekcija; nastavljena je terapija salicilatima. Sada je ultrazvukom evidentiran sinovitis te pozitivan reuma faktor i anti CCP protutijela, što govori u prilog seropozitivnog artritisa. Učinjena je biopsija opisanih čvorića, a nalaz je u smislu nekrotizirajućih granuloma u dermisu. Isključena je sarkoidoza. Ostaje otvorena etiologija čvorića u kutisu koji mogu biti i kutana manifestacija Crohnove bolesti ili reumatoidni čvorići.

Zaključak: Upalne bolesti crijeva mogu imati zglobne i kožne vancrijevne manifestacije bolesti, ali i pridružene autoimune bolesti što pokazuje primjer naše bolesnice. U takvih je bolesnika potrebna dobra suradnja gastreonetrologa i reumatologa.

Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) in Hepatocellular Carcinoma (HCC) – Single Center Retrospective Study

Marko Slavica, Andro Matković, Filip Matijević, Vinko Vidjak

Clinical department of diagnostic and interventional radiology, Clinical hospital „Merkur”, Zagreb, Croatia

Purpose*:* The purpose of this study was to evaluate the overall survival in patients with one or more nodules of HCC who underwent TACE and couldn't undergo curative treatment.

Materials and methods*:* 184 patients with unresectable HCC, according to Barcelona Council for Liver Cancer, with mild or moderate intermediate stage of liver disease, Child-Pugh A or B, were treated with 312 TACE procedures. Trans-femoral approach was preferred, except in cases where transcubital or transbrachial approach was used. Truncus coeliacus was „fished” with Cobra Terumo catheters in 99% of cases. For selective or supra selective embolization glide catheters and microchateters were used. Emulsion of doxorubicin as a drug and DC Beads of different sizes or lipiodol as a drug carrier was used for embolization.

Results*:* From the year 2008 until today we had 376 TACE procedures performed on 201 patients. In 194 patients (322 procedures) TACE was performed due to HCC. Downstage for orthotopic liver transplatation (OLT) was achieved in 42 patients (22%). Until this moment, we gathered manageable data for 100 patients. In 7 patients we didn't proceed to chemoembolization after selective digital subtraction angiography so we had 93 patients to report.

Overall survival after TACE in the first year was 88% (11 patients died). Two-year survival rate was 76% (20 patients died in the second year) and we noticed 49% survival rate in the third year (from 62 patients with three year suvival 32 died).

Conclusion*:* TACE is a safe and effective palliative locoregional interventional procedure by which it is possible to successfully control the progression of HCC in more than 70% of patients and improve their life quality compared to conventional therapy. In a small number of patients TACE has a curative effect. The process is also effective for downstaging into Milan criteria for OLT.

Gastroduodenal Crohn's disease – diagnostic and therapeutic issues

Larisa Ščetić Mešan[1], Alma Agačević[1], Jasmin Idrizović[1], Nedžad Hadžić[1], Amir Spahić[2], Adnan Šatrović[3]

[1]Department of Internal Medicine, General Hospital Travnik, BiH; [2]Department of Pathology, General Hospital Travnik, BiH; [3]Department of Surgery, General Hospital Travnik,BiH

Background: Gastroduodenal Crohn's disease (CD) is a rare clinical entity that occurs in 0,5–4,0% of all patients with CD. Isolated gastric CD is present in only 0,07% cases. We report a rare presentation of upper gastrointestinal CD complicated with bleeding, difficulty in making a diagnosis and it's therapeutic issues.

Case report: A 41-year-old male without any known past medical history of gastrointestinal disease presented with symptoms of epigastric pain, vomiting, weakness, weight loss and fever presenting for 3 months prior to admission. Among the complementary tests, an endoscopic evaluation with biopsies was essential to support diagnosis. Pharmacological immunosuppression and acid suppression with proton pump inhibitors was used in treatment. Second-look gastroscopy following 3 weeks treatment demonstrated significant clinical improvement.

Discussion: The diagnosis is based on a high level of clinical suspicion, radiological abnormalities, endoscopy findings and non-specific or typical histological features. Therapeutic recommendations depend on the disease location, severity, and disease-associated complications. Owing to the relatively infrequent occurrence there is a paucity of controlled clinical trials to determine evidence based therapeutic recommendations, despite the finding that this form of CD is associated with a worse prognosis.

