Uvodnik
Leading article

DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE INCIDENTALOMA NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE: PREPORUKE REFERENTNOG CENTRA MINISTARSTVA ZDRAVSTVA ZA BOLESTI NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE

MANAGEMENT OF ADRENAL INCIDENTALOMA: THE POSITION STATEMENT OF THE CROATIAN REFERRAL CENTER FOR ADRENAL GLAND DISORDERS

DARKO KAŠTELAN, TINA DUŠEK, IZET AGANOVIĆ, RANKA ŠTERN-PADOVAN, DUŠKO KUZMANIĆ, ŽELJKO KAŠTELAN, NIKOLA KNEŽEVIĆ, ŽELJKA CRNČEVIĆ-ORLIĆ, IVANA KRALJEVIĆ, FEĐA DŽUBUR, IVANA PAVLIĆ-RENAR, ZLATKO GILJEVIĆ, JOZO JELČIĆ, MAJA BARETIĆ, TANJA ŠKORIĆ, MIRKO KORŠIĆ*

Deskriptori: Tumori nadbubrežne žlijezde – dijagnoza, patofiziologija, liječenje; Cushingov sindrom – dijagnoza, patofiziologija, liječenje; Adrenalektomija; Slučajni nalazi

Sažetak. Incidentalomi nadbubrežne žlijezde jesu tumori otkriveni tijekom dijagnostičke evaluacije nekoga drugog kliničkog stanja. Tehnološki napredak radioloških uređaja i njihova sve veća upotreba u svakodnevnoj kliničkoj praksi doveli su do češćeg otkrivanja ovih tumora čineći njihovu dijagnostiku i liječenje jednim od najvažnijih izazova moderne endokrinologije. Radi racionalnog pristupa ovim bolesnicima radna skupina koju su činili vodeći hrvatski stručnjaci iz područja bolesti nadbubrežne žlijezde, na temelju relevantne znanstvene literature i postojećih smjernica europskih i svjetskih društava, donijela je preporuke za dijagnostiku i liječenje incidentaloma nadbubrežne žlijezde.

Descriptors: Adrenal glands neoplasms – diagnosis, physiopathology, therapy; Cushing syndrome – diagnosis, physiopathology, therapy; Adrenalectomy; Incidental findings

Summary. Adrenal incidentalomas are tumours of adrenal glands discovered during diagnostic workup for other clinical condition unrelated to adrenal glands. Improvement in imaging techniques and their widespread use in everyday practice have increased detection of adrenal incidentalomas making their management one of the most important challenges of modern endocrinology. Based on the relevant medical literature and guidelines of other international societies a panel of Croatian leading experts in adrenal gland disorders provide practical recommendations for the diagnostics and treatment of adrenal incidentaloma.

Liječ Vjesn 2010;132:71–75

Incidentalomi su tumori endokrinih žlijezda otkriveni tijekom dijagnostičke evaluacije nekoga drugog kliničkog stanja. Tehnološki napredak radioloških uređaja, usavršavanje metoda pregleda i njihova sve veća upotreba u svakodnevnoj kliničkoj praksi doveli su do češćeg otkrivanja ovih tumora čineći njihovu dijagnostiku i liječenje jednim od važnih izazova moderne endokrinologije.

Sukladno navedenomu incidentalomi nadbubrežne žlijezde nisu jedinstveni klinički entitet, već uključuju spektar različitih patoloških stanja kojima je zajedničko da su otkriveni slučajno. Analiza koja je obuhvatila 25 različitih istraživanja u kojima je obrađeno više od 85 000 obdukcijskih nalaza pokazala je da prevalencija incidentaloma nadbubrežne žlijezde u populaciji iznosi 5,9% (raspon 1–32%).[1] U žarištu kliničkog pristupa ovim bolesnicima jest razlikovanje adenoma od karcinoma nadbubrežne žlijezde s obzirom na visoku stopu smrtnosti kod ovoga potonjeg. Uz to, u 10%–20% bolesnika ovi tumori udruženi su sa supkliničkim hormonskim poremećajima koji povećavaju rizik od metaboličkog sindroma i kardiovaskularnih bolesti.[2]

Najveći broj incidentaloma nadbubrežne žlijezde dijagnosticira se između 50. i 80. godine života, vjerojatno i zbog toga što je u toj dobi veća primjena radioloških dijagnostičkih pregleda u sklopu evaluacije drugih bolesti. U nizu kliničkih istraživanja provedenih u različitim populacijama analizirana je etiologija ovih tumora. Talijanska studija u koju su bila

* **Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb i Referentni Centar Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH za bolesti nadbubrežne žlijezde, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Darko Kaštelan, dr. med.; dr. Tina Dušek, dr. med.; prof. dr. sc. Izet Aganović, dr. med.; dr. Ivana Kraljević, dr. med.; dr. Feđa Džubur, dr. med.; doc. dr. sc. Ivana Pavlić-Renar, dr. med.; dr. sc. Zlatko Giljević, dr. med.; dr. sc. Jozo Jelčić, dr. med.; mr. sc. Maja Baretić, dr. med.; mr. sc. Tanja Škorić, dr. med.; prof. dr. sc. Mirko Koršić, dr. med.), **Klinika za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Ranka Štern-Padovan, dr. med.), **Zavod za nefrologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Duško Kuzmanić, dr. med.), **Klinika za urologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Željko Kaštelan, dr. med.; Nikola Knežević, dr. med.), **Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Željka Crnčević-Orlić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. D. Kaštelan, Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb, e-mail: dkastelan@inet.hr

Primljeno 24. veljače 2010., prihvaćeno 15. ožujka 2010.

Tablica 1. *Uzroci incidentaloma nadbubrežne žlijezde*
Table 1. *Common causes of adrenal incidentaloma*

Funkcionalni tumori Hyperfunctioning tumours	Nefunkcionalni tumori Nonfunctioning tumours
Feokromocitom/Pheochromocytoma	Adenom/Adenoma
Primarni hiperaldosteronizam Primary hyperaldosteronism	Cista/Cyst
Cushingov sindrom/Cushing's syndrome	Lipom/Lipoma
Virilizirajući/feminizirajući tumor Masculinizing/feminizing tumour	Mijelolipom/Myelolipoma
Nodularna hiperplazija Modular hyperplasia	Ganglioneurom Ganglioneuroma
Kongenitalna adrenalna hiperplazija Congenital adrenal hyperplasia	Hemangiom/Hemangioma
Zloćudni tumori/Malignant tumours	Pseudoincidentalomi Pseudoincidentalomas
Karcinom nadbubrežne žlijezde Adrenocortical carcinoma	Limfni čvor/Lymph node
Maligni feokromocitom Malignant pheochromocytoma	Tumor bubrega/Renal mass
Limfom/Lymphoma	Tumor gušterače Pancreatic mass
Metastaza/Metastatic tumour	Razvojna greška Developmental defect
Ganglioneuroblastom Ganglioneuroblastoma	Tehnička pogreška Technical artifact
Angiosarkom/Angiosarcoma	

* Prerađeno prema Young WF (10)

uključena 1004 bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde pokazala je da je 85% ovih tumora nefunkcionalno, u 9,2% bolesnika riječ je bila o supkliničkome Cushingovu sindromu, u 4,2% o feokromocitomu, dok je 1,6 % bolesnika imalo aldosteronom.[3] Prema istoj studiji, od 380 bolesnika u kojih je kirurški odstranjen tumor 47 ih je (12%) imalo karcinom nadbubrežne žlijezde. Ostali najčešći uzroci incidentaloma nadbubrežne žlijezde prikazani su na tablici 1.

Na poticaj Referentnog centra Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi za bolesti nadbubrežne žlijezde oformljena je radna skupina koju su činili vodeći hrvatski stručnjaci iz navedenog područja. Radna je skupina kritički proučila relevantnu znanstvenu literaturu i postojeće smjernice odgovarajućih europskih i svjetskih društava te, uzimajući u obzir specifičnosti kliničke prakse u našoj zemlji, donijela preporuke za dijagnostiku i liječenje incidentaloma nadbubrežne žlijezde.

Supklinički Cushingov sindrom

Supklinički Cushingov sindrom najčešći je hormonski poremećaj u bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde. Iako u tih bolesnika nije prisutna karakteristična klinička slika hiperkortizolizma, rezultati brojnih istraživanja upućuju na dugoročne posljedice supkliničke hipersekrecije kortizola kao što su inzulinska rezistencija, šećerna bolest, hipertenzija i povećan rizik od kardiovaskularnih bolesti i osteoporoze.[4–7] Kriteriji za dijagnozu ovog poremećaja nisu potpuno usuglašeni. Naime, u istraživanjima su se rabili različiti dijagnostički algoritmi, a dobiveni su rezultati interpretirani na različite načine (različite »cut-off« vrijednosti), što onemogućuje standardiziranu dijagnozu.[8–11]

Supklinički Cushingov sindrom karakteriziran je poremećajem nalaza niza hormonskih analiza kojima se evaluira funkcija osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Najčešće se nalazi poremećaj dnevnog ritma lučenja kortizola uz povišene večernje koncentracije, dok je nalaz povišene količine slobodnog kortizola u dnevnom urinu znatno rjeđi. Supklinički višak kortizola često je dovoljan da suprimira lučenje ACTH iz kortikotropnih stanica hipofize, pa značajan broj ovih bolesnika ima koncentraciju ACTH uz donju granicu normale.[8,9,12] Neki autori navode i nisku koncentraciju DHEAS kao znak hormonske aktivnosti tumora i posljedične supresije osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne žlijezde.[13,14] Prekonoćni test supresije s 1 mg deksametazona rabi se kao test probira za autonomnu sekreciju kortizola u bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde. Kako bi se smanjila mogućnost pogreške u dijagnozi na temelju lažno pozitivnog nalaza pojedinog testa, većina stručnjaka smatra da je za dijagnozu supkliničkog Cushingova sindroma potrebno utvrditi poremećaj funkcije osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne žlijezde u najmanje dva hormonska testa. Prognostički je značajno da je rizik od progresije u manifestni Cushingov sindrom kod ovih bolesnika minimalan.

Dijagnostički postupak u bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde

Brojni primjeri upućuju na to da »slučajan« (incidentalan) nalaz tumora nadbubrežne žlijezde ne znači i odsutnost hormonske aktivnosti. Stoga je tijekom uzimanja anamneze nužno obratiti pozornost na epizode visokoga krvnog tlaka i tahikardije, a u fizikalnom statusu na hirzutizam, lividne strije i centralni raspored masnog tkiva. Hormonske analize potrebno je učiniti ne samo u slučaju klinički jasnih endokrinoloških poremećaja već i s ciljem da se isključe »tihi« oblici feokromocitoma, hiperkortizolizma i hiperaldosteronizma. Prvenstvena je uloga radioloških metoda dijagnostike u doprinosu razlučivanju dobroćudnih od zloćudnih tvorbi.

Hormonske analize

Postojanje feokromocitoma potrebno je isključiti u svih bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde uključujući i one s normalnim vrijednostima krvnog tlaka budući da se nerijetko iza incidentaloma krije »tihi« feokromocitom.[15] Dijagnoza se temelji na povišenim koncentracijama metabolita kateholamina u plazmi i njihovim količinama u dnevnom urinu. Određivanje slobodnih metanefrina te ukupnih metanefrina i normetanefrina u plazmi pokazalo se osjetljivijim od drugih metoda.[16] Mjerenje kateholamina u plazmi ne savjetuje se s obzirom na slabiju osjetljivost i specifičnost testa, što je čest uzrok lažno pozitivnih rezultata.

Prekonoćni test supresije s 1 mg deksametazona osnovni je test probira za autonomnu sekreciju kortizola.[17] Tradicionalno se kao dijagnostički kriterij rabi granica supresije kortizola od 138 nmol/l (5 μg/dl).[18] Ipak, u novije vrijeme sve se više autora zalaže za granicu supresije od 50 nmol/l, što značajno povećava osjetljivost testa, a ne umanjuje bitno njegovu specifičnost. Lažno pozitivni rezultati mogući su u bolesnika s endogenom depresijom te bolesnika koji uzimaju lijekove koji ubrzavaju metabolizam deksametazona ili povisuju koncentraciju proteina koji veže kortikosteroide. Stoga, da bi izbjegli lažno pozitivne nalaze, pojedini autori u testu supresije preporučuju upotrebu viših doza deksametazona (2 mg ili 3 mg).

Omjer aldosterona i reninske aktivnosti plazme (RAP) test je probira za dijagnozu poremećaja osi renin-angiotenzin-aldosteron. Vrijednost omjera veća od 30 (aldoste-

ron izražen u ng/dl, a reninska aktivnost plazme izražena u ng/ml/h) pobuđuje sumnju na autonomnu sekreciju aldosterona, dok je omjer veći od 50 vjerojatan znak primarnog hiperaldosteronizma.[19] Ipak, u bolesnika s niskoreninskom hipertenzijom ovaj kriterij često nije upotrebljiv budući da je omjer aldosteron/RAP visok već i kod nižih koncentracija aldosterona. Test opterećenja solju (infuzija 2000 ml 0,9%-tnog NaCl tijekom 4 h) i kaptoprilski test služe za potvrdu autonomne sekrecije aldosterona. U daljnjoj dijagnostičkoj evaluaciji ključno je napraviti distinkciju između adenoma koji luči aldosteron i bilateralne hiperplazije nadbubrežnih žlijezda. Metoda izbora je kateterizacija nadbubrežnih vena sa selektivnim određivanjem aldosterona.[20,21]

Tumori koji luče spolne hormone relativno su rijetki, pa stoga rutinsko određivanje estradiola, DHEAS, androstendiona i testosterona u bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde nije potrebno. Iznimka su bolesnici u kojih su prisutni znakovi virilizacije, odnosno feminizacije, ili ako na osnovi kliničke slike i radioloških osobina tumora postoji sumnja na karcinom. U tom slučaju preporučuje se određivanje DHEAS koji je biljeg viška androgena iz nadbubrežne žlijezde. Koncentracija DHEAS u pravilu je viša u bolesnika s karcinomom nego s adenomom nadbubrežne žlijezde. Niska vrijednost DHEAS u bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde može biti i rezultat supresije ACTH zbog autonomnog lučenja kortizola (supklinički Cushingov sindrom).[13,22]

Neklasični oblik kongenitalne adrenalne hiperplazije također se ponekad može manifestirati tumorom nadbubrežne žlijezde. Ipak, određivanje 17-hidroksiprogesterona i test stimulacije ACTH-om ne treba raditi rutinski, već samo u slučajevima kliničke sumnje.

Radiološke metode

Veličina tumora i njegove radiološke osobine osnovna su obilježja koja pomažu u razlikovanju dobroćudnih od zloćudnih tvorbi. Metoda izbora je kompjutorizirana tomografija (CT) zbog svoje dobre prostorne rezolucije. MR najčešće ne pruža dodatne informacije u odnosu na one dobivene putem CT-a i u pravilu se izvodi pri dvojbenim CT nalazima tumora većih dimenzija radi dodatne bolje diferencijacije tkiva, ili u mladih ljudi kako ne bi bili izloženi ionizirajućem zračenju.

Karcinomi nadbubrežne žlijezde čine samo 2% tumora manjih od 4 cm, 6% tumora veličine 4,1–6 cm i čak 25% tumora većih od 6 cm. S druge pak strane, 65% tumora manjih od 4 cm i 18% tumora većih od 6 cm su adenomi.[23] Mjerenje apsorpcije (atenuacije) rendgenskih zraka izražene u Hounsfieldovim jedinicama (HJ) važan je čimbenik u razlikovanju benignih od malignih tumora. Na benigni adenom nadbubrežne žlijezde upućuju niski apsorpcijski koeficijent (<10 HJ) na nativnom CT-u zbog visokog sadržaja lipida, homogena struktura i pravilne konture tumora ovalna ili okrugla oblika. Ipak, u 10–40% slučajeva adenomi nadbubrežne žlijezde imaju nizak sadržaj lipida i stoga znatno više apsorpcijske koeficijente.[24] Karcinomi nadbubrežne žlijezde često su nehomogene strukture, nepravilna oblika i kontura, sadržavaju područja nekroze, krvarenja i kalcifikacija, a koeficijenti apsorpcije viši su od 10 HJ.[25] Slične karakteristike pokazuju i metastaze u nadbubrežne žlijezde, no tumori su tada često manji i obostrani.[25] U nadbubrežne žlijezde najčešće metastaziraju tumori pluća, bubrega, dojke, probavne cijevi i jetre.[26]

Brzo ispiranje kontrasta nakon njegove intravenske primjene tijekom CT pregleda sljedeće je obilježje koje može uputiti na prirodu tumora. Za adenome je karakteristično ispiranje kontrasta iz nadbubrežne žlijezde veće od 50% pri odgođenom CT snimanju nakon 10–15 minuta.[27,28] Pri MR pregledu potrebno je primijeniti snimanje s kemijskim pomakom (Chemical shift) kako bi se utvrdilo postojanje masti u tumoru, a adenomi tipično imaju niski signal na T2-mjerenim slikama. U diferencijalnoj dijagnozi važno je naglasiti da i feokromocitomi mogu sadržavati područja centralne nekroze i krvarenja.

Vrijednost scintigrafskih metoda u dijagnostici incidentaloma nadbubrežne žlijezde limitirana je njihovom ograničenom dostupnošću, cijenom i dozom zračenja. Za tumore medularnog podrijetla uglavnom se rabe I-131 meta-jod-benzil gvanidin i I-123 meta-jod-benzil gvanidin, a za one kortikalnog podrijetla ^{131}I-6-β-jodmetil-norkolesterol (NP-59) i ^{75}Se-selenometil-19-norkolesterol. Iako su pojedina istraživanja upozorila na ulogu scintigrafije radiokolesterolskim derivatima u razlikovanju adenoma od karcinoma i metastatskih lezija te aldosteronoma od obostrane hiperplazije nadbubrežnih žlijezda,[25] zbog relativno slabe osjetljivosti metode, ograničene mogućnosti detekcije tumora manjih od 1,5 cm i složenog postupka snimanja (višednevna supresija deksametazonom; višednevno trajanje snimanja) ova je radioizotopna pretraga u većini centara napuštena kao dio dijagnostičkog algoritma u bolesnika s tumorom nadbubrežne žlijezde.[29]

Podaci o upotrebi pozitronske emisijske tomografije (PET) u dijagnostici incidentaloma nadbubrežne žlijezde još su uvijek nedostatni za donošenje jasnih kliničkih zaključaka.

Biopsija tumora

Uloga perkutane biopsije u razlikovanju adenoma od karcinoma je, zbog velikog broja lažno negativnih rezultata citološke analize, relativno malena,[30] pa se ovaj postupak rabi ponajprije kod sumnje na metastatsku bolest. Prethodno je nužno isključiti feokromocitom budući da u tih bolesnika biopsija može dovesti do krvarenja i hipertenzivne krize.

Liječenje i dijagnostičko praćenje bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde

Liječenje bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde ovisi o funkcionalnosti tumora, njegovoj veličini, radiološkim karakteristikama i brzini rasta. Kvaliteta života još je jedan važan čimbenik koji utječe na odluku, no dosadašnja su saznanja o utjecaju ovih tumora na kvalitetu života bolesnika nedostatna. Preliminarni rezultati istraživanja provedenog u našem Centru pokazali su da bolesnici s incidentalomom nadbubrežne žlijezde imaju lošiju kvalitetu života od populacije istog spola i dobi.

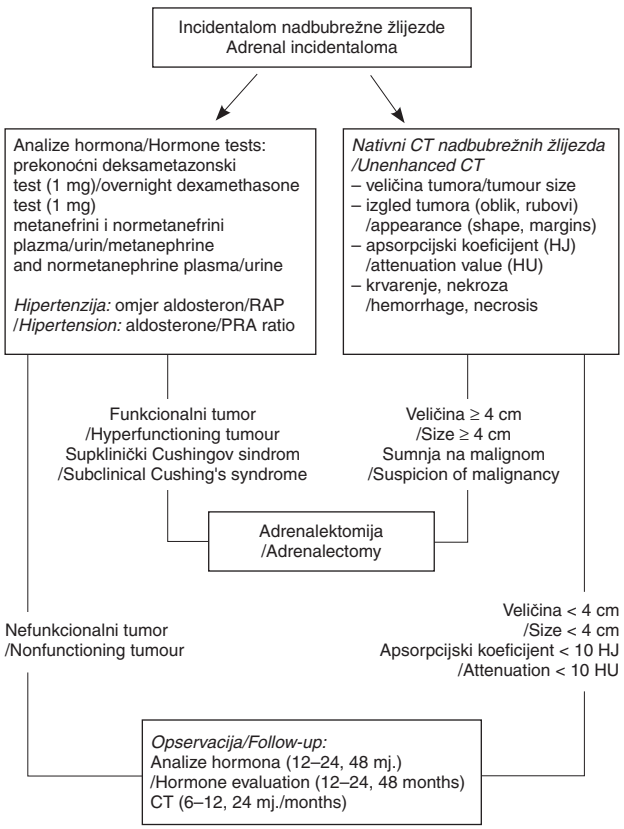
Ako su u pitanju funkcionalni tumori, adrenalektomija je liječenje izbora. U slučaju visokog rizika kirurškog zahvata, u bolesnika s Cushingovim sindromom primjenjuju se blokatori biosinteze steroidnih hormona u kori nadbubrežne žlijezde (kemijska adrenalektomija), a ako se radi o tumoru koji luči aldosteron, rabe se antagonisti ovog hormona (spironolakton, eplerenon).

Veličina tumora, kao što je već navedeno, jedna je od najvažnijih karakteristika koja razlikuje dobroćudne od zloćudnih tvorbi. Većina tumora manjih od 4 cm su adenomi, dok su karcinomi nadbubrežne žlijezde u pravilu veći od 6 cm. Radi izbjegavanja nepotrebnih kirurških zahvata, a vodeći pritom računa da se ne propusti pravodobna intervencija ako se radi o karcinomu nadbubrežne žlijezde, jedin-

stveni je stav da se operiraju svi tumori veći od 6 cm, dok se oni manji od 4 cm u pravilu opserviraju. O postupku kod tumora veličine 4–6 cm ne postoji konsenzus. Adrenalektomiju je svakako potrebno učiniti u slučajevima kada radiološke osobine tumora upućuju na to da se ne radi o adenomu (nizak sadržaj lipida, nepravilan oblik, iregularni rubovi, područja krvarenja i nekroze), kao i kada je u kontrolnome vremenskom intervalu zamijećen značajan porast veličine tumora. Stav hrvatskoga Referentnog centra za bolesti nadbubrežne žlijezde je da se adrenalektomija učini kod svih bolesnika u kojih je tumor veći od 4 cm.

Zaseban su problem bolesnici sa supkliničkim Cushingovim sindromom. Rezultati pojedinih istraživanja pokazuju da ovi bolesnici imaju povišen rizik od inzulinske rezistencije i metaboličkog sindroma. Iako adrenalektomija dovodi do korekcije hormonskog poremećaja, dugoročni učinak na zdravlje i kvalitetu života nije poznat. Stoga postoje zagovornici i kirurškog i konzervativnog pristupa liječenju ovih bolesnika.[31,32] Smjernice hrvatskoga Referentnog centra za bolesti nadbubrežne žlijezde preporučuju adrenalektomiju kao izbor liječenja bolesnika s jasnim hormonskim kriterijima supkliničkoga Cushingova sindroma. Zbog rizika od hipokorticizma, u perioperativnom periodu i kraće vrijeme nakon adrenalektomije, u ovih je bolesnika potrebna supstitucija glukokortikoidima.

U bolesnika u kojih je indicirana adrenalektomija laparoskopska metoda ima prednost pred otvorenim pristupom, budući da je udružena s bržim cijeljenjem rane, manjim osjećajem boli, bržim oporavkom i kraćim boravkom u bolnici. Otvoreni pristup ima prednost u liječenju karcinoma nadbubrežne žlijezde te ako je tumor veći od 8 cm.



Slika 1. *Algoritam dijagnostike i liječenja incidentaloma nadbubrežne žlijezde*

Figure 1. *Algorithm for the management of adrenal incidentaloma*

Prospektivna istraživanja pokazala su da većina incidentaloma nadbubrežne žlijezde tijekom vremena ne mijenja svoja obilježja. U 5%–25% bolesnika dolazi do porasta, a u 3%–4% smanjenja veličine tumora.[23,33,34] U oko 10% bolesnika nefunkcionalni tumor s vremenom postane funkcionalan, a u pravilu se radi o tumorima većim od 3 cm.[23] Progresija supkliničkog Cushingova sindroma u manifestnu bolest iznimno je rijetka.

U bolesnika u kojih nije učinjena ekscizija tumora savjetuje se učiniti kontrolni CT nadbubrežnih žlijezda u intervalu od 6 do 12 mjeseci radi procjene dinamike rasta tumora, a potom ponovno nakon 2 godine.[35] Ako u tom periodu nije došlo do porasta veličine tumora, daljnja radiološka evaluacija nije potrebna. Kontrolnu hormonsku evaluaciju potrebno je napraviti 12–24 mjeseca nakon inicijalne evaluacije, a potom još jednom u sljedeće dvije godine. Nakon 3–4 godine praćenja, vjerojatnost da tumor postane funkcionalan iznimno je malena. Dijagnostički i terapijski algoritam u bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde prikazan je na slici 1.

Zaključak

Incidentalomi nadbubrežne žlijezde jesu tumori otkriveni tijekom dijagnostičke evaluacije nekoga drugog kliničkog stanja. Odluka o daljnjem liječenju temelji se na hormonskoj aktivnosti, radiološkim karakteristikama, veličini i rastu tumora. Potrebno je stoga svim bolesnicima s incidentalomom nadbubrežne žlijezde učiniti prekonoćni test supresije s 1 mg deksametazona i odrediti koncentracije metanefrina i normetanefrina u plazmi ili njihove količine u urinu, a u bolesnika s hipertenzijom odrediti i koncentracije RAP i aldosterona u plazmi. Niski apsorpcijski koeficijenti (<10 HJ) na nativnom CT te brzo ispiranje kontrasta (>50%) pri odgođenom snimanju upućuju na benignu narav tumora. Adrenalektomija je prvi izbor liječenja ako se radi o funkcionalnom tumoru, tumoru većem od 4 cm, tumoru kod kojeg radiološke osobine upućuju da nije riječ o adenomu te ako se veličina tumora u vremenskom intervalu značajno povećava. Laparoskopska adrenalektomija ima prednost pred otvorenim pristupom osim ako se radi o karcinomu nadbubrežne žlijezde i tumoru većem od 8 cm. U bolesnika u kojih nije učinjena ekscizija tumora potrebna je opservacija tijekom sljedeće 3–4 godine.

LITERATURA

1. *Kloos RT, Gross MD, Francis IR i sur.* Incidentally discovered adrenal masses. Endocr Rev 1995;16:460–84.
2. *Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD i sur.* Management of the clinically inapparent adrenal mass (»incidentaloma«). Ann Intern Med 2003;138:424–9.
3. *Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G i sur.* A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:637–44.
4. *Terzolo M, Pia A, Ali A i sur.* Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? J Clin Endocrinol Metab 2002;87:998–1003.
5. *Tauchmanovà L, Rossi R, Biondi B i sur.* Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:4872–78.
6. *Erbil Y, Ademoglu E, Ozbey N i sur.* Evaluation of the cardiovascular risk in patients with subclinical Cushing syndrome before and after surgery. World J Surg 2006;30:1665–71.
7. *Chiodini I, Torlontano M, Carnevale V i sur.* Bone loss rate in adrenal incidentalomas: a longitudinal study. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:5337–41.
8. *Reincke M, Nieke J, Krestin GP, Saeger W, Allolio B, Winkelman W.* Preclinical Cushing's syndrome in adrenal »incidentalomas«: Comparison with adrenal Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1992;75:826–32.

9. *Terzolo M, Ali A, Osella G, Cesario F, Paccotti P, Angeli A.* Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma. Clin Endocrinol (Oxf) 1998;48:89–97.
10. *Young WF.* Management approaches to adrenal incidentaloma: A view from Rochester, Minnesota. Endocrinol Metab Clin North Am 2000; 29:159–85.
11. *Caplan RH, Strutt PJ, Wickuss GG.* Subclinical hormone secretion by incidentally discovered adrenal masses. Arch Surg 1994;129:291–6.
12. *Ambrosi B, Peverelli S, Passini E i sur.* Abnormalities of endocrine function in patients with clinically »silent« adrenal masses. Eur J Endocrinol 1995;132:422–8.
13. *Osella G, Terzolo M, Boretta G i sur.* Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses (incidentalomas). J Clin Endocrinol Metab 1994;79:1532–39.
14. *Flecchia D, Mazza E, Carlini M i sur.* Reduced serum levels of dehydroepiandrosterone sulphate in adrenal incidentalomas: A marker of adrenocortical tumor. Clin Endocrinol (Oxf) 1995;42:129–34.
15. *Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A i sur.* Frequent incidental discovery of phaeochromocytoma: data from a German cohort of 201 phaeochromocytoma. Eur J Endocrinol 2009;161:355–61.
16. *Lenders JW, Pacak K, Walther MM i sur.* Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is the best? JAMA 2002;287:1427–34.
17. *Emral R, Uysal AR, Asik M i sur.* Prevalence of subclinical Cushing's syndrome in 70 patients with adrenal incidentaloma: clinical, biochemical and surgical outcomes. Endocr J 2003;50:399–408.
18. *Tsagarakis S, Vassiliadi D, Thalassinos N.* Endogenous subclinical hypercortisolism: diagnostic uncertainties and clinical implications. J Endocrinol Invest 2006;29:471–82.
19. *Bravo EL.* Primary aldosteronism. Issues in diagnosis and management. Endocrinol Metab Clin North Am 1994;23:271–83.
20. *Stowasser M.* Update in primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:3623–30.
21. *Funder JW, Carey RM, Fardella C i sur.* Case detection, diagnosis, ad treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008;93: 3266–81.
22. *Bondanelli M, Campo M, Trasforini G i sur.* Evaluation of hormonal function in a series of incidentally discovered adrenal masses. Metabolism 1997;46:107–13.
23. *Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR.* The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. Endocr Rev 2004;25:309–40.
24. *Pena CS, Boland GW, Hahn PF, Lee MJ, Mueller PR.* Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. Radiology 2000;217:798–802.
25. *Thompson GB, Young WF.* Adrenal incidentaloma. Curr Opin Oncol 2003;15:84–90.
26. *Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH i sur.* Metastatic patterns in adenocarcinoma. Cancer 2006;106:1624–33.
27. *Mayo-Smith WW, Boland GW, Noto RB, Lee MJ.* State-of-the-art adrenal imaging. Radiographics 2001;21:995–1012.
28. *Szolar DH, Kammerhuber FH.* Adrenal adenomas and non-adenomas: assessment of washout at delayed contrast-enhanced CT. Radiology 1998;207:369–75.
29. *Young WF.* Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. Clin Endocrinol 2007;66:607–18.
30. *Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B.* Incidentally discovered adrenal masses. Clin Endocrinol (Oxf) 1998;48:379–88.
31. *Reincke M.* Subclinical Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 2000;29:42–56.
32. *Angeli A, Terzolo M.* Editorial: Adrenal incidentaloma – a modern disease with old complications. J Clin Endocrinol Metab 2002;87: 4869–71.
33. *Barry MK, van Heerden JA, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, Ilstrup DM.* Can adrenal incidentalomas be safely observed? World J Surg 1998;22:599–603.
34. *Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Paoletta A, Boscaro M.* Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:520–26.
35. *Young WF.* The Incidentally discovered adrenal mass. N Engl J Med 2007;356:601–10.

* * *

Vijesti
News

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
HRVATSKO INTERNISTIČKO DRUŠTVO

organiziraju

6. HRVATSKI INTERNISTIČKI KONGRES
s međunarodnim sudjelovanjem

Hotel »Kvarner«, Opatija, Hrvatska
23.–26. rujna 2010. godine

Predsjednik kongresa: Prof. dr. Izet Aganović, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet i KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Telefon/fax: +385-1-2420517

Kotizacija: Kotizacija iznosi 1200,00 kn, plativo na žiro-račun 2360000-1101214818, Zagrebačka banka, poziv na broj 268-100, s naznakom *»Kotizacija za 6. hrvatski internistički kongres«.* Kotizacija uključuje: prisustvovanje kongresu, bodove liječničke komore, kongresne materijale, koktel dobrodošlice i društveni program.

Prijava i prezentacija radova: Rok za prijavu je *1. srpnja 2010.* Prijava rada može se izvršiti isključivo putem interneta (Prijava rada) na *www.ik-2010.com.* Svi prihvaćeni radovi biti će prezentirani u obliku postera, a sažeci objavljeni u suplementu Liječničkog vjesnika. Posteri će biti izloženi u dvorani hotela Imperijal od 23. do 25. rujna 2010. godine. Dimenzije postera moraju biti 120 cm (visina) × 90 cm (širina). Ocjenjivački žiri će nagraditi 10 najboljih radova.

Bodovi Komore: Hrvatska liječnička komora boduje ovaj skup: za aktivno sudjelovanje (predavači, posteri) 15 bodova; za pasivno sudjelovanje 10 bodova.

Hotelski smještaj: Za sve informacije glede hotelskog smještaja pitati: Turistička agencija DA RIVA, Maršala Tita 162, 51 410 Opatija, tel: 051/272-990, fax: 051/272-482, e-mail: da-riva@da-riva.hr, web: www.da-riva.hr

Izvorni radovi
Original articles

UTJECAJ EKONOMSKE RECESIJE NA TRŽIŠTE RADA SUSTAVA ZDRAVSTVA U HRVATSKOJ

THE INFLUENCE OF THE ECONOMIC RECESSION ON HEALTH CARE LABOR MARKET IN CROATIA

MARIO BAGAT, VELIBOR DRAKULIĆ*

Deskriptori: Ekonomska recesija; Zdravstvo – ekonomija, organizacija; Zaposlenost – statistika i brojčani podaci; Nezaposlenost – statistika i brojčani podaci; Zdravstveni djelatnici – raspoloživost i distribucija; Hrvatska; Europska unija

Sažetak. Kretanja na tržištu rada kao rezultat globalne recesije karakterizirana su smanjenjem aktivnosti radne snage, smanjenjem broja zaposlenih te porastom broja nezaposlenih osoba. Očekuje se da će kao posljedica recesije u Europskoj Uniji nestati više milijuna radnih mjesta. Cilj je rada prikazati utjecaj ekonomske recesije na tržište rada u Hrvatskoj uz poseban osvrt na tržišta rada u sustavu zdravstva. U prvom kvartalu 2009. godine broj zaposlenih osoba u zemljama Europske Unije smanjen je za –1,2% u odnosu na isti kvartal 2008. godine, a u Hrvatskoj za –0,4%. Usporedbom kretanja kvartalnih stopa zaposlenosti u Hrvatskoj i Europskoj Uniji u razdoblju od Q2/2008. do Q1/2009. nije nađena statistički značajna razlika (p=0,169, df=6, t=1,564, Studentov t-test). U prvom kvartalu 2009. godine prosječna stopa anketne nezaposlenosti u zemljama Europske Unije iznosila je 8,1%±0,3 te je povećana za 9,4% u odnosu na posljednji kvartal 2008 godine, dok je u Hrvatskoj iznosila je 8,4%±0,1 te je povećana za 3,3% u odnosu na posljednji kvartal 2008 godine. Usporedbom mjesečnih kretanja stopa anketne nezaposlenosti u zemljama Europske unije i Hrvatske u posljednjem kvartalu 2008. i prvom kvartalu 2009. godine nađena je statistički značajna razlika (p=0,001, df=10, t=4,425, Studentov t-test). U sustavu zdravstva u Hrvatskoj u prvom kvartalu 2009. godine broj zaposlenih porastao je za 0,7% u odnosu na isti kvartal 2008. godine, dok je broj nezaposlenih u sustavu zdravstva u prvom kvartalu 2009. godine smanjen za –1,0% u odnosu na isti kvartal 2008. godine. Kretanja na tržištu rada u Hrvatskoj prate globalna kretanja na tržištu rada u doba ekonomske recesije iako je porast nezaposlenosti u Hrvatskoj sporiji nego u zemljama Europske Unije. Zahvaljujući specifičnostima zdravstvenog sustava u Hrvatskoj, kao što su način organizacije sustava zdravstva, sustav financiranja, uređenje tržišta rada te ponuda i potražnja zaposlenika u sustavu zdravstva, tržište rada sustava zdravstva u Hrvatskoj u manjoj je mjeri pogođeno utjecajem recesije od tržišta rada u cjelini.

Descriptors: Economic recession; Delivery of health care – economics, organization and administration; Employment – statistics and numerical data; Unemployment – statistics and numerical data; Health personnel – supply and distribution; Croatia; European union

Summary. Trends in the labor market, as a result of global economic recession, are characterized by reduction of manpower activity, decreased number of employed and increased number of unemployed persons. As the result of economic recession more then million workplaces are expected to be lost in the European Union. The aim of this study was to analyze the influence of economic recession on labor market in general and healthcare labor market in Croatia. In Q1/2009, the number of employed persons in the European Union declined by –1.2% compared to the same quarter of 2008, while in Croatia the number of employed persons declined by –0.4%. The comparison of quarterly employment rate in Croatia and the European Union in the period from Q2/2008 to Q1/2009 was not significantly different (p=0.169, df=6, t=1.564, Student t test). Average unemployment rate in Q1/2009 in the European Union was 8.1%±0.3 and it was increased by 9.4% compared to Q4/2008, while in Croatia the average unemployment rate in Q1/2009 was 8.4%±0.1 and it was increased by 3.3% compared to Q4/2008. Monthly changes of unemployment rates compared between the European Union and Croatia in the six month period (Q4/2008 and Q1/2009) was significantly different (p=0.001, df=10, t=4.425, Student t test). In Croatian health care system in Q1/2009 the number of employed person increased by 0.7% compared to Q1/2008, while the number of unemployed persons in the same period was reduced by –1.0%. Trends in the labor market in Croatia follow the global trends in the labor market in times of economic recession, although the increase in unemployment in Croatia was slower than in the countries of the European Union. As a result of Croatian healthcare system organization, system of financing, supply and demand on healthcare labor market, healthcare workforce in Croatia was less affected by recession than workforce in Croatia in general.

Liječ Vjesn 2010;132:76–80

* **Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje, Zagreb** (mr. sc. Mario Bagat, dr. med.), **Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi, Zagreb** (Velibor Drakulić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. M. Bagat, Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje, Margaretska 3, 10 000 Zagreb, Hrvatska, e-mail: mario.bagat@hzzo-net.hr

Primljeno 17. kolovoza 2009., prihvaćeno 30. prosinca 2009.

Recesija je usporavanje gospodarske aktivnosti neke zemlje praćeno istodobnim pogoršanjima opće ekonomske klime. Ponavlja se u razdobljima od po nekoliko godina, uobičajeno započinje u jednoj zemlji i treba joj određen broj mjeseci, odnosno godišnjih kvartala da se preseli u druge. Recesija je karakterizirana povećanjem nezaposlenosti, smanjenom privatnom i poslovnom potrošnjom i gubitkom vrijednosti vrijednosnih papira.[1]

Prema procjeni Međunarodnoga monetarnog fonda, globalni rast će u 2009. godini pasti na razinu od 0,5% prema paritetu kupovne moći (*purchasing power parity*), odnosno bit će negativan prema tržišnomu deviznom tečaju (*market exchange rates*).[2] Dok je gospodarski rast Europske Unije u 2007. godini bio 3,1%, u 2008. godini je usporio na 1,3%, a u 2009. godini očekuje se pad od –1,8%. Rast gospodarstva u 2009. godini očekuje se samo u zemljama u razvoju, ali znatno sporiji nego prethodnih godina.[2]

Hrvatsko je gospodarstvo značajno oslabjelo u drugoj polovici 2008. godine. U trećem je tromjesečju 2008. godine zabilježen rast bruto domaćeg proizvoda od 1,6%, a u četvrtom tromjesečju 0,2%. Iako Hrvatska službeno nije ušla u recesiju tijekom 2008. godine, projekcije pokazuju da će se negativna kretanja prenijeti u 2009. godinu u kojoj se očekuje pad bruto domaćeg proizvoda od –3,5 posto.[3,4]

Nezaposlenost koja se javlja u vrijeme ekonomske recesije naziva se cikličkom nezaposlenošću. Obično traje od nekoliko mjeseci do nekoliko godina, a nestaje s pojavom ponovnog rasta gospodarstva.[5] Stopa nezaposlenosti je omjer broja nezaposlenih i ukupno raspoloživih resursa radne snage izražen kao postotak. Dva su osnovna načina prikupljanja podataka o nezaposlenima. Prvi se odnosi na evidenciju nezaposlenih prijavljenih na zavodu za zapošljavanje (registrirana nezaposlenost), a drugi na periodično anketiranje uzorka radne snage (anketna nezaposlenost). Pod pojmom radno aktivne osobe razumijeva se raspoloživost radne snage, odnosno radno sposobne osobe od 15. do 65. godine života.[5]

Prema podacima za siječanj 2009. godine, u Sjedinjenim Američkim Državama posao je u mjesec dana izgubilo 598.000 stanovnika, a stopa nezaposlenosti iznosila je 7,6%, što je ujedno najveća stopa nezaposlenosti u posljednjih 16 godina. Podaci za siječanj 2009. godine ujedno pokazuju najveći mjesečni rast nezaposlenosti u posljednjih 13 mjeseci. Samo u tri mjeseca, od studenoga 2008. godine do kraja siječnja 2009. godine, posao je izgubilo 1,7 milijuna stanovnika.[6]

Očekuje se da će kao posljedica recesije i u Europskoj Uniji nestati više milijuna radnih mjesta. Stopa nezaposlenosti u 27 članica Europske Unije u siječnju 2009. godine iznosila je 7,6%, dok je godinu dana ranije iznosila 6,8%. Samo u mjesec dana nestalo je 386.000 radnih mjesta.[7]

Međutim, unatoč negativnim trendovima na tržištu rada kao posljedica ekonomske recesije, broj radnih mjesta u sustavu obrazovanja i zdravstvene zaštite Sjedinjenih Američkih Država se povećava. U siječnju 2009. godine otvoreno je novih 32.600 radnih mjesta u sustavu obrazovanja te 19.300 radnih mjesta u sustavu zdravstvene zaštite. Broj radnih mjesta u spomenuta dva sustava porastao je za 4,2% od početka recesije. Državna uprava također je povećala broj zaposlenika, od početka recesije povećan je broj zaposlenika za 0,8%.[6]

Prema rezultatima ankete provedene u prosincu 2008. godine, 76% ispitanika koji upravljaju zdravstvenim ustanovama u Sjedinjenim Američkim Državama ne namjerava mijenjati broj zaposlenika zbog recesije, 10% ispitanika planira povećati broj zaposlenika, dok 14% planira smanjenje broja zaposlenika.[8]

Tržište rada u Hrvatskoj

Dugoročna kretanja zaposlenosti i nezaposlenosti u Hrvatskoj pokazuju obilježja tipična za tranzicijske ekonomije uz izuzetak specifičnosti vezanih uz ratna zbivanja devedesetih godina prošlog stoljeća i posljedica koje su iz toga proizašle.[9] U Hrvatskoj je dugo vremena vladala neusklađenost između potražnje za radnom snagom i ponude, što se očitovalo u relativno niskim stopama aktivnosti radne snage. Povećanjem gospodarske aktivnosti i otvaranjem novih radnih mjesta potencijalna radna snaga postala je aktivnija. Navedena povećana aktivnost radne snage očituje se kako u rastu zaposlenosti tako i u rastu otvorene nezaposlenosti, što objašnjava zašto ove dvije skupine pokazuju tendenciju simultanog porasta od 2000. do 2002. godine.[9] Od 2003. godine prisutan je rast broja zaposlenih, dok se broj nezaposlenih postepeno smanjuje. Dijelom su tomu pridonijele i promjene radnog zakonodavstva provedene 2002. i 2003. godine.[9–11]

Prosječna anketna nezaposlenost u Hrvatskoj u 2008. godini iznosila je 8,4%, a prosječna registrirana nezaposlenost u Hrvatskoj tijekom 2008. godine iznosila je 13,2%.

Struktura tržišta rada

Prema podacima za 2007. godinu od ukupno 1.776.681 radno aktivne osobe u Hrvatskoj, visoku stručnu spremu imale su 192.592 osobe, a višu stručnu spremu imale su 115.484 osobe. Ukupna registrirana stopa nezaposlenosti za 2007. godinu iznosila je 16,4%[12] (tablica 1).

Od ukupnog broja radno aktivnih osoba visoke stručne spreme 94,0% bilo je u radnom odnosu, a stopa registrirane nezaposlenosti za visoku stručnu spremu iznosila je 6,0%. Od ukupnog broja radno aktivnih osoba više stručne spreme 92,2% je bilo u radnom odnosu, a stopa registrirane nezapo-

Tablica 1. *Struktura radne snage na tržištu rada u Hrvatskoj i u sustavu zdravstva u 2007. godini*
Table 1. *The structure of labor in the labor market in Croatia and in the health care system in 2007*

	Hrvatsko tržište rada/Croatian labor market				
	Ukupno/ total	VSS/ university degree		VŠS/ bachelor degree	
		Ukupno/ total	Udio/ proportion	Ukupno/ total	Udio/ proportion
Radno aktivno/ working population	*1.776.681*	192.592	10,8%	115.484	6,5%
Zaposleno/ employed	*1.485.039*	181.019	12,2%	106.446	7,2%
Udio/Proportion	*83,6%*	*94,0%*		*92,2%*	
	Sustav zdravstva/Healthcare system				
	Ukupno/ total	VSS/ university degree		VŠS/ bachelor degree	
		Ukupno/ total	Udio/ proportion	Ukupno/ total	Udio/ proportion
Radno aktivno/ Working population	*82.313*	16.848	20,5%	9.367	11,4%
Zaposleno/ employed	*77.800*	16.398	21,1%	8.947	11,5%
Udio/Proportion	*94,5%*	97,3%		*95,5%*	

slenosti za višu stručnu spremu za 2007. godinu iznosila je 7,8%.[12]

U 2007. godini u sustavu zdravstva u Hrvatskoj bilo je 82.313 radno aktivnih osoba, od kojih je 16.848 osoba bilo s visokom stručnom spremom, a 9.367 osoba s višom stručnom spremom. Od ukupnog broja radno aktivnih osoba u sustavu zdravstva, u radnom odnosu bilo je 94,5%, a registrirana stopa nezaposlenosti za sustav zdravstva iznosila je 5,5%. Dok je udio radno aktivnih osoba visoke stručne spreme na tržištu rada u Hrvatskoj iznosio 10,8%, udio radno aktivnih osoba visoke stručne spreme u sustavu zdravstva iznosio je dvostruko više, odnosno 20,5%.[12] Radno aktivne osobe u sustavu zdravstva su zdravstveni i nezdravstveni radnici, a u skupinu zdravstvenih radnika uključene su sve regulirane profesije u sustavu zdravstva (doktori medicine, doktori dentalne medicine, diplomirani inženjeri medicinske biokemije, magistri farmacije, medicinske sestre/medicinski tehničari, primalje, fizioterapeuti, radni terapeuti, inženjeri medicinske radiologije/tehničari, medicinskolaboratorijski inženjeri/tehničari te sanitarni inženjeri/tehničari, kao i druga odgovarajuća zvanja na koja se primjenjuju pravni akti koji reguliraju pojedine profesije).

Cilj rada

Cilj je rada prikazati utjecaj ekonomske recesije na tržište rada u Hrvatskoj uz poseban osvrt na tržišta rada sustava zdravstva. Uspoređeno je kretanje stope zaposlenosti i stope nezaposlenosti u zemljama Europske Unije i Hrvatske tijekom 2008. i 2009. godine te kretanje stope zaposlenosti i stope nezaposlenosti hrvatskog tržišta rada i tržišta rada zdravstvenog sustava u Hrvatskoj. Nadalje, uspoređeno je vrijeme u kojem su nezaposlene osobe različitih zanimanja visoke i više stručne spreme u Hrvatskoj pronašle zaposlenje (promatrano razdoblje od siječnja do lipnja 2007. godine). Uspoređena su zanimanja zdravstvenog i nezdravstvenog usmjerenja s najvećom ponudom na tržištu rada (doktori medicine, doktori dentalne medicine, više medicinske sestre/tehničari, medicinskolaboratorijski inženjeri, inženjeri radiologije i viši fizioterapeuti od zdravstvenih zanimanja te diplomirani ekonomist, diplomirani pravnik, učitelj, odgojitelj predškolske djece, ekonomist i upravni pravnik od nezdravstvenih zanimanja).

Materijal i metode

Podaci su uzeti iz baze podataka Državnog zavoda za statistiku, Hrvatske gospodarske komore, Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi, Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, Hrvatskog zavoda za zapošljavanje, Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje te Hrvatske liječničke komore.

Podaci su prikazani kao aritmetičke sredine ± standardne devijacije i postotak. Za statističku analizu dobivenih podataka upotrijebljeni su χ^2-test i Studentov t-test. Statistička značajnost postavljena je na $P<0,05$. Podaci su analizirani u programskom paketu STATISTICA 6.0 Software (StatSoft inc. 2001. Tulsa, OK, SAD).

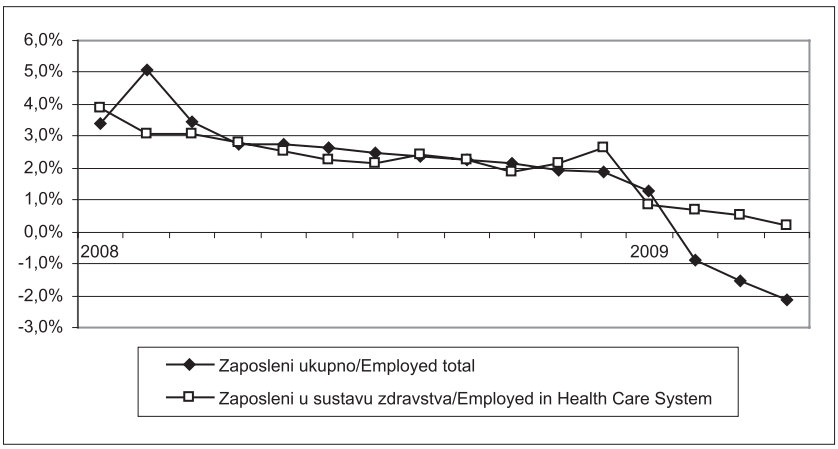
Rezultati

U prvom kvartalu 2009. godine broj zaposlenih osoba u zemljama Europske Unije smanjen je za –1,2% u odnosu na isti kvartal 2008. godine, odnosno za –0,8% (1.916.000 osoba) u odnosu na posljednji kvartal 2008. godine[13] (tablica 2).

Tablica 2. *Stopa rasta zaposlenosti u Hrvatskoj i Europi u razdoblju od Q2/2008. do Q1/2009.*
Table 2. *Employment growth rate in Croatia and Europe in the period from Q2/2008 to Q1/2009*

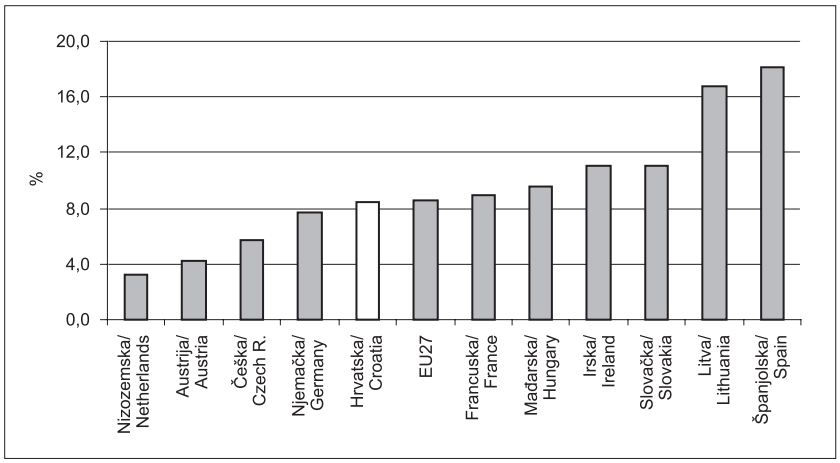
	Stopa rasta zaposlenosti/Employment growth rate							
	Promjena u usporedbi s prethodnim kvartalom (%) Changes compared with the previous quarter (%)				Promjena u odnosu na isti kvartal prethodne godine (%) Changes compared with same quarter the previous year (%)			
	2008			2009	2008			2009
	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1
EU27	0,1	–0,1	–0,3	–0,8	1,4	0,7	0,2	–1,2
EA 16*	0,1	–0,2	–0,4	–0,8	1,1	0,6	0	–1,2
Hrvatska/Croatia	2,4	1,3	–1,6	–2,3	2,7	2,4	2	–0,4
Hrvatski zdravstveni sustav/ Croatian Health Care System	0,7	0,6	0,6	–1,2	2,6	2,3	2,2	0,7

* zemlje EURO regije/EURO region countries



Slika 1. *Godišnja stopa rasta[1] broja zaposlenih na sveukupnom tržištu rada i u sustavu zdravstva u Hrvatskoj u razdoblju od siječnja 2008. do travnja 2009. godine*
Figure 1. *Annual growth rate of the number of employees in the overall labor market and in the health care system in Croatia in the period from January 2008 to April 2009*

[1] usporedba s istim mjesecom prethodne godine/ comparison with the same month the previous year



Slika 2. *Stopa anketne nezaposlenosti u Hrvatskoj i pojedinim zemljama Europske Unije u travnju 2009. godine*
Figure 2. *Unemployment rate in Croatia and some European Union countries in April 2009*

U prvom kvartalu 2009. godine broj zaposlenih u Hrvatskoj smanjen je za –0,4% u odnosu na isti kvartal 2008. godine, odnosno za –2,3% (36.303 osobe) u odnosu na prethodni kvartal[12] (slika 1).

Usporedbom kretanja kvartalnih stopa zaposlenosti u Hrvatskoj i Europskoj Uniji u razdoblju od Q2/2008. do Q1/2009. nije nađena statistički značajna razlika (p=0,169, df=6, t=1,564, Studentov t-test).

U prvom kvartalu 2009. godine prosječna stopa anketne nezaposlenosti u zemljama Europske Unije iznosila je 8,1%±0,3 te je povećana za 9,4% u odnosu na posljednji kvartal 2008. godine[14] (slika 2).

U prvom kvartalu 2009. godine prosječna stopa anketne nezaposlenosti u Hrvatskoj iznosila je 8,4%±0,1 te je povećana za 3,3% u odnosu na posljednji kvartal 2008. godine.

Usporedbom mjesečnih kretanja stopa anketne nezaposlenosti u zemljama Europske Unije i Hrvatske u posljednjem kvartalu 2008. i prvom kvartalu 2009. godine nađena je statistički značajna razlika (p=0,001, df=10, t=4,425, Studentov t-test).

Tržište rada u sustavu zdravstva

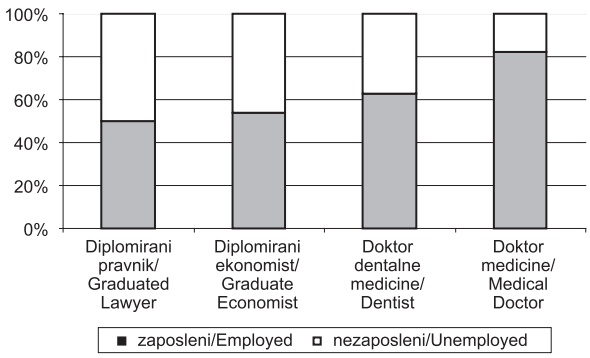
U travnju 2009. godine u sustavu zdravstva u Hrvatskoj bilo je zaposleno ukupno 80.556 osoba. U prvom kvartalu 2009. godine broj zaposlenih u sustavu zdravstva u Hrvatskoj porastao je za 0,7% u odnosu na isti kvartal 2008. godine, odnosno smanjen je za –1,2% u odnosu na posljednji kvartal 2008. godine.[12]

Usporedbom kretanja kvartalnih stopa zaposlenosti na razini Hrvatske i u sustavu zdravstva u Hrvatskoj u razdoblju od Q2/2008. do Q1/2009. nije nađena statistički značajna razlika (p=0,75, df=6, t=0,334, Studentov t-test).

Broj nezaposlenih u sustavu zdravstva u prvom kvartalu 2009. godine smanjen je za –1,0% u odnosu na isti kvartal 2008. godine, ali je porastao za 2,1% u odnosu na posljednji kvartal 2008. godine. Usporedbom mjesečnih kretanja registrirane stope nezaposlenosti u Hrvatskoj i u sustavu zdravstva u Hrvatskoj u posljednjem kvartalu 2008. i prvom kvartalu 2009. godine nije nađena statistički značajna razlika (p=0,326, df=10, t=1,034, Studentov t-test).

Zapošljavanje

Od 488 nezaposlenih doktora medicine prijavljenih na Hrvatskom zavodu za zapošljavanje u siječnju 2007. godine (440 bez odobrenja za samostalan rad, a 28 s odobrenjem za samostalan rad), tijekom prvih šest mjeseci 2007. godine



Slika 3. *Osobe visoke stručne spreme (VSS) zaposlene u šestomjesečnom razdoblju od siječnja do lipnja 2007. godine*
Figure 3. *Persons with high qualification (university degree) employed in six mounth perion from january to june 2007*

posao je pronašlo 398 doktora medicine odnosno 81,6%.[15] U istom razdoblju posao je pronašlo 63,5% nezaposlenih doktora dentalne medicine, 49,7% nezaposlenih diplomiranih pravnika te 53,9% nezaposlenih diplomiranih ekonomista.[15] Usporedbom broja osoba zdravstvenih i nezdravstvenih zanimanja visoke stručne spreme zaposlenih u promatranom šestomjesečnom razdoblju utvrđena je statistički značajna razlika (χ^2=55,45, DF=1, p<0,001, χ^2-test) (slika 3).

Usporedbom broja osoba zdravstvenih i nezdravstvenih zanimanja više stručne spreme (viša medicinska sestra/medicinski tehničar, medicinskolaboratorijski inženjer, inženjer radiologije, viši fizioterapeut, odgojitelj predškolske djece, učitelj, upravni pravnik, ekonomist) zaposlenih u promatranome šestomjesečnom razdoblju nije utvrđena statistički značajna razlika (χ^2=0,73, DF=1, p=0,39, χ^2-test). Najviše je zaposleno učitelja, 1084 od 1284 (84,4%) i viših medicinskih sestara/ medicinskih tehničara, 98 od 124 (79,03%), a najmanje upravnih pravnika, 193 od 351 (39,60%).[15]

Rasprava i zaključci

Usporavanje ekonomske aktivnosti u Hrvatskoj odrazilo se i na tržište rada, smanjenjem aktivnosti radne snage, smanjenjem broja zaposlenih te porastom broja nezaposlenih osoba. Broj zaposlenih osoba u razdoblju od kolovoza 2008. do siječnja 2009. godine smanjio se za 50.000, dok je broj nezaposlenih osoba prijavljenih na Hrvatskom zavodu za zapošljavanje porastao za 34.958 osoba. Mjesečni rast

nezaposlenosti za siječanj 2009. godine iznosio je 5,75%, a posao je u mjesec dana izgubilo 13.836 osoba.[10,11]

Kretanja na tržištu rada u Hrvatskoj odraz su globalne ekonomske krize, a u pojedinim zemljama Europske Unije smanjenje broja zaposlenih u prvom kvartalu 2009. godine bilo je znatno brže nego u Hrvatskoj. Tako je primjerice u Španjolskoj broj zaposlenih u prvom kvartalu 2009. godine u odnosu na isti kvartal 2008. godine smanjen za –6,4%, u Litvi za –5,1%, u Estoniji za –7,2% te u Mađarskoj za –3,0%.[13]

Promjene na ukupnom tržištu rada u Hrvatskoj odrazile su se i na tržišta rada u sustavu zdravstva, međutim, u nešto blažem obliku, te je godišnja stopa rasta broja zaposlenih u sustavu zdravstva za razliku od ukupnog tržišta rada u Hrvatskoj zadržala pozitivan predznak i u 2009. godini.

Nekoliko je razloga koji mogu utjecati na takva kretanja. Zdravstvena djelatnost, koja osigurava zdravstvenu zaštitu pojedincu, ali i cjelokupnom pučanstvu, od posebnog je interesa za državu. Ustav Republike Hrvatske posebno izdvaja pravo na zdravlje, kao osnovno ljudsko pravo, te ulogu države u osiguranju zdravlja građanima, a pojedini zakoni, kao što je Zakon o liječništvu, upućuju na važnost pojedinih profesija unutar sustava zdravstva.[16,17]

Zdravstveni sustav u Hrvatskoj većim je dijelom financiran kao javna služba iz doprinosa za zdravstveno osiguranje, a fond obveznoga zdravstvenog osiguranja sastavni je dio državnog proračuna.[18–20] Odluku o visini sredstava za sustav zdravstva u proračunskoj godini donosi Hrvatski Sabor. Na taj se način dio rizika, kao što je mogući poremećaj prikupljanja doprinosa za zdravstveno osiguranje, prebacuje na sustav financiranja države u cjelini.[21] Iako se prema izračunu Ministarstva financija očekuje da će se prihodi državnog proračuna na ime doprinosa za zdravstveno osiguranje u 2009. godini smanjiti za –5,2% u odnosu na planiranu vrijednost u vrijeme donošenja državnog proračuna, dio državnog proračuna koji se odnosi na financiranje Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje rebalansom je smanjen za –3,8%.[22]

Temeljni dokument koji uređuje tržište rada u sustavu zdravstva je Zakon o radu, a budući da je sustav zdravstva u većem dijelu organiziran kao javna služba, dodatno je uređen Temeljnim kolektivnim ugovorom za službenike i namještenike u javnim službama te Granskim kolektivnim ugovorom za djelatnost zdravstva i zdravstvenog osiguranja koji jasno definiraju način otkaza ugovora o radu, rokove otkaza o radu i obveze poslodavca u slučaju smanjenja broja zaposlenika.[23–26]

Pravilnikom Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi, kao i provedbenim aktima Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje definirani su minimalni kadrovski standardi za obavljanje zdravstvene djelatnosti, koji ograničavaju mogućnosti poslodavaca da na promjene u poslovanju utječu smanjenjem broja zaposlenika.[27,28] Stupanje na snagu odredbe Zakona o zdravstvenoj zaštiti kojom se ograničava trajanje radnog tjedna na 48 sati dodatno će utjecati na minimalne standarde zaposlenika.[17] Velik udio visokoobrazovanih u sustavu zdravstva, dužina školovanja i niska ponuda na tržištu rada zdravstvenih radnika razlozi su što nezaposleni zdravstveni radnici posebno visoke stručne spreme najmanje čekaju na zaposlenje te je dodatni razlog što se poslodavci smanjenjem broja zaposlenih ne koriste kao mjerom za poboljšanje poslovanja u vremenima recesije.

Svjetska zdravstvena organizacija predlaže povećanje ulaganja u ljudske resurse upravo u vrijeme recesije upozoravajući da će nakon recesije naglo porasti potreba za zdravstvenim radnicima te se može očekivati pojačana migracija radnika.[21] Kretanja na tržištu rada u Hrvatskoj, kao rezultat globalne recesije, karakterizirana su smanjenjem aktivnosti radne snage, smanjenjem broja zaposlenih te porastom broja nezaposlenih osoba. Zahvaljujući specifičnostima zdravstvenog sustava, kao što su način organizacije, sustav financiranja, uređenje tržišta rada te ponuda i potražnja zaposlenika u sustavu zdravstva, tržište rada u sustavu zdravstva u Hrvatskoj u manjoj je mjeri pogođeno utjecajem recesije od tržišta rada u cjelini.

Iznesena mišljenja su stavovi autora i nisu nužno i službeni stav institucija u kojima su zaposleni.

LITERATURA

1. Rječnik marketinga. Zagreb: Masmedia; 1993, str. 1–585.
2. *International Monetary found.* World economic outlook, 2009. Dostupno na: http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2009/update/01/pdf/0109.pdf. Pristupljeno: 23. srpnja 2009.
3. Ekonomski institut Zagreb, Croatian Economic Outlook Quarterly; 37/2009 Dostupno na: http://www.eizg.hr/Item.aspx?Id=486&lang=1. Pristupljeno: 23. srpnja 2009.
4. *Hrvatska narodna banka.* Ekonomski indikatori. Dostupno na: http://www.hnb.hr/statistika/e-ekonomski_indikatori.htm. Pristupljeno: 23. srpnja 2009.
5. *Mrnjavac Ž.* Mjerenje nezaposlenosti. Split: Ekonomski fakultet; 1996.
6. *Shierholz H.* Labor market has worst month since recession began. Economic Policy Institute, 2009. Dostupno na: http://www.epi.org/publications/entry/jobspict_20090206/. Pristupljeno: 23. srpnja 2009.
7. *Eurostat.* Selected Principal European Economic Indicators, 2008. Dostupno na: http://ec.europa.eu/eurostat/euroindicators. Pristupljeno: 23. srpnja 2009.
8. *The efects of the Economic Recession on Health Care Philantropy.* 2008. Dostupno na: http://www.ahp.org/ric-online/recession-toolkit/pdfs/AHP_Recession_Survey_December2008.pdf. Pristupljeno: 23. srpnja 2009.
9. *Crnković Pozaić S.* Fleksibilnost i sigurnost zaposlenja na tržištu rada: Iskustva iz Hrvatske. Int Lab Org 2006; 1–72.
10. *Državni zavod za statistiku.* Statistički ljetopis za 2008. godinu. Dostupno na http://www.dzs.hr Pristupljeno: 23. srpnja 2009.
11. *Hrvatska gospodarska komora.* Mjesečna statistička izvješća 2006–2009. Dostupno na http://www.hgk.hr. Pristupljeno: 23. srpnja 2009.
12. *Državni zavod za statistiku.* Mjesečno statističko izvješće. Dostupno na: http://www.dzs.hr/Hrv/publication/msi.htm. Pristupljeno: 26. srpnja 2009.
13. *Eurostat.* Euro area and EU27 employment down by 0.8%. 2009;86. Dostupno na: http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/. Pristupljeno: 23. 07. 2009.
14. *Eurostat.* Euroindicators, Labour market, Unemployment rate monthly report. Dostupno na: http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/euroindicators/labour_market/main_tables. Pristupljeno: 23. srpnja 2009.
15. *Hrvatski zavod za zapošljavanje.* Analitički bilten. 2008;(3):1–32 Dostupno na: http://www.hzz.hr/default.aspx?ID=4164. Pristupljeno: 27. srpnja 2009.
16. *Ustav Republike Hrvatske.* Narodne Novine 2001;(41):705.
17. *Zakon o zdravstvenoj zaštiti.* Narodne Novine 2008;(150):4097.
18. *Zakon o proračunu.* Narodne Novine 2008;(87):2791.
19. *Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi.* Nacionalna strategija razvitka zdravstva 2006.–2011. Narodne Novine 2006(72):1719.
20. *Zrinšak S.* Zdravstvena politika Hrvatske. U vrtlogu reformi i suvremenih društvenih izazova. Rev Soc Polit 2007;2(14):143–220.
21. *World Health Organization.* Health in times of global economic crisis. Oslo 2009. Dostupno na: http://www.euro.who.int/document/HSM/Oslo_crisis_mtg_rec.pdf. Pristupljeno: 26. srpnja 2009.
22. *Ministarstvo financija.* Izmjene i dopune državnog proračuna za 2009. godinu. Dostupno na: http://www.mfin.hr/hr/proracun. Pristupljeno: 26. srpnja 2009.
23. *Zakon o radu.* Narodne Novine 2004;(137):2415.
24. Temeljni kolektivni ugovor za službenike i namještenike u javnim službama. Narodne Novine 2007;(84):2650.
25. Kolektivni ugovor za djelatnost zdravstva i zdravstvenog osiguranja. Narodne Novine 2005;(9):148.
26. *Bagat M, Sekelj Kauzlaric K.* Physician labor market in Croatia. Croat Med J 2006;47:376–84.
27. Pravilnik o minimalnim uvjetima u pogledu prostora, radnika i medicinsko-tehničke opreme za obavljanje zdravstvene djelatnosti. Narodne Novine 2004;(90):1694.
28. *Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje.* Odluka o osnovama za sklapanje ugovora o provođenju zdravstvene zaštite iz obveznog zdravstvenog osiguranja. Narodne Novine 2006(26):632.

IMA LI U HRVATSKOJ KRIVOTVORENIH LIJEKOVA?

ARE THERE COUNTERFEIT MEDICINES IN CROATIA?

SINIŠA TOMIĆ, NEVEN MILČIĆ, MILENKO SOKOLIĆ,
ANITA FILIPOVIĆ SUČIĆ, ADRIJANA ILIĆ MARTINAC*

Deskriptori: Lijekovi – analiza, standardi; Prijevara – sprečavanje i nadzor; Inhibitori fosfodiesteraze – analiza; Erektilna disfunkcija – farmakoterapija; Kontrola lijekova i narkotika – zakonodavstvo; Hrvatska

Sažetak. Krivotvoreni lijekovi postaju sve veći problem u svijetu jer ugrožavaju zdravlje pacijenta i javnozdravstveni su rizik. Ovi su lijekovi rezultat dobro organiziranog kriminala koji u svrhu stvaranja dobiti plasira na tržište lažne lijekove. U otkrivanje i sprječavanje trgovine takvim proizvodima uključena su regulatorna tijela za lijekove, policija, carina, pravosudna tijela i farmaceutska industrija. U Hrvatskoj do sada nije zabilježena pojava krivotvorenih lijekova u ovlaštenim lancima opskrbe. Međutim, na crnom tržištu katkad se jave lijekovi koji potječu iz drugih zemalja i koji nemaju odobrenje za stavljanje u promet u Hrvatskoj. Najčešće su to lijekovi za liječenje erektilne disfunkcije: sildenafil, tadalafil i vardenafil. U ovom radu ispitani su uzorci 26 lijekova zaplijenjenih u ilegalnom lancu opskrbe, a koji su namijenjeni za liječenje erektilne disfunkcije. Za kvalitativno i kvantitativno određivanje djelatnih tvari u ispitanim uzorcima lijekova upotrijebljena je metoda tekućinske kromatografije visokog učinka (HPLC). Utvrđeno je da od 26 uzoraka 13 ima odstupanja od deklariranog sastava i sukladno tomu ne udovoljavaju zahtjevima kakvoće. Nadalje, dva uzorka nisu uopće sadržavala djelatnu tvar vardenafil, što upućuje i na mogućnost krivotvorine.

Descriptors: Pharmaceutical preparations – analysis, standards; Faud – prevention and control; Phosphodiesterase inhibitors – analysis; Erectile dysfunction – drug therapy; Drug and narcotic control – legislation and jurisprudence; Croatia

Summary. Counterfeit medicines are a growing problem in the world, for their use may endanger patient's health and therefore they pose an enormous public health risk. The manufacture of counterfeit medicines usually involves organised crime groups which place the counterfeit medicines on the market for reasons of profit. Detection and prevention of trade in counterfeit medicines requires close cooperation between medicine regulatory authorities, police, customs, judiciary and pharmaceutical industry. To this day, there have been no recorded cases of counterfeit medicines in the legal supply chain in Croatia. However, medicines without marketing authorisation in Croatia, originating from different countries, could be found on the illegal market. Most frequently, this includes medicines for the treatment of erectile dysfunction such as: sildenafil, tadalafil, vardenafil. In this study, 26 medicines for the treatment of erectile dysfunction, seized in illegal supply chain, were tested. High performance liquid chromatography (HPLC) was used for identification and quantification of active substances in the tested samples. It was determined that 13 out of 26 samples did not comply with declared composition of medicine and quality specification. Furthermore, two samples did not contain declared active substance vardenafil and that may indicate that these medicines are counterfeit.

Liječ Vjesn 2010;132:81–86

Prisutnost krivotvorenih proizvoda za zdravstvo (lijekova i medicinskih proizvoda) posljednjih je godina u porastu u cijelom svijetu.[1–3] Samo tržište krivotvorenih lijekova danas predstavlja 10% ukupne globalne trgovine lijekovima. Prema hrvatskom Zakonu o lijekovima krivotvoren lijek jest lijek koji je u cilju prijevare krivo označen s obzirom na identitet i/ili podrijetlo, a može sadržavati ispravne ili krive sastojke, biti bez djelatnih tvari ili sadržavati pogrešne količine djelatnih tvari te biti u krivome ili krivotvorenom pakovanju. Krivotvoren može biti izvorni (inovativni) i istovrsni (generički) lijek.

Zemlje u razvoju (Afrika, Azija, Latinska Amerika) posebno su pogođene fenomenom krivotvorenih lijekova.[4–7] U razvijenim je zemljama najveća opasnost od prodaje krivotvorenih lijekova internet, koji krivotvoritelju omogućuje pristup milijunima korisnika.[8–10] Više od 50% lijekova koji se tim putem oglašavaju jest krivotvorina. Kako internet nije kontroliran, nije provjerena ni kakvoća ni podrijetlo lijekova koji se ondje oglašavaju. Nažalost, korisnik uglavnom ne može razlučiti pouzdane i sigurne izvore lijekova na internetu od onih sumnjive kakvoće. Lijekovi koji se obično prodaju internetom uključuju anabolike, analgetike, antibiotike i druge antiinfektive, lijekove za erektilnu disfunkciju te za mršavljenje. Hrvatsko zakonodavstvo trenutačno ne dopušta kupnju lijekova internetom.[11] U svrhu podizanja svijesti građana o opasnosti od krivotvorenih lijekova, Agencija za lijekove i medicinske proizvode objavila je brošuru »Lijekovi i internet«[12] te, u suradnji s Hrvatskim farmaceutskim društvom, provela kampanju u ljekarnama i tiskovnim medijima o kupnji lijekova isključivo u ljekarnama.

Budući da je krivotvorenje lijekova međunarodni kriminal koji ne poznaje granice i koji znači javnozdravstveni rizik, u hrvatskom Zakonu o lijekovima postoje odredbe koje definiraju krivotvorene lijekove.[13] Kršenje Zakona o lijekovima, Zakona o medicinskim proizvodima i odgovarajućih podzakonskih propisa farmaceutski je kriminal, međutim, na razini međunarodne zajednice, još ne postoji usklađeni pristup rješavanju ovog problema kojim bi se propisale kazne za počinitelje. Ključno je naglasiti da ovakav kriminal nanosi gospodarsku štetu, ali donosi i velik rizik za pacijen-

* **Agencija za lijekove i medicinske proizvode, Zagreb** (doc. dr. sc. Siniša Tomić, dr. med.; Neven Milčić, mr. pharm.; mr. sc. Milenko Sokolić, dipl. ing. biologije; dr. sc. Anita Filipović Sučić, mr. pharm.; Adrijana Ilić Martinac, mr. pharm.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. S. Tomić, Agencija za lijekove i medicinske proizvode, Ksaverska cesta 4, 10 000 Zagreb, e-mail: sinisa.tomic@almp.hr

Primljeno 30. travnja 2009., prihvaćeno 25. studenoga 2009.

ta kao krajnjeg korisnika takvih proizvoda.[14,15] U pripremi je Konvencija Vijeća Europe za borbu protiv krivotvorenih lijekova, koja treba biti zakonski mehanizam primjenjiv za sve zemlje članice.

Neregulirana tržišta su mjesta gdje se očito prodaju krivotvoreni i neodobreni (neregistrirani) lijekovi. Ona znatno utječu na nekontrolirana tržišta zemalja u razvoju, kao i na crna tržišta razvijenih zemalja.[16,17] Dobro kontrolirani i ovlašteni lanci opskrbe lijekovima sigurni su od pojave krivotvorina, iako ima slučajeva da se i u takvim sustavima pojavi krivotvoreni lijek. Razlog tomu može biti činjenica da veleprodaje ne kupuju lijekove samo od ovlaštenih proizvođača već i od sekundarnih dobavljača koji nude lijekove po nižim cijenama.[18] Umrežena organizacija brokera, ljekarnika, veletrgovaca i ostalih dobavljača lijekova sekundarno je tržište, koje je teže kontrolirati i koje je podložno ulasku krivotvorenih lijekova.[19]

U Hrvatskoj do danas nije zabilježena prisutnost krivotvorenih lijekova u ovlaštenim lancima opskrbe (javne i privatne ljekarne, bolničke ljekarne, veleprodaje lijekova, specijalizirane prodavaonice za prodaju lijekova na malo), između ostaloga jer postoji dobar sustav praćenja sigurnosti primjene lijekova odnosno sustav praćenja neispravnosti kakvoće lijekova u prometu.[20,21] Međutim, problem su ilegalni lanci opskrbe kod kojih dolazi do prodaje lijekova na crnom tržištu. Ovi su lijekovi podrijetlom iz drugih država i uglavnom nemaju odobrenje za stavljanje u promet u Hrvatskoj, iako se radi o poznatim djelatnim tvarima, koje su ugrađene u druge gotove lijekove odobrene u Hrvatskoj. U takvim ilegalnim lancima najčešće se pojavljuju lijekovi za liječenje erektilne disfunkcije koji uključuju djelatne tvari sildenafil, tadalafil i vardenafil, a koji se nude po nižim cijenama. Svrha ove studije bila je ispitati odgovara li sastav lijekova za liječenje erektilne disfunkcije, koji su zaplijenjeni u ilegalnom lancu opskrbe i dostavljeni od Županijskog suda u Zagrebu Agenciji za lijekove i medicinske proizvode na vještačenje, deklariranom sastavu u odnosu na djelatnu tvar te radi li se možda o sumnji na krivotvorinu.

Materijal i metode

Sildenafil, tadalafil i vardenafil određivani su metodom tekućinske kromatografije visokog učinka (HPLC) sukladno metodama proizvođača izvornih lijekova. Sadržaj ovih djelatnih tvari *određen* je usporedbom površina ispod kromatograma ispitivanih uzoraka s otopinama poredbenih tvari. Korišten je HPLC kromatografski sustav s grijačem kolone termostatiranim na 30°C, varijabilnim ultraljubičastim apsorpcijskim detektorom prikladnim za mjerenje pri 240–290 nm te automatskim sustavom za injiciranje uzoraka.

Za pripremu referentnih otopina upotrijebljene su referentne supstancije:

Sildenafil citrat; Pfizer, Lot: 0015-QSC-23
Tadalafil; Lilly; Lot: 991085
Vardenafil HCL 3H2O; Bayer AG, Lot: R-1013-02B
Kromatografski uvjeti za određivanje sildenafila:
kolona: Symmetry Shield RP 18, 150 x 3,9 mm; 5 µm
detektor: UV 290 nm
temperatura kolone: 30 °C
volumen injiciranja 20 µL
pufer: 0,05 M otopina trietilamina korigirana na pH 3,0 +/– 0,05 s 1 : 10 razrijeđenom fosfatnom kiselinom ili 0,01 M NaOH
mobilna faza: pufer : acetonitril : metanol (58 :17 : 25); protok: 1,0 ml/min

Kromatografski uvjeti za određivanje tadalafila:
kolona: Symmetry Shield RP 18, 150 x 3,9 mm; 5 µm
detektor: UV 285 nm
temperatura kolone: 30 °C
volumen injiciranja 10 µL
mobilna faza: acetonitril: voda s 0,1% (v/v) trifluoroctene kiseline (35 : 65); protok: 1,0 ml/min

Kromatografski uvjeti za određivanje vardenafila:
kolona: Zorbax Eclipse XDB C 18, 150 x 4,6 mm; 5 µm
detektor: UV 245 nm
temperatura kolone: 40 °C
volumen injiciranja 5 µL

mobilna faza:
A) acetonitril: voda amonij acetat (100 ml : 900 ml : 0,8 g)
B) acetonitril: voda amonij acetat (900 ml : 100 ml : 0,8 g)

Gradijent:

Vrijeme (min)	0	20	21	25
% B	20	100	20	20

protok: 1,5 ml/min

U kromatograf su injicirani odgovarajući alikvoti otopina poredbenih supstancija i uzoraka. Svaki uzorak tableta pripremljen je u duplikatu, a rezultat je izražen kao srednja vrijednost. Upotrebom računalnog integratora izmjerene su površine ispod signala uzoraka i poredbenih supstancija. Izračunan je faktor odgovora (RF) za svaki standard sukladno $RF=A_s/W_s$, gdje je A_s = prosječna površina ispod krivulje poredbene otopine sildenafila, tadalafila odnosno vardenafila, a $W_{s=}$ masa poredbene tvari. Upotrebom validiranoga računalnog programa izračunan je sadržaj sildenafila, tadalafila i vardenafila u ispitivanim uzorcima u miligramima po tableti te izražen kao postotak od deklariranog sadržaja.

Rezultati

Zaprimljeni uzorci proizvoda iz ilegalnog lanca opskrbe podijeljeni su u tri skupine: uzorci proizvoda koji su prepoznati kao lijekovi koji imaju odobrenje za stavljanje u promet u RH, uzorci proizvoda koji su prepoznati kao lijekovi koji nemaju odobrenje za stavljanje u promet u RH te uzorci proizvoda koji nisu prepoznati ni kao lijekovi ni kao medicinski proizvodi.

U prvoj skupini nalazili su se proizvodi s djelatnom tvari sildenafilom (Viagra® tablete 50 mg, Viagra® tablete 100 mg), tadalafilom (Cialis® tablete 20 mg) i vardenafilom (Levitra® tablete 10 mg, Levitra® tablete 20 mg). Druga je skupina obuhvaćala proizvode koji prema deklaraciji sadržavaju djelatnu tvar sildenafil (C/Finegra® 100 mg tablete, Sildofil® 100 mg tablete, Cobra® 100 mg tablete, Kamagra® 100 mg tablete, Novagra forte® 100 mg tablete, Vega® 100 mg tablete, Venegra® 100 mg tablete, Virecta® 100 mg tablete) i tadalafil (Apcalis Plus® 20 mg tablete, Cyvel® 20 mg tablete i Tadalis® 20 mg tablete). U trećoj skupini proizvoda nalazile su se Femi-X tablete, proizvođača Danish Pharmaceutical Industries Ltd., odobrene za promet u Republici Hrvatskoj kao dodatak prehrani za jačanje libida kod žena. Ostali proizvodi iz ove skupine su Wollust Tropfen, Erotic Fluid i Original Inverma Yohimbinum, proizvođača Inverma Chemie iz Republike Njemačke, a namijenjeni su povećanju potencije. Prema deklaraciji sadržavaju ekstrakt ginsenga i johimbin u izrazito niskim koncentracijama uobičajenim za homeopatske proizvode.

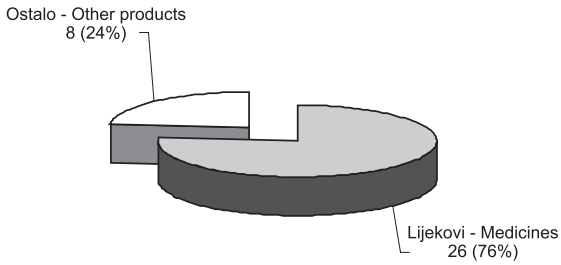
Tablica – Table 1. *Rezultati provjere deklariranog sastava uzorka / Results of sample declared composition analysis*

oznaka uzorka/ sample designation	naziv uzorka/ name of the sample	oznaka proizvođača/ manufacturer designation	djelatna tvar – doza/ active ingredient – dosage	oznaka serije/ Lot No.	sadržaj/contents	
					mg/tableta mg per tablet	% deklaracije/ % declared contents
1	Sildofil 100 mg	Future Pharmaceuticals	sildenafil / 100 mg	T/33	108,9 mg	108,9%
2	Sildofil 100 mg	Future Pharmaceuticals	sildenafil / 100 mg	T/20	103,3 mg	103,3%
3	Sildofil 100 mg	Future Pharmaceuticals	sildenafil / 100 mg	T/33	110,0 mg	110,0%
4	C/Finegra 100 mg	Nije navedeno Not listed	sildenafil / 100 mg	2036	101,3 mg	101,3%
5	Cobra 100 mg	MB C	sildenafil / 100 mg	4	91,2 mg	91,2%
6	Kamagra 100 mg	Ajanta Pharma	sildenafil / 100 mg	M0016J	95,5 mg	95,5%
7	Novagra forte 100 mg	Brown & Burk Limited (UK)	sildenafil / 100 mg	NVFH 0028	102,5 mg	102,5%
8	Novagra forte 100 mg	Brown & Burk Limited (UK)	sildenafil / 100 mg	NVFH 0030	103,6 mg	103,6%
9	Novagra forte 100 mg	Brown & Burk Limited (UK)	sildenafil / 100 mg	NVFH 0031	100,3 mg	100,3%
10	Vega 100 mg	Nije navedeno Not listed	sildenafil / 100 mg	T-070235	90,7 mg	90,7%
11	Vega 100 mg	Nije navedeno Not listed	sildenafil / 100 mg	T-070237	99,1 mg	99,1%
12	Vega 100 mg	Nije navedeno Not listed	sildenafil / 100 mg	T-070544	94,4 mg	94,4%
13	Vega Asia 100 mg	Nije navedeno Not listed	sildenafil / 100 mg	T-2106	95,7 mg	95,7%
14	Venegra 100 mg	Anvaxx Lab, SAD	sildenafil / 100 mg	PO226C	104,3 mg	104,3%
15	Viagra 100 mg	Pfizer Inc.	sildenafil / 100 mg	314833201	88,0 mg	88,0%
16	Viagra 100 mg	Pfizer SAD	sildenafil / 100 mg	832718474	88,5 mg	88,5%
17	Viagra 50 mg	Pfizer Inc.	sildenafil / 50 mg	504830028	45,6 mg	91,2%
18	Virekta 100 mg	EVA Pharma	sildenafil / 100 mg	703291	99,2 mg	99,2%
19	Virekta 100 mg	EVA Pharma	sildenafil / 100 mg	704391	99,3 mg	99,3%
20	Apcalis Plus 20 mg	MS Pharma	tadalafil / 20 mg	070356	18,9 mg	94,5%
21	Cialis 20 mg	Lilly Icos	tadalafil / 20 mg	05668	13,2 mg	66,1%
22	Cyvel 20 mg	Barakat Pharmaceutical	tadalafil / 20 mg	T 378 5	20,5 mg	102,5%
23	Tadalis 20 mg	Orient Pharma	tadalafil / 20 mg	702099	19,3 mg	96,6%
24	Levitra[1] 10 mg	Bayer AG	vardenafil / 10 mg	BXBEJK3[1]	0 mg	0%
25	Levitra[2] 10 mg	Bayer AG	vardenafil / 10 mg	BXBEJK3[2]	0 mg	0%
26	Levitra[3] 20 mg	Bayer AG	vardenafil / 20 mg	BXB8551[3]	11,0 mg	55,0%

[1] oznake primarnog pakovanja, sekundarno pakovanje označeno Levitra 20 mg, oznaka serije BXB8551 / designations of primary package, secondary package designated Levitra 20 g, lot no. BXB8551
[2] oznake primarnog pakovanja, sekundarno pakovanje označeno Levitra 10 mg, oznaka serije BXBAGK3 / designations of primary package, secondary package designated Levitra 10 g, lot no. BXBAKG3
[3] oznake primarnog pakovanja, uzorak bez sekundarnog pakovanja / designations of primary package, sample without secondary package

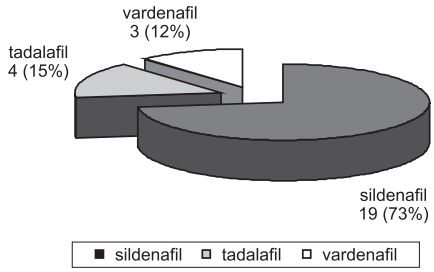
U prve dvije skupine nalazilo se 26 proizvoda, dok je u treću skupinu svrstano 8 proizvoda (slika 1). U ovom radu ispitane su prve dvije skupine proizvoda odnosno ispitano je 26 proizvoda koji su prepoznati kao lijekovi (tablica 1) kako bi se provjerio njihov deklarirani kvalitativni i kvantitativni sastav te utvrdila ispravnost lijeka s obzirom na mogućnost krivotvorenja.

S obzirom na djelatnu tvar, 73% zaplijenjenih lijekova je, prema deklaraciji, sadržavalo sildenafil, 12% vardenafil i 15% tadalafil (slika 2). U svim ispitanim uzorcima s djelatnom tvari sildenafilom i tadalafilom potvrđena je prisutnost djelatne tvari, dok dva uzorka s deklariranom djelatnom tvari vardenafilom nisu sadržavala navedenu djelatnu tvar (slika 3).



Slika 1. *Lijekovi i ostali proizvodi iz ilegalnog distribucijskog lanca (dostavljeni u Agenciju)*

Figure 1. *Medicines and other illegal products from the illegal supply chain (delivered to the Agency)*



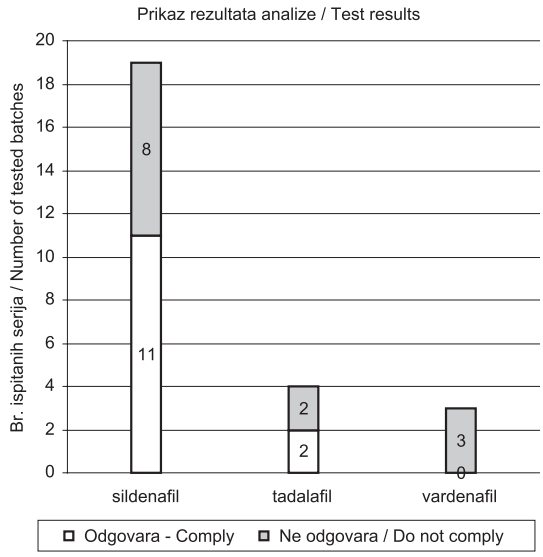
Slika 2. *Ilegalni lijekovi, ispitani u ovom radu, razvrstani prema djelatnoj tvari*

Figure 2. *Illegal medicinal products, tested in this work, classified according to their active pharmaceutical ingredient*

Uzorci koji prema deklaraciji sadržavaju djelatnu tvar sildenafil, a nalaze se pod oznakama 1 (Sildofil® 100 tablete, serija T/33), 3 (Sildofil® 100 mg tablete, serija T/33), 5 (Cobra® 100 mg tablete, serija 4), 10 (Vega® 100 mg tablete, serija T-070235), 12 (Vega® 100 mg tablete, serija T-070544), 15 (Viagra® 100 mg tablete, serija 314833201), 16 (Viagra® 100 mg tablete, serija 832718474) i 17 (Viagra® 100 mg tablete, serija 504830028) te djelatnu tvar tadalafil pod oznakama 20 (Apcalis Plus® 20 mg tablete, serija 070356) i 21 (Cialis® 20 mg tablete, serija 05668) sadržavali su deklariranu djelatnu tvar, ali njezin je sadržaj odstupao u odnosu na deklaraciju, odnosno nije bio unutar dopuštenog raspona od 95 do 110% djelatne tvari od deklariranog sastava (slika 4). Ova odstupanja potvrđuju neispravnost lijeka i također upućuju na mogućnost krivotvorine.