Conclusion: Histological features are crucial in diagnosis and helps to resolve possible differential diagnosis pitfalls. Therapeutic approaches are individualized according to the symptomatic response and tolerance to medical intervention. Response to initial therapy should be closely evaluated.

Keywords: gastroduodenal Crohn's disease, endoscopic evaluation, therapy approach

Pure red blood cell aplasia in systemic lupus eritematosus

Marija Tomac-Stojmenović[1], Ita Hadžisejdić[2], Toni Valković[3], Srđan Novak[4]

[1]PhD student, School of Medicine, University of Rijeka, 51000 Rijeka, Internal medicine resident, Psychiatric hospital Rab, Rab, Croatia; [2]Division of Pathology, Department of Internal Medicine, University Hospital Center Rijeka, Rijeka, Croatia; [3]Division of Haematology, Department of Internal Medicine, University Hospital Center Rijeka, Rijeka, Croatia; [4]Division of Rheumatology and Imunology, Department of Internal Medicine, University Hospital Center Rijeka, Rijeka, Croatia

Introduction: Acquired pure red cell aplasia (PRCA) is a rare, generally chronic condition of profound anemia characterized by a severe reduction in the number of reticulocytes in the peripheral blood and the virtual absence of erythroid precursors in the bone marrow. All other cell lineages are present and appear morphologically normal. In sistmic lupus eritematosus (SLE) red cell aplasia is probably due to antibodies directed against either erythropoietin or bone marrow erythroblasts. This form of anemia usually responds to steroids, although cyclophosphamide and cyclosporine have been successfully employed. We present case of patient with PRCA in SLE.

Case: The 35 year old female patient with SLE was admitted because of severe normocytic normochromic anemia (haemoglobin 65g/L). The main symptom was effort intolerance and exhaustion. In chronic therapy she had azatioprine 150mg, methylprednisolone 10mg, chloroquine phosphate, lamotriginum and pantoprazolum. After admission azatioprine was discontinued. Hemolytic anemia was excluded, haptoglobin and Coombs test were normal and reticulocyte count was low. Parvo B19 virus, EBV came negative, CVM IgM was borderline. CT scan showed residual thymus with no sign of limphoproliferative disease. Cytologic and patohistological exam of bone marrow revealed almost no sign of erythopoiesis. During hospitalisation we augmented dose of methylprednisolone to 32mg. Anemia was corrected with transfusion of three pools of leukoreduced red bood cells, and was stabilised on haemoglobin value about 85g/L.

On her next two controls in next 17 days haemoglobin value was stable, with no significant improve.

Conclusion: Pure red blood cell aplasia in SLE is rare condition. In our patient there were several other possible causes of PRCA exept SLE itself. Azathioprine was discontinued with no improvement in 4 weeks. CMV infection result was border-line, and repeted testing is recomended. In future if corticosteroid treatment continue to be unsucessful, cyclophosphamide and cyclosporine is to be considered.

Oral Pathology in Inflammatory Bowel Disease: A Case Series

Marija Tomac-Stojmenović[1], Miranda Muhvić-Urek[2], Brankica Mijandrušić-Sinčić[3]

[1]PhD student, School of Medicine, University of Rijeka, 51000 Rijeka, Croatia; [2]Department of Oral Medicine and Periodontology, School of Dental Medicine, University Hospital Center Rijeka, 51000 Rijeka, Croatia; [3]Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, University Hospital Center Rijeka, 51000 Rijeka, Croatia

Objective: Oral pathology in inflammatory bowel disease (IBD) can occur as specific and non-specific oral lesion or adverse effect of treatment. Crohn's disease (CD) can be associated with specific and non-specific, while ulcerative colitis (UC) only with non-specific oral lesions. Opportunistic infections in the mouth can be caused with immunosuppressive drug treatment. We present a case series of three IBD patients with oral lesions.

Case 1: A 28-year-old male patient with history of CD complained of painful lesions in the mouth. A thickened, inflamed and cobblestone oral mucosa with ulcerations were found in the mouth. The diagnosis of specific oral manifestations of CD was established. The mouthwash, topical corticosteroid, and systemic corticosteroid were used in treatment. After screening for opportunistic infection he started with infliximab therapy.

Case 2: A 32-year-old female patient with history of UC complained of severe pain in the mouth, which had occurred after stopping corticosteroid therapy. Clinical exams revealed yellowish, elevated, pustules on the erythematous soft palatal mucosa and tongue. The diagnosis of pyostomatitis vegetans was established. The patient was treated with mouthwash, and topical corticosteroid. The systemic corticosteroid and azathioprine were started.