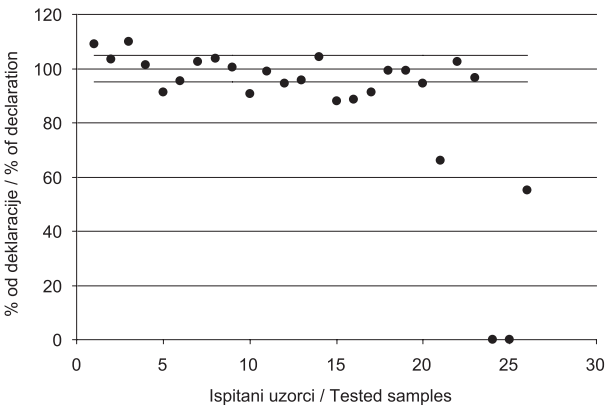
Uzorci koji prema deklaraciji sadržavaju sildenafil, a nalaze se pod oznakama 2 (Sildofil® 100 mg tablete, serija T/20), 4 (C/Finegra® 100 mg tablete, serija 2036), 6 (Kamagra® 100 mg tablete, serija M0016J), 7 (Novagra-Forte® 100 mg tablete, serija NVFH0028), 8 (Novagra-Forte® 100 mg tablete, serija NVFH0030), 9 (Novagra-Forte® 100 mg tablete, serija NVFH0031), 11 (Vega® 100 mg tablete, serija T-070237), 13 (Vega® 100 mg tablete, serija T-2106), 14 (Venegra® 100 mg tablete, serija PO226C), 18 (Virecta® 100 mg tablete, serija 703291) i 19 (Virecta® 100 mg tablete, serija 704391) te tadalafil pod oznakom 22 (Cyvel® 20 mg tablete, serija T 378 5) i 23 (Tadalis® 20 mg tablete, serija 702099) sadržavali su odgovarajuće djelatne tvari u deklariranim količinama pa se uzorci mogu smatrati valjanim u kvalitativnom i kvantitativnom pogledu u odnosu na deklariran sastav (slika 4).

Uzorak deklariran s djelatnom tvari vardenafilom pod oznakom 24 (Levitra® 20 mg tablete), dostavljen je u kartonskoj kutiji kao vanjskom, sekundarnom, pakovanju s oznakom serije BXB8551 i otisnutim rokom valjanosti 03. 2010.



Slika 3. *Prikaz rezultata analize tableta sa sildenafilom, tadalafilom i vardenafilom*

Figure 3. *Test results of sildenafil, tadalafil and vardenafil containing tablets*



Slika 4. *Odstupanja djelatne tvari od deklariranog sastava u ispitanim uzorcima*

Figure 4. *Difference of declared active pharmaceutical ingredient contents in tablet samples*

U sekundarno pakovanje uloženo je primarno blistersko pakovanje istog lijeka druge doze, Levitra® 10 mg, oznaka serije BXBEJK3 i s otisnutim rokom valjanosti 12.2009. U sekundarno pakovanje nije uložena uputa o lijeku koja je obavezni sastavni dio pakovanja kod ovakvih lijekova i načina pakiranja. Ustanovljena greška u pakiranju najvjerojatnije nije pogreška proizvodnog postupka lijeka, nego posljedica naknadnog postupanja s lijekom. Rezultati ispitivanja pokazuju da uzorak ne sadržava vardenafil, deklariranu djelatnu tvar, već je u tabletama prisutna druga tvar koju laboratorij Agencije nije mogao odrediti. Ustanovljeno odstupanje u kvalitativnom sastavu upućuje na krivotvoren lijek.

Uzorak deklariran s djelatnom tvari vardenafilom, a pod oznakom 25 (Levitra® 10 mg tablete), dostavljen je u kartonskoj kutiji kao vanjskom, sekundarnom, pakovanju s oznakom serije BXBAGK3 i otisnutim rokom valjanosti 12.2009. U sekundarno pakovanje uloženo je primarno blistersko pakovanje istog lijeka i jednake doze, ali različite

oznake serije BXBEJK3 i s otisnutim rokom valjanosti 12. 2009. U sekundarno pakovanje nije uložena uputa o lijeku koja je obavezni sastavni dio pakovanja kod ovakvih lijekova i načina pakiranja. Ustanovljena greška je, i u ovom slučaju, najvjerojatnije posljedica naknadnog postupanja s lijekom. Uloženi blister identičnih je oznaka kao blister uložen u sekundarno pakovanje gore spomenutih Levitra® 20 mg tableta (uzorak 24) pa su i rezultati ispitivanja identični odnosno rezultati upućuju da uzorak ne sadržava vardenafil, deklariranu djelatnu tvar, već je u tabletama prisutna druga tvar koju laboratorij Agencije nije mogao odrediti. Ustanovljeno odstupanje u kvalitativnom sastavu upućuje na krivotvoren lijek.

Uzorak pod oznakom 26, Levitra® 20 mg tablete, dostavljen je bez kartonske kutije kao vanjskog pakovanja, već u primarnom blisterskom pakovanju od 4 tablete s otisnutom oznakom serije BXB8551 i rokom valjanosti 03. 2010. U pravilu lijekovi za promet opremljeni su u vanjsko, sekundarno pakovanje, najčešće kartonsku kutiju u koju je uložena i uputa o lijeku. Rezultati ispitivanja pokazuju da uzorak sadržava vardenafil, deklariranu djelatnu tvar, ali u količini gotovo upola manjoj od deklarirane. Ustanovljeno odstupanje u kvantitativnom sastavu upućuje na krivotvoreni lijek.

Rasprava

Kako svi ispitani lijekovi, prema navodima na označavanju i u uputi o lijeku, potječu od proizvođača sa sjedištem izvan Republike Hrvatske, potrebno je proučiti jesu li oni mogli ući na hrvatsko tržište unutar legalnog lanca opskrbe.

U slučaju kad proizvođač odobrenog lijeka ima sjedište izvan Republike Hrvatske, veleprodaja ili uvoznik lijeka dužni su Agenciji podnijeti zahtjev za provjeru kakvoće svake uvezene serije lijeka. Temeljem pregleda dostavljenih uzoraka koji su prepoznati kao lijekovi koji imaju odobrenje za stavljanje u promet gotovog lijeka u Republici Hrvatskoj (Viagra® tablete 50 mg, Viagra® tablete 100 mg, Cialis® tablete 20 mg, Levitra® tablete 10 mg, Levitra® tablete 20 mg) utvrđeno je da Agenciji, do sada, nije podnesen zahtjev za uvoz ni jedne serije lijeka koja nosi oznaku kao na dostavljenim uzorcima.[21] Dostavljeni uzorci nisu opremljeni niti označeni u skladu s važećim rješenjima za stavljanje lijeka u promet u RH pa se može zaključiti da je riječ o serijama lijekova namijenjenim prometu u drugim državama, a ne prometu u Republici Hrvatskoj. Podatke o proizvedenim serijama i tržištima kojima su namijenjene posjeduju proizvođači lijekova.

Lijekovi koji nemaju odobrenje za stavljanje u promet u Republici Hrvatskoj mogu se uvoziti jedino na način koji je propisan posebnim pravilnikom,[22] na temelju suglasnosti koju izdaje Agencija za lijekove i medicinske proizvode. U slučaju predmetnih dostavljenih lijekova (C/Finegra® 100 mg tablete, Sildofil® 100 mg tablete, Cobra® 100 mg tablete, Kamagra® 100 mg tablete, Novagra forte® 100 mg tablete, Vega® 100 mg tablete, Venegra® 100 mg tablete, Virecta® 100 mg tablete, Apcalis Plus® 20 tablete, Cyvel® 20 mg tablete, Tadalis® 20 mg tablete) Agencija nikada nije odobrila izvanredni uvoz nijednog od navedenih lijekova koji nemaju odobrenje za stavljanje u promet u Republici Hrvatskoj.

U ovoj raspravi također se potrebno dodatno osvrnuti na provođenje ispitivanja navedenih proizvoda u svrhu provjere njihova deklariranog kvalitativnog i kvantitativnog sastava. Ispitivanja su izvršena metodom tekućinske kromatografije visokog učinka (HPLC) uz uporabu poredbenih tvari, a prema propisima proizvođača prihvaćenim od Agencije u postupku odobravanja lijeka. Važno je naglasiti da Agencija ne posjeduje analitičke propise proizvođača za lijekove koji nemaju odobrenje za stavljanje u promet u Republici Hrvatskoj. Stoga je u ovim slučajevima upotrijebljena metoda identifikacije i određivanja sadržaja za odobrene lijekove koji sadržavaju istu djelatnu tvar kao ispitivani uzorak.

Zbog velikog obujma dostavljenih različitih serija, nekih i u manjim količinama, ispitivanja su obavljena na manjem broju uzoraka od onog koji traži propis proizvođača. Većina prikazanih rezultata temelji se na ispitivanju dvaju uzoraka lijeka i nisu rezultat statističke obrade podataka dobivenih višekratnim ispitivanjem jedne serije lijeka.

U svim ispitanim uzorcima s djelatnom tvari sildenafilom i tadalafilom potvrđena je prisutnost djelatne tvari iako u velikom broju slučajeva sadržaj te tvari nije odgovarao deklariranoj količini. No, valja izdvojiti da dva uzorka s deklariranom djelatnom tvari vardenafilom uopće nisu sadržavala djelatnu tvar, već neke druge neidentificirane tvari.[23,24]

Zaključak

Kao nastavak rasprave potrebno je zaključiti da nijedan ispitani uzorak nije mogao doći na hrvatsko tržište unutar legalnog lanca opskrbe jer nema potrebna odobrenja i/ili suglasnosti za uvoz u Republiku Hrvatsku.

Ispitivanje dostavljenih uzoraka pokazalo je da je najveća neispravnost u kakvoći uočena kod uzoraka za koje je deklarirano da sadržavaju djelatnu tvar vardenafil od kojih nijedan nije odgovarao postavljenim zahtjevima kakvoće. No isto tako neispravnost je uočena i kod 10 uzoraka s djelatnom tvari sildenafilom i tadalafilom. Važno je istaknuti da se ni za uzorke kod kojih je sadržaj djelatne tvari bio unutar prihvatljivih granica odstupanja ne može olako zaključivati o njihovu podrijetlu jer je za to potrebno poznavati cjelovite podatke o proizvedenoj seriji lijeka koje posjeduje jedino proizvođač lijeka. U slučaju sumnje na krivotvoreni lijek proizvođač lijeka može u svojim laboratorijima ciljano provesti niz dodatnih ispitivanja kao što su npr. dodatni profili čistoće djelatne tvari, identifikacija i profil pomoćnih tvari upotrijebljenih u oblikovanju gotovog lijeka, identifikacija vrsta i materijala primarnog i sekundarnog pakovanja, tiskarski otisak upute i pakovanja te niz drugih ispitivanja.[25–29] Dodatna ispitivanja, koja nisu i ne moraju biti obuhvaćena dokumentacijom o lijeku koju posjeduje nadležno tijelo poput Agencije, mogu pojednostavniti i ubrzati donošenje zaključka o izvornosti ili krivotvorini lijeka, a nerijetko su i jedini način za donošenje ispravnog zaključka.

Uzorke vardenafila pod oznakama 24, 25 i 26 (Levitra® 10 mg tablete i Levitra® 20 mg tablete) uputili smo, uz dopuštenje suda, na ispitivanje i proizvođaču originalnog lijeka Bayer AG, Leverkusen, Njemačka, od kojeg očekujemo potvrdu naših rezultata koji upućuju na postojanje krivotvorenog lijeka. Ovakav oblik suradnje između policije, suda, regulatornih tijela i proizvođača lijekova uobičajen je unutar Europske Unije u suzbijanju kriminala na području ilegalne distribucije krivotvorenih lijekova.

U Hrvatskoj se također razvija sve jača suradnja navedenih institucija vezana uz otkrivanje i sprečavanje trgovine krivotvorenim lijekovima, što je potrebno dalje razvijati i poticati. No, isto tako važno je neprestano jačati svijest hrvatskih građana da ne kupuju lijekove iz ilegalnog lanca opskrbe niti na internetu jer takvi proizvodi nisu provjereni niti sigurni za primjenu.

Ključno je neprestano educirati pacijente da rabe lijekove isključivo iz legalnog lanaca opskrbe u kojem nije zabilježen nijedan slučaj krivotvorenog lijeka. S druge strane, ovaj rad je jasno pokazao da ilegalni lanac opskrbe može skrivati velik broj lažno deklariranih lijekova koji nisu u skladu s prihvaćenim i nužno potrebnim zahtjevima kakvoće lijekova.

LITERATURA

1. *Akunyili D.* Fake drugs: lesons for the world. Dora Akunyili interviewed by Meredith Wadman. Nature 2008;452:924.
2. *Barbereau S.* Counterfeit medicines: a growing threat. Med Trop (Mars) 2006;66:529–32.
3. *McHugh A.* Fake drugs: a problem for all. Br J Hosp Med (Lond) 2006;67:551.
4. *Soltaninejad K, Faryadi M, Akhgari M, Bahmanabadi L.* Chemical profile of counterfeit buprenorphine vials seized in Tehran, Iran. Forensic Sci Int 2007;172:4–5.
5. *Tipke M, Diallo S, Coulibaly B, Störzinger D, Hoppe-Tichy T, Sie A, Müller O.* Substandard anti-malarial drugs in Burkina Faso. Malar J 2008;7:95.
6. *Caudron JM, Ford N, Henkens M, Macé C, Kiddle-Monroe R, Pinel J.* Substandard medicines in resource-poor settings: a problem that can no longer be ignored. Trop Med Int Health 2008;13:1062–72.
7. *Videau JY.* Quality of medicines in least developed countries. Med Trop (Mars) 2006;66:533–7.
8. *Edmunds M.* Warn patients of imported dangers. Nurse Pract 2003; 28:70.
9. *Deisingh AK.* Pharmaceutical counterfeiting. Analyst 2005;130:271–9.
10. *Ruder K.* FDA fights fake meds online. Diabetes Forecast 2007;60:24.
11. *Zakon o ljekarništvu.* Narodne Novine 2003;121:1711.
12. *Lijekovi i internet.* Agencija za lijekove i medicinske proizvode. http://www.almp.hr/?ln=hr&w=publikacije&d=lijekovi_internet. Pristupljeno: 19. 04. 2009.
13. *Zakon o lijekovima.* Narodne Novine 2007;71:2181.
14. *Schubert C.* New countermeasures considered as drug counterfeiting grows. Nat Med 2008;14:700.
15. *Interpol prescribes fake drug measures.* J R Soc Promot Health 2008; 128:6.
16. *Grzybowski S.* The black market in prescription drugs. Lancet 2004; 364 Suppl 1:s28–9.
17. *Forgione DA, Neuenschwander P, Vermeer TE.* Diversion of prescription drugs to the black market: what the states are doing to curb the tide. J Health Care Finance 2001;27:65–78.
18. *Vastag B.* Alarm sounded on fake, tainted drugs: some wholesalers are a weak link in a dangerous chain. JAMA 2003;290:1015–6.
19. *Charatan F.* US agrees to cheap drug imports – as Florida officials break fake drugs ring. Br Med J 2003 Aug 2;327(7409):246.
20. *Pravilnik o načinu praćenja neispravnosti u kakvoći lijeka.* Narodne Novine 2005;36:714.
21. *Pravilnik o načinu provjere kakvoće lijeka.* Narodne Novine 2005; 56:1069.
22. Pravilnik o posebnim uvjetima za uvoz gotovoga lijeka za koji nije dano odobrenje za stavljanje u promet u Republici Hrvatskoj. Narodne Novine 2003;197:3151.
23. *Poon WT, Lam YH, Lai CK, Chan AY, Mak TW.* Analogues of erectile dysfunction drugs: an under-recognised threat. Hong Kong Med J 2007;13:359–63.
24. *Oh SS, Zou P, Low MY, Koh HL.* Detection of sildenafil analogues in herbal products for erectile dysfunction. J Toxicol Environ Health A 2006;69:1951–8.
25. *Thevis M, Schrader Y, Thomas A, Sigmund G, Geyer H, Schänzer W.* Analysis of confiscated black market drugs using chromatographic and mass spectrometric approaches. J Anal Toxicol 2008;32:232–40.
26. *Ritsch M, Musshoff F.* Dangers and risks of black market anabolic steroid abuse in sports – gas chromatography-mass spectrometry analyses. Sportverletz Sportschaden 2000 Mar;14:1–11.
27. *Maurin JK, Pluciński F, Mazurek AP, Fijałek Z.* The usefulness of simple X-ray powder diffraction analysis for counterfeit control – the Viagra example. J Pharm Biomed Anal 2007;43:1514–18.
28. *de Veij M, Deneckere A, Vandenabeele P, de Kaste D, Moens L.* Detection of counterfeit Viagra with Raman spectroscopy. J Pharm Biomed Anal 2008;46: 303–9.
29. *Vredenbregt MJ, Blok-Tip L, Hoogerbrugge R, Barends DM, de Kaste D.* Screening suspected counterfeit Viagra and imitations of Viagra with near-infrared spectroscopy. J Pharm Biomed Anal 2006;40: 840–9.

FOURNIEROVA GANGRENA – NAŠE ISKUSTVO SA 17 BOLESNIKA

FOURNIER'S GANGRENE – OUR EXPERIENCE WITH 17 PATIENTS

DAVORIN KATUŠIN, SUAD CRNICA*

Deskriptori: Fournierova gangrena – etiologija, dijagnoza, kirurgija, mortalitet

Sažetak. Fournierova gangrena (FG) rijedak je oblik bakterijske infekcije kože i potkože genitalnog područja karakterizirana klinički brzim širenjem i značajnom smrtnošću, patohistološki opsežnim nekrozama površinskih i dubokih fascija te epidemiološki pojavom kod oboljelih od šećerne bolesti, zloćudnih bolesti, imunosuprimiranih ili nekih drugih bolesti koje narušavaju opće stanje bolesnika. U svom retrospektivnom ispitivanju analiziramo 17 oboljelih od FG liječenih u našoj bolnici u 16-godišnjem razdoblju. Prosječna dob bolesnika iznosila je 58,9 godina, a omjer žena i muškaraca bio je 1:16. Šećerna bolest (41,2%) i zloćudni tumori (29,4%) bile su najčešće popratne bolesti. Prosječno trajanje hospitalizacije iznosilo je 36 dana (2–81) tijekom koje je 7 (41,2%) bolesnika umrlo. Nijedan od prognostičkih parametara analiziranih u našem ispitivanju nije pokazao statističku značajnost. U zaključku naglašavamo da je FG kirurška hitnost i navodimo nedovoljno iskustvo liječnika u prepoznavanju ove rijetke, ali za život opasne bolesti, kao glavni razlog koji može dovesti do kašnjenja u postavljanju dijagnoze i početku liječenja.

Descriptors: Fournier gangrene – etiology, diagnosis, surgery, mortality

Summary. Fournier's gangrene (FG) is a rare form of the skin and subcutaneous tissue bacterial infection characterized clinically by rapid progression and significant mortality, patohistologically by extensive necrosis of supeficial and deep

* **Služba za urologiju, Opća bolnica Karlovac** (mr. sc. Davorin Katušin, dr. med.), **Služba za kirurgiju, Opća bolnica Karlovac** (mr. sc. Suad Crnica, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. D. Katušin, Opća bolnica Karlovac, Služba za urologiju, Andrije Štampara 3, 47 000 Karlovac

Primljeno 1. srpnja 2009., prihvaćeno 27. siječnja 2010.

facial planes and epidemiologically by predilection to patients with diabetes, immunosupression, malignant diseases or other debilitating state. In our retrospective study, we analyze 17 patients with FG hospitalised in our hospital in the 16-year period. Mean age of the patients was 58.9, and female-to-male ratio was 1:16. Among the predisposing factors diabetes mellitus (41.2%) and malignant diseases (29.4%) were the most common. Average length of hospital stay was 36 days (2–81) with lethality of 41.2% (7 patients). We assessed no statistical significance of the analysed prognostic parameters. In conclusion, we emphasize that FG is a surgical emergency and we express our impression that lack of physicians' experience is the main factor leading to delay in diagnosis and treatment of this rare, but life threatening disease.

Liječ Vjesn 2010;132:86–89

Fournierova gangrena (FG) brzo je progresivna nekrotizirajuća infekcija koja zahvaća kožu i potkožno tkivo genitalne, perianalne i perinealne regije.[1] Bolest je prvi opisao Jean-Alfred Fournier 1863. godine.[2] U patohistološkom pogledu očituje se nekrozom površinskih i dubokih fascija, trombozom nutritivnih arteriola, infiltracijom zahvaćenog tkiva polimorfonuklearima i bakterijama te mogućom prisutnošću zraka u perineumu.[3] Najčešći uzročnici su streptokoki, stafilokoki, enterobakterijaceje, anaerobni organizmi ili gljive koji prodiru kroz intaktnu ili oštećenu kožu navedenih regija.[4] Bolest je rijetka (manje od 1% svih prijmova na urološke odjele), ali pokazuje značajno višu pojavnost u skupinama bolesnika koji boluju od šećerne bolesti, malignih bolesti, alkoholizma, ciroze jetre, anorektalnih i urogenitalnih infekcija te kod imunosuprimiranih bolesnika.[3] Usprkos značajnom napretku vezanom uz bolje poznavanje etiologije bolesti, primjenu najsuvremenijih antimikrobnih lijekova, bolju skrb kritično oboljelih, uporabu skorova za procjenu težine bolesti i prognoze, smrtnost je kod FG i dalje visoka i kreće se od 4 do 54 posto.[1,5–8] U dostupnoj literaturi, a napose u domaćoj, relativno su rijetki članci koji se bave ovom rijetkom, ali za život opasnom bolesti. Broj bolesnika u objavljenim jednocentričnim prikazima uglavnom ne prelazi nekoliko desetina. Stoga smo se odlučili prikazati 17 bolesnika liječenih zbog FG u Općoj bolnici Karlovac s ciljem da kolege koji su rjeđe u prilici susresti se s ovom bolešću podsjetimo na njezino postojanje, kao i na važnost njezina pravodobnog prepoznavanja i liječenja.

Metode i bolesnici

Retrospektivno su analizirane povijesti bolesti bolesnika liječenih zbog FG u Općoj bolnici Karlovac u razdoblju od siječnja 1994. do rujna 2009. godine. Dijagnostički postupak kod svih bolesnika sastojao se od fizikalnog pregleda, određivanja osnovnih laboratorijskih nalaza s posebnim naglaskom na upalne parametre i parametre poremećaja metabolizma te po potrebi ultrazvučne dijagnostike urogenitalnog i probavnog sustava. Istodobno s dijagnostičkim postupkom kod većine bolesnika započelo se s postupcima za oporavak općeg stanja (analgezija, rehidratacija, korekcija anemije i elektrolitskog poremećaja) te ranom empirijskom antimikrobnom terapijom. Kirurški postupci podrazumijevali su opsežne incizije kože i potkožnog tkiva, nekrektomije i drenažu zahvaćenih regija. Mikrobiološki uzorci obriska nekrotičnog tkiva i bioptati uzeti su intraoperativno i obrađeni na podlogama za aerobne i anaerobne uzročnike. Daljnja previjanja s vodikovim peroksidom, blagim otopinama dezinfekcijskih sredstava, izotoničnim i hipertoničnim otopinama natrijeva klorida obavljana su svakodnevno po nekoliko puta. Dodatne incizije i nekrektomije primjenjivane su po potrebi. Nakon saniranja upale i pojave zdravih granulacija pristupilo se rekonstrukciji defekata kože. Odabir metode ovisio je o lokalnom nalazu.

Kliničke značajke bolesnika koji su preživjeli bolest uspoređene su s onima umrlih bolesnika radi analize vrijednosti mogućih prognostičkih parametara, i to: dobi bolesnika, indeksa težine FG (FGSI), površine zahvaćene kože, vremena od pojave prvih simptoma do kirurškog liječenja te broja kirurških zahvata. Indeks težine FG korišten je kako su ga 1995. godine predložili Laor i sur. [7] Ovaj prognostički skor ocjenjuje tri fizikalna parametra (tjelesnu temperaturu, broj otkucaja srca, broj respiracija) i šest laboratorijskih (broj serumskih leukocita, hematokrit, vrijednost kreatinina, natrija, kalija i bikarbonata) pojedinačno ocjenama za svaki parametar od 0 do 4.

Postotak zahvaćene površine kože procijenjen je prema nomogramu TBSA.

U statističkoj obradi podataka korišten je Studentov t-test. Vrijednost p manja od 0,05 smatrana je statistički značajnom.

Rezultati

U razdoblju od siječnja 1994. do rujna 2009. u Općoj bolnici Karlovac liječeno je 17 bolesnika s Fournierovom gangrenom (FG), i to 16 muškaraca i jedna žena. Prosječna dob bolesnika iznosila je 58,9 godina (33–90). Medijan trajanja bolesti prije hospitalizacije iznosio je 4 dana (2–8). Od pridruženih bolesti, kod 7 (41,1%) bolesnika od ranije je bila dijagnosticirana šećerna bolest koja je kod svih bolesnika bila liječena oralnim antidijabeticima ili dijetom. Pet (29,4%) bolesnika bolovalo je od malignih bolesti, i to dva od karcinoma rektuma, jedan od metastatskih tumora pluća nepoznatog primarnog tumora, dok su dva bolesnika bolovala od dva istodobna malignoma; jedan bolesnik od karcinoma bubrega i rektuma, a druga bolesnica od kronične limfatičke leukoze i površinskog karcinoma mokraćnog mjehura. Kod jednog bolesnika anamnestički je utvrđen kronični alkoholizam. Kod 4 bolesnika FG se razvila od perianalnog apscesa ili fistule, a kod jednog bolesnika nastala je kao rana komplikacija nakon operacije ingvinalne kile. Kod jednog bolesnika nije utvrđen nikakav jasan predisponirajući činitelj za razvoj FG.

Prilikom prvog pregleda, 11 (64,7%) bolesnika bilo je febrilno. Lokalni znakovi upale u području genitalne, perinealne ili perianalne regije bili su uočeni kod 15 (88,2%) bolesnika u trenutku prijma, dok se kod 2 (11,8%) bolesnika nije posumnjalo na postojanje upalnog procesa ovih lokalizacija. Leukocitoza je bila izražena kod 15 (88,2%), a hiperglikemija kod 11 (64,7%). Indeks težine FG za sve bolesnike iznosio je prosječno 7,70 (3–15). U skupini bolesnika koji su preživjeli bolest on je u prosjeku bio 6,60 (3–11), a kod umrlih 9,29 (5–15) (p=0,08) (tablica 1).

Početni celulitis ili već razvijene gangrenozne promjena kože i potkožnog tkiva kod 7 (41,2%) bolesnika bile su izražene na skrotumu, kod 5 (29,4%) na perineumu, kod 2 (11,8%) na penisu, kod jednog u preponi, dok su kod 2 bolesnika u trenutku prijma promjene već zahvaćale i skrotum i perineum.

Tablica 1. *Usporedba kliničkih karakteristika preživjelih i umrlih bolesnika*
Table 1. *Comparison of clinical characteristics of patients who survived and patients who died*

	Svi bolesnici All patients	Preživjeli Patients who survived	Umrli Patients who died	p
Broj bolesnika (%) Number of patients (%)	17 (100,0)	10 (58,8)	7 (41,2)	
Prosječna dob bolesnika (raspon) (godine) Mean age (range) (years)	58,9 (33–90)	57,2 (33–74)	61,2 (36–90)	0,63
Prosječni indeks težine FG (raspon) Mean FGSI (range)	7,70 (3–15)	6,60 (3–11)	9,29 (5–15)	0,08
Prosječno zahvaćena površina (raspon) (%) Mean involved body surface (range) (%)	6,12 (2–20)	4,50 (2–89)	8,43 (3–20)	0,12
Prosječno vrijeme do operacije (raspon) (dani) Mean time to surgery (range) (days)	4,06 (1–8)	3,80 (1–7)	4,50 (3–8)	0,45
Prosječni broj debridmana (raspon) Mean number of debridements (range)	2,56 (1–5)	2,60 (1–4)	2,50 (1–5)	0,56
Prosjek bolničkog liječenja (raspon) (dani) Mean hospital stay (range) (days)	36 (2–81)	48 (20–81)	25 (2–60)	

Primarna bakteriološka obrada obriska rane učinjena je kod 14 bolesnika. Kod 4 je izoliran jedan uzročnik, a kod ostalih više vrsta bakterija. Streptokok je izoliran kod ukupno 7 bolesnika, stafilokok kod 4, enterobakterijaceje kod 6 te bakteroides kod 2 bolesnika.

Kod 16 bolesnika odmah nakon prijma započeto je antibiotsko liječenje. Kod 7 bolesnika primijenjen je aminoglikozidski antibiotik, a kod 8 cefalosporinski. Kod 12 bolesnika uz navedene antibiotike primijenjen je i antibiotik za anaerobnu infekciju (klindamicin ili metronidazol).

Šesnaest bolesnika podvrgnuto je kirurškom zahvatu u smislu višestrukih incizija, nekrektomija i drenaža kože i potkožnog tkiva zahvaćene regije. Kod 2 bolesnika zbog nemogućnosti postavljenja trajnog urinarnog katetera učinjena je perkutana suprapubična cistostomija, dok ni kod jednog bolesnika nije postavljena indikacija za derivaciju stolice. Kod jednog bolesnika zbog izrazito lošeg općeg stanja i brzog smrtnog ishoda kirurško liječenje nije provedeno. Devet (56,2%) bolesnika operirano je prvog dana boravka u bolnici, sljedećih 6 (37,5%) unutar 3 dana od prijma, dok je jedan bolesnik kirurški zbrinut 8 dana nakon prijma u bolnicu.

Jedanaest bolesnika primarno je hospitalizirano na urološkom odjelu, 3 na kirurškom, 2 na infektološkom. Jedan bolesnik hospitaliziran je na internom odjelu. Prvog dana hospitalizacije operativno je zbrinuto 8 od 11 bolesnika hospitaliziranih na urološkom odjelu, kao i sva 3 bolesnika hospitalizirana na kirurškom odjelu. Nijedan od bolesnika hospitaliziranih na nekirurškim odjelima nije operiran prvog dana boravka.

U daljnjem tijeku, samo kod dva bolesnika nakon primarnog operativnog zbrinjavanja nije došlo do lokalnog širenja bolesti, dok je lokalna progresija bolesti kod svih ostalih



Slika 1. *Veliki manjak kože i potkožnog tkiva kod bolesnika s Fournierovom gangrenom nakon višestrukih nekrektomija*
Figure1. *Extensive defect of skin and subcutaneous tissue in a patient with Fournier's gangrene after multiple necrectomies*

bolesnika zahtijevala dodatne ekscizije nekrotičnog tkiva. Ukupno je učinjeno prosječno 2,56 (1–5) zahvata po bolesniku, od toga 2,60 (1–4) kod preživjelih, odnosno, 2,50 (1–5) kod umrlih (p=0,56) (tablica 1). Kod 8 bolesnika lokalnom progresijom bolesti bile su zahvaćene jedna ili obje prepone, kod 7 je došlo do širenja na kožu i potkožu donjeg dijela trbušne stijenke, kod 4 na slabinske regije, kod 3 na gluteuse, dok su kod 2 bolesnika bile zahvaćene i natkoljenice (slika 1). Prosječna površina kože zahvaćena nekrozom iznosila je 6,12% (2–20) za sve bolesnike ukupno. Kod preživjelih nekrozom je u prosjeku bilo zahvaćeno 4,50% (2–8) površine kože, a kod preminulih 8,43% (3–20) (p=0,12) (tablica 1).

Od 17 hospitaliziranih bolesnika umrlo ih je 7 (41,2%). Svi umrli bolesnici umrli su pod kliničkom slikom sepse ili od posljedica sepse. Dva bolesnika umrla su nakon izvršenih rekonstruktivnih zahvata, također od komplikacija sepse (1 od multiorganskog zatajenja, 1 od plućne embolije).

Nakon saniranja infekta nastali defekti kože i potkožnog tkiva kod 4 bolesnika nisu zahtijevali rekonstruktivni zahvat. Kod 5 bolesnika defekti su zbrinuti sekundarnim šavovima i lokalnim režnjevima kože. Kod 3 bolesnika primijenjena je transplantacija autologne kože metodom po Thierschu, a kod jednog je defekt pokriven vaskularnim režnjem.

Trajanje hospitalizacije za sve bolesnike iznosilo je u prosjeku 36 dana (2–81), od toga prosječno 48 dana (20–81) za preživjele i 25 (2–60) za umrle bolesnike (tablica 1).

Rasprava

FG vrlo je rijedak oblik bakterijske infekcije kože i potkože ponajprije genitalne regije koji se javlja sporadično kod bolesnika s nekim od predisponirajućih čimbenika. U svom preglednom članku Eke navodi ukupno samo 1726 slučajeva FG objavljenih u literaturi do 2000. godine.[6] U svom retrospektivnom istraživanju utvrdili smo incidenciju od prosječno jednog slučaja FG godišnje na oko 140 tisuća stanovnika koje zbrinjava naša ustanova. Upravo činjenica da se radi o izrazito rijetkoj bolesti objašnjava naše zapažanje da se često kasni u prepoznavanju ovog hitnog stanja i početku nužnoga kirurškog liječenja. Najčešće pogreške u prepoznavanju lokalnih promjena kod FG javljaju se u bole-

snika koji ne osjećaju ili ne mogu izraziti bol te kod izrazito pretilih bolesnika, a najčešće su posljedica nepotpunog fizikalnog pregleda koji ne uključuje detaljan pregled genitalne regije i perineuma. Ovdje je važno naglasiti diferencijalno odijagnostičko razlikovanje početne FG od izoliranoga neprogredirajućeg skrotalnog, periuretralnog ili perinealnog apscesa koje se ponajprije temelji na uočavanju ubrzane dinamike razvoja nekroze kože i još bržeg, ali teže uočljivog širenja upalnog procesa u potkožnom tkivu. Neki autori[3,4] naglašavaju veću osjetljivost radiološke detekcije prisutnosti plina u potkožnom tkivu u odnosu na fizikalni nalaz krepitacija. Nažalost, kod svojih se bolesnika nismo rutinski koristili ovom dijagnostičkom metodom. Tuncel i sur.[1] u svom izvještaju o 20 bolesnika liječenih zbog FG navode da, prilikom prijma u bolnicu, promjene na genitalnoj regiji nisu bile uočene kod 10% bolesnika. U našem istraživanju takva su bila 3 bolesnika (11,8%). Kod istih autora[1] medijan vremena od početka bolesti do hospitalizacije iznosio je 5,8 dana, dok je kod naših bolesnika hospitalizacija uslijedila u prosjeku četvrtog dana bolesti. Ovakve dijagnostičke pogreške često dovode do prijma bolesnika s FG na nekirurške odjele i do značajnog kašnjenja s početkom kirurškog zbrinjavanja.

Bolest se mnogo češće javlja kod muškaraca, nego kod žena. Udio žena u ukupnom broju bolesnika s FG u objavljenim člancima kreće se od 0 do 31%.[1,5,9] Prosječna dob oboljelih od FG u ovim izvještajima kreće se od 56 do 61 godinu.[1,5,8,10] Laor i sur., analizirajući dob bolesnika u izvještajima iz prve polovice prošlog stoljeća, dolaze do zaključka da je FG, nekada bolest četrdesetogodišnjaka, sada postala bolest ljudi starijih od 60 godina.[7]

Šećerna bolest bila je najzastupljenija pridružena bolest kod naših bolesnika (41,1%). Kod nekih autora udio bolesnika sa šećernom bolešću penje se i do 80%.[1,4,10] Pridružene zloćudne bolesti, kao i gnojne upale anorektalnog područja bile su druga dva najvažnija etiološka čimbenika u nastanku FG kod naših bolesnika. Kao važna pridružena stanja, koja nisu bila zastupljena među našim bolesnicima, u literaturi se navode patološka pretilost, imunosupresija, ciroza jetre i kožne bolesti i ozljede.[3]

Bakterijska flora izolirana kod naših bolesnika uglavnom odgovara podacima koje iznose drugi autori.[1,3,4] Naše zapažanje o relativno maloj ulozi anaerobnih bakterija kao uzročnika FG podupiru i neka druga istraživanja.[11]

Opsežne nekrektomije do u zdravo tkivo uz energično sistemsko antibiotsko liječenje smatraju se osnovom liječenja FG. Svi autori naglašavaju potrebu dodatnih svakodnevnih ekscizija nekrotičnog tkiva koje se mogu izvoditi u lokalnoj ili, ako su opsežnije, u općoj anesteziji. Primjena hiperbaričnog kisika i vakuumskih obloga ostaje kontroverzna i njihova će djelotvornost biti predmetom budućih ispitivanja.[10]

Smrtnost oboljelih od FG u objavljenim istraživanjima provedenim u zadnjih 20-ak godina ostaje visoka i kreće se od 4 do 54%.[1,5,7–10] Podatak o 41,2% smrtnih ishoda naših bolesnika u skladu je sa sličnim ispitivanjima.

S obzirom na izrazitu heterogenost oboljelih od FG u pogledu dobi, pridruženih bolesti, lokalne proširenosti bolesti te težine poremećaja općeg stanja, pokazalo se da se prognoza bolesti znatno razlikuje od bolesnika do bolesnika, kao i rezultati liječenja u pojedinim ispitivanim skupinama bolesnika. Iz tog razloga Laor i sur. 1995. godine predložili su prognostički bodovni sustav koji je obuhvatio sve za preživljenje bitne parametre bolesti, s ciljem lakšeg uspoređivanja rezultata liječenja, odnosno, točnije procjene prognoze pojedinačnog bolesnika.[7] Prema ovome prognostičkom skoru, bolesnici s indeksom težine FG većim od 9 imali bi 75% vjerojatnosti smrtnog ishoda, dok bi oni sa skorom manjim od 9 imali 78% vjerojatnosti preživljenja.[7] Iako je prognostička vrijednost indeksa težine FG u našem ispitivanju statistički granična (p=0,08), u praksi se pokazala kao dobar prognostički pokazatelj sa smrtnošću od 75% kod naših bolesnika sa skorom većim od 9, odnosno, sa 69,2% preživjelih bolesnika sa skorom manjim ili jednakim 9. I druga ispitivanja potvrdila su ili opovrgnula prognostičku vrijednost ovog sustava.[1,5,9] Ipak, u gotovo svim izvještajima, kao prognostički parametri od najveće važnosti, iskristalizirale su se ponajprije težina metaboličkog poremećaja i pridružene bolesti, dok je preživljenje manje ovisilo o lokalnoj proširenosti bolesti.[1,5,7,9]

Usporedbom mogućih prognostičkih parametara skupine preživjelih i skupine umrlih bolesnika u našem ispitivanju, utvrdili smo da među skupinama nije bilo statistički značajne razlike u dobi bolesnika (p=0,63), vremenu proteklom od pojave prvih simptoma do početka kirurškog zbrinjavanja (p=0,45), broju učinjenih nekrektomija (p=0,56), kao ni prema postotku površine zahvaćene kože (p=0,12), dok je prognostička vrijednost indeksa težine FG, koji predstavlja skup parametara vitalnih funkcija i homeostaze, bila najbliže da dosegne statističku značajnost (tablica 1).

U zaključku ističemo da je FG kirurška hitnost. Bolesnici zbog odsutnosti jasnih lokalnih promjena u ranoj fazi bolesti mogu biti dijagnostički problem, čemu pridonosi i manjak iskustva liječnika u prepoznavanju ove rijetke bolesti. Temelj liječenja FG su što ranija, opsežna i, po potrebi, ponavljana kirurška ekscizija nekrotičnog tkiva, energično liječenje metaboličkog poremećaja i primjena antimikrobnih lijekova koji djeluju na aerobne i anaerobne uzročnike. Usprkos napretku u dijagnostici i liječenju, smrtnost oboljelih od FG i dalje ostaje visoka, a ishod bolesti, usprkos mogućoj prognostičkoj vrijednosti nekih od predloženih parametara, uglavnom nepredvidiv. U budućnosti, s porastom prosječne dobi stanovništva i sve većom opterećenosti kroničnim bolestima, možemo očekivati da će se FG i dalje sporadično javljati, možda i s većom učestalošću.

LITERATURA

1. *Tuncel A, Aydin O, Tekdogan U, Nalcacioglu V, Campar Y, Atan A.* Fournier's gangrene: Three years of experience with 20 patients and validity of Fournier's gangrene severity index score. Eur Urol 2006;50 (4):838–43.
2. *Fournier JA.* Gangrene-foudroyante de la verge. Semin Med 1883;3: 345–8.
3. *Schaeffer AJ, Schaeffer EM.* Infections of the urinary tract. U: Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, Wein AJ, ur. Campbell-Walsh urology. Philadelphia: WB Saunders; 2007, str. 301–2.
4. *Lamerton AJ.* Fournier's gangrene: non-clostridial gas gangrene of the perineum and diabetes mellitus. J R Soc Med 1986;79:212–5.
5. *Corcoran AT, Smaldone MC, Gibbons EP, Walsh TJ, Davies BJ.* Validation of the Fournier's gangrene severity index in a large contemporary series. J Urol 2008;180(3):944–8.
6. *Eke N.* Fournier's gangrene: a review of 1726 cases. Br J Surg 2000; 87:718–28.
7. *Laor E, Palmer LS, Tolia BM, Reid RE, Winter HI.* Outcome prediction in patients with Fournier's gangrene. J Urol 1995;154:89–92.
8. *Fajdić J, Buković D, Hrgović Z i sur.* Management of Fournier's gangrene – report of 7 cases and review of the literature. Eur J Med Res 2007;26(4):169–72.
9. *Chawla SN, Gallop C, Mydlo JH.* Fournier's gangrene: an analysis of repeated surgical debridement. Eur Urol 2003;43:572–5.
10. *Mindrup SR, Kaeley GP, Fallon B.* Hyperbaric oxygen for the treatment of Fournier's gangrene. J Urol 2005;173:1975–7.
11. *Verit A, Verit FF.* Fournier's gangrene: the development of a classical pathology. Br J Urol Int 2007;100:1218–20.

NISKE DOZE SULFONILUREJE KAO USPJEŠNA ZAMJENA ZA INZULIN U LIJEČENJU NEONATALNOG DIJABETESA UZROKOVANOG AKTIVIRAJUĆOM MUTACIJOM KIR6.2

LOW DOSES OF SULPHONYLURIA AS A SUCCESSFUL REPLACEMENT FOR INSULIN THERAPY IN A PATIENT WITH NEONATAL DIABETES DUE TO A MUTATION OF KCNJ11 GENE ENCODING KIR6.2

JASENKA ILLE, NATAŠA ROJNIĆ PUTAREK, ANA RADICA, ANDREW HATTERSLEY, SIAN ELLARD, MIROSLAV DUMIĆ*

Deskriptori: Šećerna bolest – genetika, patofiziologija, farmakoterapija; Bolesti novorođenačke dobi – genetika; K_{ATP} kanali – genetika; Mutacija; Kalijevi kanali – genetika; Adenozin trifosfat – metabolizam; Glibenklamid – terapijska upotreba; Inzulin – terpijska upotreba; Antidijabetici – terapijska upotreba

Sažetak. Neonatalni dijabetes javlja se u 1 na 300 000 do 400 000 novorođenčadi, a u manje od 50% od njih radi se o trajnom dijabetesu. Nedavno je dokazano da je najčešći uzrok trajnoga neonatalnog dijabetesa aktivirajuća mutacija KCNJ11--gena koji kodira Kir6.2-podjedinicu kalijeva kanala (KATP-kanal) čija je funkcija regulirana adenozin trifosfatom (ATP). Ovo je otkriće važno ne samo kao dokaz monogenske etiologije bolesti već je izmijenilo i način liječenja ovih bolesnika, s obzirom na to da se na mutirane K_{ATP}-kanale koji nisu osjetljivi na ATP zbog mutacije Kir6.2-podjedinice i dalje mogu vezati preparati sulfonilureje i potaknuti endogeno izlučivanje inzulina. Prikazujemo dječaka u kojeg su se simptomi dijabetesa javili u dobi od nepuna 3 mjeseca kada je uvedena inzulinska terapija, a u dobi od 4 godine i 7 mjeseci dokazano je da je njegova bolest uzrokovana aktivirajućom mutacijom R201H KCNJ11-gena koji kodira Kir6.2-podjedinicu K_{ATP}-kanala. Inzulinska terapija uspješno mu je zamijenjena vrlo niskim peroralnim dozama glibenklamida, dugodjelujućeg preparata sulfonilureje. Ova nova saznanja nameću potrebu da se u sve djece u koje se dijabetes javi prije šestog mjeseca života što ranije definira genski poremećaj, bez obzira na aktualnu životnu dob, a sve informacije o provođenju testiranja na mutacije K_{ATP}-kanala moguće je dobiti na internetskoj stranici www.diabetesgenes.org.

Descriptors: Diabetes mellitus – genetics, physiopathology, drug therapy; Infant, newborn, diseases – genetics; K_{ATP} channels – genetics; Mutation; Potassium channels – genetics; Adenosine triphosphate – matabolism; Glyburide – therapeutic use; Insulin - therapeutic use; Hypoglygemic agents – therapeutic use

Summary. Neonatal diabetes mellitus is a rare metabolic disorder with an estimated incidence of 1:300.000 to 400.000 newborns, and less than 50% of the neonates have permanent neonatal diabetes mellitus (PNDM). Recently, activating mutation in the KCNJ11 gene encoding Kir6.2 subunit of the adenosin triphosphate-sensitive potassium (K_{ATP}) channel has been described as the most frequent cause of PNDM. Under physiological circumstances K_{ATP} channel closure plays a central role in glucose-stimulated insulin secretion from pancreatic beta cells. Sulphonylurea drugs stimulate insulin secretion by binding to and closing K_{ATP} channels and thus bypassing beta cell metabolism stimulate the same chain of reactions as glucose. We describe a boy diagnosed with PNDM at the age of 3 months when insulin therapy was started, and at the age of 4.5 years KCNJ11 gene was sequenced and found that the boy carried a de novo activating R201H mutation. Insulin therapy was successfully switched to low doses of oral glibenclamide. Accordingly, it is important to emphasize that every person diagnosed with diabetes before six months of life, however old they actually are, should be tested for K_{ATP} mutations which is offered via the website www.diabetesgenes.org.

Liječ Vjesn 2010;132:90–93

Neonatalni dijabetes javlja se u oko 1 na 300 000 do 400 000 djece u dobi do navršenoga šestog mjeseca života.[1,2] Ovisno o potrebama za inzulinom govorimo o prolaznom ili trajnom obliku bolesti. Prolazni je dijabetes češći i obuhvaća 50–60% svih bolesnika s neonatalnim dijabetesom. Simptomi dijabetesa u ovom se obliku javljaju ranije, a potreba za inzulinom traje u prosjeku oko 12 tjedana. U djece s trajnim neonatalnim dijabetesom potreba za inzulinom nakon postavljanja dijagnoze donedavno je bila doživotna.[2]

Trajni neonatalni dijabetes u većine je bolesnika uzrokovan aktivirajućom mutacijom KCNJ11-gena koji kodira Kir6.2-podjedinicu kalijeva kanala (K_{ATP}-kanal) čija je funkcija regulirana adenozin trifosfatom (ATP).[1,3,4,5] K_{ATP}-kanal ima ključnu ulogu u procesu izlučivanja inzulina stimuliranog glukozom. Sastoji se od četiri Kir6.2-podjedinice koje

* **Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prim. mr. sc. Jasenka Ille, dr. med.; mr. sc. Nataša Rojnić Putarek, dr. med.; prim. mr. sc. Ana Radica, dr. med.; prof. dr. sc. Miroslav Dumić, dr. med.), **Peninsula Medical School, Institute of Biomedical and Clinical Science, Exeter, UK** (prof. dr. sc. Andrew Hattersley, dr. med.; prof. dr. sc. Sian Ellard, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. mr. sc. J. Ille, Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 20. ožujka 2009., prihvaćeno 1. srpnja 2009.

čine sam otvor kanala i četiri pripadajuće SUR-podjedinice odnosno receptora za sulfonilureju, koje imaju regulacijsku ulogu. Kao i Kir6.2 i SUR-podjedinice postoje u više izooblika (SUR1, SUR2A i SUR2B), a varijacije u strukturi SUR-podjedinica odgovorne su za različitu osjetljivost K_{ATP}--kanala na metaboličke utjecaje i lijekove. SUR1-podjedinice nalaze se u gušterači, SUR2A u srcu i skeletnim mišićima, a SUR2B u mozgu i glatkim mišićima.[1,6]

Najvažniji modulatori funkcije K_{ATP}-kanala su adenozin nukleotidi, i to adenozin trifosfat (ATP) koji zatvara kanal vezanjem na Kir6.2 i magnezijev ATP (Mg ATP) i magnezijev adenozin difosfat (Mg ADP) koji vezanjem na SUR--podjedinicu stimuliraju aktivnost kanala. Povišene razine glukoze u krvi dovode do povećanog ulaska glukoze u beta--stanice gušterače, uz pojačani metabolizam i porast koncentracije ATP-a i pad koncentracije Mg ADP-a i Mg ATP-a. Kao posljedica toga dolazi do zatvaranja K_{ATP}-kanala i depolariziranja stanice, što dovodi do otvaranja kalcijevih kanala i ulaska kalcijevih iona u stanicu gdje potiču egzocitozu inzulinskih granula i lučenje inzulina.[1]

Aktivirajuće mutacije KCNJ11-gena za Kir6.2.podjedinicu K_{ATP}-kanala održavaju ga u otvorenom stanju, pri čemu se ne stvara akcijski potencijal i ne dolazi do lučenja inzulina, što rezultira trajnom hiperglikemijom.[7] Ovo je otkriće bilo važno ne samo kao dokaz monogenske etiologije bolesti već je otvorilo nove mogućnosti liječenja bolesnika s neonatalnim dijabetesom. Pokazalo se naime da se u bolesnika čiji K_{ATP}-kanali nisu osjetljivi na ATP zbog mutacije Kir6.2-podjedinice oni mogu ipak zatvoriti primjenom preparata sulfonilureje. Ovi peroralni antidijabetici koji se rabe u liječenju dijabetesa tipa 2 vežu se na SUR-podjedinicu i zaobilazeći stanični metabolizam, direktno zatvaraju K_{ATP}--kanal i stimuliraju lučenje inzulina.[1,8–12]

Zanimljivo je da mutacije Kir6.2 koje inhibiraju funkciju K_{ATP}-kanala, s druge strane dovode do kongenitalnog hiperinzulinizma. Prema tome aktivirajuće i inhibirajuće mutacije istoga gena odgovornog za funkciju ionskog kanala pokazuju posve različite fenotipske osobitosti.[1]

Prikazujemo dječaka u dobi od 6 godina s trajnim neonatalnim dijabetesom nastalim zbog aktivirajuće mutacije KCNJ11-gena za Kir6.2-podjedinicu K_{ATP}-kanala, prvog dosad dijagnosticiranog u nas. Nakon što je u dobi od 4 godine i 7 mjeseci postavljena dijagnoza, inzulinska terapija uspješno mu je zamijenjena peroralnom terapijom preparatom sulfonilureje.

Prikaz bolesnika

Dječak je prvo dijete mladih i zdravih roditelja, koji nisu u krvnom srodstvu. Rođen je u 42. tjednu gestacije, iz prve uredne i kontrolirane trudnoće, spontanim porodom bez komplikacija. Rodna težina bila mu je 2570 g (5 ct, -1,66 SD), a rodna dužina 50 cm (50 ct). Imao je novorođenačku žuticu koja je liječena fototerapijom. Tjelesni i psihomotorni razvoj u novorođenačkoj i ranoj dojenačkoj dobi bili su uredni. Obiteljska anamneza nije opterećena šećernom bolešću.

U dobi od 2 mjeseca i 24 dana zbog febriliteta i dehidracije dječak je prvo hospitaliziran u regionalnoj medicinskoj ustanovi, odakle je zbog sumnje na pneumoniju sa znakovima endotoksičnog šoka premješten na pedijatrijski infektološki odjel. Kod prijma bio je izrazito lošeg općeg stanja, a u laboratorijskim nalazima dominirale su hiperglikemija (razina glukoze u krvi bila je 64,8 mmol/l) i teška metabolička acidoza (pH 6,97, HCO_3 4,2 mmol/l, BE –26) i acetonurija. U to vrijeme bio je težak 4600 g (<3 ct, –2,17 SD) i dugačak 62 cm (50.–75. ct, +0,53 SD; tjelesna težina u odnosu na tjelesnu visinu <3 ct, –3,8 SD). Započeta je terapija inzulinom i nadoknada tekućine, pa je nakon korekcije i stabilizacije glikemije i acidobaznog poremećaja, trećeg dana boravka premješten na pedijatrijski endokrinološki odjel. HLA-tipizacijom nađen je HLA DR3-antigen koji se češće javlja u bolesnika s autoimunim dijabetesom melitusom tipa 1. Titar antitijela na beta-stanice Langerhansovih otočića gušterače bio je negativan, dok je titar antitijela na glutamičku kiselu dekarboksilazu u prvom mjerenju bio blaže povišen (53,5 ng/ml, referentna vrijednost <32 ng/ml), a u ponovljenom uzorku nemjerljivo nizak.

Bazalna razina C-peptida bila je u dva uzorka snižena (0,13 nmol/l i 0.09 nmol/l, referentni raspon 0,2–1,3 nmol/l). Nije bilo odstupanja u psihomotornom razvoju.

Nastavljena je konvencionalna inzulinska terapija [kombinacija brzodjelujućeg (Actrapid HM) i srednje dugodjelujućeg (Insulatard HM) inzulina u dvije dnevne doze]. Kod otpusta iz bolnice u dobi od 4 i pol mjeseca ukupna doza inzulina bila je 0,8 i.j./kg. S vremenom se doza postupno snižavala, pa je u dobi od 20 mjeseci kada je počeo primati samo Insulatard HM u dvije dnevne doze iznosila 0,3 i.j./kg, a nakon treće godine života bila je 0,16–0,2 i.j./kg. HbA1c u prvih godinu dana liječenja kretao se od 8,6 do 11,4%, a nakon toga od 7,1 do 8,2%.

Mjesec dana od uvođenja inzulinske terapije u dobi od 4,5 mjeseci dječak je težinom dostigao 25. centilu (6400 g), a u dobi od 6,5 mjeseci težinom je na 50. centili (8000 g).

S obzirom na rani početak bolesti i nisku ukupnu dozu inzulina potrebnu za regulaciju glikemije pomišljalo se na neonatalni dijabetes uzrokovan aktivirajućom mutacijom Kir6.2. Nakon što se pružila mogućnost molekularnogenske analize, u dobi od 4 godine i 7 mjeseci dokazano je da je dječak heterozigot za aktivirajuću mutaciju R201H u KCNJ11-genu (G>A-mutacija u 602. nukleotidu koja rezultira supstitucijom histidina argininom na kodonu 201), što je upućivalo na trajni neonatalni dijabetes uzrokovan mutacijom Kir6.2-podjedinice K_{ATP}-kanala.[3] Genskom analizom nisu nađene mutacije ovoga gena u majke, oca i mlađeg brata, što je upućivalo na to da se u bolesnika radi o novonastaloj mutaciji.

Dječak je ponovo primljen u Zavod radi prevođenja na terapiju glibenklamidom, dugodjelujućim preparatom sulfonilureje (Euglukon, Pliva), prema preporučenom protokolu,[4] www.diabetesgenes.org. U to vrijeme bio je težak 17,5 kg (50 ct) i visok 111,7 cm (95 ct, +1,65 SD). Terapija je započeta s 0,9 mg glibenklamida ujutro uz postupno povišenje doze do maksimalnih 2x1,8 mg petog dana liječenja (0,19 mg/kg/dan). Uvođenjem glibenklamida doza inzulina se postupno snižavala, da bi se petog dana inzulin potpuno isključio iz terapije. Već dva tjedna nakon uvođenja terapije glibenklamidom uspjela se postići zadovoljavajuća glikemija (razina glukoze u krvi kretala se od 3,8 do 7,2 mmol/l), a za cijelo vrijeme boravka u bolnici nije zabilježena ni jedna simptomatska hipoglikemija. Moguće nuspojave na terapiji glibenklamidom: teške i prolongirane hipoglikemije, mučnina, povraćanje, nadutost, dispepsija, anoreksija i proljev, alergijske reakcije kože te različiti hematološki poremećaji (anemija, leukopenija, trombocitopenija, trombocitopenična purpura, agranulocitoza, hemolitička anemija, pancitopenija, eozinofilija, aplastična anemija, aplazija koštane srži i poremećaji koagulacije) i poremećaj funkcije jetre, nisu zabilježene. Dječak je otpušten kući s dozom glibenklamida od 1.8 mg ujutro i 1,35 mg navečer per os (0,175 mg/kg), bez inzulina.

Doza glibenklamida nastavila se snižavati, i tri mjeseca nakon uvođenja terapije ustalila se na 1,36 mg ujutro i 0.9

mg navečer (0,12 mg/kg). Razine glukoze u krvi kretale su se do najviše 8,0 mmol/l, a hipoglikemija nije imao. Koncentracija HbA1c bila je 6,0%. Devet mjeseci nakon uvođenja terapije doza glibenklamida bila je i dalje 0,12 mg/kg, uz trajno vrlo dobru kontrolu glikemije i koncentraciju HbA1c od 6,0 do 6,2%.

Izmjerena razina C-peptida tri mjeseca nakon uvođenja terapije glibenklamidom porasla je na 0,4 nmol/l. Dvanaest mjeseci nakon uvođenja terapije bazalne razine C-peptida od 0,31 nmol/l i inzulina od 3,6 mU/l (referentni raspon 2–17 mU/l) bile su u granicama referentnih vrijednosti. Kontrolna laboratorijska, neurološka i psihološka obrada dale su uredne rezultate.

Rasprava

Incidencija neonatalnog dijabetesa u svijetu procjenjuje se na oko 1 na 300 000 do 400 000 živorođene djece.[1,2] Pretraživanjem baze podataka o novootkrivenim bolesnicima s dijabetesom u Republici Hrvatskoj, nalazimo da je dječak kojeg prikazujemo jedini bolesnik s dijabetesom u kojeg se u razdoblju od 1995. do 2007. godine u kojem je rođeno 561 286-ero djece, bolest očitovala u prvih šest mjeseci života.[13] S obzirom na kratko razdoblje u kojem je rođeno relativno malo djece u odnosu na incidenciju bolesti i mogućnost da neko dijete i neprepoznato umre, točna procjena učestalosti neonatalnog dijabetesa u nas nije za sada moguća.

S učestalošću od 30 do 64% heterozigotne mutacije Kir6.2 najčešći su uzrok trajnoga neonatalnog dijabetesa. [1] Do danas ih je opisano više od 20 i sve se nalaze unutar jednog egzona KCNJ11-gena.[1] Najčešće su R201H i V59M, a u više od 90% od njih radi se o novim mutacijama.[14] Iako rijetko, bolest se nasljeđuje, i to autosomno dominantno od majke ili oca.[1,14]

Trajni neonatalni dijabetes može nastati i zbog mutacije ABCC8-gena koji kodira SUR1-podjedinicu K_{ATP}-kanala,[15] a rjeđe i kao posljedica mutacije gena koji kodiraju glukokinazu[16] inzulin promotor faktor 1,[17] pankreasni transkripcijski faktor 1α,[18] FOXP3[19,20] ili faktor inicijacije translacije 2-α kinaze 3.[21]

Postoji nekoliko kliničkih oblika povezanih s aktivirajućim mutacijama u Kir6.2. Gotovo svi bolesnici imaju neonatalni dijabetes koji može biti trajan ili, što je rjeđe, prolazan. Neki bolesnici s aktivirajućim mutacijama u Kir6.2 imaju i neurološke simptome, koji se očituju kao zaostatak u motoričkom razvoju, mišićna slabost i epilepsija, i u tom se slučaju govori o sindromu DEND (developmental delay, epilepsy, neonatal diabetes),[1,3,7,22] koji je uzrokovan posebnom skupinom mutacija (C166F, V59G, I296V, Q52R).[1,22] Češći je intermedijarni oblik sindroma DEND koji je karakteriziran blažom kliničkom slikom (neonatalni dijabetes, usporen psihomotorni razvoj i/ili mišićna slabost, ali bez epilepsije),[3,23–25] najčešće povezan s V59M, a rjeđe s C42R-mutacijom.[26] Zakasnjeli razvoj najčešće se očituje usporenijim razvojem govora.[1] Bolesnici s najčešćom, R201H-mutacijom, koja je kao novonastala dokazana i u našeg bolesnika, uglavnom nemaju neuroloških simptoma.[1]

U osnovi, mutacije koje uzrokuju samo neonatalni dijabetes smanjuju blokirajući učinak ATP-a na Kir6.2-kanal,[27] dok mutacije koje uzrokuju DEND-sindrom trajno stabiliziraju kanal držeći ga u otvorenom stanju i na taj način smanjuju mogućnost blokiranja kanala ATP-om.[14,27–31]

Iako ovi podaci upućuju na povezanost između fenotipa i genotipa, ona nije apsolutna, što je dokazano i različitim stupnjem oštećenja funkcije beta-stanica, kao i različitom neurološkom simptomatologijom u bolesnika s istom V59M ili R201C-mutacijom, dok je s druge strane uočena uglavnom dobra povezanost između fenotipa i genotipa u bolesnika s R201H-mutacijom koju ima i naš bolesnik.[1,6,32] Očito je prema tome da uz genotip i faktori iz okoline utječu na klinički fenotip kao što se to vidi i u drugim monogenski uzrokovanim oblicima dijabetesa.

Bolesnici s Kir6.2-mutacijom imaju sve karakteristike bolesnika ovisnih o inzulinu. Prve manifestacije bolesti su hiperglikemija, a nerijetko i ketoacidoza,[1] što je bio slučaj i u našeg bolesnika. Kao i u bolesnika s dijabetesom tipa 1, snižene su im i bazalne i glukagonom stimulirane razine C-peptida i inzulina (u našeg bolesnika u dva uzorka bazalne razine C-peptida bile su snižene, 0,13 nmol/l i 0,09 nmol/l).[1] Razina inzulina u vrijeme otkrivanja bolesti nije mjerena s obzirom na to da se odmah započelo s inzulinskom terapijom.

Činjenica da se bolest obično ne očituje neposredno nakon rođenja pokazuje da ipak ne postoji potpun manjak inzulina od rođenja. [1] U našeg se bolesnika bolest očitovala u dobi od 2 mjeseca i 24 dana, što je nešto kasnije od srednje dobi kada se postavlja dijagnoza neonatalnog dijabetesa (oko 6 tjedana). U gotovo svih do sada opisanih bolesnika dijagnoza trajnoga neonatalnog dijabetesa postavljena je do navršenog šestog mjeseca života.[1,14]

Zbog slabije produkcije inzulina u fetalno doba ova se djeca rađaju s nižom rodnom težinom (prosječno oko 2,5 kg), pa je čak 70% njih ispod 10. centile za gestacijsku dob.[1] Nakon uvođenja inzulinske terapije i primjerenog kalorijskog unosa u ovih bolesnika u pravilu dolazi do ubrzanja rasta i prirasta na težini, što se vrlo brzo uočilo i u našeg bolesnika.

Ubrzo nakon prevođenja na terapiju glibenklamidom postigla se odlična regulacija bolesti uz vrlo malu inicijalnu dozu od samo 0,175 mg/kg na dan, da bi već nakon mjesec dana doza bila snižena na 0,12 mg/kg na dan i takva zadržana 12 mjeseci nakon uvođenja terapije. Prosječna koncentracija HbA1c u tom razdoblju bila je 6,0–6,2%. Nakon uvođenja terapije sulfonilurejom značajno su porasle i bazalne koncentracije C-peptida (od 0,13 nmol/l i 0,09 nmol/l prije, do 0,4 i 0,31 nmol/l nakon uvođenja terapije), dok je koncentracija inzulina bila u granicama referentnih vrijednosti, što je bio slučaj i u drugih bolesnika.[4,33,34]

Velike promjene u liječenju ovih bolesnika koje je donijelo nedavno otkriće etiologije neonatalnog dijabetesa na molekularnoj razini ipak ne umanjuju važnost inzulinske terapije u vrijeme pojave prvih simptoma bolesti, pa inzulin i dalje ostaje terapija izbora u sve dojenčadi s hiperglikemijom.[4,9,33,34] Kasnije prevođenje na oralnu terapiju sulfonilurejom u bolesnika u kojih je dokazana aktivirajuća mutacija Kir6.2 pokazalo je međutim niz prednosti, i to kako bolju metaboličku kontrolu bolesti tako i bolju kvalitetu života.[32,35,36]

Ova nova saznanja nameću potrebu da se u sve djece u koje se dijabetes javi prije šestog mjeseca života, ako je to moguće, što ranije definira genski poremećaj, bez obzira na aktualnu životnu dob. Sve informacije o provođenju testiranja na mutacije K_{ATP}-kanala moguće je dobiti na internetskoj stranici www.diabetesgenes.org. Nužna su međutim daljnja praćenja većeg broja bolesnika kako bi se stekla saznanja o dugoročnim učincima ove terapije u djece i odraslih osoba.

LITERATURA

1. *Hattersley AT, Ashcroft FM.* Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights and new therapy. Diabetes 2005;54:2503–13.

2. *Polak M, Cavé H.* Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms. Review. Orphanet J Rare Dis 2007;2:12.
3. *Gloyn AL, Cummings EA, Edghill El i sur.* Permanent Neonatal Diabetes due to Paternal Germline Mosaicism for an Activating Mutation of the KCNJ11Gene Encoding the Kir6.2 Subunit of the β-Cell Potassium Adenosine Triphosphate Channel. J Clin Endocrinol Metab 2004;89 (8):3932–5.
4. *Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR i sur.* for the Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. N Engl J Med 2006;355(5):507–10.
5. *Slingerland AS, Nuboer R, Hadders-Algra M, Hattersley AT, Bruining GJ.* Improved motor development and good long-term glycaemic control with sulfonylurea treatment in a patient with the syndrome of intermediate developmental delay, early-onset generalised epilepsy and neonatal diabetes associated with the V59M mutation in the KCNJ11 gene. Diabetologia 2006;49(11):2559–63.
6. *Girard CA, Shimomura K, Proks P i sur.* Functional analysis of six Kir6.2 (KCNJ11) mutations causing neonatal diabetes. Pflugers Arch 2006;453(3):323–32.
7. *Proks P, Girard C, Haider S i sur.* A gating mutation at the internal mouth of the Kir6.2 pore is associated with DEND syndrome. EMBO Rep 2005;6(5):470–5.
8. *Gribble FM, Reimann F.* Sulphonylurea action revisited: the post-cloning era. Diabetologia 2003;46:875–91.
9. *Sagen JV, Raeder H, Hathout E i sur.* Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. Diabetes 2004;53(10):2713–8.
10. *Yorifuji T, Nagashima K, Kurokawa K i sur.* The C42R mutation in the Kir6.2 (KCNJ11) gene as a cause of transient neonatal diabetes, childhood diabetes, or later-onset, apparently type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(6):3174–8.
11. *Zung A, Glaser B, Nimri R, Zadik Z.* Glibenclamide treatment in permanent neonatal diabetes mellitus due to an activating mutation in Kir6.2. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:5504–7.
12. *Codner E, Flanagan S, Ellard S, Garcia H, Hattersley AT.* High-dose glibenclamide can replace insulin therapy despite transitory diarrhea in early-onset diabetes caused by a novel R201L Kir6.2 mutation. Diabetes Care 2005;28:758 –9.
13. Statistički ljetopis Republike Hrvatske 2008. Zagreb: Zavod za statistiku Republike Hrvatske; 2008.
14. *Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJG i sur.* Mutations in ATP-sensitive K- channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. Diabetes 2007; 56:1930–7.
15. *Babenko AP, Polak M, Cavé H i sur.* Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. N Engl J Med 2006;355(5): 456–66.
16. *Njolstad PR, Sovik O, Cuesta-Munoz A i sur.* Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. N Engl J Med 2001;344: 1588–92.
17. *Stoffers DA, Zinkin NT, Stanojevic V, Clarke WL, Habener JF.* Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence. Nat Genet 1997;15:106–10.
18. *Sellick GS, Barker KT, Stolte-Dijkstra I i sur.* Mutations in PTF1A cause pancreatic and cerebellar agenesis. Nat Genet 2004;36:1301–5.
19. *Peake JE, McCrossin RB, Byrne G, Shepherd R.* X-linked immune dysregulation, neonatal insulin dependent diabetes, and intractable diarrhoea. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1996;74:195–9.
20. *Bennett CL, Christie J, Ramsdell F i sur.* The immune dysregulation, olyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. Nat Genet 2001;27:20–1.
21. *Delepine M, Nicolino M, Barrett T, Golamaully M, Lathrop GM, Julier C.* EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. Nat Genet 2000; 25:406–9.
22. *Gloyn AL, Diatloff-Zito C, Edghill EL i sur.* KCNJ11 activating mutations are associated with developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes syndrome and other neurological features. Eur J Hum Genet 2006;14(7):824–30.
23. *Edghill EL, Gloyn AL, Gillespie KM i sur.* Activating mutations in the KCNJ11 gene encoding the ATP-sensitive K-channel subunit Kir6.2 are rare in clinically defined type 1 diabetes diagnosed before 2 years. Diabetes 2004;53:2998 –3001.
24. *Gloyn AL, Cummings EA, Edghill EL i sur.* Permanent neonatal diabetes due to paternal germline mosaicism for an activating mutation of the KCNJ11 gene encoding the Kir6.2 subunit of the beta-cell potassium adenosine triphosphate channel. J Clin Endocrinol Metab 2004;89: 3932–5.
25. *Vaxillaire M, Populaire C, Buisiah K i sur.* Kir6.2 mutations are a common cause of permanent neonatal diabetes in a large cohort of French patients. Diabetes 2004;53:2719 –22.
26. *Yorifuji T, Nagashima K, Kurokawa K i sur.* The C42R mutation in the Kir6.2 (KCNJ11) gene as a cause of transient neonatal diabetes, childhood diabetes, or later-onset, apparently type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:E3174–E3178.
27. *Shimomura K, Girard CAJ, Proks P i sur.* Mutations at the Same Residue (R50) of Kir6.2 (KCNJ11) That Cause Neonatal Diabetes Produce Different Functional Effects. Diabetes 2006; 55: 1705–12.
28. *Proks P, Antcliff JF, Lippiat J, Gloyn A, Hattersley AT, Ashcroft FM.* Molecular basis of Kir6.2 mutations associated with neonatal diabetes or neonatal diabetes plus neurological features. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:17539–44.
29. *Proks P, Girard C, Haider S i sur.* A novel gating mutation at the internal mouth of the Kir6.2 pore is associated with DEND syndrome. EMBO Rep 2005;6:470–5.
30. *Proks P, Girard C, Ashcroft FM.* Enhanced activation by MgATP contributes significantly to the functional effects of KCNJ11 mutations causing neonatal diabetes. Hum Mol Genet 2005;14:2717–26.
31. *Trapp S, Proks P, Tucker SJ, Ashcroft FM.* Molecular analysis of KATP channel gating and implications for channel inhibition by ATP. J Gen Physiol 1998;112:333–49.
32. *Flanagan SE, Edghill EL, Gloyn AL, Ellard S, Hattersley AT.* Mutations in KCNJ11, which encodes Kir6.2, are a common cause of diabetes diagnosed in the first 6 months of life, with the phenotype determined by genotype. Diabetologia 2006;49(6):1190–7.
33. *Chan YM, Laffel LM.* Transition from insulin to glyburide in a 4-month-old girl with neonatal diabetes mellitus caused by a mutation in KCNJ11. Pediatr Diabetes 2007;8(4):235–8.
34. *Stanik J, Gasperikova D, Paskova M i sur.* Prevalence of permanent neonatal diabetes in Slovakia and successful replacement of insulin with sulfonylurea therapy in KCNJ11 and ABCC8 mutation carriers. J Clin Endocrinol Metab 2007;92(4):1276–82.
35. *Gloyn AL, Diatloff-Zito C, Edghill EL i sur.* KCNJ11 activating mutations are associated with developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes syndrome and other neurological features. Eur J Hum Genet 2006;14(7):824–30.
36. *Kuo A, Gulbis JM, Antcliff JF i sur.* Crystal structure of the potassium channel KirBac1.1 in the closed state. Science 2003;300(5627):1922–6.

* * *

Vijesti
News

5. hrvatski kongres o Alzheimerovoj bolesti
s međunarodnim sudjelovanjem

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

Mjesto održavanja: Zadar, Hrvatska, 22.–25. rujna 2010.

Kongresni servis: Studio Hrg d.o.o., Hrvatske bratske zajednice 4, 10000 Zagreb,
gđa. Ljubica Grbić, dip.oec., Tel: +385 /0/1 6110 449, Fax: +385 /0/1 6110 452,
e-mail: kongres@studiohrg.hr, www.alzheimer2010.com

FIKSNE KOMBINACIJE ANTIHIPERTENZIVNIH LIJEKOVA – NOVE MOGUĆNOSTI LIJEČENJA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

FIXED COMBINATIONS OF ANTIHYPERTENSIVE MEDICATIONS – NEW OPPORTUNITY IN TREATMENT OF HYPERTENSION

MARIO LAGANOVIĆ*

Deskriptori: Hipertenzija – farmakoterapija; Antihipertenzivi – farmakologija, terapijska upotreba, primjena i doziranje; Felodipin – farmakologija, terapijska upotreba, primjena i doziranje; Ramipril – farmakologija, terapijska upotreba, primjena i doziranje; Kombinirana farmakoterapija

Sažetak. Arterijska hipertenzija velik je javnozdravstveni problem. Rano otkrivanje te započinjanje liječenja temeljeno na procjeni ukupnoga kardiovaskularnog rizika presudno je za kardiovaskularnu i renalnu protekciju. Izbor prvog lijeka je nevažan jer će velika većina hipertoničara trebati više lijekova za kontrolu arterijskog tlaka. Inicijalno liječenje kombinacijom antihipertenzivnih lijekova povoljan je izbor osobito u bolesnika s visokim i vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom gdje brzo i intenzivno snižavanje arterijskog tlaka rezultira znatnim smanjivanjem kardiovaskularnih incidenata. Fiksna kombinacija antihipertenziva može pojednostavniti liječenje i poboljšati suradljivost. Zadnje smjernice za liječenje hipertenzije Europskog društva za hipertenziju i Europskoga kardiološkog društva (ESH/ESC) iz 2007. godine te brojne studije čiji su rezultati publicirani u međuvremenu, daju prednost kombinacijama ACE-inhibitora ili blokatora angiotenzinskih receptora s blokatorom kalcijskih kanala ili diuretikom kao kombinacijom izbora. Fiksna kombinacija felodipina i ramiprila svakako je na tragu preporuka iz smjernica s dokazanim povoljnim učincima na kardiovaskularne komplikacije i bubrežnu, nedijabetičku bolest u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom.

Descriptors: Hypertension – drug therapy; Antihypertensive agents – pharmacology, therapeutic use, administration and dosage; Felodipine – pharmacology, therapeutic use, administration and dosage; Ramipril – pharmacology, therapeutic use, administration and dosage; Drug therapy, combination

Summary. Arterial hypertension is one of the major public health problems. Early recognition and treatment, based on total cardiovascular risk assessment, is crucial for cardiovascular and renal protection. The choice of initial drug is often futile because most of hypertensive patients will need more than one medication for achieving blood pressure control. Initiation of treatment wih combination of antihypertensive drugs is reasonable choice especially in high or very high risk patients where it is important to achieve prompt and intensive blood pressure control in order to reduce cardiovascular complications. Fixed combination of two antihypertensive drugs can simplify treatment and favour compliance. The last, 2007 ESH/ESC guidelines, and several studies published in the meantime, favour use of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers with calcium channel blockers or diuretics as the combination of choice. Fixed combination of ramipril and felodipine is in agreement with guidelines recomendations with proven benefit on cardiovascular protection and non-diabetic kidney disease in patients with essential hypertension.

Liječ Vjesn 2010;132:94–98

Povišeni arterijski tlak jedan je od najčešćih rizičnih čimbenika za razvoj kardiovaskularnih (KV) bolesti (infarkt miokarda, zatajivanje srca, moždani udar), ali i za kognitivnu disfunkciju (demencija), bubrežnu i perifernu vaskularnu bolest.[1] Prevalencija hipertenzije kreće se od 37 do 55% u europskim zemljama, dok je kod nas učestalost 37,5% prema rezultatima EH-UH-studije – 35,2% kod muškaraca i 39,7% kod žena.[2,3] Svjesnost o postojanju hipertenzije relativno je visoka (72% u Hrvatskoj), no uspješnost liječenja nije na zadovoljavajućoj razini u većini zemalja: Italija 9%, Njemačka 7,8%, Engleska 21%, Španjolska 35,7%, Češka 17%, dok je u Hrvatskoj 19,4%.[2,3] Zbog svega navedenog Europsko društvo za hipertenziju (ESH) i Europsko kardiološko društvo (ESC) već niz godina donose smjernice za zbrinjavanje bolesnika s povišenim arterijskim tlakom, a u njihovu zadnjem izdanju iz 2007. g naglasak je stavljen na procjenu ukupnoga kardiovaskularnog rizika u odnosu na arterijski tlak, na bubrežnu bolest čiji se parametri sada preporučuju u rutinskoj primjeni pri procjeni oštećenja ciljnih organa te metabolički sindrom – novu kategoriju u stratifikaciji kardiovaskularnog rizika.[4] Liječenje je usmjereno na smanjivanje oštećenja ciljnih organa i prevenciju nastanka visokorizičnih stanja, a ne samo na prevenciju kardiovaskularnih incidenata. S tim ciljem istaknuta je ravnopravnost svih pet skupina antihipertenziva u započinjanju liječenja, ali i nevažnost odabira prvog lijeka s obzirom na to da većina hipertoničara treba kombinacijsko liječenje uz uzimanje prednosti pojedinih lijekova u određenim kliničkim stanjima.[4] Hrvatsko društvo za hipertenziju i Hrvatsko kar-

* **Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu, KBC Zagreb** (mr. sc. Mario Laganović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Laganović, Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb; e-mail:mario.laganovic@zg.htnet.hr

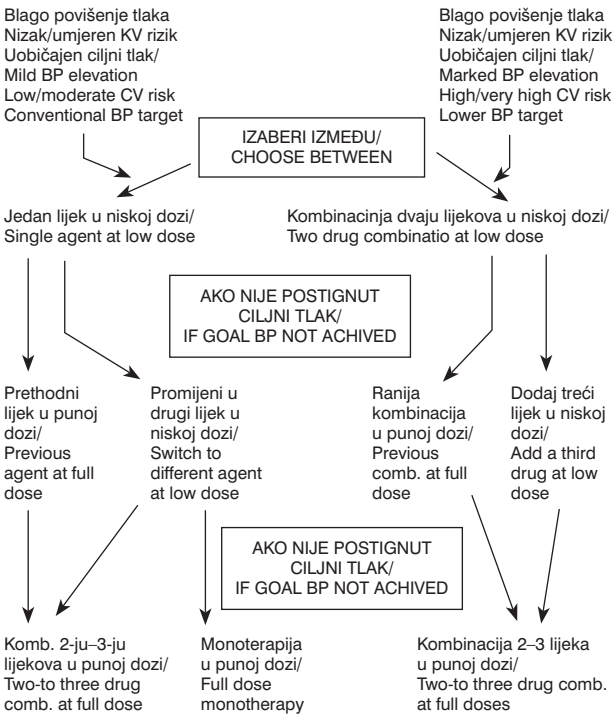
Primljeno 10. srpnja 2009., prihvaćeno 25. listopada 2009.

diološko društvo slijedili su primjer svojih krovnih udruga izdavanjem preporuka za liječenje hipertenzije prilagođenih našim uvjetima nastojeći približiti smjernice svakodnevnoj praksi (dostupno i na www.hdh.hr www.kardio.hr).[5]

U ovom pregledu težište će biti na liječenju hipertenzije, izboru između monoterapije ili kombinacijske terapije u započinjanju liječenja te mjestu fiksnih kombinacija antihipertenziva u terapijskom algoritmu s posebnim osvrtom na novu fiksnu kombinaciju na našem tržištu ramiprila i felodipina.

Liječenje hipertenzije – mjesto fiksnih kombinacija antihipertenziva

Danas nema sumnje u korist od antihipertenzivnog liječenja. Studije kontrolirane placebom nedvojbeno su pokazale korist od antihipertenzivnog liječenja u snižavanju fatalnih i nefatalnih kardiovaskularnih incidenata.[6–8] Povoljan učinak nađen je za svih pet skupina antihipertenziva (tijazidski diuretici, kalcijski antagonisti, β-blokatori, ACE-inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora).[4] Pojedine studije koje su međusobno uspoređivale učinak različitih antihipertenziva na snižavanje broja kardiovaskularnih incidenata našle su određene prednosti pojedinih skupina lijekova u određenim stanjima (infarkt miokarda, CVI, popuštanje srca), međutim, taj je učinak bio znatno manji u odnosu na korist od snižavanja tlaka *per se*.[9–11] Specifična korist pojedinih vrsta lijekova neovisno o tlaku nađena je kod stanja koja se događaju ranije u kontinuumu kardiovaskularne bolesti, npr. protekcija supkliničkog oštećenja organa i prevencija visokorizičnih stanja (dijabetes, bubrežno zatajivanje, fibrilacija atrija).[12] Prema ESH/ESC-smjernicama liječenje hipertenzije možemo započeti, uz uvođenje nefarmakoloških mjera, bilo monoterapijom bilo kombinacijskom terapijom (slika 1). Odluka o tome ovisit će o visini arterijskog tlaka, pridruženome kardiovaskularnom riziku

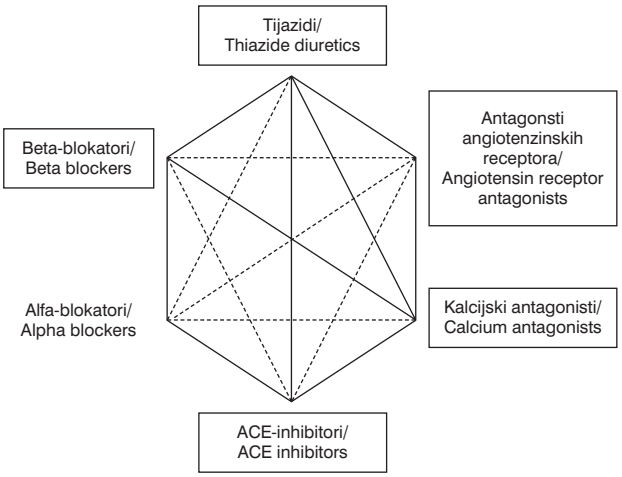


Slika 1. *Strategija liječenja: monoterapija vs kombinacijska terapija*[4]
Figure 1. *Monotherapy vs combination therapy strategies*[4]

te ciljnim vrijednostima tlaka.[4] Monoterapija može biti početno liječenje u bolesnika s blagim oblicima arterijske hipertenzije i niskim ili umjerenim ukupnim KV rizikom, no treba imati na umu da sposobnost bilo kojeg lijeka u monoterapiji da postigne ciljne vrijednosti tlaka ne prelazi 20–30% u općoj hipertenzivnoj populaciji. Mijenjanje lijekova u monoterapiji te postupna titracija do maksimalne doze često frustriraju bolesnika i liječnika, što dovodi do niske suradljivosti i nepotrebnog odgađanja postizanja kontrole arterijskog tlaka.[4] U većini istraživanja kombinacija dvaju ili više lijekova bila je nužna da bi se postigla regulacija tlaka i unaprijed zacrtani ciljevi.[9–11] To je osobito vrijedilo za bolesnike s 2. i 3. stupnjem hipertenzije i visokim ili vrlo visokim KV rizikom (tablica 1) i uz blago povišene vrijednosti arterijskog tlaka gdje se kombinacijsko liječenje preporučuje kao terapijski pristup prvog izbora.[4] Prednosti takvog pristupa očituju se u mogućnosti da će niskodozna kombinacija biti s manje nuspojava nego monoterapija u maksimalnoj dozi; da će se skratiti vrijeme traženja učinkovite monoterapije u bolesnika s visokim vrijednostima tlaka i već prisutnim oštećenjem organa; a također dostupnost fiksnih kombinacija dvaju lijekova može pojednostavniti shemu liječenja, zamijeniti dotadašnje monokomponente i pospješiti ustrajnost i suradljivost, što može rezultirati bržom i boljom kontrolom arterijskog tlaka.[4] Važnost ovakvog pristupa očitovala se u VALUE-studiji gdje su ispitanici koji su ranije postigli ciljne vrijednosti arterijskog tlaka imali na kraju praćenja manje KV incidenata.[13] Također je važno spomenuti HOT-studiju i BPLTT-metaanalizu koje su upozorile na veći utjecaj intenzivnijeg sniženja tlaka na pojavu velikih KV događaja u odnosu na manje intenzivno liječenje.[14–16] Tomu u prilog govori i nedavno objavljena ACCOMPLISH-studija koja je upozorila na dvije važne činjenice: definitivno je dokazana učinkovitost započinjanja liječenja fiksnom kombinacijom dvaju antihipertenziva (kalcijskog antagonista amlodipina i ACE-inhibitora benazeprila) te njihovu superiornost u odnosu na kombinaciju benazeprila i hidroklorotijazida u bolesnika s hipertenzijom i visokim rizikom od kardiovaskularnog incidenta.[17] U prilog učinkovitosti fiksnih kombinacija govori i ADVANCE-studija na 11140 bolesnika s tipom 2 dijabetesa gdje je fiksna kombinacija ACE-inhibitora perindoprila i diuretika indapamida dovela do 18% manje KV događa i 21% manje

Tablica 1. *Bolesnici visokog/vrlo visokog kardiovaskularnog rizika*[4]
Table 1. *High/ very high risk subjects*[4]

- Krvni tlak ≥180/ ≥110 mmHg
  BP ≥180/≥110 mmHg
- Sistolički tlak >160 mmHg i nizak dijastolički tlak (<70 mmHg)
  Systolic BP >160 mmHg with low diastolic BP (<70 mmHg)
- Šećerna bolest/Diabetes mellitus
- Metabolički sindrom/Metabolic syndrome
- ≥3 KV faktora rizika/≥3 CV risk factors
- Jedno ili više supkliničkih oštećenja ciljnih organa
  One or more of the following subclinical organ damages:
  – EKG-om ili EHO-om potvrđena hipertrofija lijeve klijetke
    ECG or ECHO confirmed left ventricular hypertrophy
  – Zadebljanje karotide ili plak (UZ)
    US evidence of carotid artery wall thickening or plaque
  – Povišen pulsni tlak ili indeks gležanj/brahijalno
    Increases arterial stiffness
  – Umjeren porast kreatinina/Moderate increase in serum creatinine
  – Snižena eGFR ili klirens kreatinina
    Reduced eGFR or creatinine clearance
  – Mikroalbuminurija ili proteinurija/Microalbuminuria or proteinuria
- Prisutna kardiovaskularna ili renalna bolest
  Established cardiovascular or renal disease



Povoljne kombinacije u općoj hipertenzivnoj populaciji su označene punom linijom. / The preferred combinations in the general hypertensive population are represented as thick lines.
Uokvirene su one skupine antihipertenziva čiji je učinak potvrđen u kontroliranim studijama. / The frames indicate class of agents proven to be beneficial in controlled intervention trials.

Slika 2. *Kombinacija antihipertenzivnih lijekova*[4]
Figure 2. *Combinations of antihypertensive drugs*[4]

bubrežnih događaja (uglavnom pojave mikroalbuminurije).[18] Na slici 2. prikazana je shema kombinacija različitih skupina antihipertenziva, dok su povoljne kombinacije prikazane punom linijom.[4] Antihipertenzivna kombinacija mora imati različit i komplementaran mehanizam djelovanja, bolji antihipertenzivni učinak od zasebnih komponenata i manje nuspojava. Na našem tržištu trenutačno su prisutne fiksne kombinacije ACE-inhibitora i diuretika; blokatora angiotenzinskih receptora i diuretika, beta-blokatora i diuretika, nedihidropiridinskog antagonista kalcija i ACE-inhibitora, a odnedavno prvi put i kombinacija dihidropiridinskoga kalcijskog antagonista felodipina i ACE-inhibitora ramiprila koja će biti detaljnije prikazana.