Case 3: A 26-year-old male patient with history of CD complained of burning sensation in his mouth. He was on adalimumab maintenance therapy, and corticosteroid was added because of the CD worsening. The atrophic tongue

surface and white pseudomembranous lesions on the erythematous hard palatal mucosa were observed. The patient was diagnosed with oral candidiasis. The treatment included the mouthwash and topical antimitotic gel.

Oral lesions were completely healed upon treatment and the patients are feeling well.

Conclusion: Therapy of oral lesions includes treatment of the alterations in the oral cavity, according to the aetiology, together with primary intestinal disease, which requires a good cooperation between specialist in oral medicine and gastroenterologist.

Kronična urtikarija i angioedem u bolesnice s limfocitnim gastritisom

Iva Topalušić[1], Rosana Troskot Perić[2], Asja Marković Stipić[3], Nikolina Tolj Karaula[4], Gabrijela Stanić[5], Dubravka Jandrić[5]

[1]Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb, Hrvatska; [2]Zavod za hepatologiju i gastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb, Hrvatska; [3]Odjel za kliničku imunologiju, reumatologiju i pulmologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb, Hrvatska; [4]Odjel za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb, Hrvatska; [5]Zavod za patologiju i citologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb, Hrvatska

Uvod: Infekcija *H.pylori* povezuje se s brojnim imunološkim mehanizmima koji mogu potaknuti autoimuni odgovor ili pak pridonijeti alergijskoj senzibilizaciji na nutritivne alergene.

Prikaz bolesnice: Radi se o 45-godišnjoj bolesnici koja se obrađuje zbog kroničnih urtikakija i angioedema te je provedena terapija kortikosteroidima. Prema nalazima opsežne imunološke i alergološke obrade nije utvrđen uzrok navedenih tegoba. I dalje su prisutne mučnine i nagon na povraćanje, uz zimice i tresavice do 38 C (kroz 2–3 dana) te povremeno oticanje obje šake i stopala, svrbež tabana, povremeno oticanje donje usnice uglavnom lijeve strane u trajanju do 1 sata. Navodi i pojavu crvenih mrlja po koži čitavog tijela (migrirajućeg karaktera) uz svrbež: U terapiji su dodatno uključeni antihistaminici. Učinjeni laboratorijski nalazi su uredni uključujući hormone štitnjače, TSH i antitijela na tkivnu transglutaminazu. Od ranije je verificirana gastroezofagealna refluksna bolest te je u dva navrata provedena eradikacijska terapija *H.pylori* infekcije. Učinjena je kontrolna gastroezofagoduodenoskopija na kojoj je potvrđena klizna hijatalna hernija, mrljasta hiperemija sluznice želuca i erozije bulbusa dvanaesnika. Patohistološki nalaz (PHD) želuca je pokazao sliku limfocitnog gastritisa (*H.pylori* negativan), dok je nalaz PHD-a dvanaesnika: u lamini propriji umjereno gust infiltrat limfocita. Zbog pozitivnog hemokult testa učinjena je kolonoskopija sa retrogradnom ileoskopijom, obradom je isključena upalna bolest crijeva i mikroskopski kolitis.

Zaključak: Infekcija *H. pylori* se povezuje sa autoimunim bolestima, a iako točan mehanizam nije poznat, u mnogim je epidemiološkim studijama nađena povezanost kronične urtikarije sa ovim infekcijom. U prikazu slučaja ove bolesnice, koja ima simpotome gastritisa, limfocitnu infiltraciju sluznice želuca, kroničnu urtikariju sa angioedemom te prethodno liječenu *H.pylori* infekciju, učinjena je široka imunološka i alergološka obrada kojom nije dokazan uzrok ovih simptoma. Ipak ostaje pitanje povezanosti kronične urtikarije s *H.pylori* infekcijom, te ev.autoimunim tireoiditisom, mehanizmom koji još nije dovoljno poznat.

Liječenje i ishodi liječenja u bolesnika sa stečenom hemofilijom A – iskustva u KBC Zagreb

Marijo Vodanović[1], Dražen Pulanić[1], Silva Zupančić Šalek[1], Ana Boban[1], Renata Zadro[2], Damir Nemet[1]

[1]Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska; [2]Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb

Uvod: Stečena hemofilija A (SHA) je rijetki poremećaj krvarenja zbog pojave autoprotutijela na FVIII i dovodi do spontanih, potencijalno životno ugrožavajućih krvarenja. Incidencija SHA je 0,1–1,5 na milijun bolesnika, najčešće je idiopatska. Cilj ovog rada je prikazati iskustvo jednog centra (KBC Zagreb) u liječenju i praćenju bolesnika sa SHA.

Materijali i metode: Restrospektivno su analizirani podaci 11 bolesnika liječenih u KBC Zagreb (7 muških, 4 žene) u periodu 2010–2016. Medijan dobi kod dijagnoze iznosio je 71 godinu (51–80). Klinički značajno krvarenje imalo je 9 bolesnika (82%), 6 bolesnika je imalo predležeću bolest (AIHA kod 2 bolesnika, KLL kod jednog bolesnika, oligodendrogliom, reumatske bolesti). U trenutku dijagnoze APTV je iznosio 46,5 s (36,4–81,8); FVIII:C 0,07 (0,03–0,30), medijan inhibitora iznosio je 9,0 (1,0–2000) BU. Hemostatska terapija je primjenjena kod 8 bolesnika, 7 bolesnika primalo je aPCC (koncentrat aktiviranog protrombinskog kompleksa), dok je jedan bolesnik liječen rFVIIa (rekombinantni aktivirani FVII). Tri bolesnika zbog manjeg krvarenja i rizika od tromboze nisu primili hemostatsko liječenje. Svi su bolesnici liječeni eradikacijskom terapijom.

Rezultati: Devet bolesnika (82%) liječeno je kombiniranom eradikacijskom terapijom (metilprednizolon 1–2 mg/kg i ciklofosfamid 1,5–2,0 mg/kg), dok je dvoje bolesnika liječeno metilprednizolonom, sa stopom odgovora od 91%. Samo jedan bolesnik liječen rituksimabom 375 mg/m^2/4 tjedna u drugoj liniji. Medijan vremena za negativizaciju inhibitora iznosio je 15 dana (10–300). Prosječno vrijeme do normalizacije aPTV I FVIII:C iznosilo je 31,5 dan (17–300), vrijeme praćenja 18 mjeseci (2–52). Nije zabilježeno relapsa bolesti, jedan bolesnik je prebolio NSTEMI I DVT, dok je četvero starijih bolesnika umrlo od komplikacija komorbiditeta i infekcija.

Zaključak: Incidencija i rezultati liječenja ovog istraživanja su slični dosadašnjim iskustvima. Potrebno je pravovremeno prepoznati ovaj poremećaj i započeti liječenje. Bolesnici nisu umirali zbog krvarenja, već komplikacija predležećih bolesti i infekcija.

Simultana transplantacija jetre i bubrega u Kliničkoj bolnici Merkur u eri Eurotransplanta (2007–2016)

Ksenija Vučur[1], Branislav Čingel[1], Ljubica Čakalo[1], Mladen Knotek[1,2], Anna Mrzljak[1,2]

[1,2]Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Uvod: Simultana transplantacija jetre i bubrega (STJB) je postupak izbora u bolesnika s istodobnim završnim stadijem jetrene i bubrežne bolesti. Implementacija Model of End-Stage Liver Disease (MELD) bodovnog sustava koji uključuje bilirubin, kreatinin i internacionalni normalizirani omjer za protrombinsko vrijeme (INR) rezultirala je prednošću na listi čekanja pacijenata s potrebom za transplantacijom jetre i uznapredovalom bubrežnom bolešću. Svrha provedene studije bila je analiza ishoda simultanih transplantacija jetre i bubrega u našem centru.

Metode: Restrospektivna analiza STJB u periodu od 6/2007. do 6/2016. godine u KB Merkur. Analizirani su demografski i klinički parametri. Analiza preživljenja učinjena je pomoću Kaplan-Meier-ove metode.