Fiksna kombinacija felodipina i ramiprila

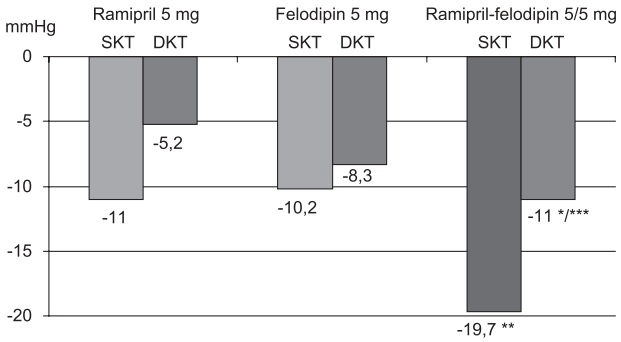
ACE-inhibitori i kalcijski antagonisti osiguravaju dugotrajan povoljan učinak na kardiovaskularne komplikacije povezane s arterijskom hipertenzijom. Njihov mehanizam djelovanja na srce, krvne žile i bubreg sinergističan je u snižavanju arterijsklog tlaka uz dobru podnošljivost i nizak postotak nuspojava te nedijabetogeno djelovanje, što ove dvije skupine antihipertenziva čini lijekovima izbora u terapiji sve većeg broja bolesnika s metaboličkim sindromom.[4,19,20]

Farmakološki profil

Ramipril je predlijek aktivnog metabolita ramiprilata, koji nastaje nakon prvog prolaska kroz jetru, a čiji je vazodilatatorni učinak posljedica inhibicije pretvorbe angiotenzina I u angiotenzin II reverzibilnim blokiranjem angiotenzin-konvertirajućeg enzima u plazmi i vaskularnoj stijenci.[21] Ramipril se dobro apsorbira nakon oralne primjene, ali je manje učinkovit od ramiprilata koji se lošije apsorbira, ali ima bolji antihipertenzivni učinak.[22,23] Felodipin blokira ulazak kalcija u glatke mišićne stanice uzrokujući posljedičnu vazodilataciju.[24] Ramiprilat izražava svoj antihipertenzivni učinak djelujući na arterije i vene (u bubregu dominantno na eferentnu arteriolu), dok felodipin djeluje selektivno na sistemne arteriole i nema nikakvog učinka na plućne arteriole kao ni na venski sustav.[25,26] Stotinu puta je selektivniji za glatke mišićne stanice nego za tkivo miokarda tako da ne utječe na kontraktilnost ili provodljivost miokarda u antihipertenzivnim dozama.[26] Ima blag natriuretski i diuretski učinak tako da ne dolazi do retencije tekućine o čemu treba voditi računa kada pokušavamo edeme nogu, kao njegovu najčešću nuspojavu, liječiti diuretikom – tu se ističe povoljan i komplementaran učinak ACE-inhibitora koji dilatacijom venula snižava hidrostatski tlak u kapilarnom bazenu nastao vazodilatacijom arteriola pod utjecajem kalcijskog antagonista, što dovodi do regresije edema.[24] Nadalje, felodipin u bubregu dovodi do dilatacije dominantno aferentne arteriole.[27] Nema učinka na glomerularnu filtraciju (GFR) u hipertoničara s nomalnom bubrežnom funkcijom, no u renalnoj insuficijenciji može dovesti do značajnijeg snižavanja GFR.[24,28] Formulacija lijeka s postupnim otpuštanjem sprječava refleksnu aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS-a) i simpatikusa te posljedičnu tahikardiju. Istodobno uzimanje ramiprila i felodipina ne uzrokuje klinički značajne farmakokinetske interakcije. Dobro se apsorbiraju nakon oralnog uzimanja, a na bioraspoloživost ne utječe istodobno uzimanje hrane. Oba su vezana za proteine plazme (ramiprilat 56%, felodipin 99%), a vršne koncentracije postižu nakon 3 h (felodipin) i 2,5–5 h (ramiprilat) uz poluvrijeme eliminacije 13–17 sati za ramiprilat i 25 sati za felodipin. Oba se inaktiviraju u jetri i kao inaktivni metaboliti izlučuju urinom.[21] Na farmakokinetiku ramiprilata značajno utječe bubrežna insuficijencija, što zahtijeva prilagodbu doze. Jetrena insuficijencija usporava pretvorbu ramiprila u ramiprilat do 50% u bolesnika s cirozom.[23] Na farmakokinetiku felodipina utječe jetrena insuficijencija (bubrežna ne), što zahtijeva prilagodbu doze.[24,26] Glavni farmakodinamski učinak ramiprila i felodipina je klinički značajno sniženje sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom. Ramipril u dozi od 10 mg značajno smanjuje KV rizik u visoko rizičnih bolesnika putem regresije hipertrofije lijeve klijetke i sprječavanjem ozljede miokarda ishemijom/reperfuzijom.[29,30] Felodipin u dozi od 5 do 10 mg na dan dovodi do regresije indeksa mase lijeve klijetke (engl. LVMI) u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom.[31] Pojedinačni antihipertenzivni učinak ramiprila i felodipina značajno je povećan njihovim zajedničkim davanjem.[21] Sinergistički učinak se vjerojatno javlja jer natriuretski učinak felodipina pridonosi antihipertenzivnom učinku ramiprila, a inhibicija stvaranja angiotenzina II pridonosi smanjenom ulasku kalcija u glatke mišićne stanice.[19,27] Klinički značajne farmakodinamske i farmokinetske interakcije felodipina i ramiprila s drugim lijekovima ne razlikuju se od već poznatih za svaku monokomponentu.[21]

Terapijska učinkovitost

Kliničko značenje fiksne doze ramiprila/felodipina evaluirano je u više studija u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom i nedijabetičkom bubrežnom bolesti.[32–38] Fiksna kombinacija ramiprila i felodipina pokazala se učinkovitijom u snižavanju sistoličkog i dijastoličkog tlaka u usporedbi s monokomponentama u jednakoj dozi (slika 3).[32,34] Također su Scholze i sur. pokazali da niskodozirana fiksna kombinacija ramiprila i felodipina može biti učinkovitija od monokomponenti kao inicijalna terapija u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom.[35] U drugoj studiji evaluirana je kombinacija felodipina i ramiprila u 150 bolesnika s esencijalnom hipertenzijom. Dvanaest mjeseci bolesnici su dobivali 2,5/2,5 mg felodipina i ramiprila, da bi u slučaju neposti-



SKT sistolički krvni tlak / systolic blood pressure
DKT dijastolički krvni tlak / diastolic blood pressure
* p=0,014 fiksna kombinacija vs ramipril monoterapija
p=0,014 fixed combination vs ramipril monotherapy
** p<0,01 fiksna kombinacija vs ramipril i felodipin monoterapija
p<0,01 fixed combination vs ramipril and felodipine monotherapy
*** p<0,001 fiksna kombinacija vs felodipin monoterapija
p<0,001 fixed combination vs felodipine monotherapy

Slika 3. *Jači antihipertenzivni učinak kombinacije felodipina i monoprila u odnosu na monokomponente*[32]

Figure 3. *Increased antihypertensive effect of combination of felodipine and ramipril compared to monocomponents*[32]

zanja ciljnih vrijednosti tlaka doza bila povišena na 5/5 mg. Kao 3. i 4. lijek dodavani su metoprolol i hidroklorotijazid. Na kraju praćenja u 98% bolesnika postignuta je regulacija tlaka od čega 80,3% u onih koji su dobivali samo fiksnu kombinaciju ramiprila i felodipina.[36]

Renoprotekivni učinak fiksne kombinacije ramiprila i felodipina istraživan je u NEPHROS-studiji na 158 bolesnika s nedijabetičkom bubrežnom bolesti i nekontroliranom hipertenzijom koji su kao bazalnu terapiju dobivali diuretik i beta-blokator. Randomizirani su na fiksnu kombinaciju ramiprila i felodipina te na svaku monokomponentu zasebno. Praćeni su ukupno 1,8 g, a srednja doza po grupama bila je u kombinaciji 5/5 mg, felodipin 9 mg, ramipril 10 mg na dan. Nije bilo razlike u postignutom sniženju tlaka, ali je opaženo sporije snižavanje GFR u grupi koja je primala kombinacijsku terapiju u usporedbi s felodipinskom grupom, no ne i s ramiprilskom grupom.[37] U REIN-2-studiju uključeni su bolesnici s reduciranim klirensom kreatinina, proteinurijom i kontroliranom hipertenzijom koji su dobivali ramipril uz druge lijekove (osim felodipina i ARB). Oni su randomizirani u dvije grupe: konvencionalnu (dijastolički tlak <90 mmHg, n=168) ili intenziviranu kontrolu arterijskog tlaka (< 130/80 mmHg, n= 167) koja je postignuta dodatkom felodipina 5 mg u trećine bolesnika, dok je u dozi od 10 mg felodipina regulacija postignuta u više od dvije trećine bolesnika. U ovoj studiji nije opažena razlika u usporavanju smanjivanja GFR između dviju grupa (–4,6 vs –5,0 ml/min/godinu).[38]

Nuspojave

Fiksna doza ramiprila i felodipina pokazala se dobro podnošljivom u kliničkim pokusima u odraslih bolesnika s esencijalnom hipertenzijom.[32,34,36] Najčešće nuspojave povezane s felodipinom bile su glavobolja, perifrni edemi i crvenilo, dok je kašalj bio glavna nuspojava ramiprila. Ovdje vrijedi ponoviti komplementaran učinak ACE-inhibitora i kalcijskog antagonista (nedihidropiridinskog) na manju incidenciju edema nogu jer ACE-inhibitor dilatacijom venula smanjuje hidrostatski tlak u kapilarnom bazenu nastao vazodilatacijom arteriola pod utjecajem kalcijskog antagonista, što dovodi do regresije edema. U najvećem, dvostruko slijepom, randomiziranom pokusu u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom koji je uspoređivao kombinaciju ramiprila i felodipina s monokomponentama zabilježen je sličan profil nuspojava, a prekid uzimanja lijekova iznosio je 5,1%, 0,5% i 3,8% u grupi s fiksnom kombinacijom, na monoterapiji ramiprilom odnosno felodipinom.[34] U drugoj studiji zabilježena je niža učestalost nuspojava – 28% u grupi koja je dobivala fiksnu kombinaciju felodipina i ramiprila (5/5 mg) u odnosu na grupu koja je dobivala samo felodipin (10 mg) – 41%.[33]

Zaključak

Arterijska hipertenzija velik je javnozdravstveni problem. Rano otkrivanje te započinjanje liječenja temeljeno na procjeni ukupnoga kardiovaskuarnog rizika presudno je za kardiovaskularnu i renalnu protekciju. Izbor prvog lijeka je nevažan jer će velika većina hipertoničara trebati 2 ili više lijekova za kontrolu arterijskog tlaka. Tu se nameće kao izbor kombincija antihipertenzivnih lijekova osobito u bolesnika s visokim i vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom, a poboljšana suradljivost u slučaju uzimanja fiksne kombinacije te brže i intenzivnije snižavanje arterijskog tlaka rezultiraju znatnim smanjivanjem broja kardiovaskularnih incidenata. Ispravnost ovakvog pristupa potvrdile su i nedavno objavljene studije na koje se osvrnuo i profesor Mancia, jedan od autora ESH/ESC-smjernica, na posljednjem Europskom kongresu o hipertenziji održanom u lipnju 2009. godine u Milanu kada je najavio »update« aktualnih smjernica u jesen ove godine*: »... nove će smjernice ponovo naglasiti važnost provođenja kombinacijske terapije kao prve linije u visokorizičnih bolesnika. Još 2007. smo zauzeli čvrst stav tomu u prilog, što je i potvrđeno u međuvremenu u rezultatima ACCOMPLISH, ADVANCE, HYVET, ASCOT i ONTARGET-studije. Arterijski tlak moramo spustiti brzo (u tih bolesnika) da spriječimo katastrofu, a tomu zasigurno idu u prilog i nedavna opažanja o boljoj suradljivosti bolesnika u uzimanju terapije ako se započne s kombinacijskim liječenjem. Dokazi sada govore u prilog kombinaciji ACE-inhibitora ili blokatora angiotenzinskih receptora s blokatorom kalcijskih kanala ili diuretikom kao kombinacijom izbora. No to ne znači da druge kombnacije nisu korisne...«*.[40] Fiksna kombinacija felodipina i ramiprila svakako je na tragu preporuka iz smjernica s dokazanim povoljnim učincima na kardiovaskularne komplikacije i bubrežnu, nedijabetičku bolest u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom.

LITERATURA

1. *Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A i sur.* Comparative Risk Assessment Colaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. Lancet 2002;360:1347–60.
2. *Dika Ž, Pećin I, Jelaković B.* Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj i svijetu. Medicus 2007;16:137–43.
3. *Jelaković B, Kuzmanić D, Laganović M.* Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj EH-UH 2001. Liječ Vjesn 2001;123:334–6.
4. *Mancia G, De Backer G, Dominiczak A i sur.* 2007. ESH/ESC Guidelines for Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2007;25: 1105–87.
5. *Jelaković B, Kuzmanić D, Miličić D i sur.* Smjernice za dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije. Praktične preporuke Hrvatske radne skupine i osvrt na smjernice ESH-ESC 2007. Liječ Vjesn 2008; 130(5–6):115–32.
6. *Medical Research Council Working Party.* MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council. Br Med J 1985;291:97–104.
7. *SHEP Collaborative Research Group.* Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265:3255–64.
8. *Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO.* Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). Lancet 1991; 338:1281–85.

9. *Dahlof B, Sever PS, Poulter NR i sur. ASCOT Investigators.* Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2005; 366:895–906.
10. *Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM i sur. INVEST Investigators.* A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290:2805–16.
11. *Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE i sur.* LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359:995–1003.
12. *Zanchetti A.* Evidence-based medicine in hypertension: what type of evidence? J Hypertens 2005; 23:1113–20.
13. *Julius S, Kjeldsen SE, WeberM i sur.* VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363:2022–31.
14. *Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG i sur.* Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351:1755–62.
15. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration.* Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet 2003; 362:1527–35.
16. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration.* Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. Results of prospectively designed overviews of randomized trials. Arch Intern Med 2005; 165:1410–19.
17. *Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A for the ACCOMPLISH trial investigators.* Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. N Engl J Med 2008;359:2417–28.
18. *The ADVANCE Collaborative Group.* Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 358:2560–72.
19. *Sica DA.* Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension: the cycle repeats. Drugs 2002;62(3):443–62.
20. *Williams B.* Recent hypertension trials: implications and controversies. J Am Coll Cardiol 2005;45(6);813–27.
21. *Cvetkovic RS, Plosker GL.* Ramipril/Felodipin extended-Release Fixed-Dose Combination. Drugs 2005;65(13):1851–68.
22. *Warner GT, Perry CM.* Ramipril: a review of its use in the prevention of cardiovascular outcomes. Drugs 2002;62(9):1381–406.
23. *Todd PA, Benfield P.* Ramipril: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in cardiovascular disorders. Drugs 1990; 39(1):110–35.
24. *Todd PA, Faulds D.* Felodipin: a review of the pharmacology and therapeutic use of the extended release formulation in cardiovascular disorders. Drugs 1992;44(2):251–77.
25. *Faulds D, Sorkin EM.* Felodipin: a review of the pharmacology and therapeutic use of the extended release formulation in older patients. Drugs 1992;2(5):374–88.
26. *Kirsten R, Nelson K, Kirsten D i sur.* Clinical Pharmacokinetics of vasodilatators. Clin Pharmacokinet 1998;34(6):457–82.
27. *Messerly FH.* Combination in the treatment of hypertension: ACE inhibitors and calcium antagonists. Am J Hypertens 1999;12(Suppl 2): 86S–90S.
28. *Pedersen EB, Bech JN, Nielsen CB i sur.* A comparison of the effect of ramipril, felodipin and placebo on glomerular filtration rate, albuminuria, blood pressure and vasoactive hormones in chronic glomerulonephritis. Scan J Clin Lab Invest 1997;57:673–81.
29. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.* Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril on cardiovascular events in high risk patients. N Engl J Med 2000;342(3):145–53.
30. *Lonn E, Shaikholeslami R, Yi Q i sur.* Effects of ramipril on left ventricular mass and function in cardiovascular patients with controlled blood pressure and with preserved left ventricular ejection fraction: a substudy of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) trial. J Am Coll Cardiol 2004;43(12):2200–6.
31. *Nalbantgil I, Onder R, Killicioglu B i sur.* The efficacy of felodipine ER on regression of left ventricular hypertrophy in patients with primary hypertension. Blood Press 1996;5:285–91.
32. *Sholze J, Bauer B, Massaro J.* Antihypertensive profiles with ascending dose combinations of ramipril and felodipin ER. Clin Exp Hypertens 1999;21(8):1447–62.
33. *Coca A, Calvo C, Sobrino J i sur.* Low dose fixed combination therapy is a better strategy than dose increasing in patients not controlled by monotherapy: a double blind, randomized study assessed by 24-h blood pressure monitoring. J Hypertens 2001;(Suppl 2):152.
34. *Poisson P, Bauer B, Schueler E i sur.* Ramipril and felodipine: a comparison of the efficacy and safety of monotherapy versus combination therapy. Curr Med Res Opin 1996;13(8):445–56.
35. *Sholze J, Bida M, Hansen A i sur.* Initiation of hypertension treatment with a fixed dose combination or its monocomponents – does it really matter? Int J Clin Pract 2006;60(3):265–74.
36. *Haasis R, Thorsen M, Schobel W i sur.* Long-term antihypertensive therapy with a fixed combination of felodipine ER and ramipril. J Drug Assess 1999;2:19–26.
37. *Herlitz H, Harris K, Risler T i sur.* The effects of an ACE inhibitor and calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nephros Study. Nephrol Dial Transplant 2001;2158–65.
38. *Ruggenenti P, Perna A, Loriga G i sur.* Blood pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2005;365(9463): 939–46.
39. *Nainggolan L.* Some surprises in update to European Hypertension Guidelines. http://www.medscape.com/viewarticle/704457?src=top10. Pristupljeno 1. 7. 2009.

MOŽE LI UVOĐENJE POSTUPNIKA ZA POSTAVLJANJE INTRAUTERINOGA ULOŠKA SMANJITI PROMJENU MIKROBIOLOŠKE FLORE SPOLNOGA SUSTAVA U ŽENA KOJE GA RABE?

CAN INTRODUCTION OF GUIDELINES FOR USE OF AN INTRAUTERINE DEVICE REDUCE CHANGES IN MICROBIAL FLORA OF FEMALE GENITAL SYSTEM IN IUD-USERS?

VANJA KALITERNA, NASTJA KUČIŠEC-TEPEŠ, LIDIJA PEJKOVIĆ, SLAVKO ORE[Š]KOVIĆ*

Deskriptori: Intrauterini ulošci – štetno djelovanje, mikrobiologija; Bakterijske infekcije – etiologija, prevencija; Genitalne bolesti u žena – etiologija, prevencija; Smjernice

Sažetak. Intrauterini uložak – IUD (engl. Intrauterine Device) jedna je od najdjelotvornijih metoda kontracepcije. Rabe ga milijuni žena diljem svijeta. Iako različite studije upućuju na prednosti intrauterinog uloška pri izboru metode kontracepcije, negativna posljedica primjene intrauterinih uložaka je mogući razvoj infekcije. Prisutnost stranoga tijela (IUD-a) omogućuje adheriranje bakterija na površinu uloška i stvaranje biofilma. Infekcije koje nastaju kao posljedica formiranja biofilma kronične su i teško izlječive. Stoga, prije postavljanja uloška treba isključiti prisutnost infekcije. Ako je dokazana infekcija, potrebno je odgoditi stavljanje IUD-a do izlječenja. Iz pregleda literaturnih navoda i sveobuhvatnih rezultata navedenog istraživanja u Hrvatskoj možemo zaključiti da je primjena IUD-a mogući rizični čimbenik za razvoj infekcije. Pri liječenju infekcija u našoj populaciji žena valja imati na umu da su dominantni uzročnici *Escherichia coli* i neočekivano *Ureaplasma urealyticum*. Mislimo da bi se postojanjem i provođenjem jasnih smjernica pri postavljanu uloška mogle spriječiti komplikacije primjene IUD-a, razvoj infekcije i njezinih posljedica. To je razlog što smatramo da bi se u Hrvatskoj trebao napraviti Postupnik za postavljanje intrauterinog uloška.

Descriptors: Intrauterine devices – adverse effects, microbiology; Bacterial infections – etiology, prevention and control; Genital diseases, female – etiology, prevention and control; Practice guidelines as topic

Summary. The intrauterine device (IUD), one of the most effective and most common methods of reversible contraception, is used by millions of women worldwide. Although various studies indicate the benefits of its use as a contraceptive method, the greatest concern regarding IUDs is the potential risk for infection. The presence of the IUD gives a solid surface for bacterial attachment and biofilm formation. Infections due to biofilm formation are chronic and difficult to resolve. However, women should be screened and treated for asymptomatic vaginal or cervical infections before IUD insertion. Based on the data in the literature and the data in study conducted in Croatia, it can be concluded that IUD users are at increased risk for development of infection. Treatment strategies in Croatia should take into consideration that *Escherichia coli* and *Ureaplasma urealyticum* are dominant causative agents. We conclude that guidelines for the use of IUD in Croatia are a necessity.

Liječ Vjesn 2010;132:99–101

Fiziološka flora ženskoga mokraćno-spolnoga sustava

Mikroorganizmi koji koloniziraju sluznice i kožu zdravoga čovjeka, a pri tome mu ne štete, čine fiziološku floru. Fiziološka flora štiti domaćina od djelovanja patogenih mikroorganizama kompetitivnom kolonizacijom, izlučivanjem različitih enzima i sluzi.[1–3]

Prednji dio mokraćne cijevi i rodnica jedini su dijelovi ženskoga mokraćno-spolnog sustava koji su trajno kolonizirani bakterijama i gljivama. Prednji dio mokraćne cijevi koloniziraju različite vrste bakterija, kao što su laktobacili, streptokoki, koagulaza-negativni stafilokoki ili mikroorganizmi iz crijeva: enterokoki, enterobakterije ili gljive. Flora rodnice mnogo je raznovrsnija od flore prednjega dijela mokraćne cijevi, a mijenja se pod utjecajem hormonalnih promjena u različitoj životnoj dobi.[1] U fiziološku floru rodnice odrasle žene spadaju: koagulaza-negativni stafilokoki, streptokoki, enterokoki, gardnerela, mikoplazme, ureaplazma, mobilunkus, anaerobne bakterije i gljive.[1,4,5] Ako dođe do poremećaja u ravnoteži flore rodnice, npr. zbog primjene antibiotika, smanjuje se broj laktobacila, a povećava se broj različitih bakterija i gljiva, koje tada mogu uzrokovati infekciju.[1,5]

Maternica je trajno sterilan organ.[1] Vrat maternice čini fizičku i kemijsku barijeru za bakterije.[5,6] Ako se naruši ta fizičko-kemijska barijera, nakon poroda, pobačaja, menstruacije; nakon postavljanja intrauterinog uloška s koncem u rodnici ili kao posljedica zdjelične upalne bolesti, može doći do razvoja infekcije.[6]

Patogeneza bakterijskih infekcija

Interakcija uzročnika i domaćina započinje adherencijom uzročnika na kožu ili sluznicu domaćina. Nakon toga, mikroorganizam može privremeno ili trajno kolonizirati domaćina ili dovesti do razvoja infekcije. Mikroorganizmi koji

* **Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije, Služba za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju** (mr. sc. Vanja Kaliterna, dr. med.), **Zavod za kliničku mikrobiologiju i hospitalne infekcije, Opća bolnica »Sveti Duh«** (prim. dr. sc. Nastja Kučišec-Tepeš, dr. med.), **Ginekološka ordinacija, Solin** (Lidija Pejković, dr. med.), **Klinka za ginekologiju i porodništvo Medicinskog fakulteta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Slavko Orešković, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. V. Kaliterna, Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije, Služba za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju, Vukovarska 46, 21 000 Split, Hrvatska; e-mail: vanja.kaliterna@st.t-com.hr

Primljeno 24. ožujka 2009., prihvaćeno 24. veljače 2010.

koloniziraju čovjeka nalaze se u ravnoteži s domaćinom, ne oštećujući pri tome normalne funkcije domaćina. Nasuprot tomu, patogeni mikroorganizmi prodiru u domaćinove stanice i tkiva, šire se po organizmu i dovode do razvoja lokalne ili sistemske *infekcije*.

Primarno patogeni mikroorganizmi uvijek dovode do razvoja infekcije, bez obzira na domaćinove obrambene sposobnosti. Oni koji dovode do razvoja infekcije samo u čovjeka s oslabljenom obranom zovu se *uvjetno ili oportunistički patogeni mikroorganizmi.*[1–4]

Intrauterini uložak

Intrauterini uložak – IUD (engl. Intrauterine Device) jedna je od najdjelotvornijih metoda kontracepcije. Rabe ga milijuni žena diljem svijeta. Učestalost uporabe u europskim zemljama iznosi oko 20%, dok u Sjedinjenim Američkim Državama svega 1% žena upotrebljava IUD. Smatra se da u Hrvatskoj oko 2% žena generativne dobi rabi IUD kao metodu kontracepcije.[7] Brojne su prednosti intrauterinog uloška pri izboru metode kontracepcije. To su visoka učinkovitost, sigurnost, reverzibilnost, niska razina neželjenih učinaka (izvanmaternična trudnoća, sterilitet, nema dokaza o povezanosti s razvojem karcinoma vrata maternice), prihvatljiva cijena, dugotrajan učinak (od 5 do 10 godina), te neometana spolna aktivnost.[7–11] Negativna posljedica široke primjene intrauterinih uložaka je mogući razvoj infekcije, pa čak i sa smrtnim ishodom. To zahtijeva veću pažnju u kontroli sastava uložaka, postupka postavljanja uloška te bolje razumijevanje patogeneze infekcija nastalih kao posljedica primjene IUD-a. Ova strana tijela ne rabe se za liječenje, već za izmjenu fizioloških procesa s ciljem sprječavanja trudnoće (oštećenje i smanjenje pokretnosti spermija, upalne promjene endometrija, pojačano lučenje cervikalne sluzi).[6]

U uporabi su dvije vrste intrauterinih uložaka: ulošci koji sadržavaju bakar i ulošci koji otpuštaju hormone. Većina uložaka ima konac koji ostaje u rodničnom dijelu vrata maternice. Sastoji se od plastičnih niti omotanih najlonskim omotačem i služi za određivanje položaja IUD-a i njihovo lakše uklanjanje.[6,7] Veličinu IUD-a treba odabrati prema veličini šupljine maternice. Prije postavljanja uloška potrebno je isključiti prisutnost infekcije. Ako je dokazana infekcija, odgađa se stavljanje IUD-a do izlječenja.[6,7,10–12] Postavljanje se provodi u sterilnim uvjetima. Tijekom postavljanja ili zamjene IUD-a postoji rizik da mikroorganizmi, prisutni u rodnici i kanalu vrata maternice, budu uneseni u šupljinu maternice. Zbog toga je potrebno, pri stavljanju IUD-a, odstraniti sluz i prisutne bakterije s rodničnoga dijela vrata maternice.[10–14]

Dokazano je da je stopa infekcija u korisnica IUD-a veća nego u kontrolnoj skupini žena koje ne rabe IUD.[6] Moguća objašnjenja zbog čega je uz uporabu IUD-a veća vjerojatnost za razvoj infekcije jesu: lokalna trauma i upala zbog fizičke prisutnosti uloška, pojačano krvarenje, poremećaj cervikalne barijere, prolaz mikroorganizama iz rodnice u maternicu uzduž konca.[15]

Infekcije se većinom javljaju tijekom prva tri tjedna nakon postavljanja IUD-a. Ne postoji jasan stav o profilaktičkom davanju antibiotika pri stavljanju ili zamjeni IUD-a. Neki autori smatraju da je potrebno dati doksiciklin kako bi se smanjila mogućnost širenja infekcije na gornje dijelove spolnoga sustava,[6,11,16] dok drugi preporučuju azitromicin.[12] Po nekim autorima nije potrebno davati antibiotik, jer je rizik od zdjelične upalne bolesti, nakon postavljanja IUD-a, toliko malen da se on značajno ne smanjuje preventivnim davanjem antibiotika.[7,13,17–19] Bilo bi idealno prije postavljanja IUD-a napraviti mikrobiološku obradu i, po potrebi, provesti odgovarajuće liječenje.[6,7]

Zahvaljujući sve dužoj primjeni IUD-a, uočeno je da se infekcije razvijaju i kasnije. Iz toga proizlazi da, umjesto skupoga profilaktičkog davanja antibiotika i posljedičnoga razvoja rezistencije bakterija na antibiotike, treba obratiti više pažnje na probir žena za stavljanje IUD-a (one koje imaju manji rizik od spolno prenosivih bolesti: životna dob iznad 25 godina, imaju jednoga partnera) te na provođenje ispravnoga postupka prilikom postavljanja uloška kako bi se spriječila infekcija.[7,8,11,13,20]

Patogeneza infektivnih komplikacija zbog uporabe intrauterinoga uloška

Nejasno je prodiru li bakterije u maternicu direktno za vrijeme postavljanja IUD-a ili kasnije uzduž konca koji ostaje u rodnici, ili na oba načina.[6,9] Prisutnost stranoga tijela (IUD-a) omogućuje adheriranje bakterija na površinu uloška i stvaranje biofilma.[10] Pregledom IUD-a elektronskim mikroskopom utvrđeno je da se omotač koji prekriva uložak razlikuje s obzirom na dužinu nošenja. U prvih 6 mjeseci nakon postavljanja IUD-a uložak je obavijen »spužvastom« masom koja sadržava stanice, fibrin, sluz, stanični debris, oštećene spermije i nešto bakterija. Nakon 6 mjeseci omotač na ulošku se mijenja i postaje debeli kalcificirani biofilm. On se sastoji od guste mreže fibrina, polisaharidnoga glikokaliksa (slično zubnom plaku), različitih bakterija, staničnoga debrisa, a s vremenom dolazi do sve većega nakupljanja kalcija. To istodobno čini uložak krutim i smanjuje mu mogućnost otpuštanja bakra ili hormona te tako umanjuje kontracepcijsko djelovanje.[6,21] Sposobnost bakterija da proizvedu glikokaliks značajan je čimbenik u patogenezi infekcija uzrokovanih uporabom stranih tijela.[22]

Infekcije koje nastaju kao posljedica formiranja biofilma kronične su i teško izlječive. Razlog tomu je prisutnost stranoga tijela i kompleksna struktura biofilma koja umanjuje mehanizme obrane domaćina i djelovanje antibiotika.[9,23–26] Smatra se da je za djelovanje na bakterije u biofilmu potrebna minimalna inhibitorna koncentracija antibiotika (MIK) veća za 30–40% u odnosu na kontrolnu skupinu.[9]

Nakon uklanjanja IUD-a, većina ih je (95%) kontaminirana. Uzgojem uzoraka s površine uloška izoliraju se dominantno koagulaza-negativni stafilokoki, enterokoki i laktobacili, a pri infekciji *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli* i anaerobi. Nije potrebna mikrobiološka obrada uloška nakon njegova uklanjanja. Ako se obrada uloška ipak napravi, nije preporučljivo liječiti žene koje nemaju znakova infekcije usprkos mikrobiološkom izolatu uvjetno patogenih bakterija.[6,9,26–28]

Problematika istraživanja

Iz pregleda literaturnih navoda uočljivo je da su infekcije ženskoga spolnog sustava češće u žena generativne dobi koje se koriste intrauterinim uloškom kao metodom kontracepcije od žena koje se takvom metodom ne koriste.[6,29]

U istraživanju provedenom u Hrvatskoj[30] uspoređene su dvije skupine žena generativne dobi koje su se međusobno razlikovale samo po tome rabe li intrauterini uložak kao metodu kontracepcije ili ne. Ukupno je bilo uključeno 236 žena generativne dobi, od toga 122 ispitanice kontrolne skupine koje nisu rabile nijedno sredstvo kontracepcije i 114 žena koje su rabile IUD. Uvjetno patogene bakterije su statistički značajno češće bile izolirane u žena s IUD-om (u

75 (66%) žena s IUD-om i u 40 (33%) žena kontrolne skupine). U obje skupine najčešće izolirane bakterije bile su *Escherichia coli* i *Ureaplasma urealyticum* sa statistički značajno većom zastupljenošću u skupini žena s IUD-om. *Escherichia coli* dokazana je u 29 (25%) žena s IUD-om, a u skupini žena bez IUD-a pronađena je u 10 (8%) žena. Neočekivano *Ureaplasma urealyticum* je također bila statistički češća u skupini žena s IUD-om. Pronađena je u 30 (26%) žena s IUD-om, dok je u skupini žena bez IUD-a bilo 16 (13%) žena s takvim nalazom. U skupini žena koje su rabile IUD znatno je češće bila prisutna i cervikalna infekcija (dokaz uvjetno patogenih mikroorganizama u čistoj kulturi ili u dominantnom broju u miješanom uzgoju, uz istodobnu prisutnost upalnih stanica (≥10 po vidnom polju, pri povećanju 1000×) u direktnom preparatu vrata maternice) i kolonizacija vrata maternice (prisutnost uvjetno patogenih mikroorganizama u čistoj kulturi ili u miješanom uzgoju, uz prisutnost epitelnih stanica, ali bez ili <10 upalnih stanica po vidnom polju).[31] Od ukupno 114 žena s IUD-om infekcija je bila prisutna u njih 33 (29%), a kolonizacija u 42 (37%) žene. U kontrolnoj skupini od 122 žene bez IUD-a, samo njih 16 (13%) imalo je infekciju, a 24 (20%) žene bile su kolonizirane.

Ispitanice su rabile različite vrste IUD-a, ali nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti izolacije uvjetno patogenih bakterija pri uporabi različitih vrsta IUD-a, ni u odnosu na vrijeme primjene IUD-a.

Iako je u ovom istraživanju bilo razlike u rezultatima PAPA-testa između skupine žena bez IUD-a i s IUD-om, ona nije bila statistički značajna (p=0,012).

Zaključak

Na temelju pregleda literaturnih navoda i rezultata navedenog istraživanja provedenog u Hrvatskoj možemo zaključiti da je primjena IUD-a mogući rizični čimbenik za razvoj infekcije.

Budući da je razvoj infekcije više rezultat neispravnoga probira žena za stavljanje IUD-a (rizik od spolno prenosivih bolesti) i samog postupka postavljanja uloška (prolazna bakterijska kontaminacija šupljine maternice direktno za vrijeme postavljanja IUD-a) nego samoga intrauterinog uloška, smatramo da bi se u Hrvatskoj trebao napraviti Postupnik za postavljanje intrauterinog uloška.

Nakon ispravnoga probira žena za stavljanje IUD-a, trebao bi slijediti klinički, citološki, ultrazvučni pregled, mikrobiološka obrada i razgovor o djelovanju IUD-a, o mogućim neželjenim nuspojavama uporabe te o potrebi redovite kontrole. Uz pismeni pristanak žene, pristupilo bi se, slijedeći točno smjernice Postupnika, samom postavljanju uloška.

Smatramo da bi se postojanjem i provođenjem jasnih smjernica pri postavljanu uloška mogle spriječiti komplikacije primjene IUD-a, razvoj infekcije i njezinih posljedica.

LITERATURA

1. *Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA.* Medical Microbiology, 4. izd. St. Louis: Mosby; 2002.
2. *Kalenić S, Mlinarić-Missoni E.* Medicinska bakteriologija i mikologija. Zagreb: Merkur A.B.D.; 2001.
3. *Mayhall CG.* Hospital Epidemiology and Infection Control, 2. izd. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999.
4. *Mandell GL, Bennett JE, Dolin R.* Principles and Practice of Infectious Diseases, 5. izd. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000.
5. *Brooks GF, Butel JS, Morse SA.* Jawetz, Melnick, Adelberg's Medical Microbiology, 22. izd. New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, San Juan, Seoul, Singapore, Sydney, Toronto: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2001.
6. *Chesney PJ.* Infections of the Female Genital Tract. U: Waldvogel FA, Bisno AL, ur. Infections Associated with Indwelling Medical Devices, 3. izd. Washington: ASM; 2000, str. 265–86.
7. *Šimunić V, Pavičić Baldani D, Radaković B, Jeren L.* Kontracepcija i reprodukcijsko zdravlje. Zagreb: FotoSoft; 2002.
8. *Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Clinical Effectivenes Unit.* Intrauterine contraception. London: Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare; 2007.
9. *Pruthi V, Al-Janabi A, Pereira BJ.* Characterization of biofilm formed on intrauterine devices. Indian J Med Microbiol 2003;21:161–5.
10. *Augustin R.* Intrauterine device as method of contraception. Geneva: Foundation for Medical Education and Research; 2003.
11. *Canavan TP.* Appropriate Use of the Intrauterine Device. Am Fam Physicians 1998;58(9):2077–88.
12. *Dukkers van Emden DM, Smeenk CJ, Verblackt HWJ, Westerveld MC, Wiersma TJ.* NHG Practice guideline »Intrauterine device«; 2004.
13. *The Population Information Program.* Center for Communication Programs. Copper-Bearing Intrauterine devices (IUDs). Volume XXIV, Number 2. Baltimore; 1996.
14. *Ocak S, Cetin M, Hakverdi S, Dolapcioglu K, Gungoren A, Hakverdi AU.* Effects of intrauterine device and oral contraceptive on vaginal flora and epithelium. Saudi Med J 2007;28(5):727–31.
15. *Erny R, Porte H.* Sexually transmitted diseases (STD) and contraception. Fertil Contracept Sex 1989;17:503–8.
16. *Sinei SK, Schulz KF, Lamptey PR i sur.* Preventing IUCD-related pelvic infection: the efficacy of prophylactic doxycycline at insertion. Br J Obstet Gynaecol 1990;97:412–9.
17. *Grimes DA, Schulz FK.* Antibiotic prophylaxis for intrauterine contraceptive device insertion. The Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 3. John Wiley & Sons, Ltd.; 2008.
18. *Ba-Thike K.* Antibiotic prophylaxis for intrauterine contraceptive device insertion: RHL commentary (last revised: 14 July 2002). The WHO Reproductive Health Library, No 8, Update Software Ltd. Oxford; 2005.
19. *Walsh T, Grimes D, Frezieres R i sur.* Randomised controlled trial of prophylactic antibiotics before insertion of intrauterine devices. Lancet 1998;351:1005–8.
20. *Grimes D.* Intrauterine device and upper-genital-tract infection. Lancet 2000;356:1013–9.
21. *Sheppard BL, Bonnar J.* Scanning and transmission electron microscopy of material adherent to intrauterine contraceptive devices. Br J Obstet Gynaecol 1980;87:155–62.
22. *Beers MH, Berkow R.* The Merck Manual of diagnosis and therapy, 17. izd. Whitehouse Station: Merck Research Laboratories; 1999.
23. *Donlan RM.* Biofilms: microbial life on surfaces. Emerg Infect Dis 2002;8:881–90.
24. *Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP.* Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. Science 1999;284:1318–22.
25. *Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, Korber DR, Lappin-Scott HM.* Microbial biofilms. Annu Rev Microbiol 1995;49:711–45.
26. *Donlan RM, Costerton JW.* Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. Clin Microbiol Rev 2002;15:167–193.
27. *Pál Z, Urbán E, Dósa E, Pál A, Nagy E.* Biofilm formation on intrauterine devices in relation to duration of use. J Med Microbiol 2005; 54:1–5.
28. *Tsanadis G, Kalantaridou SN, Kaponis A i sur.* Bacteriological cultures of removed intrauterine devices and pelvic inflammatory disease. Contraception 2002;65:339–42.
29. *Ferraz do Lago R, Simoes JA, Bahamondes L, Camargo RPS, Perrotti M, Monteiro I.* Follow up of users of intrauterine device with and without bacterial vaginosis and other cervicovaginal infections. Contraception 2003;68:105–9.
30. *Kaliterna V.* Intrauterini uložak kao mogući čimbenik promjene mikrobiološke flore spolnoga sustava žena generativne dobi (magisterij). Split: Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu; 2007.
31. *Isenberg HD.* Clinical Microbiology Procedures Handbook, 2. izd. Washington: ASM; 2004.

Pregledi
Reviews

SINOVIJALNA HONDROMATOZA

SYNOVIAL CHONDROMATOSIS

IVAN BOJANIĆ, LOVORKA BATELJA VULETIĆ, ISKRA TROHA, TOMISLAV SMOLJANOVIĆ, IGOR BORIĆ, SVEN SEIWERTH*

Deskriptori: Sinovijalna hondromatoza – dijagnoza, patologija, kirurgija; Slobodna zglobna tijela – dijagnoza, patologija, kirurgija

Sažetak. Sinovijalna hondromatoza jest rijetka, benigna proliferativna bolest sinovijalne ovojnice zgloba, tetive ili burze koja u konačnici rezultira novostvorenim slobodnim tijelima. Za nju je tipično da zahvaća samo jednu lokalizaciju kod pojedinog bolesnika, a do danas su opisane 33 različite lokalizacije sinovijalne hondromatoze. U ovom je preglednom članku dan pregled literature o sinovijalnoj hondromatozi, a osobito su naglašene najnovije spoznaje o etiologiji, dijagnostici, diferencijalnoj dijagnostici i liječenju te bolesti. U radu se upozorava i na mogućnost maligne transformacije sinovijalne hondromatoze u sinovijalni hondrosarkom za koju je karakteristično da se javlja nakon višegodišnjeg tijeka bolesti obilježenog brojnim lokalnim recidivima. Na kraju se detaljnije osvrće na osobitosti češćih lokalizacija sinovijalne hondromatoze (rame, lakat, kuk, koljeno i gležanj) te se za svaku od tih lokalizacija iznose smjernice za izbor kirurškog liječenja.

Descriptors: Chondromatosis, synovial – diagnosis, pathology, surgery; Joint loose bodies – diagnosis, pathology, surgery

Summary. Synovial chondromatosis is an uncommon benign disorder of the synovial membrane of joints, tendon sheaths, or bursae characterized by the formation of multiple cartilaginous nodules or osseus loose bodies. It is usually a monoarticular disease, and 33 different localizations have been described until now. The aim of this review article is to present the newest knowledge on the etiology, diagnosis, differential diagnosis, and management of synovial chondromatosis. Malignant transformation to chondrosarcoma is an unusual but possible complication. It is closely connected with recurrence rate and usually occurs many years after surgical treatment. More specific details related to surgical treatment of most often affected joints, i.e. shoulder, elbow, hip, knee, and ankle are reported as well at the end of this review article.

Liječ Vjesn 2010;132:102–110

Sinovijalna hondromatoza (engl. synovial chondromatosis – SIC) jest rijetka, benigna proliferativna bolest sinovijalne ovojnice zgloba, tetive ili burze koja u konačnici rezultira novostvorenim slobodnim tijelima. Prema izvješćima iz medicinske literature prvi ju je spomenuo Ambroise Paré još 1558. godine, opisao ju je Laennec 1813. godine, a ime su joj dali Jaffe i sur. 1958. godine.[1–3] U literaturi se rabi i naziv sinovijalna osteohondromatoza, no budući da do osifikacije tjelešaca dolazi svega u 55% slučajeva, puno točniji i bolji naziv je sinovijalna hondromatoza.[3,4] Sinonimi SIC-a su i Reichelov sindrom te Henderson-Jonesov sindrom.[5–7]

Valja jasno razlikovati dva oblika SIC-a, primarni i sekundarni. Za primarni oblik SIC-a, o kojem će i biti riječ u ovome radu i koji se očituje pojavom ektopičnoga hrskavičnog tkiva u sinovijalnoj ovojnici i pojavom brojnih slobodnih tijela, nije moguće odrediti točan uzrok nastanka ovih promjena. Dugo se vremena smatralo da je riječ o metaplaziji (hiperplastičnoj) sinovijalnoga vezivnog tkiva, no današnje spoznaje o mogućnosti recidiviranja i mogućnosti maligne transformacije pobijaju da je riječ samo o metaplaziji te svrstavaju ovaj entitet u neoplazme. U prilog neoplastičnoj teoriji govori gubitak heterozigotnosti kromosoma 6 (LOH 6q) koji je opisan u molekularnim patološkim studijama ovog entiteta, a koji je prisutan kod velikog broja neoplazmi.[8,9] Upravo to navodi da se ova lokalizacija počela svrstavati u skupinu tumor-supresorskih gena.

Za razliku od primarnog oblika SIC-a sekundarni se oblik uvijek javlja uz postojeću patologiju zahvaćenog zgloba.[1,3,10] Najčešće se javlja uz uznapredovale degenerativne promjene zgloba (osteoartritis), a od drugih mogućih uzroka valja spomenuti osteohondritis disekans, koštano-hrskavične prijelome, osteonekrozu, reumatoidni artritis, neuropatsku osteoartropatiju i tuberkulozu. Za sva ta stanja karakteristična je pojava slobodnih hrskavičnih i/ili koštano-hrskavičnih zglobnih tijela koja se pak mogu implantirati u sinovijalnu ovojnicu i time inducirati pojavu metaplastičnoga hrskavičnog tkiva oko njih. S obzirom na navedene moguće uzroke jasno je da će se sekundarni SIC javljati u osoba starije životne dobi, a kao i u slučaju primarnog SIC-a najčešće je zahvaćen koljenski zglob.

SIC je rijetka bolest koja je rasprostranjena diljem svijeta, a njezina incidencija jest 1:100 000.[1,3,4,9] Obično se javlja u osoba srednje životne dobi, i to između 30. i 50. godine života, ali se može pronaći i u osoba starije životne dobi pa čak i u djece na što nas upozoravaju zasebni prikazi slučajeva.[7,11] Muškarci češće obolijevaju, a Davis i sur.[12] iz-

* **Klinika za ortopediju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb** (prim. dr. sc. Ivan Bojanić, dr. med.; dr. sc. Tomislav Smoljanović, dr. med.), **Zavod za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (dr. sc. Lovorka Batelja Vuletić, dr. med.; prof. dr. sc. Sven Seiwerth, dr. med.), **Županijska bolnica Bihać** (Iskra Troha, dr. med.), **Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (prim. mr. sc. Igor Borić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. sc. I. Bojanić, Klinika za ortopediju, KBC Zagreb, Šalata 7, 10 000 Zagreb

Primljeno 12. veljače 2009., prihvaćeno 1. srpnja 2009.