Rezultati: U analiziranom periodu učinjeno je 856 transplantacija jetre (TJ) i 441 transplantacija bubrega (TB). Od toga je u 16 odraslih bolesnika učinjena STJB. Srednja dob bolesnika bila je 52±12,8 godine, a većina bolesnika su bili muškarci (81,2%). Indikacije za TJ bile su alkoholna ciroza 4 (25%), kriptogena ciroza 4 (25%), primarna oksaloza 2 (12,5%), HCV ciroza 2 (12,5%), HBV ciroza 1 (6,25%), primarna bilijarna ciroza 1 (6,25%), sekundarna bilijarna ciroza 1 (6,25%) i policistična bolest 1 (6,25%). Indikacije za TB predstavljale su: glomerulonefritis 9 (56,25%) od kojih IgA nefropatija 3, primarna oksaloza 2 (12,5%), kronična bubrežna bolest nepoznatog podrijetla 2 (12,5%), fokalna segmentalna glomeruloskleroza 1 (6,25%), dijabetička nefropatija 1 (6,25%) i policistična bolest 1 (6,25%). Većina bolesnika prije transplantacije bila je na kroničnoj hemodijalizi (81%) uz prosječno trajanje hemodijalize od 39±28,8 mjeseci do STJB. Preživljenje bolesnika nakon STJB za 1. godinu iznosi 100%, 3. godinu 100% i 5. godinu 79%. Preživljenje presadaka za iste periode iznosi za jetru 100%, 100%, 79% i za bubreg 94%, 94%, 71%. U odnosu na TB u istom periodu, preživljenje se nije statistički značajno razlikovalo (log rank p=0,86).

Zaključak: Naši rezultati ukazuju na odlično dugogodišnje preživljenje bolesnika nakon STJB.

Angiodisplazije želuca – rijedak, ali bitan uzrok teške anemije

Tina Zavidić[1], Đino Lovrinić[2]

[1]Istarski domovi zdravlja, Pazin; [2]Specijalistička ordinacija opće medicine, Pazin

Krvarenje iz gastrointestinalnog trakta može imati puno uzroka, međutim jedan od zanimljivijih su vaskularne anomalije, odnosno angiodisplazije, arterio-venske malformacije ili vaskularna proširenja. Angiodisplazije predstavljaju proširenje preegzistirajuće normalnih intestinalnih submukoznih vena i mukoznih kapilara. Uzrokuju oko 6% krvarenja iz donjeg GI sustava i oko 1,2–8% krvarenja iz gornjeg GI sustava. Promjene su ravne ili blago uzdignute, crvene, dimenzije oko 2–10 mm sa naglašenom „feeding" krvnom žilom.

Pacijentica stara 72.g. kontrolira se u našoj ordinaciji zbog sideropenične anemije. Žali se na brzo zamaranje, intoleranciju napora, osjećaj lupanja srca, bolove u desnom ramenu i malim zglobovima šaka uz oticanje PIP zglobova te da joj koža prstiju prilikom stresne situacije poblijedi. U obradi je kod reumatologa zbog sumnje na Raynaudov sindrom. Hemokult u više navrata negativan. U mladosti česte epistakse. Unazad četiri godine ima dobro reguliranu hipertenziju i hiperlipoproteinemiju.

Učinjen UZV abdomena pokazuje konkrement u žučnjaku veličine 15mm, ostali nalaz te ginekološki nalazi uredni; EGDS govori u prilog antralnog gastritisa, irigografija i pasaža tankog crijeva uredni. U nekoliko slučajeva dobiva transfuzije krvi. Učinjena ANA negativna, UZV srca uredan, ponavlja se EGDS koji tada ukazuje u antralnom području na brojne angiodisplazije, konfluirajuće, uz prisutno kontaktno krvarenje te se djelomično koaguliraju. Slijedi daljnja gastroenterološka i hematološka obrada sa zaključkom da postoji sideropenična anemija sa upalnom komponentom čiji su uzrok angiodisplazije želuca. Učine se MR enterokolonografija te CT toraksa i abdomena, koji osim žučnog konkrementa i aterosklerotskih promjena aorte i terminalnih ogranaka, prikazuju uredan nalaz. Zbog perzistirajuće anemije, 7 transfuzija deplazmatiziranih eritrocita te 5 koagulacija unatrag dvije godine, učini se gastrektomija.

Angiodisplazije se nalaze rijetko, međutim kod starijih, uz peptički ulkus i divertikule, postaju sve češći uzrok krvarenja. Udružene su sa brojnim drugim bolestima, ali mogu biti i samostalna pojava. Krvarenja iz angiodisplazija su recidivirajuća, najčešće životno neugrožavajuća, a najčešći razlog dolaska liječniku je upravo sideropenična anemija.