Tablica 1. *Radovi o iskustvima sinovijalne hondromatoze različitih lokalizacija poredani po godinama objavljivanja*
Table 1. *The papers on experiences of synovial chondromatosis of different localizations sorted by the year of publishing*

Autor Author	Godina istraživanja Year of research	Broj bolesnika u istraživanju Number of patients in study	Odnos broja muški/ženski bolesnici Relation of number male/female patients	Prosječna dob u času operacijskog zahvata (raspon) u godinama Average age in the moment of operation (range) in years	Koljeno Knee	Lakat Elbow	Kuk Hip	Gležanj Ankle	Rame Shoulder	Druge lokalizacije Other localization
Mussey (13)	1949	104*	79/25	42,9 (20–59)	73	22	5	2	2	1
Murphy (14)	1962	32	21/11	40,4 (16–67)	22	2	5	1	1	1
Jeffreys (15)	1967	19	12/7	33,5 (14–59)	8	1	7	3	0	0
Christiansen (16)	1975	22	15/7	32,5 (18–74)	13	3	6	0	0	0
Milgram (17)	1977	30	20/10	40,8 (17–84)	13	5	3	2	4	3
Imhoff (18)	1988	33	21/12	33,1 (11–54)	11	9	8	3	0	2
Maurice (19)	1988	53	22/31	47,7 (17–79)	39	2	2	2	0	8
Shpitzer (20)	1990	31	18/13	42,0 (9–76)	18	1	6	3	1	2
Kramer (21)	1993	21	14/7	42,9 (7–68)	7	3	5	1	3	2
Davis (12)	1998	50	32/18	41 (17–64)	34	0	10	0	0	6
Wittkop (22)	2002	20	12/8	50 (27–76)	11	1	2	1	2	3

* u jednog bolesnika bili su istovremeno zahvaćeni i lakat i koljeno / in one pateint, both an elbow and a knee were involved

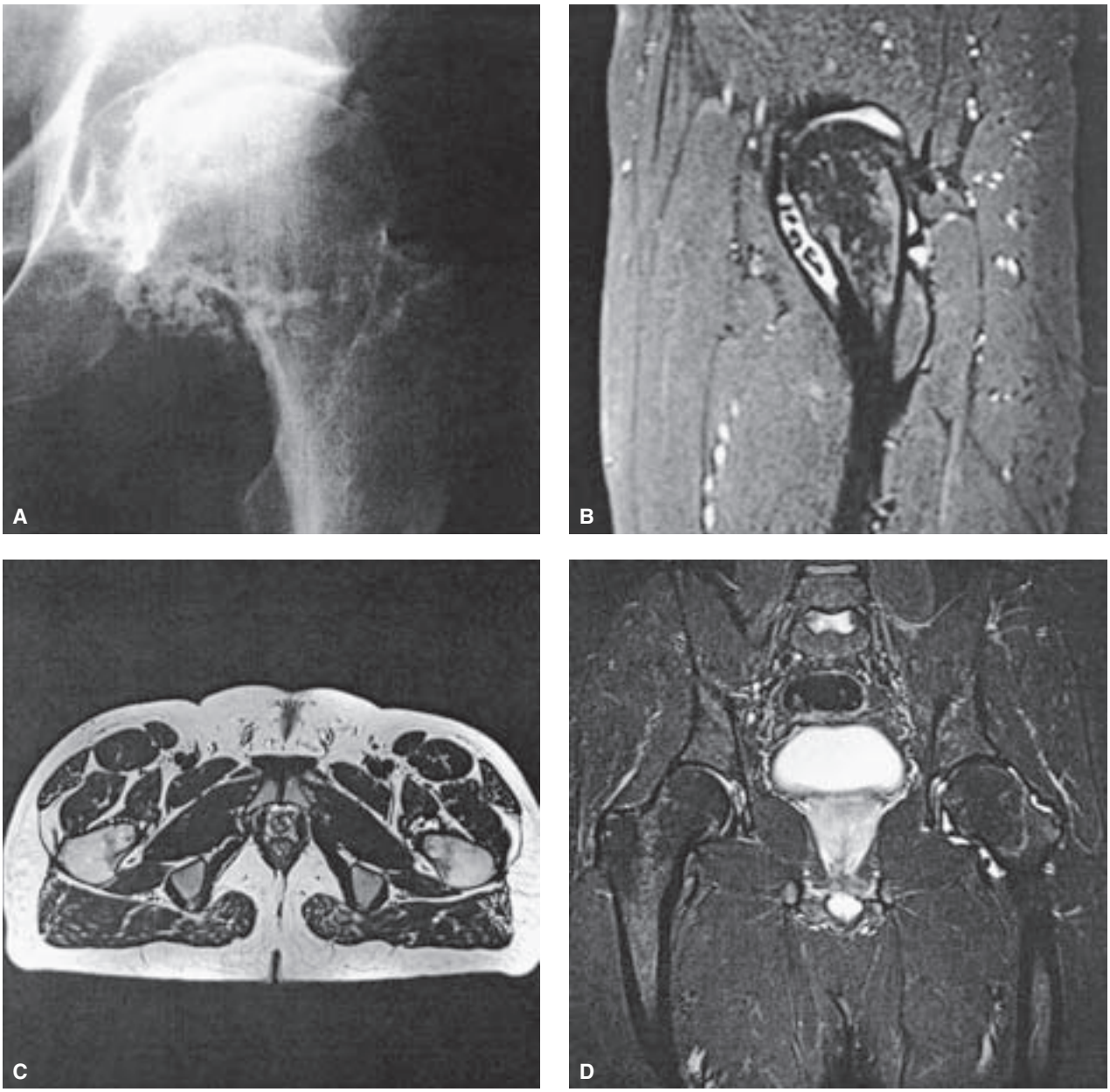
vješćuju o omjeru muški/ženski bolesnici 1,8:1. Radovi o iskustvima sa SIC-om različitih lokalizacija prikazani su na tablici 1.[12–22] Za SIC je tipično da zahvaća samo jedan zglob, a najčešće je to koljeno. Prema podatcima iz literature, nakon koljena, koje u većim serijama čini i do 70% slučajeva, slijede prema učestalosti lakat, kuk, rame i gležanj.[3,23] Znatno rjeđe SIC zahvaća druge zglobove, primjerice temporomandibularni, akromioklavikularni, sternoklavikularni, radiokarpalni, metakarpofalangealni, proksimalni tibiofibularni i suptalarni.[1,3] No, SIC se može javiti i na nekim izvanzglobnim lokalizacijama, i to na sinovijalnoj ovojnici tetive ili burze. U tom se slučaju SIC obično javlja na tetivama šake, ručnog zgloba ili stopala, i to nešto češće u žena (omjer muškarci : žene jest 1:2).[24] Sveukupno su u medicinskoj literaturi opisane 33 različite lokalizacije SIC-a. Valja istaknuti i opisanu pojavu SIC-a u članova iste obitelji.[25–27]

Vodeći simptom SIC-a jest stalna, mukla bol koja se javlja u gotovo svih bolesnika, dok se izljev i smanjenje opsega kretnji u zahvaćenom zglobu javljaju u oko polovine bolesnika. No, valja istaknuti da simptomi variraju ovisno o zglobu koji je zahvaćen, a da je prirodni tijek SIC-a polagan uz progresivno pogoršavanje simptoma.[1,3,23] Prema podatcima iz literature potrebno je prosječno pet godina od pojave prvih simptoma bolesti do postavljanja dijagnoze SIC-a.[1,3,23] Iako zbog slobodnih zglobnih tijela očekujemo česte blokade kretnji u zahvaćenom zglobu, one se javljaju razmjerno rijetko (u oko 5% slučajeva), a razlog tomu je što su zbog kroničnog izljeva recesusi prošireni pa tjelešca imaju dovoljno mjesta i ne zapinju između zglobnih tijela.[1,3,23] Pri kliničkom se pregledu zahvaćenog zgloba u pravilu nalazi bolnost i smanjenje opsega kretnji (najčešće nedostaje zadnjih desetak stupnjeva ekstenzije), uz prisutan izljev te čujne krepitacije prilikom testiranja pokretljivosti zgloba.

Jones je još 1927. godine dokazao da stvaranje slobodnih tijela prolazi iste stadije kao i embrionalno stvaranje hrskavice te da ona nastaju iz sinovijalne ovojnice direktno iz fibroblasta, odnosno iz stratum synoviale.[3,17] Kako ta tijela rastu tako budu na pedunkulu potisnuta prema površini i tada se mogu odvojiti od pedunkula i ući u šupljinu zgloba ili burze, ili se pak smjeste oko tetive unutar tetivne ovojnice. Naravno, ta tijela mogu ostati u tom prostoru, a isto se tako mogu ponovno uhvatiti za sinoviju koja ih tada može i resorbirati.[3,17] Budući da ih oplakuje sinovijalna tekućina, ta tjelešca mogu još rasti i povećavati se.

U slučaju primarnog SIC-a makroskopski izgled sinovijalne ovojnice vrlo je karakterističan; ona je hiperemična, zadebljana, formira resice, a mogu se uočiti i sivo-bijeli čvorići hrskavičnog tkiva koji su ovalni ili nepravilna oblika, a obično su promjera od nekoliko milimetara iako mogu biti i veći.[4,10,17,28,29] Slobodna su tijela podjednake veličine (raspon od jedva milimetra do nekoliko centimetara u promjeru) i oblika što upućuje na to da sva nastaju unutar istog razdoblja. Bijele su boje, okrugla ili ovalna oblika, a obično su glatke površine iako katkad mogu imati i više faseta. Broj slobodnih tijela varira od svega nekoliko, pa do više od tisuću, a može doći i do spajanja ili sraščivanja velikog broja tih tijela koja tada tvore golemu nakupinu, konglomerat koji može biti promjera i do 20-ak centimetara (engl. giant synovial chondromatosis).[1,3,30–32] Slobodna su tijela čvrsta pri pokušaju presijecanja, a u velikom broju slučajeva nalazimo pritom žućkastobijela područja kalcifikacije koja su razasuta po presjeku poput točaka ili su pak te kalcifikacije difuzno smještene, ali nikad ne pokazuju zonski obrazac. Prema istraživanju Davisa i sur.[12] kalcifikacije su prisutne u 60% slučajeva, ali nikada nije više od 10% hrskavice kalcificirano. U tom su istraživanju dokazali i da do osifikacije tih tjelešaca dolazi u svega 55% slučajeva SIC-a te da je riječ o enhondralnoj osifikaciji koja napreduje od periferije prema središtu. [12]

Patohistološki, čahura zgloba je zadebljana, a mogu se naći i formirane sinovijalne resice pokrivene urednim sinovijalnim epitelom.[10,12,17] Unutar umnoženog, visokofibroznog veziva nalaze se malobrojne krvne žile urednih stijenki. Upalni infiltrat nedostaje, a unutar sinovijalnoga vezivnog tkiva nalaze se dobro ograničeni čvorići hijaline hrskavice koji mogu biti okruženi divovskim stanicama sličnim osteoklastima (engl. osteoclast-like) te hondroblastima s gustom, eozinofilnom citoplazmom. Neki od hrskavičnih nodula su hipercelularni u odnosu na zglobnu hrskavicu. Hondrociti se žarišno grupiraju i imaju okrugle, jednolike jezgre, no u pojedinim područjima moguć je i njihov pleomorfizam, uz prisutnost binuklearnih do krajnje bizarnih hiperkromatskih



Slika 1. *Sinovijalna hondromatoza kuka. A) Anteroposteriorni rentgenogram kuka na kojem se vide brojna kalcificirana slobodna zglobna tijela. Magnetska rezonanca kuka i to B) sagitalna GRE, C) transverzalna FSE T2 te D) frontalna STIR na kojima se vide male tvorbe niskog intenziteta signala oko vrata i glave bedrene kosti koje odgovaraju kalcificiranim slobodnim zglobnim tijelima.*

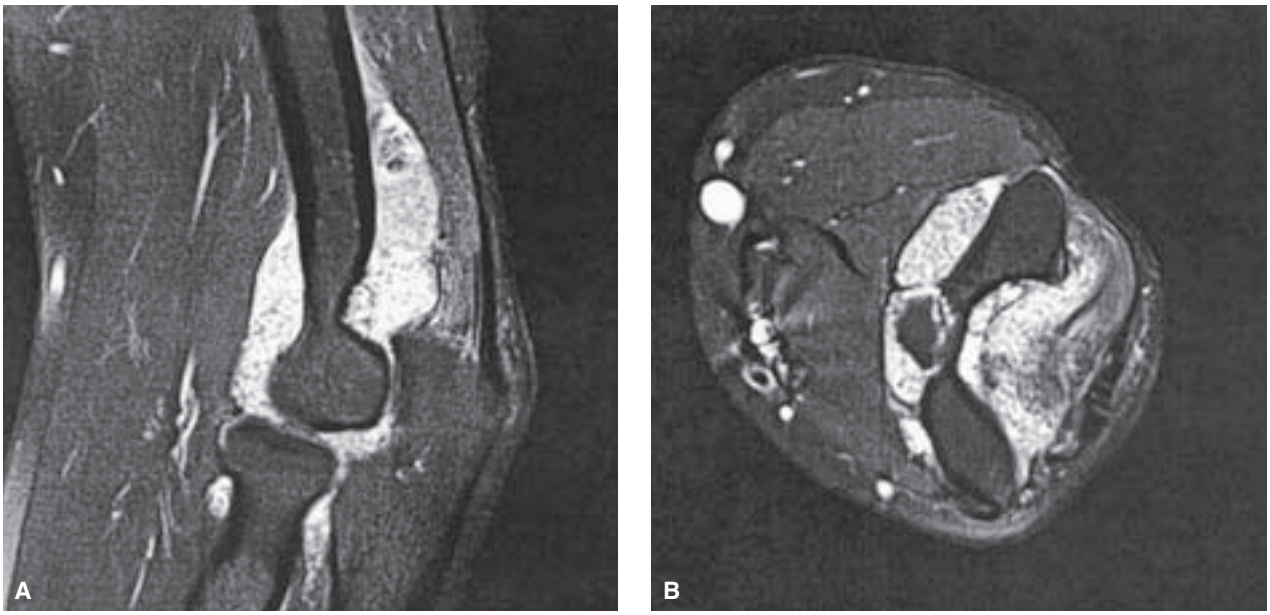
Figure 1. *Synovial chondromatosis in the hip. A) Plain anteroposterior radiograph shows multiple calcified loose bodies in the hip. MR image demonstrate small areas low signal intensity represent calcified loose bodies around the head and neck of the femur; B) sagittal GRE, C) axial FSE T2 weighted MR image and D) coronal STIR.*

jezgara. Mitotska je aktivnost rijetko prisutna. Ovi elementi nameću kao diferencijalnu dijagnozu dobro do umjereno diferenciran hondrosarkom pa je u konačnom postavljanju dijagnoze potrebna patohistološko-radiološko-klinička korelacija.[10,12,17] Kod sekundarnog SIC-a vide se fokusi implantirane zglobne hrskavice sa suphondralnom nekrozom ili bez nje.[28] Ovdje hondrociti, u pravilu, pokazuju značajnu atipiju, a kalcifikacija je prisutna u obliku prstenova.

Milgram[17] je 1977. godine na osnovi svog istraživanja u kojem je analizirao 30 slučajeva zglobnog, primarnog SIC-a predložio podjelu u tri etape: 1. aktivna intrasinovijalna bolest bez slobodnih zglobnih tijela; 2. prijelazni oblik s hondralnim nodulima u sinovijalnoj membrani i slobodnim zglobnim tijelima unutar zglobne šupljine; 3. multipla slobodna zglobna tijela bez aktivne intrasinovijalne bolesti. Do sada nije dokumentiran slučaj kod kojeg su zabilježene sve navedene etape, no ova se podjela i danas vrlo često navodi u literaturi. Edeiken i sur.[31] dodali su 1994. godine i četvrtu etapu SIC-a, a to je velika, solitarna kalcificirana hrskavična masa koja može biti smještena unutar ili izvan zgloba.

Dijagnostika

Radiološke promjene ovise o stadiju SIC-a. Tako se primjerice u početnom stadiju obično zamjećuje obris povećane



Slika 2. *Sinovijalna hondromatoza lakta. Magnetska rezonanca lakta i to A) sagitalna i B) transverzalna FSE T2 slika s potiskivanjem signala masti prikazuje zadebljanu zglobnu ovojnicu i proširen zglobni prostor lakta koji je ispunjen brojnim malenim slobodnim zglobnim tijelima.*
Figure 2. *Synovial chondromatosis in the elbow. MR images of the elbow show distended joint capsule and joint space fulfilled with numerous small loose bodies; A) sagittal and B) axial FSE T2 fat suppressed.*

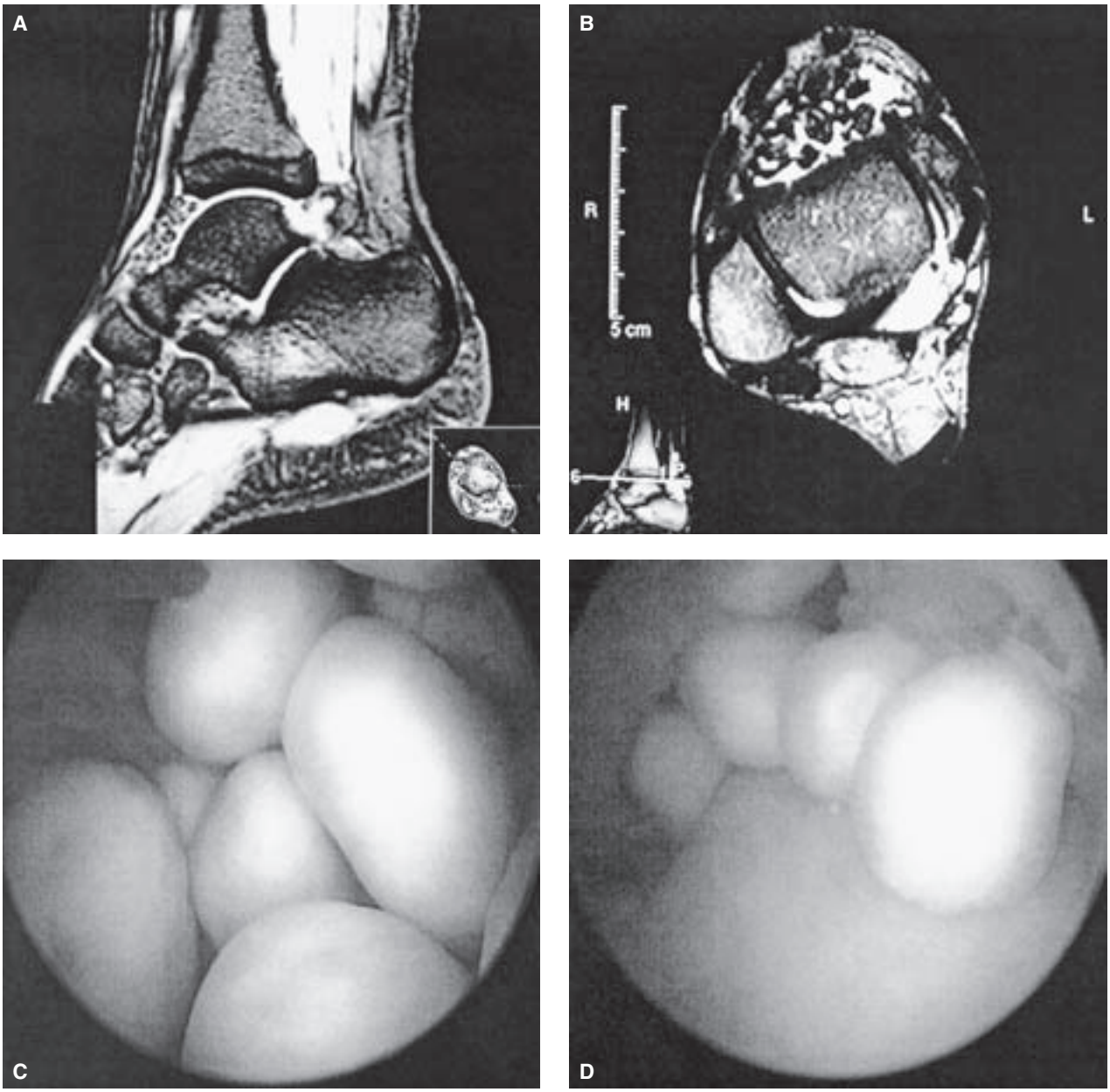
mase mekog tkiva oko zahvaćenog zgloba koja nastaje zbog prisutnoga zglobnog izljeva i hiperplastične sinovije te brojnih, u tom času još nemineraliziranih, hrskavičnih tijela. Daljnji tijek SIC-a dovodi u 60 do 95% slučajeva do pojave kalcifikacija hrskavičnih tijela koje formiraju nakupine različitih veličina i koje mogu biti smještene u različitim dijelovima zgloba. S obzirom na izgled kalcifikacije mogu biti poput točke i zareza (engl. dot and comma), poput kokice (engl. popcorn-like) ili pak poput perja (engl. feathery).[1,3,23,29] U krajnjem stadiju SIC-a na rendgenskim se snimkama vide slobodna tijela koja su podjednake veličine (raspon od jedva milimetra do nekoliko centimetara u promjeru) i oblika (slika 1). Stupanj mineralizacije tih tijela proteže se od malih područja kalcifikacije do potpuno osificiranoga slobodnog zglobnog tijela koje ima transparentnu zonu u središtu koja je okružena gustom kortikalnom kosti. Ako se SIC ne liječi, u konačnici nastaje deformirajući osteoartritis zahvaćenog zgloba s karakterističnim promjenama vidljivim na rendgenskim snimkama, a to su suženje zglobne pukotine, formiranje rubnih osteofita te periartikularna suphondralna skleroza.

Kompjutorizirana tomografija (CT) može znatno pomoći pri dijagnostici SIC-a jer može otkriti i kalcificirane i nekalcificirane čvoriće, a od osobite je pomoći pri dijagnostici SIC-a zglobova s kompleksnom koštanom anatomijom kao što su primjerice kuk i temporomandibularni zglob.[1,3,23,29] Osim toga, na snimci se jasno vide u ranom stadiju bolesti čvorići koji uloženi u zglobnu čahuru čine konfluirajuću masu točkica i na taj način stvaraju mekotkivnu masu gustoće vode (što je upravo i ključ za postavljanje dijagnoze SIC-a s pomoću CT-a) koja odiže čahuru.[1,3,23,29] Na CT snimkama jasno se vide i područja erozije kosti koja se obično ne uočavaju na standardnim rendgenskim snimkama, a moguće je i jasno razlikovati izgled takve erozije kosti koja nastaje zbog pritiska izvana od izgleda agresivne destrukcije kosti koja je uzrokovana nekim malignim procesom.[1,3,23,29] Od pomoći može biti i CT artrografija, i to u slučajevima kada želimo potvrditi jesu li sva tijela koja su zamijećena na snimci smještena intraartikularno.

S obzirom na različita obilježja vidljiva na MR-u Kramer i sur.[21] razlikuju tri tipa SIC-a. Prema rezultatima tog istraživanja, a što su potvrdili i rezultati Wittkopa i sur.,[22] tip A se javlja u oko 15% slučajeva. U tipu A riječ je o homogenoj lobuliranoj intraartikularno smještenoj masi čiji je intenzitet signala izointenzivan ili neznatno viši u odnosu na mišićno tkivo u T1-mjerenoj slici, odnosno znatno povišen intenzitet signala u T2-mjerenoj slici. Na MR-u se ti čvorići vrlo teško razlikuju od sinovijalne tekućine zato što i oni i tekućina imaju iste intenzitete signala, pa je tada od pomoći intravenska primjena paramagnetskoga kontrastnog sredstva. Tip B je najčešći i javlja se u više od 50% slučajeva, a karakterizira ga pojava žarišnih područja snižena intenziteta signala u svim tehnikama snimanja. Tip C se javlja u 10 do 35% slučajeva i osnovna mu je karakteristika da središta žarišta imaju signal koji je jednak signalu masti i koji se očituje visokim signalom u T1, odnosno izointenzivnim u T2-mjerenoj slici, dok obrub tih žarišta ima niži signal u svim tehnikama snimanja. Valja još istaknuti da MR također pomaže pri procjeni nastanka i/ili veličine erozije kosti, kao i za isključivanje invazije u koštanu strukturu koja je pokazatelj zloćudnog procesa (slika 2).

Liječenje

Kirurško je liječenje metoda izbora za liječenje primarnog SIC-a, i to bilo da je lokaliziran unutar zgloba bilo izvan zgloba (tetivna ovojnica, burza). Prema podatcima iz literature ponovno pojavljivanje unutarzglobnog oblika primarnog SIC-a viđa se u 3 do 23% slučajeva, a najčešći uzrok tog ponovnog pojavljivanja jest nepotpuna resekcija. Znatno se više razlikuju podatci o ponovnom pojavljivanju nakon kirurškog liječenja SIC-a koji je smješten izvan zgloba. Tako primjerice Maurice i sur.[19] te Roulot i Le Viet[33] ne izvještavaju o recidivima, dok Fetsch i sur.[24] izvješćuju o

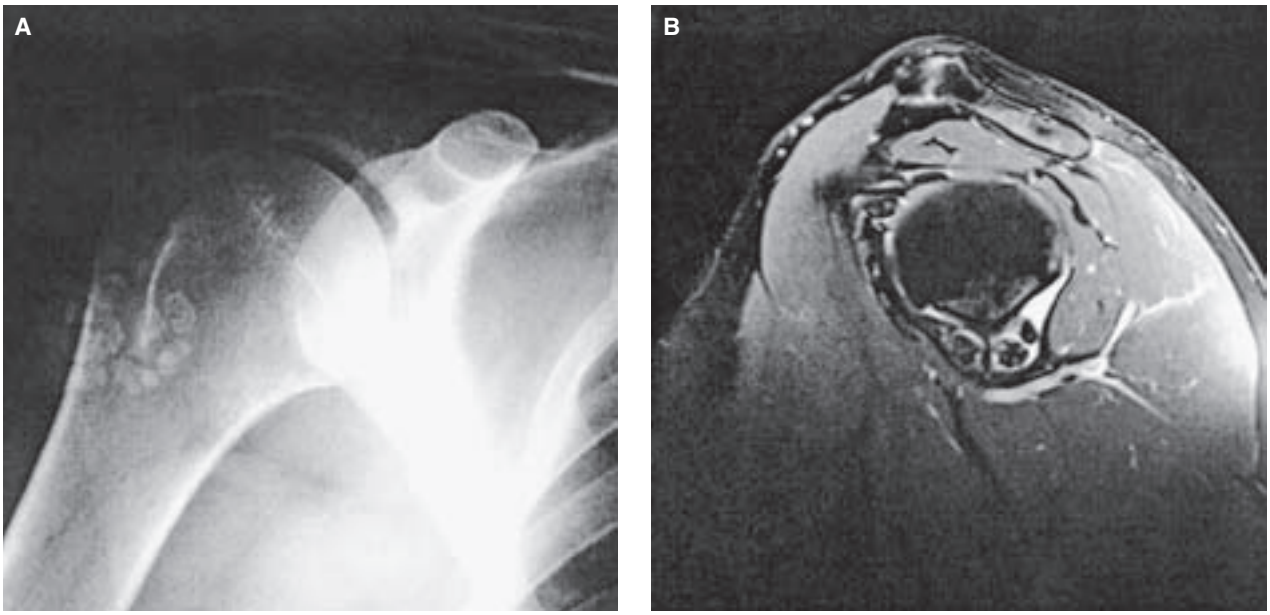


Slika 3. *Sinovijalna hondromatoza gležnja. Magnetska rezonanca gležnja i to A) sagitalna GRE i B) transverzalna FSE T2 mjerena slika na kojima se vide brojna slobodna zglobna tijela i u prednjem i stražnjem odjeljku zgloba. C) Pogled u gležanj na početku artroskopskog zahvata. D) Pogled u gležanj nakon vađenja dijela slobodnih zglobnih tijela.*

Figure 3. *Synovial chondromatosis in the ankle. A) Sagittal GRE and B) axial FSE T2 weighted MR images of the ankle show multiple loose bodies in both anteriror and posterior compartments. Arthroscopy of the ankle. C) View in the ankle at the beginning of the procedure, and D) view in the ankle after partial removal of loose bodies.*

ponovnoj pojavi SIC-a nakon kirurškog zahvata u čak 88% slučajeva. Lokalni se recidivi prema izvješćima iz literature obično javljaju unutar pet godina od inicijalnoga kirurškog liječenja bilo da je riječ o unutarzglobnom bilo o izvanzglobnom obliku primarnog SIC-a, a takvi se slučajevi vrlo djelotvorno rješavaju ponovnim kirurškim zahvatom.

Prijeporno pitanje o kojem se vodi rasprava i iznose suprotstavljena stajališta jest pitanje je li sámo odstranjenje slobodnih tijela dostatno za liječenje primarnog SIC-a, odnosno je li uz to nužno načiniti i sinoviektomiju. Dorfmann i sur.[34] su na osnovi rezultata svog istraživanja zaključili da je odstranjenje slobodnih zglobnih tijela dostatno za liječenje primarnog SIC-a jer uklanja simptome i prevenira nastanak sekundarnih degenerativnih promjena u zglobu. Osim toga, ističu da je sinoviektomija znatno opsežniji zahvat od samog odstranjenja slobodnih zglobnih tijela bez obzira na to radi li se otvorenim načinom ili artroskopski te da je praćena većim morbiditetom, a kao najčešću moguću komplikaciju sinoviektomije ističu nastanak kontrakture zgloba.[34] Jeffreys i sur.[15] izvijestili su 1967. godine da nisu imali recidiva ni u skupini od pet bolesnika u kojih su odstranili slobodna zglobna tijela i učinili sinoviektomiju ni u skupini od 12 bolesnika u kojih su samo odstranili slobodna zglobna tijela. Maurice i sur.[19] izvijestili su u svom radu 1988. godine o ponovnom pojavljivanju SIC-a u 11,5% bolesnika nakon kirurškog liječenja i prosječnog poslijeopera-



Slika 4. *Sinovijalna hondromatoza ramena. A) Anteroposteriorni rentgenogram ramena na kojem se vide brojna kalcificirana slobodna zglobna tijela u postero-lateralnom dijelu distendiranog zglobnog prostora ramena. B) Frontalna proton mjerena MR snimka kroz korakoidni nastavak pokazuje brojne tvorbe niskog intenziteta signala koje odgovaraju kalcificiranim tvorbama.*

Figure 4. *Synovial chondromatosis in the shoulder. A) Anteroposterior radiograph shows multiple calcified loose bodies in postero-lateral part of distended joint space. B) Coronal proton density weighted MR image through the coracoid process shows multiple low signal foci consistent with calcified bodies.*

cijskog praćenja od 7 godina i istaknuli jednaku pojavu recidiva i u skupini kojoj su samo odstranili slobodna zglobna tijela, kao i u skupini kojoj su uz odstranjenje slobodnih tijela načinili i sinoviektomiju. Ni Shpitzer i sur.[20] nisu 1990. godine našli nikakvu razliku u konačnom ishodu liječenja primarnog SIC-a koljena u svojih bolesnika koje su pratili prosječno 6 godina nakon zahvata bez obzira na to je li im učinjena sinoviektomija ili nije. No, rezultati drugih istraživanja upućuju na to da je broj recidiva znatno veći ako se samo odstrane slobodna zglobna tijela. Tako primjerice Ogilvie-Harris i Saleh[35] izvješćuju o ponovnoj pojavi SIC-a u tri od pet bolesnika (60%) u kojih su samo odstranjena slobodna zglobna tijela, dočim u skupini bolesnika u kojih su učinili i sinoviektomiju uz odstranjenje slobodnih zglobnih tijela recidiva nije bilo. Danas se unatoč tim proturječnim rezultatima ističe da je za optimalan rezultat kirurškog liječenja primarnog SIC-a uz odstranjenje slobodnih zglobnih tijela nužno načiniti sinoviektomiju. Velik napredak artroskopske kirurgije posljednjih petnaestak godina kojom se u odnosu na otvorenu kirurgiju postiže znatno bolja vizualizacija svih dijelova zgloba uz manju traumatizaciju zglobnih struktura, a time i manji perioperacijski morbiditet te bržu rehabilitaciju, rezultirao je da je danas artroskopija metoda izbora za najveći broj slučajeva primarnog unutarzglobnog SIC-a (slika 3).

Maligna transformacija SIC-a

Izrazito rijetka komplikacija SIC-a jest maligna transformacija u sinovijalni hondrosarkom. Prema izvješću Saha i sur.[36] u literaturi su opisana 33 slučaja zloćudnog preobražaja benignog SIC-a u izrazito maligni sinovijalni hondrosarkom. Važno je istaknuti da je svim tim slučajevima zajedničko obilježje višegodišnji tijek bolesti s brojnim lokalnim recidivima. Prosječna životna dob tih bolesnika bila je viša od 40 godina, a omjer muškog i ženskog spola u toj skupini bio je 2:1. Davis i sur.[12] izvijestili su da je u devet od 53 bolesnika (17%) koji su praćeni tijekom razdoblja od 30 godina došlo do pojave recidiva SIC-a nakon provedenoga kirurškog liječenja, a dokazali su malignu transformaciju u tri bolesnika od kojih su dva imala višestruke recidive bolesti. Kao i u slučaju primarnog oblika SIC-a najčešće zahvaćen zglob jest koljeno, a slijede ga kuk, lakat i gležanj.[37] U patohistološkoj dijagnostici, kao i u radiološkoj dijagnostici, diferencijalnodijagnostički kod slike SIC-a u prvom redu u obzir dolazi hondrosarkom niskog stupnja malignosti. Upravo stoga od najveće je važnosti posumnjati na mogućnost zloćudnog preobražaja u bolesnika u kojih dolazi do pojave višestrukih recidiva, odnosno u kojih dolazi do naglog povećanja mase tkiva ili pak do naglog pogoršanja kliničkog stanja zgloba ranije liječenog zbog primarnog oblika SIC-a. Kod opisanih slučajeva maligne transformacije u oko 20% nađena je maligna transformacija u hondrosarkom gradusa I, a u više od 70% u hondrosarkom gradusa II. Sinovijalni hondrosarkom, kao i drugi hondrosarkomi, ne reagira dobro na liječenje kemoterapijom i radioterapijom pa je metoda izbora najčešće amputacija. No, unatoč takvoj agresivnoj terapiji metastaze u plućima su se razvile u pet od devet bolesnika u istraživanju Bertonija i sur.[38] od kojih su tri preminula tijekom praćenja.

Osobitosti pojedinih lokalizacija sinovijalne hondromatoze

Rame

Kao što je i razvidno iz tablice 1. rame je rijetka lokalizacija SIC-a, ali s druge strane to je lokalizacija s velikim brojem recidiva nakon operacijskog liječenja otvorenom metodom. Ta se pojava objašnjava nemogućnošću postizanja dobre vizualizacije čitavog zgloba artrotomijom, pa je stoga često potrebno iz stražnjeg dijela zgloba »naslijepo« istiskivati slobodna zglobna tijela. Uz dobro poznate prednosti artroskopije pred otvorenom metodom liječenja kao što su

manji morbiditet i brži povratak svakodnevnim aktivnostima u ovom slučaju osnovna prednost artroskopije ramena pred otvorenom metodom liječenja jest ta što uporaba različitih ulaza omogućuje potpunu vizualizaciju humeroskapularnog zgloba i njegovih recesusa, a upravo je to i ključ znatno boljih rezultata nakon artroskopskih zahvata koji su stoga i praćeni manjim brojem recidiva.[39–43] Kao uzrok tih recidiva obično se spominje zaostajanje i/ili ponovni razvoj slobodnih zglobnih tijela unutar ovojnice tetive duge glave mišića nadlaktice, i to najčešće na mjestu gdje napušta rameni zglob, tj. u intertuberkulanom žlijebu. Upravo su zbog toga Lunn i sur.,[39] koji su objavili dosad najveću seriju artroskopski liječenih bolesnika sa SIC-om ramena, istakli da je u pojedinim slučajevima potrebno artroskopski zahvat kombinirati s otvorenim čišćenjem tetive duge glave mišića nadlaktice te da je katkad potrebna i njezina tenodeza (slika 4).

Lakat

SIC lakta prvi je opisao Henderson 1918. godine.[2] Nemogućnost punog ispružanja lakta, tj. deficit ekstenzije koji se postupno, ali progresivno povećava, jest prvi simptom SIC-a lakta.[2, 26,44,45] No, ipak su bol prilikom opterećenja i ponavljane blokade kretnji u laktu zbog pomicanja i zapinjanja slobodnih tijela unutar zgloba, a za koje valja istaknuti da su izrazito bolne i neugodne za bolesnika, simptomi koji dovode bolesnika liječniku. Valja naglasiti da su kretnje prosupinacije održane u punom opsegu, kao i u slučaju primarnog osteoartritisa lakta. Osim tih simptoma, u literaturi nalazimo opisane slučajeve gdje su se bolesnici prezentirali zbog pojave meke, nefluktuirajuće mase tkiva u prednjem dijelu lakta, kao i slučajeve gdje je pritiskom mase slobodnih tijela došlo do kompresije ulnarnog živca u kubitalnom tunelu.[46 47] Napredak u artroskopskoj kirurgiji lakta posljednjih desetak godina rezultirao je da je artroskopski zahvat danas metoda izbora za liječenje SIC-a lakta što potvrđuju rezultati istraživanja Muellera i sur.,[26] kao i Fluryja i suradnika.[45]

Kuk

Prema rezultatima većih serija bolesnika sa SIC-om (tablica 1.) kuk je treća lokalizacija po učestalosti i osnovna značajka SIC-a kuka jest da se u pravilu dijagnosticira tek u uznapredovalom stadiju, a tada već mogu nastati i sekundarne degenerativne promjene u zglobu kuka praćene pojavom ekstenzivnih erozija kosti. Osnovni simptomi su tupa bol uz osjet preskakanja ili zapinjanja unutar zgloba, dok se ograničenje pokretljivosti zgloba kuka postupno pojavljuje i nije značajno.[6,48,49] U literaturi nalazimo i opise slučajeva u kojima je uznapredovali SIC kuka doveo do pojave patološkog prijeloma kosti te subluksacije zgloba, a opisan je i slučaj gdje je došlo do formiranja velikih intrapelvičnih masa kao posljedice širenja SIC-a i izvan zgloba.[49,50] U ranoj etapi SIC-a ne vide se sjene slobodnih zglobnih tijela, pa se tada na standardnim rendgenskim snimkama nalazi samo proširenje dna acetabularne udubine uz proširenje zglobnog prostora. Slobodna se zglobna tijela obično nalaze jukstaartikularno i vide se na rendgenskim snimkama tek u kasnijim etapama kada kalcificiraju i/ili osificiraju, a tada se često (u više od 50% slučajeva) na snimkama nalaze i znakovi erozivnih promjena.[6,48,49] Kompjutorizirana tomografija (CT) ima znatno veći kapacitet za točnu procjenu SIC-a kuka od standardnih rendgenskih snimaka, ali je ipak magnetska rezonancija (MR) najsenzitivnija metoda za dijagnosticiranje SIC-a kuka, što je i potvrdilo istraživanje Kima i sur.[51] Kirurško je liječenje osnova liječenja SIC-a kuka jer se odstranjenjem slobodnih zglobnih tijela i sinoviektomijom prevenira razvoj ireverzibilnih degenerativnih promjena, a ako je do njih već došlo, uz te je postupke potrebna i ugradnja totalne endoproteze zgloba kuka. Artrotomija kuka uz odstranjenje slobodnih zglobnih tijela i sinoviektomiju s intraoperacijskom dislokacijom glave bedrene kosti iz acetabuluma ili bez nije dugo vremena bila je metodom izbora. Postel i sur.[52] su tom metodom liječili 23 bolesnika i izvijestili da su bolji rezultati dobiveni kada je činjena dislokacija, dočim su Lim i sur.[49] izvijestili o povećanom broju kirurških komplikacija kada je intraoperacijski činjena dislokacija glave bedrene kosti te o dobrom i odličnom rezultatu u 18 od 21 bolesnika koje su pratili prosječno 4,4 godine nakon kirurškog zahvata. No, posljednjih se godina, kao i kod drugih lokalizacija SIC-a, artroskopski zahvat nameće kao metoda izbora. Naravno da treba istaknuti da je artroskopija kuka tehnički vrlo zahtjevan zahvat s mogućim komplikacijama, i to od neurovaskularnih oštećenja pa do iatrogenih ozljeda zglobne hrskavice ili labruma, a prema istraživanjima postotak komplikacija kreće se između 1,3 i 6,4%.[53] Boyer i Dorfman[48] izvijestili su o skupini od čak 111 bolesnika kod kojih su između 1985. i 2000. godine učinili artroskopiju kuka zbog SIC-a i koje su pratili prosječno 78,6 mjeseci nakon zahvata. Tijekom praćenja 42 bolesnika (37,8%) od tih 111 bolesnika bila su ponovno operirana, i to otvorenom metodom, a u 19 (17,1%) učinjena je i zamjena zgloba kuka totalnom endoprotezom. Artroskopski zahvat bio je dovoljan kod preostalih 69 bolesnika (62,2%) uz napomenu da je kod 18 bolesnika artroskopski zahvat bio ponovljen tijekom praćenja, i to prosječno tri godine nakon primarnog zahvata te da je dobar i odličan ishod operacije (liječenja) postignut u 63 bolesnika (91,3%).

Koljeno

Koljeno je najčešća lokalizacija, a opisane su zaista raznolike lokalizacije SIC-a kako zglobu tako i izvan. Tako je primjerice opisan slučaj u kojem su zahvaćena sva četiri odjeljka (kompartmenta) zgloba (patelofemoralni, medijalni i lateralni tibiofemoralni te proksimalni tibiofibularni zglob),[54] dok je s druge strane opisan i slučaj u kojem je SIC bio lokaliziran samo sa stražnje strane stražnjega križnog ligamenta.[55] Od izvanzglobnih lokalizacija oko koljena opisan je i slučaj razvoja SIC-a u prepatelarnoj burzi.[56] No, ipak je najčešći slučaj kad je koljeno puno slobodnih zglobnih tijela koja se u pravilu nalaze u suprapatelarnom recesusu i straga u medijalnom i lateralnom odjeljku, pa sam početak artroskopije daje dojam ulaska u pravu snježnu oluju (engl. snow storm knee).[57] Artroskopija koljena se još od 80-ih godina prošlog stoljeća nametnula kao metoda izbora za liječenje SIC-a koljenskog zgloba. Izuzetak je samo slučaj kad dolazi do spajanja ili srašćivanja velikog broja slobodnih tijela koja tada stvaraju golemu nakupinu, konglomerat (engl. giant synovial chondromatosis) koji može biti promjera i do 20-ak centimetara i tada je u svakom slučaju potrebna artrotomija koljena, katkad i iz više pristupa.[30–32] Naime, još su Murphy i sur.[14] izvijestili o pojavi kontrakture koljena nakon otvorene sinoviektomije u čak 43% operiranih bolesnika. S druge strane Coolican i Dandy,[58] kao ni Ogilvie-Harris i Saleh,[35] nisu izvijestili o pojavi kontrakture koljena nakon artroskopske sinoviektomije i vađenja slobodnih tijela u 18, odnosno 13 operiranih bolesnika sa SIC-om koljena. U prilog artroskopskom zahvatu govori i malen postotak ponovne pojave SIC-a, kao i mogućnost reoperacije artroskopijom, nakon inicijalnog artroskopskog zahvata. Tako su primjerice Dorfmann i sur.[34] izvijestili o

ponovnom pojavljivanju SIC-a u 4 od 32 (12,5%) operirana bolesnika, Coolican i Dandy[58] u 4 od 18 (22,2%), a Ogilvie-Harris i Saleh[35] u 3 od 13 (23,1%). Ti su postoci u skladu s objavljenim postocima ponovnog pojavljivanja SIC-a nakon artrotomije i otvorene sinoviektomije, a koji iznose između 3 i 23%.

Gležanj

Najveću seriju bolesnika operiranih zbog SIC-a gležnja objavili su Galat i sur.[59] 2008. godine, a valja istaknuti da je svih osam bolesnika bilo operirano u istoj ustanovi u razdoblju od 1970. do 2006. godine. U čak tri je bolesnika učinjena potkoljenična amputacija jer je u dvoje došlo do maligne transformacije u hondrosarkom niskog stupnja malignosti, dok je u jednog bolesnika amputacija načinjena zbog brojnih recidiva. Preostalih je pet bolesnika nakon artrotomije te odstranjenja slobodnih zglobnih tijela i sinoviektomije bilo bez tegoba tijekom praćenja. S druge strane, radovi objavljeni posljednjih godina uglavnom su prikazi slučajeva artroskopski liječenih slučajeva SIC-a gležnja, a svi oni ističu prednosti artroskopskog zahvata.[44,60] Među tim prednostima valja naglasiti znatno bržu rehabilitaciju i time brži povratak svakodnevnim aktivnostima, manji morbiditet, kao i nepotrebnost poslijeoperacijske imobilizacije. Budući da su slobodna zglobna tijela u bolesnika sa SIC-om najčešće smještena u prednjem dijelu gležnja, a samo izuzetno u stražnjem, prije samog zahvata valja odlučiti koji će se način artroskopije gležnja primijeniti, tj. hoće li se pokušati izvaditi sva slobodna zglobna tijela artroskopirajući gležanj sprijeda s time da se ona tijela smještena straga izvade rabeći posterolateralni ulaz ili će se pak artroskopirati prvo straga u položaju bolesnika na trbuhu, a potom u istom aktu i sprijeda.