Trombotička trombocitopenična purpura i akutni kolecistitis: prikaz bolesnika

Lada Zibar[1], Ivana Begić[1], Damir Mihić[2], Domagoj Loinjak[2], Marko Jakić[1], Miroslav Šram[2]

[1]Zavod za nefrologiju i hemodijalizu, KBC Osijek; [2]Zavod za gastroenterologiju, onkologiju, farmakologiju i intenzivno liječenje, KBC Osijek

Trombotička trombocitopenična purpura (TTP) rijetka je multisistemna bolest koju prati visoka smrtnost ako se ne prepozna na vrijeme i ne krene s liječenjem. U kliničkoj praksi najčešći oblik je akutna idiopatska TTP koja je obilježena stvaranjem antitijela na ADAMTS 13, protein koji cijepa i dijeli von Willebrandov faktor. Posljedica njegova deficita jeste formiranje velikih multimera von Willebrandovog faktora koji pogoduju stvaranju intravskularnih trombocitnih agregata u mikrocirkulaciji raznih organa, ponajprije mozga i bubrega. Posljedično nastaje tkivna hipoksija i mehanička fragmentacija eritrocita pri prolasku kroz djelomično okludirane krvne žile. Klasično kliničko očitovanje TTP podrazumijeva febrilno stanje, trombocitopeniju, mikroangiopatsku hemolitičku anemiju te bubrežne i neurološke manifestacije (tzv. pentada simptoma TTP).

U našem prikazu slučaja izložili smo bolesnika s TTP udruženom s akutnim kolecistitisom. Pregledom medicin-

ske literature zabilježeno je svega nekoliko takvih slučajeva. Radi se o bolesniku u dobi od 45 godina koji se javio na hitnu službu zbog vrućice koja traje nekoliko dana, bolova u trbuhu, mučnine, povraćanja, žutice te generalizirane mišićne slabosti koja je jače izražena u lijevim ekstremitetima. Učinjenom obradom verificirana je hemolitička anemija, trombocitopenija te akutna renalna insuficijencija. MRI mozga pokazao je multiple mikroinfarkte mozga, a ultrazvuk trbuha ukazuje na akutni kalkulozni kolecistitis. Kod bolesnika se odmah započelo s liječenjem plazmaferezom i kortikosteroidnom terapijom, a akutni kolecistitis liječen je konzervativno. Na primjenjene metode liječenja kod bolesnika se prati kliničko poboljšanje, kao i poboljšanje relativnih laboratorijskih parametara. Po oporavku bolesnik se otpušta na kućno liječenje uz nastavak liječenja hemodijalizom obzirom na perzistentnu renalnu bolest te preporuku za elektivnu kolecistektomiju.

Iako nije razjašnjena uzročno-posljedična povezanost između TTP i akutnog kolecistitisa zapažena je njihova koegzistencijalna pojavnost na što bi kliničar morao pomišljati s ciljem sveobuhvatnog pristupa terapijskim mjerama te smanjenja morbiditeta i mortaliteta.



ARTICEL®-AM tablete:

30 x (5 mg + 5 mg)
30 x (5 mg + 10 mg)
30 x (10 mg + 5 mg)
30 x (10 mg + 10 mg)

Articel® AM
PERINDOPRIL + AMLODIPIN

TEVA PLIVA

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

NAPOMENA: Upućujemo zdravstvene radnike na posljednji cjelokupni sažetak opisa svojstava lijeka te uputu o lijeku Articel®-Am koji su dostupni na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (www.almp.hr). Način izdavanja: na recept, u ljekarni. Datum sastavljanja: prosinac 2016. HR/ARTM/16/0028 | PLIVA HRVATSKA d.o.o., Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Hrvatska. Tel.: + 385 1 37 20 000, Faks: + 385 1 37 20 111; **www.pliva.hr, www.plivamed.net**

Atorvox®
atorvastatin

SNAGA U SNIŽENJU RIZIKA



Filmom obložene tablete dostupne u dozama od



SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

NAPOMENA: Upućujemo zdravstvene radnike na posljednji cjelokupni sažetak opisa svojstava lijeka te uputu o lijeku Atorvox® koji su dostupni na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (www.almp.hr). **Način izdavanja:** na recept, u ljekarni. **Datum sastavljanja:** prosinac 2016. HR/ATV/16/0004

PLIVA HRVATSKA d. o. o., Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Hrvatska. Tel.: + 385 1 37 20 000, Faks: + 385 1 37 20 111; **www.pliva.hr, www.plivamed.net**