LITERATURA

1. *Crotty JM, Monu JU, Pope TL, Jr.* Synovial osteochondromatosis. Radiol Clin North Am 1996;34(2):327–42.
2. *Kamineni S, O'Driscoll SW, Morrey BF.* Synovial osteochondromatosis of the elbow. J Bone Joint Surg Br 2002;84(7):961–6.
3. *Murphey MD, Vidal JA, Fanburg-Smith JC, Gajewski DA.* Imaging of synovial chondromatosis with radiologic-pathologic correlation. Radiographics 2007;27(5):1465–88.
4. *Adelani MA, Wupperman RM, Holt GE.* Benign synovial disorders. J Am Acad Orthop Surg 2008;16(5):268–75.
5. *Bernd L, Graf J, Erler M, Niethard FU.* [Joint chondromatosis. Results in 40 surgically and conservatively treated patients]. Unfallchirurg 1990;93(12):570–2.
6. *Knoeller SM.* Synovial osteochondromatosis of the hip joint. Etiology, diagnostic investigation and therapy. Acta Orthop Belg 2001;67(3): 201–10.
7. *Wagner S, Bennek J, Grafe G i sur.* Chondromatosis of the ankle joint (Reichel syndrome). Pediatr Surg Int 1999;15(5–6):437–9.
8. *Buddingh EP, Krallman P, Neff JR, Nelson M, Liu J, Bridge JA.* Chromosome 6 abnormalities are recurrent in synovial chondromatosis. Cancer Genet Cytogenet 2003;140(1):18–22.
9. *Robinson D, Hasharoni A, Evron Z, Segal M, Nevo Z.* Synovial chondromatosis: the possible role of FGF 9 and FGF receptor 3 in its pathology. Int J Exp Pathol 2000;81(3):183–9.
10. *O'Connell JX.* Pathology of the synovium. Am J Clin Pathol 2000; 114(5):773–84.
11. *Vrdoljak J, Irha E.* Synovial osteochondromatosis of the sternoclavicular joint. Pediatr Radiol 2000;30(3):181–3.
12. *Davis RI, Hamilton A, Biggart JD.* Primary synovial chondromatosis: a clinicopathologic review and assessment of malignant potential. Hum Pathol 1998;29(7):683–8.
13. *Mussey RD, Jr.*, Henderson MS. Osteochondromatosis. J Bone Joint Surg Am 1949;31A(3):619–27.
14. *Murphy F, Dahlin DC,Sullivan RC.* Articular synovial chondromatosis. J Bone Joint Surg Am 1962;44(1):77–86.
15. *Jeffreys TE.* Synovial chondromatosis. J Bone Joint Surg Br 1967;49 (3):530–4.
16. *Christensen JH, Poulsen JO.* Synovial chondromatosis. Acta Orthop Scand 1975;46(6):919–25.
17. *Milgram JW.* Synovial osteochondromatosis: a histopathological study of thirty cases. J Bone Joint Surg Am 1977;59(6):792–801.
18. *Imhoff A, Schreiber A.* Synovial chondromatosis. Orthopäde 1988;17 (2):233–44.
19. *Maurice H, Crone M, Watt I.* Synovial chondromatosis. J Bone Joint Surg Br 1988;70(5):807–11.
20. *Shpitzer T, Ganel A, Engelberg S.* Surgery for synovial chondromatosis. 26 cases followed up for 6 years. Acta Orthop Scand 1990;61(6):567–9.
21. *Kramer J, Recht M, Deely DM i sur.* MR appearance of idiopathic synovial osteochondromatosis. J Comput Assist Tomogr 1993;17(5): 772–6.
22. *Wittkop B, Davies AM, Mangham DC.* Primary synovial chondromatosis and synovial chondrosarcoma: a pictorial review. Eur Radiol 2002; 12(8):2112–9.
23. *McKenzie G, Raby N, Ritchie D.* A pictorial review of primary synovial osteochondromatosis. Eur Radiol 2008.
24. *Fetsch JF, Vinh TN, Remotti F, Walker EA, Murphey MD, Sweet DE.* Tenosynovial (extraarticular) chondromatosis: an analysis of 37 cases of an underrecognized clinicopathologic entity with a strong predilection for the hands and feet and a high local recurrence rate. Am J Surg Pathol 2003;27(9):1260–8.
25. *Hocking R, Negrine J.* Primary synovial chondromatosis of the subtalar joint affecting two brothers. Foot Ankle Int 2003;24(11):865–7.
26. *Mueller T, Barthel T, Cramer A, Werner A, Gohlke F.* Primary synovial chondromatosis of the elbow. J Shoulder Elbow Surg 2000;9(4):319–22.
27. *Steinberg GG, Desai SS, Malhotra R, Hickler R.* Familial synovial chondromatosis: brief report. J Bone Joint Surg Br 1989;71(1):144–5.
28. *Villacin AB, Brigham LN, Bullough PG.* Primary and secondary synovial chondrometaplasia: histopathologic and clinicoradiologic differences. Hum Pathol 1979;10(4):439–51.
29. *Ryan RS, Harris AC, O'Connell JX, Munk PL.* Synovial osteochondromatosis: the spectrum of imaging findings. Australas Radiol 2005;49 (2):95–100.
30. *Goel A, Cullen C, Paul AS, Freemont AJ.* Multiple giant synovial chondromatosis of the knee. Knee 2001;8(3):243–5.
31. *Edeiken J, Edeiken BS, Ayala AG, Raymond AK, Murray JA, Guo SQ.* Giant solitary synovial chondromatosis. Skeletal Radiol 1994;23(1): 23–9.
32. *Dogan A, Harman M, Uslu M, Bayram I, Akpinar F.* Rocky form giant synovial chondromatosis: a case report. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2006;14(5):465–8.
33. *Roulot E, Le Viet D.* Primary synovial osteochondromatosis of the hand and wrist. Report of a series of 21 cases and literature review. Rev Rhum Engl Ed 1999;66(5):256–66.
34. *Dorfmann H, De Bie B, Bonvarlet JP, Boyer T.* Arthroscopic treatment of synovial chondromatosis of the knee. Arthroscopy 1989;5(1):48–51.
35. *Ogilvie-Harris DJ, Saleh K.* Generalized synovial chondromatosis of the knee: a comparison of removal of the loose bodies alone with arthroscopic synovectomy. Arthroscopy 1994;10(2):166–70.
36. *Sah AP, Geller DS, Mankin HJ i sur.* Malignant transformation of synovial chondromatosis of the shoulder to chondrosarcoma. A case report. J Bone Joint Surg Am 2007;89(6):1321–8.
37. *Hallam P, Ashwood N, Cobb J, Fazal A, Heatley W.* Malignant transformation in synovial chondromatosis of the knee? Knee 2001;8(3): 239–42.
38. *Bertoni F, Unni KK, Beabout JW, Sim FH.* Chondrosarcomas of the synovium. Cancer 1991;67(1):155–62.
39. *Lunn JV, Castellanos-Rosas J, Walch G.* Arthroscopic synovectomy, removal of loose bodies and selective biceps tenodesis for synovial chondromatosis of the shoulder. J Bone Joint Surg Br 2007;89(10):1329–35.
40. *Chillemi C, Marinelli M, de Cupis V.* Primary synovial chondromatosis of the shoulder: clinical, arthroscopic and histopathological aspects. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2005;13(6):483–8.
41. *Tokis AV, Andrikoula SI, Chouliaras VT, Vasiliadis HS, Georgoulis AD.* Diagnosis and arthroscopic treatment of primary synovial chondromatosis of the shoulder. Arthroscopy 2007;23(9):1023 e1–5.
42. *Urbach D, McGuigan FX, John M, Neumann W, Ender SA.* Long-term results after arthroscopic treatment of synovial chondromatosis of the shoulder. Arthroscopy 2008;24(3):318–23.
43. *Fowble VA, Levy HJ.* Arthroscopic treatment for synovial chondromatosis of the shoulder. Arthroscopy 2003;19(1):E2.
44. *Kural C, Akyildiz MF, Erturk H, Bayraktar K.* [Synovial chondromatosis of the ankle joint and elbow in two cases]. Acta Orthop Traumatol Turc 2005;39(5):441–4.
45. *Flury MP, Goldhahn J, Drerup S, Simmen BR.* Arthroscopic and open options for surgical treatment of chondromatosis of the elbow. Arthroscopy 2008;24(5):520–5.
46. *De Smet L.* Synovial chondromatosis of the elbow presenting as a soft tissue tumour. Clin Rheumatol 2002;21(5):403–4.
47. *Ruth RM, Groves RJ.* Synovial osteochondromatosis of the elbow presenting with ulnar nerve neuropathy. Am J Orthop 1996;25(12):843–4.
48. *Boyer T, Dorfmann H.* Arthroscopy in primary synovial chondromatosis of the hip: description and outcome of treatment. J Bone Joint Surg Br 2008;90(3):314–8.

49. *Lim SJ, Chung HW, Choi YL, Moon YW, Seo JG, Park YS.* Operative treatment of primary synovial osteochondromatosis of the hip. J Bone Joint Surg Am 2006;88(11):2456–64.
50. *Robinson P, White LM, Kandel R, Bell RS, Wunder JS.* Primary synovial osteochondromatosis of the hip: extracapsular patterns of spread. Skeletal Radiol 2004;33(4):210–5.
51. *Kim SH, Hong SJ, Park JS i sur.* Idiopathic synovial osteochondromatosis of the hip: radiographic and MR appearances in 15 patients. Korean J Radiol 2002;3(4):254–9.
52. *Postel M, Courpied JP, Augouard LW.* [Synovial chondromatosis of the hip. Value of dislocation of the hip for complete removal of pathological synovial membranes]. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot 1987;73(7):539–43.
53. *McCarthy JC.* Hip Arthroscopy: Applications and Technique. J Am Acad Orthop Surg 1995;3(3):115–122.
54. *Bozkurt M, Ugurlu M, Dogan M, Tosun N.* Synovial chondromatosis of four compartments of the knee: medial and lateral tibiofemoral spaces, patellofemoral joint and proximal tibiofibular joint. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2007;15(6):753–5.
55. *Pengatteeri YH, Park SE, Lee HK, Lee YS, Gopinathan P, Han CW.* Synovial chondromatosis of the posterior cruciate ligament managed by a posterior-posterior triangulation technique. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2007;15(9):1121–4.
56. *Alkubaidan F, Heffernan EJ, Munk PL.* Extra-articular synovial chondromatosis in a prepatellar bursa. Eur J Radiol Extra 2007:17–20.
57. *Yorgancigil H, Karahan N, Baydar ML.* Multiple loose bodies in the joints: from snowstorm to hailstones. Arthroscopy 2004;20(8):e113–6.
58. *Coolican MR, Dandy DJ.* Arthroscopic management of synovial chondromatosis of the knee. Findings and results in 18 cases. J Bone Joint Surg Br 1989;71(3):498–500.
59. *Galat DD, Ackerman DB, Spoon D, Turner NS, Shives TC.* Synovial chondromatosis of the foot and ankle. Foot Ankle Int 2008;29(3):312–7.
60. *Doral MN, Uzumcugil A, Bozkurt M, Atay OA, Cil A, Leblebicioglu G, i sur.* Arthroscopic treatment of synovial chondromatosis of the ankle. J Foot Ankle Surg 2007;46(3):192–5.

SINDROM UKOČENE OSOBE (MOERSCH-WOLTMAN)

STIFF PERSON SYNDROME (MOERSCH-WOLTMAN)

DENIS ČERIMAGIĆ, ERVINA BILIĆ*

Deskriptori: Sindrom ukočene osobe – etiologija, dijagnoza, liječenje

Sažetak. Cilj ovog članka je dati pregled znanstveno potvrđenih spoznaja o epidemiologiji, genetici, etiopatogenezi, kliničkoj slici, dijagnostici i liječenju sindroma ukočene osobe. Sindrom je karakteriziran progresivnim mišićnim rigiditetom i bolnim mišićnim spazmima. Tri su oblika ovog sindroma: autoimuni, paraneoplastički i idiopatski. Kod autoimunog oblika verificirana su antitijela na glutamat dekarboksilazu, a kod paraneoplastičke varijante antitijela na presinaptički protein amfifizin i postsinaptički protein gefirin. Dijagnoza se temelji na dijagnostičkim kriterijima (kliničkim, laboratorijskim i elektrofiziološkim) prema Gordonu i Lorishu. Liječenje može biti simptomatsko i imunomodulacijsko (imunosupresijsko). U Republici Hrvatskoj su od 2005. godine publicirana dva prikaza slučaja ovog sindroma. Iako rijedak, ovaj je sindrom od kliničkog značenja, osobito uzevši u obzir postojanje paraneoplastičke varijante te osobitosti anesteziološkog pristupa kod pacijenata s ovom bolesti.

Descriptors: Stiff-person syndrome – etiology, diagnosis, therapy

Summary. The prime goal of this paper is to offer an overview of main scientific points in epidemiology, genetics, pathogenesis, clinical course and therapeutic strategies in stiff person syndrome (SPS). This syndrome is characterized by progressive muscle rigidity and painful muscle spasms. Three major forms of SPS are described, according to the pathophysiologic basis, autoimmune, paraneoplastic and idiopathic SPS. In autoimmune form of SPS the antibodies are specific for an enzyme (glutamic acid decarboxylase, GAD). If the paraneoplastic form takes place, the antibodies may be specific for presynaptic (amphyphysin) or the postsynaptic protein (gephyrin). The SPS diagnosis should be based on clinical, laboratory and electromyoneurographic criteria, according to Gordon and Lorish. The therapeutic approaches are focused on symptomatic therapy managing the muscle spasm and on possible immunomodulatory procedures to attenuate an autoimmune reaction. Two cases of SPS are reported in the Republic Croatia since 2005. Although it is a rare medical condition, SPS is of clinical importance, especially because it may be the first sign of an underlying undiagnosed malignant disease or if the anesthesia is necessary in SPS patient.

Liječ Vjesn 2010;132:110–114

Sindrom ukočene osobe (»stiff person«; Moersch-Woltman; SPS) rijedak je neurološki entitet. Postoje autoimuni, paraneoplastički i idiopatski oblik bolesti.[1] Tri su vrste antitijela utvrđene kod bolesnika sa SPS-om: antitijela na glutamat dekarboksilazu (GAD), presinaptički protein amfifizin i postsinaptički protein gefirin.[2] Sindrom je rijetko povezan s drugim neurološkim poremećajima, ali se kao komorbiditeti mogu javiti brojne autoimune bolesti. Od 2005.

* **Neurološki odjel, Opća bolnica Dubrovnik** (Denis Čerimagić, dr. med.), **Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Referentni centar Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske za neuromuskularne bolesti** (doc. dr. sc. Ervina Bilić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. D. Čerimagić, Neurološki odjel, Opća bolnica Dubrovnik, Roka Mišetića bb, 20000 Dubrovnik, e-mail: deniscerimagic@yahoo.com

Primljeno 15. svibnja 2008., prihvaćeno 15. travnja 2009.

godine u Republici Hrvatskoj publicirana su dva prikaza slučaja ovog sindroma, idiopatski[3] i paraneoplastički.[4]

Iz povijesti

Prvi opis SPS-a potječe iz 1956. godine, kada su Moersch i Woltman[5] u Mayo klinici opisali 14 bolesnika. God. 1967. Gordon i suradnici[6] uvode dijagnostičke kriterije, koji se uz modifikaciju prema Lorishu[7] rabe i danas. 1988. Solimena i suradnici[8] utvrđuju postojanje antitijela na GAD kod pacijenata sa SPS-om.

Epidemiologija i genetika

SPS se najčešće javlja u 3. do 5. desetljeća života. Poput većine autoimunih bolesti dva je puta češći kod žena.[9] Nije utvrđena razlika u učestalosti među rasama.[10] Imunogenetske studije pokazale su prisutnost DR[beta]10301-alela u 70,5% pacijenata. Burns i suradnici opisali su familijarni oblik SPS-a s pozitivnim antitijelima na GAD-65 (protein molekularne težine od 65 kilodaltona) kod oca i kćeri.[11]

Etiopatogeneza

GAD je enzim nuždan za sintezu gama-aminomaslačne kiseline (GABA), inhibicijskog neurotransmitera.[12] Osim u SŽS-u prisutan je i u beta-stanicama gušterače,[13] parijetalnim stanicama želuca i tiroidnim stanicama. Kod idiopatskog oblika bolesti nalazimo antitijela na GAD, a kod paraneoplastičkog antitijela na amfifizin i gefirin.[2,10] Antitijela na GAD-65 otkrivena su još 80-ih godina 20. stoljeća kod pacijenata s dijabetesom.[14] Manjak GABE dovodi do poremećaja ravnoteže ekscitacijskih i inhibicijskih utjecaja na alfa-motoneurone lokalizirane u prednjim rogovima kralježnične moždine.[15] Veza između funkcije ovog enzima i kliničke slike najjasnije je objašnjena kod SPS-a. Spinalni interneuroni imaju ulogu inhibicije spontanih pražnjenja spinalnih motoneurona ponajprije posredstvom glicina. Ovo je samo jedan od putova inhibicije, koji uključuje i GABA-ergičku inhibiciju od strane korteksa, moždanog debla i malog mozga. Ako je funkcija GAD značajno reducirana, snižena je razina GABE, a mišići su kontinuirano stimulirani impulsima iz motoneurona. Studija PET s (11)C-flumazenilom pokazala je centralnu disfunkciju GABA-A-receptora kod SPS-a.[16] U prilog imunosnoj hipotezi govori poboljšanje kliničkog statusa pacijenata nakon primjene imunomodulacijske/imunosupresijske terapije. Još je nejasno kako intracelularni enzim poput GAD može biti meta imunosnog odgovora.[17] Utvrđeno je da se GAD sintetizira i intratekalno.[18] Kod pacijenata s negativnim antitijelima na GAD patogenetski se mehanizam temelji na prisutnosti antitijela na postsinaptičke elemente poput sinaptofizina i GABA-transaminaza. Antitijela na GAD pozitivna su u 60–90% slučajeva idiopatskog oblika SPS-a. Amfifizin je presinaptički protein od 128 kDa važan za transport sinaptičkih vezikula.[19] Antitijela na amfifizin tipična su za paraneoplastički oblik bolesti. Paraneoplastička varijanta SPS-a također je povezana s prisutnošću gefirinskih antitijela. Gefirin je citosolni protein, koji se u višim koncentracijama nalazi u području postsinaptičke membrane inhibicijskih sinapsa gdje je u vezi s GABA-A i glicinskim receptorima.[2]

Varijante SPS-a[10]

Postoje sljedeće varijante ovog sindroma: 1. PERM (progresivni encefalomijelitis s rigiditetom i mioklonusom); 2. klasični SPS; 3. sindrom ukočenog ekstremiteta (»stiff limb syndrome«; SLS); 4. SPS s pozitivnim amfifizinskim antitijelima; 5. SPS s pozitivnim gefirinskim antitijelima; 6. SPS s negativnim antitijelima; 7. SPS s cerebelarnom simptomatologijom (SPS-Cer).

Klinička slika

PERM

PERM je karakteriziran brzom progresijom generaliziranog rigiditeta, encefalopatijom, mioklonizmima i respiracijskom insuficijencijom te fatalnim završetkom nakon 6–16 tjedana. Kognitivne funkcije su najčešće očuvane. Manji dio pacijenata ima visok titar antitijela na GAD, dok je kod većine on tek blago do umjereno povišen. *Post mortem* analize pokazuju opsežne inflamatorne promjene u području moždanog debla i kralježnične moždine.[20,21]

Klasični SPS

Rani stadij: Rane manifestacije SPS-a obično započinju u području aksijalne muskulature. Pacijent se žali na bol i nelagodu u leđima[22] te katkad u vratu, koji se pogoršavaju s napetošću i stresom.[20] Često su prisutni i poremećaji spavanja poput nesanice i fragmentiranog spavanja. Moguće su i žestoke egzacerbacije, koje spontano regrediraju nakon nekoliko sati ili dana. S obzirom na obično uredan neurološki status i naglašenu psihičku komponentu često se pogrešno dijagnosticira konverzivna neuroza ili histerija, što odgađa primjenu prikladne terapije.[23] *Kasni stadij:* Uz rigiditet aksijalne, paraspinalne muskulature dolazi do afekcije proksimalnih mišićnih skupina na ekstremitetima.[10] Osim osjećaja njihove ukočenosti javljaju se i bolni spazmi te »startle« fenomeni (radi se o pojavi bolnih, protrahiranih mišićnih spazama provociranih vanjskim taktilnim, vizualnim, auditivnim podražajima, odnosno stresom i uzbuđenjem).[10,24] Pacijenti se kreću sporo i oprezno jer brze kretnje provociraju mišićne spazme, a padovi i ozljede su česti. Ovakav hod slikovito se opisuje kao Frankensteinov hod. Zbog kontrakcije mišića trbušne stijenke i rigiditeta lumbalne paraspinalne muskulature dolazi do razvoja lumbalne hiperlordoze.[10] Rani znak ukočenosti facijalne muskulature je hipomimija, što može dovesti do pogrešne dijagnoze Parkinsonove bolesti.[9] Neurološkim pregledom može se ustanoviti generalizirani rigiditet mišića, izrazitiji na proksimalnim mišićnim skupinama. U ovoj fazi često se susreću depresija i »status spasticus«,[9] karakteriziran generaliziranim rigiditetom i mišićnim spazmima. *Terminalni stadij:* U ovoj fazi bolesti rijetki mišići nisu zahvaćeni. Osim mišića trupa i ekstremiteta može biti zahvaćena i facijalna te faringalna muskulatura, što može dovesti do smetnji gutanja. Prisutna je i paroksizmalna autonomna disfunkcija (dijaforeza, oscilacije krvnog tlaka i pulsa, iznenadna smrt).[25] Mogu se javiti deformiteti zglobova, kontrakture, iščašenja, a mišićni spazmi mogu izazvati prijelome kostiju (najčešće kralježaka i dugih kostiju ekstremiteta, ali i kostiju stopala) i mišićne rupture.[26] Pacijent je samostalno nepokretan i ovisan o tuđoj pomoći i njezi.

Sindrom ukočenog ekstremiteta (»stiff limb syndrome«, SLS)

SLS je fokalna forma SPS-a karakterizirana afekcijom jednog ekstremiteta (noge).[20,27] Nalaz je asimetričan, što znači da na zahvaćenoj nozi nailazimo na rigiditet i bolne mišićne spazme, dok je na drugoj nozi nalaz najčešće uredan. Znakovi afekcije aksijalne muskulature nisu prisutni ili su minorni. U mnogim slučajevima i kod ovih pacijenata

nalazimo antitijela na GAD. Dalakas i suradnici smatraju upitnom postojanje ove varijante te su u svojoj studiji pokazali da kod svih pacijenata s asimetričnim početkom bolesti slijedi progresija i generalizirano zahvaćanje muskulature.[9]

SPS s pozitivnim amfifizinskim antitijelima

Radi se o paraneoplastičkoj varijanti,[28] koja se najčešće susreće kod žena s karcinomom dojke, ali su opisani i slučajevi karcinoma bronha. Za razliku od idiopatskih oblika u početnoj fazi bolesti dominiraju znakovi afekcije vrata i gornjih ekstremiteta, a lumbalna lordoza nije naznačena.[10] Uzrok ove specifičnosti nije jasan, ali nas ona nužno mora potaknuti na uporno traganje za eventualnim malignomom. Od ukupnog broja pacijenata sa SPS-om na ovu varijantu otpada 10%. Osnova liječenja je tretman malignoma, ali ovi pacijenti dobro reagiraju i na primjenu glukokortikoida.

SPS s pozitivnim gefirinskim antitijelima

Do sada je opisan samo jedan slučaj SPS-a s pozitivnim gefirinskim antitijelima i nediferenciranim karcinomom medijastinuma.[29] Radilo se o muškarcu s disartrijom, disfagijom i smetnjama hoda, kod kojega je bio prisutan generalizirani rigiditet vrata, trupa i ekstremiteta, ukočenost jezika, a »startle« fenomeni su provocirani taktilnom stimulacijom kože lica.

SPS s negativnim antitijelima

U slučajevima ove varijante sindroma potrebno je minucioznom obradom isključiti druge uzroke koji diferencijalnodijagnostički dolaze u obzir. Moguće je da se kod ovih pacijenata radi o postojanju još neidentificiranih antitijela.[10]

SPS-Cer

Rakočević i suradnici[30] prvi su opisali ovu varijantu sindroma, prikazavši 5 pacijenata sa SPS-om i znakovima cerebelarne disfunkcije (disartrija, dismetrija, vertigo, ataksija, diplopija). Uobičajena terapija kod ovih pacijenata dovodi do smanjenja rigiditeta, ali ne i do regresije cerebelarne simptomatologije. Nije utvrđena razlika u titru antitijela na GAD između pacijenata s klasičnim SPS-om i SPS-Cer, ali je intratekalna produkcija GAD-antitijela kod SPS-Cer varijante 2,5 puta veća.

Dijagnoza

Temelji se na: 1. *anamnezi i kliničkoj slici;* 2. *elektrofiziološkim kriterijima:* elektroneurografija pokazuje uredne motorne i senzorne brzine provodljivosti, dok elektromiografija pokazuje kontinuirano izbijanje M-potencijala uredne morfologije u agonističkim i antagonističkim mišićnim skupinama, bez miotonih izbijanja, a uz pozitivan odgovor na diazepam (prestanak izbijanja M-potencijala). Nalaz je osobito vidljiv u paraspinalnoj muskulaturi. Ako je pacijent već na terapiji visokim dozama diazepama, manja je vjerojatnost da će EMG biti patognomoničan.[10] 3. *laboratorijskim kriterijima:* prisutnost visokog titra serumskih protutijela na GAD tipična je za klasični oblik SPS-a. Antitijela se dokazuju radioimunoprecipitacijskim testom (RIA), a osim u serumu mogu se naći i u likvoru oboljelih. Blaži do umjereno povišenog titra antitijela na GAD možemo naći i kod pacijenata s PERM i LADA (latentni autoimuni dijabetes odraslih). U specijaliziranim laboratorijima moguće je određivanje protutijela na amfifizin i gefirin, koja su pozitivna u nekim slučajevima paraneoplastičke varijante SPS-a, koja se može vidjeti pri karcinomu dojke, pluća, kolona, bubrega te Hodgkinova limfoma.[31] Likvor obično pokazuje intratekalnu sintezu imunoglobulina G i oligoklonske trake (50% slučajeva). Serumska kreatin-kinaza (CK) umjereno je povišena kao posljedica mišićnog rigiditeta. Osim navedenih pretraga često je indicirana ekstenzivna ultrazvučna, radiološka, endoskopska te dodatna laboratorijska obrada s ciljem isključenja/utvrđivanja komorbiditeta, različitih kliničkih entiteta koji diferencijalnodijagnostički dolaze u obzir te paraneoplastičke varijante sindroma.

Dijagnostički kriteriji (prema Gordonu i Lorishu)[6,7]

Klasični oblik GAD-pozitivnog SPS-a

1. epizode bolnosti i rigiditeta aksijalne muskulature u ranom stadiju bolesti; 2. rigiditet proksimalne muskulature ekstremiteta u kasnijem stadiju bolesti; 3. »startle« fenomeni (bolni mišićni spazmi provocirani vanjskim podražajima); 4. lumbalna hiperlordoza; 5. uredna kognicija, osjet i motorika; 6. pozitivan odgovor na benzodiazepine (klinički i elektromiografski); 7. visok titar antitijela na GAD.

SPS s pozitivnim amfifizinskim antitijelima

Kriteriji su identični kriterijima za dijagnozu klasičnog oblika SPS-a, osim što umjesto lumbalne hiperlordoze susrećemo rigidnu i deformiranu kralježnicu, a umjesto antitijela na GAD nalazimo antitijela na amfifizin.[10]

Diferencijalna dijagnoza[10]

1. LADA; 2. »spinalna« multipla skleroza; 3. hiperekpleksija; 4. tetanus (nema trizmusa!); 5. konverzivna neuroza i histerija; 6. mioklona epilepsija; 7. distonija; 8. neuromiotonija (Isaacov sindrom); 9. Schwartz-Jampelov sindrom; 10. otrovanje strihninom; 11. paraneoplastički mijelitis; 12. spinalna AVM (arterio-venska malformacija).

Komorbiditeti[31]

1. dijabetes; 2. Hashimotov tiroiditis; 3. perniciozna anemija;[9] 4. hipoparatiroidizam; 5. miastenija gravis; 6. reumatoidni artritis; 7. vitiligo;[10] 8. SLE; 9. tumori (karcinomi dojke, pluća, kolona, bubrega, timom[1] i Hodgkinov limfom); 10. epilepsija; 11. cerebelarna ataksija;[30] 12. groznica Zapadnog Nila;[32] 13. notalgia parestetika;[9] 14. anteriorni skleritis;[33] 15. celijakija;[9] 16. polimiozitis;[9] 17. Gravesova (Basedowljeva) bolest;[34] 18. rabdomioliza;[35] 19. multipli mijelom.[36]

Liječenje

Terapija SPS-a je simptomatska i imunosupresivna/imunomodulacijska. Inicijalno liječenje uključuje primjenu benzodiazepina ili baklofena. Svaka redukcija terapije mora se obavljati postepeno, zbog mogućnosti egzacerbacije. Bolesnik mora biti smješten u okružje gdje je minimalno izložen vanjskim podražajima (buka, svjetlo, dodir, stres), koji bi precipitirali pojavu mišićnih spazama.[9]

Simptomatska terapija

1. *Benzodiazepini:* 1963. Howard[37] je zapazio učinkovitost diazepama u liječenju SPS-a. Djeluje kao agonist GABA-A-receptora. Osim spazmolitičkog ima i anksiolitički učinak. Preporučuje se početi s nižim dozama (npr. 2 mg dvaput na dan) te postepeno povisivati dozu do 5–20 mg tri ili četiri puta na dan. Moguća je i primjena klonazepama.[10,31]

2. *Baklofen:* djeluje kao agonist GABA-B-receptora.[38] Primjenjuje se u dozi od 3×5–20 mg *per os*. Kod intratekalne primjene rabe se niže doze (300–800 μg/dan).[31,39] Moguća je i kombinacija peroralne i intratekalne primjene. U slučajevima kvara baklofenske pumpe i posljedičnog prekida ili prekomjerne aplikacije baklofena moguće su teške i potencijalno fatalne egzacerbacije.

Imunosupresijska/imunomodulacijska terapija

1. *Intravenski imunoglobulini:* IVIG moduliraju imunosni odgovor na antigene neutralizirajući cirkulirajuća antitijela.[31,40] Primjenjuju se u ukupnoj dozi od 2 g/kg, i to na dva načina: 0,4 g/kg iv. tijekom 5 dana ili 1 g/kg tijekom dva dana. 2. *Plazmafereza:* pokazala se učinkovitom kod dijela pacijenata.[41] Učinak izmjene plazme objašnjava se odstranjivanjem cirkulirajućih protutijela i imunokompleksa. Serija od pet plazmafereza svaki drugi dan uobičajena je preporuka u liječenju autoimunih poremećaja, ali se mogu rabiti i kraći, kao i duži protokoli, ovisno o kliničkoj slici. 3. *Glukokortikoidi:* suprimiraju imunosni odgovor smanjenjem aktivnosti i volumena limfatičkog sustava, inhibicijom stvaranja interleukina 1, sniženjem koncentracije imunoglobulina i komplementa, limfocitopenijom, smanjenjem prolaza imunih kompleksa kroz bazalne membrane te sniženjem tkivne reaktivnosti na reakciju antigen-antitijelo. Primjenjuje se prednizon u dozi od 0,75 do 1,5 mg/kg/dan tijekom dva tjedna, potom jednaka doza svaki drugi dan 2–4 mjeseca. Ovisno o učinku postepeno snižavamo dozu do doze održavanja. Rabe se u slučajevima kada se IVIG nisu pokazali učinkovitima.[31] 4. *Azatioprin, ciklofosfamid:* Azatioprin je analog purina i djeluje citostatskim mehanizmom. U organizmu se pretvara u merkaptopurin, koji ugradnjom u nukleotide blokira stvaranje prethodnika RNK i DNK te proliferaciju limfocita. Ciklofosfamid je alkilirajući agens koji ima sposobnost stvaranja kovalentnih veza s nukleinskim kiselinama te zbog toga inhibira diobu stanice. Mogu se rabiti samostalno ili u kombinaciji s glukokortikoidima jer omogućuju redukciju njihove doze.[31] 5. *Rituksimab:* Baker i suradnici opisali su slučaj remisije SPS-a nakon primjene CD20-antitijela.[42]

Ostala terapija:[31]

1. Tizanidin;[43] 2. gabapentin; 3. botulinus toksin tip A; 4. dantrolen; 5. vigabatrin; 6. propofol;[44] 7. natrijev valproat; 8. levetiracetam;[45] 9. tiagabin; [46] 10. analgetici; 11. fizikalna terapija; 12. psihijatrijsko liječenje.

Trudnoća kod pacijentica sa SPS-om

Većina lijekova koji se rabe u liječenju SPS-a kontraindicirana je tijekom trudnoće. Kao i kod ostalih autoimunih neuroloških poremećaja (poput multiple skleroze ili miastenije gravis) trudnoća može dovesti do egzacerbacije, ali i remisije.[47]

Anestezija kod pacijenata sa SPS-om

Gros i suradnici preporučuju terapiju IVIG-ima prije planiranog kirurškog zahvata radi prevencije egzacerbacije.[48] Zbog moguće postoperacijske hipotonije uslijed kombinacije GABA-ergičkog djelovanja anestetika i simptomatske terapije, koju pacijenti sa SPS-om inače uzimaju, u slučajevima planiranih operacija preporučuje se kombinacija opće i epiduralne anestezije, što omogućuje sniženje potrebne doze GABA-ergičkih anestetika.[49]

Zaključno, može se reći da iako rijedak, SPS je klinički važan, osobito uzevši u obzir postojanje paraneoplastičke varijante te osobitosti anesteziološkog pristupa. Tijek bolesti je varijabilan i nemoguće ga je predvidjeti. Kod dijela pacijenata je benigan s povremenim epizodama ukočenosti i mišićnih spazama, dok je kod drugih maligniji i vodi do nepokretnosti i invaliditeta. Liječenje se temelji na primjeni terapijskih procedura kojima se suprimira ili modulira imunosni odgovor, odnosno na peroralnoj primjeni medikamenata s više ili manje izraženim gabaergičkim učinkom (benzodiazepini, miorelaksansi, antiepileptici). Uz ovakvu terapiju moguće je postići dugotrajnu remisiju, ali su isto tako moguće i spontane remisije. Komplikacije ove bolesti su brojne i mogu se javiti u bilo kojoj fazi bolesti. One su i glavni uzrok mortaliteta i morbiditeta. Dijagnosticiranje ovog sindroma često je dugotrajan proces pri kojemu je potrebno isključiti brojne kliničke entitete koji diferencijalno-dijagnostički dolaze u obzir te utvrditi i/ili isključiti brojne moguće komorbiditete, što zahtijeva ekstenzivnu kliničku obradu. Možemo pretpostaviti da je značajan broj bolesnika s ovim sindromom neprepoznat, odnosno da im je utvrđena pogrešna dijagnoza te da nisu liječeni na adekvatan način. Stoga je nužno širi krug liječnika različitih specijalnosti upoznati s karakteristikama ovog sindroma.

LITERATURA

1. *Essalmi L, Meaux-Ruault N, Hafsaoul C, Gil H, Curlier E, Dupond JL.* Stiff person syndrome associated with thymoma. Efficacy of thymectomy. Rev Med Interne 2007;28:627–30.
2. *Murinson BB, Vincent A.* Stiff-person syndrome: autoimmunity and the central nervous system. CNS Spectr 2001;6:427–33.
3. *Čerimagić D, Relja M, Telarović S, Glavić J, Ivanković M, Bogoje A.* Sindrom ukočene osobe (Moersch-Woltman). Neurol Croat 2005;54: 37–44.
4. *Brinar V, Honnorat J, Petelin Ž, Budišić Z, Podolski P.* A patient with stiff person syndrome and negative anti-GAD antibodies. Neurol Croat 2006;55:27–33.
5. *Moersch FP, Woltman HW.* Progressive fluctuating muscular rigidity and spasm (»stiff-man« syndrome): report of a case and some observations in 13 other cases. Proc Staff Meet Mayo Clin 1956;31:421–7.
6. *Gordon EE, Januszko DM, Kaufman L.* A critical survey of stiff-man syndrome. Am J Med 1967;42:582–99.
7. *Lorish TR, Thorsteinsson G, Howard FM Jr.* Stiff-man syndrome updated. Mayo Clin Proc 1989;64:629–36.
8. *Solimena M, Folli F, Denis-Donini S i sur.* Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type I diabetes mellitus. N Engl J Med 1988;318:1012–20.
9. *Dalakas MC, Fujii M, Li M, McElroy B.* The clinical spectrum of anti-GAD antibody-positive patients with stiff-person syndrome. Neurology 2000;55:1531–5.
10. *Murinson BB.* Stiff-person syndrome. Neurologist 2004;10:131–7.
11. *Burns TM, Jones HR, Phillips LH, Bugawan TL, Erlich HA, Lennon VA.* Clinically disparate stiff-person syndrome with GAD65 autoantibody in a father and daughter. Neurology 2003;61:1291–3.
12. *Dinkel K, Meinck HM, Jury KM, Karges W, Richter W.* Inhibition of gamma-aminobutyric acid synthesis by glutamic acid decarboxylase autoantibodies in stiff-man syndrome. Ann Neurol 1998;44:194–01.
13. *Walikonis JE, Lennon VA.* Radioimmunoassay for glutamic acid decarboxylase (GAD65) autoantibodies as a diagnostic aid for stiff-man syndrome and a correlate of susceptibility to type 1 diabetes mellitus. Mayo Clin Proc 1998;73:1161–6.
14. *Solimena M, De Camilli P.* Autoimmunity to glutamic acid decarboxylase (GAD) in Stiff-Man syndrome and insulin-dependent diabetes mellitus. Trends Neurosci 1991;14:452–7.
15. *Ishizawa K, Komori T, Okayama K i sur.* Large motor neuron involvement in Stiff-man syndrome: a qualitative and quantitative study. Acta Neuropathol 1999;97:63–70.
16. *Perani D, Garibotto V, Moresco RM i sur.* PET evidence of central GABAergic changes in stiff-person syndrome. Mov Disord 2007;22: 1030–3.
17. *Chang T, Lang B.* GAD antibodies in stiff-person syndrome. Neurology 2004;63:1999–00.
18. *Dalakas MC, Li M, Fujii M, Jacobowitz DM.* Stiff person syndrome: quantification, specificity, and intrathecal synthesis of GAD65 antibodies. Neurology 2001;57:780–4.
19. *Folli F, Solimena M, Cofiell R i sur.* Autoantibodies to a 128-kd synaptic protein in three women with the stiff-man syndrome and breast cancer. N Engl J Med 1993;328:546–51.

20. *Barker RA, Revesz T, Thom M, Marsden CD, Brown P.* Review of 23 patients affected by the stiff man syndrome: clinical subdivision into stiff trunk (man) syndrome, stiff limb syndrome, and progressive encephalomyelitis with rigidity. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 65:633–40.
21. *Gouider-Khouja N, Mekaouar A, Larnaout A, Miladi N, Ben Khelifa F, Hentati F.* Progressive encephalomyelitis with rigidity presenting as a stiff-person syndrome. Parkinsonism Relat Disord 2002;8:285–8.
22. *Bastin A, Gurmin V, Mediwake R, Gibbs J, Beynon H.* Stiff man syndrome presenting with low back pain. Ann Rheum Dis 2002;61:939–40.
23. *Tinsley JA, Barth EM, Black JL, Williams DE.* Psychiatric consultations in stiff-man syndrome. J Clin Psychiatry 1997;58:444–9.
24. *Brown P, Marsden CD.* The stiff man and stiff man plus syndromes. J Neurol 1999;246:648–52.
25. *Mitsumoto H, Schwartzman MJ, Estes ML i sur.* Sudden death and paroxysmal autonomic dysfunction in stiff-man syndrome. J Neurol 1991; 238:91–6.
26. *Meinck HM.* Stiff Man Syndrome. CNS Drugs 2001;15:515–26.
27. *Saiz A, Graus F, Valldeoriola F, Valls-Sole J, Tolosa E.* Stiff-leg syndrome: a focal form of stiff-man syndrome. Ann Neurol 1998;43: 400–3.
28. *Wessig C, Klein R, Schneider MF, Toyka KV, Naumann M, Sommer C.* Neuropathology and binding studies in anti-amphiphysin-associated stiff-person syndrome. Neurology 2003;61:195–8.
29. *Butler MH, Hayashi A, Ohkoshi N i sur.* Autoimmunity to gephyrin in Stiff-Man syndrome. Neuron 2000;26:307–12.
30. *Rakocevic G, Raju R, Semino-Mora C, Dalakas MC.* Stiff person syndrome with cerebellar disease and high-titer anti-GAD antibodies. Neurology 2006;67:1068–70.
31. *Amato AA.* Stiff person – stiff limb syndrome. U: Samuels MA, ur. Manual of neurologic therapeutics. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004, str. 199–201.
32. *Hassin-Baer S, Kirson ED, Shulman L i sur.* Stiff-person syndrome following West Nile fever. Arch Neurol 2004;61:938–41.
33. *Taban M, Langston RH, Lowder CY.* Scleritis in a person with stiff-person syndrome. Ocul Immunol Inflamm 2007;15:37–9.
34. *Chia SY, Chua R, Lo YL, Wong MC, Chan LL, Tan EK.* Acute ataxia, Graves' disease, and stiff person syndrome. Mov Disord 2007;22: 1969–71.
35. *Petzold GC, Marcucci M, Butler MH i sur.* Rhabdomyolysis and paraneoplastic stiff-man syndrome with amphiphysin autoimmunity. Ann Neurol 2004;55:286–90.
36. *Schiff D, Dalmau J, Myers DJ.* Anti-GAD antibody positive stiff-limb syndrome in multiple myeloma. J Neurooncol 2003;65:173–5.
37. *Howard FM Jr.* A new and effective drug in the treatment of stiff-man syndrome: preliminary report. Proc Staff Meet Mayo Clin 1963;38: 203–12.
38. *Miller F, Korsvik H.* Baclofen in the treatment of stiff-man syndrome. Ann Neurol 1981;9:511–2.
39. *Silbert PL, Matsumoto JY, McManis PG, Stolp-Smith KA, Elliot BA, McEvoy KM.* Intrathecal baclofen therapy in stiff-man syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. Neurology 1995;45:1893–7.
40. *Dalakas MC, Fujii M, Li M, Lutfi B, Kyhos J, McElroy B.* High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. N Engl J Med 2001;345:1870–6.
41. *Harding AE, Thompson PD, Kocen RS, Batchelor JR, Davey N, Marsden CD.* Plasma exchange and immunosuppression in the stiff man syndrome. Lancet 1989;2:915.
42. *Baker MR, Das M, Isaacs J, Fawcett PR, Bates D.* Treatment of stiff person syndrome with rituximab. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76:999–01.
43. *Meinck HM, Ricker K, Conrad B.* The stiff-man syndrome: new pathophysiological aspects from abnormal exteroceptive reflexes and the response to clomipramine, clonidine, and tizanidine. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984;47:280–7.
44. *Hattan E, Angle MR, Chalk C.* Unexpected benefit of propofol in stiff-person syndrome. Neurology 2008; Jan 2 [Epub ahead of print]
45. *Rüegg SJ, Steck AJ, Fuhr P.* Levetiracetam improves paroxysmal symptoms in a patient with stiff-person syndrome. Neurology 2004;62:338.
46. *Murinson BB, Rizzo M.* Improvement of stiff-person syndrome with tiagabine. Neurology 2001;57:366.
47. *Weatherby SJ, Woolner P, Clarke CE.* Pregnancy in stiff-limb syndrome. Mov Disord 2004;19:852–4.
48. *Gros AJ Jr, Thomas LC, McKinley KL, Van Gerpen JA.* Prevention of an acute severe exacerbation of stiff-person syndrome during surgery. Anesthesiology 2006;104:885–6.
49. *Yamamoto K, Hara K, Horishita T, Sata T.* Considerations for general anesthesia combined with epidural anesthesia in a patient with stiff-person syndrome. J Anesth 2007;21:490–2.

* * *

Vijesti
News

Hrvatski liječnički zbor
Hrvatsko društvo za kemoterapiju

organizira tečaj trajne edukacije

»Novi aspekti liječenja MRSA-infekcija«

Hypo centar Zagreb, Slavonska avenija 6
22. svibnja 2010.

GLAVNE TEME:

- Infekcija krvotoka i endokarditis
- Pneumonija kod mehanički ventiliranih bolesnika
- Infekcije kože, mekih česti i kostiju

Kotizacija: 500,00 kn (uključuje materijale, stanke za kavu, ručak i parkiranje)

Kontakt: Hrvatsko društvo za kemoterapiju HLZ-a, Mirogojska 8, 10000 Zagreb
tel. 01/28 26 190; fax. 01/28 26 295; e-mail: apavelic@bfm.hr

Više informacija na: www.bfm.hr

Hrvatska liječnička komora bodovala je skup sa 10 bodova za slušače.

POGREŠKE U HISTORIOGRAFIJI CIVILNE BOLNICE U SPLITU: U POVODU POSTAVLJANJA SPOMEN-PLOČE NA NEKADAŠNJOJ BOLNIČKOJ ZGRADI

ERRORS IN THE HISTORIOGRAPHY OF THE CIVIC HOSPITAL IN SPLIT: ON THE OCCASION OF PLACING A MEMORIAL TABLET ON THE FORMER HOSPITAL BUILDING

LIVIA BRISKY, STELLA FATOVIĆ-FERENČIĆ*

Deskriptori: Javne bolnice – povijest; Projektiranje i izgradnja bolnice – povijest; Hrvatska

Sažetak. Izgradnja Civilne bolnice u Splitu bila je važan događaj u životu Splita. Ona ne samo da je služila za smještaj siromašnih građana nego je njezinom izgradnjom započet pomak u poimanju hospitalizacije i zdravstvene skrbi na ovom području. Unatoč novijim istraživanjima i korekciji historiografije vezane uz ovu bolnicu, netočni podatci o ovoj bolnici i dalje se provlače, kako u literaturi tako i u nedavno postavljenoj memorijalnoj ploči u Splitu. Time se stvara iskrivljena slika o baštini, udaraju loši temelji daljnjim istraživanjima i narušava vjerodostojnost hrvatske historiografije općenito.

Descriptors: Hospitals, public – history; Hospital design and construction – history; Croatia

Summary. The building of the Civic Hospital in Split was an important event in the life of this city. Although it primarily served as an institution for the care of the poor, its development shows the evolution of the public health care in this territory. In spite of the recent thorough review of the older historiography on this history, incorrect data are permanently published in the literature and lately even in the content of the memorial plaque. This creates the erroneus picture and credibility of Croatian medical heritage, history and historiography.

Liječ Vjesn 2010;132:115–117

Istraživanje uloge i utjecaja bolničkih ustanova u gradskim središtima iziskuje pomno proučavanje društvenog, povijesnog i medicinskog okvira u kojem su te bolnice nastajale. Na području Hrvatske još uvijek je razmjerno velik broj bolničkih institucija čija povijest, izgradnja i razvoj iziskuju daljnja pomna istraživanja ili pak detaljniju historiografsku reviziju podataka. Historiografija Civilne bolnice u Splitu tek je jedan u nizu primjera. O njoj je tijekom proteklih desetljeća napisan niz članaka, njezin razvoj i utjecaj na zbrinjavanje bolesnika bili su predmetom mnogih rasprava, ali i objavljenih knjiga. Dovoljno je istaknuti da su samo o važnijim obljetnicama u posljednjih četrdesetak godina izdane četiri monografije u kojima se znakovita pažnja posvetila i početcima rada ove ustanove.[1–4]

Izgradnja Civilne bolnice u Splitu bila je važan događaj u životu ovoga grada. Ona ne samo da je služila za smještaj siromašnih građana nego je njezinim ustanovljenjem i razvojem započet pomak u poimanju hospitalizacije i zdravstvene skrbi na ovom području. Mijene društveno-političkih i organizacijskih struktura oblikovale su je u slojevit povijesni model pogodan za proučavanje socijalnih, kulturnih i drugih utjecaja.

Izašlo je na vidjelo da bi ideja osnutka bolnice trebala povući za sobom nastojanja svih struktura koje sudjeluju u realizaciji ideje kako bi se projekt ostvario, napose vladajućeg i birokratskog aparata. Međutim, dobrotvorni idejni i financijski paket ponuđen od njezinih utemeljitelja, premda uvijek odobravan na deklarativnoj razini, bio je neprekidno blokiran pa je, primjerice, samo na odobrenje zemljišta trebalo čekati punih devet godina. Različite uprave imale su različit, premda uglavnom neproduktivan, stav o otvaranju i razvoju bolnice. Često se stoga ističe činjenica da nam je nesklona tuđinska vlast osporavala napredak i razvoj identiteta u svim sferama. Za razvoj svijesti o identitetu potrebno je kulturno osvještenje koje se naslanja na njegovanje baštine i vjerodostojnost u njezinu istraživanju. U praksi se, međutim, nerijetko događa suprotno. Nekorektno iznošenje podataka kao rezultat nekritičkog prepisivanja ili pak neprovjeravanja izvora jedan je od najčešćih primjera. Ovaj je osvrt motiviran upravo tom činjenicom.

Nedavno je na nekadašnjoj zgradi prve Civilne bolnice u Splitu, današnjoj Galeriji umjetnina, postavljena spomen-ploča na kojoj su prezentirane tri netočnosti vezane uz osnutak ove bolničke institucije krajem 18. stoljeća te izvedbenog projektanta njezina proširenja u drugoj polovini 19. stoljeća (slika 1). Ova je zgrada nakon završetka preseljenja bolničkih odjela na novu lokaciju krajem 70-ih godina 20. stoljeća izgubila prvotnu namjenu te su u njoj smještene druge ustanove. Isprva je bila pretvorena u Muzej revolucije koji je prestao djelovati 1991. godine,[5] zatim je 1996. godine prepuštena na uporabu Galeriji umjetnina i Multimedijalnomu kulturnom centru koji se tek trebao osnovati,[6] da bi 2001. godine cjelokupna zgrada bila dodijeljena Galeriji umjetnina.[7] Nakon opsežne adaptacije zgrade dana 9. svib-

* **Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Split** (dr. sc. Livia Brisky, dr. med.), **Zavod za povijest i filozofiju znanosti, Odsjek za povijest medicinskih znanosti, Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Zagreb** (prof. dr. sc. Stella Fatović-Ferenčić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. L. Brisky, Ruđera Boškovića 15, 21 000 Split, e-mail: livia.brisky@st.t-com.hr

Primljeno 10. listopada 2009., prihvaćeno 30. prosinca 2009.



Slika 1. *Spomen-ploča na zgradi prve Civilne bolnice u Splitu (fotografiju je snimila Livia Brisky)*
Figure 1. *Memorial tablet on the building of the first Civic Hospital in Split (photography by Livia Brisky)*

nja 2009. godine otvorena je novoobnovljena Galerija umjetnina s novim stalnim postavom.[8] Potom je na njoj istaknuta i spomen-ploča s ciljem podsjećanja da se ovdje nekada nalazila prva Civilna bolnica u Splitu.

Netočni podatci na spomenutoj ploči potaknuli su nas na ovaj osvrt to više što je posljednjih sedam godina Civilna bolnica u Splitu bila predmetom novih istraživanja. Kao rezultat navedenoga o ovoj je temi obranjen jedan magistarski rad,[9] doktorska disertacija[10] te je publicirano nekoliko izvornih radova.[11,12] Tim istraživanjima revidirana je dotadašnja historiografija, osobito onaj njezin dio koji se odnosi na osnutak i izgradnju ove institucije. Izašlo je na vidjelo da je projekt podizanja Civilne bolnice u Splitu započeo humanitarnom inicijativom građanina Ante Ergovca koji je 1784. godine oporučno ostavio 1.000 cekina u svrhu izgradnje bolnice za zbrinjavanje siromašnog sloja stanovništva. Nakon smrti Ante Ergovca, njegova braća Frane i Petar Ergovac nastavili su s realizacijom ove ideje.

Dokazano je nadalje da je javni mjernik Franjo Antun Kurir kao projektant zgrade splitske bolnice dana 15. listopada 1791. godine izradio njezin projekt,[11] što je u suprotnosti s dotadašnjim spoznajama koje kao projektanta navode mjernika Petra Kurira[1–4,13] ili nepoznatog stranca u mletačkoj službi.[14]

Najvažniji rezultat novih istraživanja odnosi se na točnu godinu izgradnje bolničke zgrade. Naime, temeljem prethodnih saznanja pretpostavljalo se da je Civilna bolnica u Splitu bila izgrađena 1792. godine te da je službeno počela s radom 1794. godine,[1–3,13] premda se u jednoj studiji navodi da je bolnička zgrada vjerojatno 1795. godine potpuno osposobljena za rad i predana javnosti.[14] Ovi su podatci pobijeni na temelju dokumenta pohranjenog u Državnom arhivu u Veneciji iz kojeg je razvidno da Civilna bolnica u Splitu na dan 17. svibnja 1794. godine nije postojala, niti je još započela njezina gradnja. Spomenuti dokument je ovjerena potvrda javnog mjernika Franje Antuna Kurira iz koje je vidljivo da je on navedenoga dana izvršio uvid i pregledao prazno zemljište unutar bastiona Corner na kojem se planirala podignuti bolnička zgrada. Prema tome, Civilna bolnica u Splitu nije mogla biti izgrađena 1792. godine kao što se prethodno pisalo, niti je mogla početi s radom 1794. godine. Zgrada je dovršena 1797. godine, dakle punih pet godina kasnije negoli to navode prijašnji autori, a dana 12. travnja 1797. godine, neposredno nakon dovršetka izgradnje, donesen je *Plan za uređenje i upravljanje Gradskom bolnicom u Splitu*.[11]

Unatoč svim korekcijama historiografije i njihovu objavljivanju, publiciranje netočnih podataka o osnutku Civilne bolnice u Splitu se nastavilo, primjerice, autori dviju knjiga objavljenih 2007. i 2008. godine pogrešno navode 1794. godinu kao godinu izgradnje splitske bolnice.[15,16] Sljedeći je primjer niz pogrešaka na navedenoj spomen-ploči na kojoj se ponovno netočno prezentira 1792. godina kao godina gradnje bolničke zgrade, Petar Kurir kao njezin projektant te se navodi pogrešan identitet projektanta njezina kasnijeg proširenja (slika 1).

Činjenica jest da je jedan od prijelomnih momenata u razvoju splitske bolnice bilo razdoblje njezina temeljnog proširenja i obnove u razdoblju od 1866. do 1872. godine.[12] Stoga se u literaturi raspravljalo o nekoliko mogućih projektanata njezine obnove. U prvim monografijama o radu splitske bolnice kao projektant se navodi pokrajinski upravitelj javnih zgrada dr. Ivan Lucchini.[1,2] Kasnije se od njega odustalo i raspravljalo o austrijskom arhitektu Kuni Weidmannu,[3,14] ali se ipak kao najvjerojatniji projektant, čak i u zadnjoj monografiji o bolničkom radu publiciranoj 2004. godine, navodi trogirski arhitekt Josip Slade.[3,4,14,17] To je vjerojatno bio i razlog što se potonji našao prezentiran na spomenutoj spomen-ploči kao projektant ovog bolničkog proširenja (slika 1). Točan podatak, međutim, objavljen je još 2007. godine u članku L. Brisky u kojem je autorica dokazala da je projektant proširenja i obnove splitske bolnice bio Ivan Lucchini.[12]

Iz svega navedenoga jasno proizlazi da se povijesni podatci o medicinskoj prošlosti preuzimaju nekritički i bez provjere izvora. Ne prate se novija istraživanja niti se konzultiraju stručnjaci iz pojedinih područja. Time se stvara iskrivljena slika o baštini, udaraju loši temelji daljnjim istraživanjima i narušava vjerodostojnost hrvatske historiografije općenito.

LITERATURA

1. *Kečkemet D.* Stara splitska bolnica 1794–1964. Split: Novinsko-izdavačko poduzeće »Slobodna Dalmacija« – Split; 1964.
2. *Kečkemet D.* Zdravstvo i bolnice u Splitu do drugoga svjetskog rata. U: Uglešić B, ur. 190 godina splitske bolnice. Split: Opća bolnica u Splitu; 1984, str. 13–36.
3. *Kečkemet D.* Počeci splitske bolnice. U: Reić P, ur. 200 godina splitske bolnice (1794.–1994.). Split: Klinička bolnica Split; 1994, str. 11–23.
4. *Kečkemet D.* Počeci splitske bolnice. U: Mirić D, ur. Osamnaest godina Kliničke bolnice Split. Split: Klinička bolnica Split, Jedinica za znanstveni rad; 2004, str. 7–14.
5. *Topić L.* Otkriveno splitsko umjetničko blago. Vjesnik 2009 May 11; 18–9. Dostupno na: http://www.vjesnik.hr/pdf/2009%5C05%5C12%5C18A18.PDF. Pristup dana: 07. 10. 2009.
6. *Jurković M.* U splitskom Multimedijalnom centru »privremeno« borave razne ustanove – čak i jedna vjenčaonica! Vjesnik 2000 Mar 12; 15. Dostupno na: http://ns1.vjesnik.com/Pdf/2000%5C03%5C12%5C15A15.PDF. Pristup dana: 07. 10. 2009.
7. *Majstorović B.* Projekt adaptacije i nadogradnje zgrade Galerije umjetnina. Dostupno na: http://www.galum.hr/_hr/o_galeriji_adaptacija.htm. Pristup dana: 07. 10. 2009.
8. *Babić V.* Ostvarenje stogodišnje ideje. Vijenac 2009 Jul 2. Dostupno na: http://www.matica.hr/Vijenac/vijenac400.nsf/AllWebDocs/Ostvarenje_stogodisnje_ideje. Pristup dana: 07. 10. 2009.

9. *Brisky L.* Utjecaj Civilne bolnice na stanje zdravlja i organizaciju zdravstva u Splitu u razdoblju od 1794. do 1945. godine (magistarski rad). Split: Sveučilište u Splitu Medicinski fakultet; 2005.
10. *Brisky L.* Poimanje zdravstvenih prioriteta i oblikovanje javnog mnijenja s obzirom na zdravlje, bolest i zdravstvenu zaštitu na primjeru razvoja splitske Civilne bolnice (disertacija). Split: Sveučilište u Splitu Medicinski fakultet; 2007.
11. *Brisky L, Fatović-Ferenčić S.* From a philanthropic idea to building of Civic Hospital in Split in light of new archival evidence. Croat Med J 2006;47:162–8.
12. *Brisky L.* Fundamental restoration of the Civic Hospital in Split (1866–1872). Coll Anthropol 2007;31:905–9.
13. *Kraljević Lj, Boschi S, Sapunar D.* A contribution to the history of health services in Split. Croat Med J 1993;34:153–62.
14. *Kečkemet D.* Projekti obnove bolnice u Splitu u 19. stoljeću. Acta Hist Med Stomatol Pharm Medi Vet 1987;27:127–40.
15. *Kečkemet D.* Ante Bajamonti i Split. Split: Slobodna Dalmacija; 2007.
16. *Piplović S.* Izgradnja Splita između svjetskih ratova. Split: Društvo arhitekata Splita, Društvo prijatelja kulturne baštine u Splitu; 2008.
17. *Fisković C.* Arhitekt Josip Slade. Trogir: Muzej grada Trogira; 1987.

* * *

Vijesti
News

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
HRVATSKO DRUŠTVO ZA INFEKTIVNE BOLESTI

organizira

77. ZNANSTVENO STRUČNI SIMPOZIJ

»INFEKCIJE U KIRURŠKIH, NEUROLOŠKIH I IMUNOKOMPROMITIRANIH BOLESNIKA«

i

»ULOGA I ZNAČAJ INFEKTOLOGA U ŽUPANIJSKOJ BOLNICI«

Koprivnica, 12. – 14. lipnja 2010.
Dvorana Opće bolnice »Dr. Tomislav Bardek«

Opće informacije: Nevenka Jakopović
Telefon: 01/2826 240; e-mail: njakopovic@bfm.hr
Više o Simpoziju na adresi: www.bfm.hr

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

raspisuje

NATJEČAJ

za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora u 2010. godini

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora, prihvaćenog 20. rujna 2005. godine, prijedlozi podružnica i stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora za odličja i priznanja Zbora dostavljaju se Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvo za odličja i priznanja najkasnije do 31. listopada 2010. godine, s ispunjenim upitnikom za predlaganje odličja. Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi neće se uzeti u razmatranje.

Odličja i priznanja bit će prihvaćena i objavljena na 119. redovitoj godišnjoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora 26. veljače 2011. godine.

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

Pisma uredniku
Letters to the Editor

Kako liječimo kroničnu malignu bol u bolesnika s uznapredovalim rakom pluća?

How do we treat cancer pain in patients with advanced lung cancer?

Poštovani gospodine uredniče,

Zloćudne neoplazme posljednjih godina dosežu epidemijsku učestalost te se u više od 20.000 stanovnika na godinu u RH postavi dijagnoza invazivnog raka kao uzroka novootkrivene bolesti. Karcinom pluća najčešći je invazivni rak u muškaraca (20% svih novooboljelih), a u žena je sa 7% novooboljelih na trećem mjestu po učestalosti u RH. Tako u Republici Hrvatskoj godišnje ukupno otkrijemo više od 2800 novih bolesnika s karcinomom pluća, od kojih 38% ima udaljene metastaze već kod postavljanja dijagnoze.[1] Napretkom u dijagnostici i liječenju bolesnici sa zloćudnim tumorima sve duže žive, njihov udio u općoj populaciji sve je značajniji, pa time i problem zbrinjavanja simptoma zloćudne bolesti postaje sve veći.

Kroničnu malignu bol umjerenog i jačeg intenziteta trpi 60–90% bolesnika s uznapredovalim stadijem zloćudne bolesti.[2,3] Bol može biti uzrokovana primarnim tumorom ili metastatskim rasapom u oko 73% slučajeva (44–87%), ili je pak posljedica provedenog sustavnog ili lokalnog onkološkog liječenja (u 11–13% bolesnika).[4,5] Na prevalenciju maligne boli utječe prije svega tip primarnog tumora i njegova sklonost metastatskom širenju u primjerice kosti i/ili mozak. Bitna je i lokalizacija primarnog tumora, kao i njegovo zahvaćanje neuralnih struktura. Stadij bolesti je također važan čimbenik jer prevalencija boli raste s napredovanjem bolesti. Stoga je u svakom stadiju izuzetno važno utvrditi postojanje boli, s obzirom na činjenicu da ono može upućivati na progresivnu dinamiku bolesti.

Ukupna srednja prevalencija boli u bolesnika s karcinomom pluća prema podacima iz literature iznosi oko 47% (izuzetno širokog raspona od 6 do 100%). U bolesnika s uznapredovalim stadijem bolesti srednja prevalencija boli iznosi oko 75% (63–90%).[5,6] Trećina bolesnika osjeća više od jedne lokalizacije boli, a njih 20-ak % trpi bol u tri ili više lokalizacija.[7] Glavni patofiziološki tip boli bolesnika s karcinomom pluća je nociceptivni, no u oko 30% bolesnika susreće se neuropatska bol.[5]

Osim same činjenice postojanja boli, važan je čimbenik i intenzitet boli te njezin utjecaj na kvalitetu života bolesnika jer je kronična maligna bol jedan od važnih uzroka velikog broja psihičkih promjena i problema bolesnika s malignim bolestima. Bolesnici koji trpe kroničnu malignu bol, osobito onu umjerenog i jačeg intenziteta, imaju značajno smanjenu kvalitetu života s nižim stupnjem emotivnog, socijalnog i ukupnog funkcioniranja u svakodnevnom životu, češćim poremećajima spavanja i većom sklonošću depresivnom raspoloženju u odnosu na bolesnike koji ne trpe bol ili je ona blaga intenziteta.[8,9]

Stoga je očito sve veće značenje pravodobnog i ispravnog postavljanja dijagnoze postojanja maligne boli, utvrđivanja njezina karaktera i obilježja te provođenja primjerenog liječenja. Dostupni podaci iz literature upućuju na činjenicu da od 50 do 67% bolesnika s uznapredovalom malignom bolesti koji svakodnevno trpe jake boli,[9] svega 25% prima analgetsku terapiju.

Iako niz godina postoje smjernice o liječenju boli te je poznato da njihova implementacija u svakodnevnoj kliničkoj praksi pridonosi kvalitetnijem i uspješnijem liječenju bolesnika,[10] primjena analgetske terapije u većine bolesnika s karcinomom pluća nemalih stanica u praksi nije adekvatno provedena. Prevalencija neliječenih bolesnika s malignom boli kreće se prema podacima iz objavljenih studija od 8 do 82%.[11] Analiza rezultata 26 objavljenih studija upućuje na to da prosječna prevalencija iznosi 43%,[11] što znači da je gotovo svaki drugi bolesnik koji trpi malignu bol nedovoljno dobro liječen. Od bolesnika liječenih simptomatskom analgetskom terapijom njih čak 82% nije liječeno adekvatno.[6]

Prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije opiodi su temeljna terapija u farmakološkom liječenju kronične maligne boli umjerenog i jakog intenziteta, a najčešće uzimani transdermalni pripravci (fentanil i buprenorfin) dostupni su i u Republici Hrvatskoj.

Razlozi neadekvatnog liječenja maligne boli posljedica su brojnih čimbenika, od kojih su važne i »zapreke« u razmišljanjima, kako samih bolesnika tako i liječnika primarne zdravstvene zaštite ili čak onkologa. Vlastitih podataka o situaciji u Hrvatskoj nemamo. Svjetska zdravstvena organizacija prepoznala je ovaj problem na globalnoj razini i uvrstila njegovo zbrinjavanje na visoko mjesto liste prioriteta. Možda je vrijeme da ga prepoznamo i mi u Hrvatskoj, kako bismo ga mogli početi i rješavati.

Mr. sc. Sanja Pleština, dr. med.
Klinika za plućne bolesti »Jordanovac«

LITERATURA

1. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Incidencija raka u Hrvatskoj 2006. Zagreb; Registar za rak; 2008. Bilten br. 31.
2. *Foley KM and Abernathy A.* Management of cancer pain. U: De Vita, Hellman, and Rosenberg, ur. Cancer: Principles and Practice of oncology, 8 izd. 2008; str. 2757–2789.
3. *Van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG i sur.* Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. Ann Oncol 2007;18:1437–1449.
4. *Potter J, Higginson IJ.* Pain experienced by lung cancer patients: a review of prevalence, causes and pathophysiology. Lung Cancer 2004; 43:247–57.
5. *Mercadante S, Vitrano V.* Pain in patients with lung cancer: Pathophysiology and treatment. Lung Cancer 2009; doi:10.1016/j.lungcan.2009.11.004.
6. *Di Maio M, Gridelli C, Gallo C i sur.* Prevalence and management of pain in Italian patients with advanced non-small-cell lung cancer. Br J Cancer 2004;90:2288–96.
7. *Portenoy RK, Miransky J, Thaler HT i sur.* Pain in ambulatory patients with lung or colon cancer. Prevalence, characteristics and effect. Cancer 1992;70(6):1616–24.
8. *Tavoli A, Montazeri A, Roshan R i sur.* Depression and quality of live in cancer patients with and without pain: the role of pain beliefs. BioMed Central Cancer 2008;21:177.
9. *Cleary James F.* Cancer pain management. Cancer Control 2000;7: 132–41.
10. *Du Pen SL, Du Pen AR, Polissar N i sur.* Implementing Guidelines for Cancer Pain Management: Results of a Randomized Controlled Clinical Trial. J Clin Oncol 17 1999:361.
11. *Deandrea S, Montanari M, Moja L, Apolone G.* Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. Ann Oncol 2008;19:1985–91.

Konzervativno liječenje kod izmokravanja kamenaca mokraćovoda

Medical expulsive therapy for ureteral calculi

Poštovani gospodine uredniče,

urolitijaza je važan javnozdravstveni problem, budući da se više od 20% populacije u određenoj fazi života liječi zbog urolitijaze.[1] Tradicionalno konzervativno liječenje ureteralnih kamenaca spazmoliticima i pojačanom hidracijom ima stopu spontane ekspulzije od 50%.[2] Nekoliko randomiziranih studija s kontrolnom skupinom upozorilo je na učinkovitost ekspulzijskog liječenja u povećanju stupnja izmokravanja kamenaca i skraćivanja vremena potrebnog za izmokravanje kamenca.[3–5] Ekspulzijsko liječenje, iako dokazano učinkovito, propisuje se u samo 1,1% posjeta u hitnoj službi zbog urolitijaze.[6] Lijekovi koji olakšavaju spontanu ekspulziju ureteralnog konkrementa jesu alfa-adrenergički antagonisti (tamsulozin, terazosin i doksazosin) koji skraćuju epizodu urinarne kolike i smanjuju potrebu za kirurškom intervencijom. U slučaju simptomatskih urokolika alfa-adrenergički anatagonisti značajno su učinkovitiji u odnosu na, primjerice, blokatore kalcijevih kanala (nifedipin).[7]

Učinak je praćen unutar 90 dana od prvog posjeta u hitnoj službi, i to s obzirom na neželjene nuspojave kao što su ponovljeni dolasci u hitnu službu, prijmovi u bolnicu i potrebne kirurške intervencije (izvantjelesna litotripsija udarnim valovima, ureteroskopija, postavljanje ureteralne proteze ili postavljanje perkutane nefrostome s ekstrakcijom kamenca ili bez nje).

Brede i sur.[8] uključili su u studiju 237 bolesnika iz hitne službe u kojih je radiološki potvrđen ureteralni konkrement kao primarni klinički problem. Od tog je broja 71 bolesnik isključen zbog prijma u bolnicu, zbog hitne kirurške intervencije ili zbog nedostatnih podataka. Preostalo je 166 bolesnika za analizu i evaluaciju, od čega su 54 (32,5%) bile žene. Udio žena s obzirom na ekspulzijsko liječenje bio je 30,2% sa i 33,6% bez. Prosječna dob bila je 44,7±10,9 godina na ekspulzijskom liječenju u odnosu na 44,1±11,8 (u rasponu od 18 do 82) godina bez ekspulzijskog liječenja (p=0,75). Razlika veličine konkrementa u obje skupine nije bila statistički značajna (4,0±2,3 mm vs 4,3±2,2 mm u kontroli, p=0,37). Također nije bilo statistički značajne razlike (p=0,59) ni s obzirom na prisutnost multiplih konkremenata (5,7% u odnosu na 8,0%). Edukacijom liječnika u hitnoj službi u sve je većem postotku bolesnika uvedeno ekspulzijsko liječenje: 23% 2003. godine, 57% 2005. godine i 78% 2007. godine.[8] Dok, primjerice, 2003. godine ni jedan bolesnik nije dobio alfa-blokator, 2007. godine dobilo ih je čak 98%. Statistički je značajna razlika (p=0,065) neželjenih nuspojava od 37,7% u bolesnika na ekspulzijskom liječenju prema 53,1% bez ekspulzijskog liječenja. Osobito je bila signifikantna razlika u podskupini distalnih ureteralnih kamenaca. Edukacija je provođena prenošenjem informacija na stručnim sastancima, bolničkim vizitama, upoznavanjem s algoritmima, obavijestima na zidu hitnog trakta i slanjem e-mailova liječnicima u hitnoj službi, čime je povećano propisivanje lijekova za olakšavanje ekspulzije kamenca u mokraćovodu; i na taj su način alfa-blokatori gotovo potpuno »istisnuli« iz uporabe blokatore kalcijskih kanala.

U metaanalizi Hollingswortha i sur.[7] učestalost spontane pasaže kamenca bila je 65%. Analizom devet randomiziranih studija s kontrolnom skupinom pokazana je učinkovitost ekspulzijskog liječenja u skraćivanju vremena ekspulzije kamenca, smanjenju davanja spazmolitika te smanjenju broja prijmova u bolnicu i kirurških zahvata odstranjenja kamenca. Brede i sur.[8] imali su učinkovitost od 29%, što je također bilo klinički značajno. Većina ureteralnih kamenaca bila je locirana u distalnoj trećini (77,4% vs 67,3%, p=0,18). Uza sve to važna je procjena do kada se držati konzervativnog pristupa i kada treba odlučiti da je kirurški pristup liječenju kamenaca mokraćovoda neizbježan.

dr. sc. Silvio Altarac, spec. urolog
prim. dr. Zoran Rajković, spec. kirurg
dr. sc. Nuhi Arslani, spec. kirurg
Dino Papeš, dr. med.
prim. dr. Stanko Belina, spec. radiolog

LITERATURA

1. *Ljunghall S, Lithell H, Skarfors E.* Prevalence of renal stones in 60-year-old men. A 10-year follow-up study of a health survey. Br J Urol 1987; 60(1):10–3.
2. *Pak CY.* Kidney stones. Lancet 1998;351(9118):1797–801.
3. *Borghi L, Meschi T, Amato F i sur.* Nifedipine and methylprednisolone in facilitating ureteral stone passage: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Urol 1994;152(4):1095–8.
4. *Cooper JT, Stack GM, Cooper TP.* Intensive medical management of ureteral calculi. Urology 2000;56(4):575–8.
5. *Porpiglia F, Destefanis P, Foiri C, Fontana D.* Effectiveness of nifedipine and deflazacort in the management of distal ureter stones. Urology 2000;56(4):579–82.
6. *Hollingsworth JM, Davis MM, West BT, Wolf JS Jr, Hollenbeck BK.* Trends in medical expulsive therapy use for urinary stone disease in U.S. emergency departments. Urology 2009;74(6):1206–9.
7. *Hollingsworth JM, Rogers MA, Kaufman SR i sur.* Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis. Lancet 2006;368 (9542):1171–9.
8. *Brede C, Hollingsworth JM, Faeber GJ, Taylor JS, Wolf JS Jr.* Medical expulsive therapy for ureteral calculi in the real world: targeted education increases use and improves patient outcome. J Urol 2010;183(2):585–9.

In memoriam
Obituaries

Prof. dr. sc. MILAN VIDOVIĆ
(16. 7. 1924. – 27. 10. 2009.)



Naš dragi učitelj i svima predani prijatelj prof. dr. Milan Vidović preminuo je 27. listopada 2009. godine. U trenutku kad umire dobar čovjek načas bi trebao zastati svijet, a profesor Vidović je bio nadasve dobar čovjek i to je bio zalog njegova velikog životnog opusa. Jer znano je da samo dobri ljudi mogu biti pravi liječnici i vrsni nastavnici.

Milan Vidović je rođen 16. srpnja 1924. godine u Zagrebu u službeničkoj obitelji. Osnovnu i srednju školu završio je u Zagrebu i Varaždinu, gdje je 1943. godine položio ispit zrelosti s odličnim uspjehom. Na Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao se iste godine i promoviran je 1950. godine. Već tijekom studija radio je u Kirurškoj klinici Medicinskog fakulteta u Zagrebu u svojstvu laboranta znanstveno-prosvjetne struke te je aktivno surađivao u organiziranju i radu Stanice za transfuziju krvi, koju je nakon diplomiranja vodio sve do 1952. godine. Liječnički pripravnički staž obavio je u Kirurškoj klinici Medicinskog fakulteta u Zagrebu i 1951. godine je izabran za asistenta iste klinike. Specijalistički ispit iz opće kirurgije položio je 1955. godine. Nakon dugogodišnjih eksperimentalnih istraživanja Milan Vidović je 1964. godine obranio doktorsku disertaciju »Reinervacija dijafragme«, pa je promoviran u znanstveni stupanj doktora medicinskih znanosti, a 1972. godine položio je i specijalistički ispit iz neurokirurgije.

Od 1963. godine M. Vidović neprekidno je radio na Neurokirurškom odjelu Kirurške klinike i potom u Klinici za neurokirurgiju, gdje mu je povjereno samostalno vođenje odjela, a predstojnikom je Klinike imenovan 1978. godine. Naslov primarijusa dodijeljen je Milanu Vidoviću 1972. godine. Nakon provedenoga habilitacijskog postupka Znanstveno-nastavno vijeće Medicinskog fakulteta dodijelilo je Milanu Vidoviću 1973. godine naziv naslovnog docenta za predmet kirurgija. Godine 1976. izabran je za izvanrednog profesora za predmet kirurgija te godine 1978. za redovitog profesora za predmet kirurgija, uže područje neurokirurgija. Bio je redoviti član Hrvatske akademije medicinskih znanosti. Milan Vidović je bio voditelj dvaju interdisciplinarnih istraživačkih projekata.

Napisao je više od 80 znanstvenih, stručnih i drugih publikacija. Istodobno je aktivno sudjelovao na mnogobrojnim znanstvenim i stručnim skupovima u zemlji i inozemstvu. Uveo je u medicinski kirurški rad tehniku uspješne reinervacije paraliziranog ošita, a u području flebologije ciljano liječenje antibioticima i nove operacijske pristupe uklanjanju varikoziteta. Prvi je, napokon, u nas razradio transventrikularni pristup procesima treće mozgovne klijetke. Zapaženi su i njegovi interdisciplinarni radovi iz biomehanike kralježnice.

Milan Vidović je sudjelovao u nastavnom radu sa studentima već od dolaska u Kirušku kliniku, uz izrazitu sklonost prema nastavnom radu te se razvio u vrsna pedagoga i predavača.

Aktivno je sudjelovao u radu brojnih liječničkih i drugih društvenih organizacija. Član je Hrvatskoga liječničkoga zbora i bio je dugogodišnji predsjednik Sekcije za neurokirurgiju i neurotraumatologiju Zbora.

Bio je član Uredništva časopisa »Neurologija«. Godinama je bio član upravnih tijela Plivačkog saveza Hrvatske i Komisije za zdravstvo Saveza sportova Hrvatske.

Za svoj društveni rad Milan Vidović je odlikovan Ordenom rada sa srebrnim vijencem, dobitnik je zlatne plakete Središnjeg instituta za tumore u Zagrebu te brojnih priznanja.

Dugogodišnji požrtvovni rad profesora Milana Vidovića ostavio je duboke tragove u hrvatskoj kirurgiji i neurokirurgiji. Njegov znanstveni i stručni opus uvelike je pridonio razvitku zagrebačke neurokirurške škole te mu je istodobno osigurao i istaknuto mjesto u medicinskim krugovima u nas, pa i izvan naše zemlje.

No, mnogo je veći doprinos profesora Vidovića neurokirurgiji i medicini Hrvatske što se tijekom desetljeća posvetio naraštajima mladih liječnika. Deseci neurokirurga diljem naše zemlje i među njima mnogi vodeći stručnjaci od njega su stekli svoja temeljna znanja. Znanstvene se rasprave napišu, čitaju i citiraju, a potom slijede nova istraživanja i nove rasprave. Opsežno pak medicinsko znanje i golemo kliničko iskustvo omogućavali su profesoru Vidoviću da i u najzahtjevnijim stanjima iznađe svrhovite postupke i pomogne bolesniku te i poduči suradnike. Na svoj poznato smiren i tih način nesebično je prenosio sva svoja znanja budućim stručnjacima različitih medicinskih područja, a navlastito kirurzima i neurokirurzima.

Stoga dr. Milanu Vidoviću moramo biti nadasve zahvalni na znanstvenim spoznajama te na brojnim vrsnim liječnicima koje je ostavio hrvatskoj medicini na korist zdravstvene službe i bolesnoga čovjeka. Njegov stvaralački duh i životno djelo ostaju nam trajno kao zalog i obveza koju ćemo nastojati dostojno ispuniti, a u ime brojnih naraštaja studenata, liječnika, specijalizanata i specijalista te svih kojima je pomogao kao liječnik, nastavnik, suradnik i prijatelj neka je Milanu Vidoviću iskrena hvala i slava.

Josip Paladino

Prof. dr. sc. FEDOR RAIĆ
(1925. – 2010.)



U siječnju 2010. god. umro je prof. dr. sc. Fedor Raić redovni profesor iz pedijatrije u mirovini.

Prof. Fedor Raić rođen je 1925. godine. Godine 1943. upisao je medicinski fakultet. Bio je odličan student. Anatomiju je položio kod prof. Perovića sa odličnim uspjehom dvaputa podcrtanim. Takvu je ocjenu prof. Perović davao samo izuzetnim studentima. Bio je demonstrator i kasnije asistent na anatomiji kroz 10 godina. Specijalizaciju iz pedijatrije završio je 1963. god. Kao specijalist pedijatar radio je na Šalati. Njegovi su učitelji bili prof. Niko Skrivaneli, prof. Tea Šik, prof. Petar Erak. 1965. dobio je uglednu Humboldovu stipendiju. U toku 2-godišnjeg boravka u Münchenu upoznao je mnoga značajna imena tadašnje pedijatrije u Zapadnoj Njemačkoj. (Prof. G. Weber, prof. H. Ewerbeck, prof. TH. Hellbrügge; prof. K. Stehr, prof. J. Pechstein, prof. G. Biermann). Ta poznanstva i čak i prijateljstva značajno su utjecala na njegov znanstveni razvoj. Ta su mu poznanstva omogućila kasnije češće kraće boravke kao gost-profesor na njihovim klinikama. Korist od tih poznanstava i prijateljstava došla je do izražaja u Domovinskom ratu kada su na molbu prof. Raića neki od njih poslali razne oblike pomoći. Nakon povratka iz Zapadne Njemačke imenovan je za voditelja dojenačkog odjela (kasnije gastrointestinalnog odjela dječje klinike na Šalati. Tu dužnost je obavljao do odlaska u mirovinu 1991. god.

Godine 1971. izabran je za docenta, 1976. izabran za izvanrednog profesora, a 1979. za redovnog profesora. Godine 1974. obranio je doktorsku dizertaciju. Prof. F. Raić bio je izuzetno stručno i znanstveno aktivan. Publicirao je više od 200 radova. Većina radova su iz njegove uže specijalnosti (dječja tuberkuloza i iz područja gastroenterologije. Vrhunac njegovog djelovanja kao gastroenterologa je knjiga »Pedijatrijska gastroenterologija« (F. Raić, A. Votava-Raić i sur.). To je kapitalno djelo iz tog područja pedijatrije.

Osnovao je sekciju za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu u pedijatrijskoj sekciji ZLH. čiji je predsjednik bio 10 godina. Bio je redovni član Medicinske Akademije Hrvatske od 1978. god.

Prvi u nas je primjenio dijagnostičku peroralnu aspiracijsku biopsiju tankog crijeva, imunofluorescentne metode pretraga tkiva tankog crijeva dobivenog biopsiom, kao i suprapubičnu punkciju mokraćnog mjehura u dojenčadi.

Prof. F. Raić bio je izvaredan kliničar, nadareni liječnik s ogromnim medicinskim znanjem. Bio je kreativan, inventivan i vizionar. Bio je izuzetan predavač. Bio je skroman. Tolerantan i pošten. Imao je sreću osjetiti i proživjeti veličinu liječničkog poziva.

Obogatio je našu pedijatriju i širio ugled hrvatske pedijatrije u svijetu.

Hvala profesoru za sav njegov doprinos u razvoju naše pedijatrije za svu pažnju i dobrotu koju je neiscrpno poklanjao svakom bolesnom djetetu.

Prof. dr. sc. Vlado Oberiter

Prikaz knjige
Book review

Ivo Jajić: ŽIVOT S REUMATOLOGIJOM, Zagreb, Medicinska naklada, 2009., tvrdi uvez, format 24,5×17,5 cm, 204 stranica, 123 ilustracije. ISBN 978-953-176-452-0. CIP 706010



Nakon 45 godina radnog vijeka i života s reumatologijom, umirovljeni profesor zagrebačkoga Medicinskog fakulteta prof. dr. sc. Ivo Jajić i jedan od vodećih naših reumatologa čitateljima podastire svoja sjećanja u obliku knjige koja ima prvenstveno zadaću dati upute i savjete svima onima koji se žele baviti reumatologijom, granom medicine koja sve više osvaja svijet. Nakon autobiografskog uvoda, u kojem profesor Jajić u kratkim crtama opisuje svoje školovanje, studij, staž, specijalizaciju i interese u privatnom životu (npr. zanimanje za umjetničku fotografiju), te navodi svoje doprinose edukaciji kako liječnika tako i bolesnika. Naveden je popis njegovih stručnih i znanstvenih radova – impozantna brojka od 462 rada u renomiranim medicinskim časopisima od god. 1962. do zaključenja rukopisa za knjigu (2006). Također je dat popis objavljenih priručnika, udžbenika i monografija (u većini od njih on je jedini ili prvi autor) – ne manje impozantna brojka od 61 knjige. Budući da je naš uvaženi stručnjak u svojoj karijeri bio pozivan na brojne kongrese i druge znanstvene skupove na čitavoj Zemaljskoj kugli, on donosi sjećanja na te važne manifestacije koje su doprinijele ne samo njegovu osobnom ugledu već i afirmaciji i ugledu hrvatske reumatologije u svijetu. Sudjelujući na tim brojnim skupovima u 42 zemlje svih kontinenata, od kojih je neke službeno posjetio i više puta, donosi ne samo informacije o tim skupovima i susrete s vodećim svjetskim reumatolozima, već i na zanimljiv način, gotovo beletristički, opisuje gradove i zemlje domaćina. U daljnjem tijeku izlaganja profesor Jajić navodi vlastita 23 otkrića u reumatološkoj znanosti, članstvo i funkcije u raznim reumatoloških asocijacijama (u mnogima je bio predstavnik Republike Hrvatske), nagrade i priznanja koje je zaslužio (od kojih su neke visokog ranga) te popis projekata koje je ili vodio ili pojedincima bio mentor. Među nekoliko autobiografija naših liječnika, koje su se pojavile posljednjih godina, ova se knjiga izdvaja svojom utemeljenošću, zanimljivošću i obiljem podataka, i meni kao povjesničaru medicine, pruža dragocjenu građu za poznavanje struke koja na našim prostorima i nije tako stara, a koja zadire u mnoge pore liječničke znanosti. Profesor Jajić nam je prikazao ne samo kako živjeti s reumatologijom nego i kako živjeti reumatologiju.

Prim. dr. Vladimir Dugački

5. hrvatski kongres o Alzheimerovoj bolesti

s međunarodnim sudjelovanjem

Hotel Funimation Borik, Zadar, Hrvatska
22. – 25. rujna 2010.

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

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

Kongresni servis: Studio Hrg d.o.o., Hrvatske bratske zajednice 4, 10000 Zagreb,
tel.: +385 (01) 6110 449, fax: +385 (01) 6110 452
e-mail: kongres@studiohrg.hr, www.alzheimer2010.com

AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE

raspisuje

NATJEČAJ
za dodjelu nagrada

– Nagrada »Ante Šercer«

• autoru iz Hrvatske za najbolji znanstveni rad objavljen u 2009. godini

– Nagrada »Borislav Nakić«

• autoru iz Hrvatske mlađem od 35 godina za najbolji znanstveni rad objavljen u 2009. godini

Kandidate mogu predlagati:

1. Kolegiji AMZH
2. Glavni odbor AMZH
3. Znanstveno-nastavna vijeća zdravstvenih fakulteta
4. Hrvatski liječnički zbor i njegova strukovna društva

Prijedlozi trebaju sadržavati:

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

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

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

Natječajni rok traje od 1. svibnja do 31. kolovoza 2010.

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

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

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
HRVATSKO DRUŠTVO ZA UROGENITALNE I SPOLNO PRENOSIVE INFEKCIJE

organizira

2. hrvatski kongres o urogenitalnim i spolno prenosivim infekcijama

s međunarodnim sudjelovanjem

Grand hotel 4 opatijska cvijeta, Opatija
14.–16. svibnja 2010.

pokrovitelj
Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske

TEME: 1. Infekcije mokraćnog sustava; 2. Infekcije genitalnog sustava žene; 3. Prostatitis, epididimitis i orhitis; 4. Infekcije uzrokovane humanim papilomavirusima; 5. HIV/AIDS; 6. Hepatitis kao spolno prenosiva bolest; 7. Infekcije uzrokovane klamidijom trahomatis; 8. Klasične spolno prenosive bolesti; 9. Perinatalne infekcije; 10. Sprječavanje spolno prenosivih infekcija; 11. Bolničke urogenitalne infekcije; 12. Imunologija urogenitalnog sustava; 13. Reaktivni artritis; 14. Kontracepcija; 15. Neplodnost; 16. Slobodne teme

Opće informacije, registracija, hotelski smještaj, prijevoz:

ULIX putnička agencija, Miramarska 26, 10000 Zagreb
Telefon: +385 1 6410 935; Fax: +385 1 6154 092;
Mob: +385 99 707 7007; +385 99 6154 321; E-mail: kongresi@ulixtravel.com
Više o kongresu na adresi: www.hdugi2010.com

* * *

Knjiga »Liječnici u trećoj dobi«



Knjiga »Liječnici u trećoj dobi« u izdanju Hrvatskog društva umirovljenih liječnika HLZ-a može se kupiti kod gdje Draženke Kontek u HLZ-u, Šubićeva 9 (molimo kontaktirati je na tel. 01/4693-300) ili uplatom od 100 kuna na žiro račun 2360000-1101214818 pozivom na broj 268-97 i naznakom »za knjigu«.

Osim stručnog dijela sadrži literarne radove, uspomene liječnika, anegdote i šale.

Narudžbom od 10 primjeraka na više ostvaruje se popust od 20% pa je tada cijena knjige 80 kuna.

Svim predsjednicima društava i podružnica Hrvatskoga liječničkog zbora

Poštovani kolege,

velik broj hrvatskih liječnika tijekom proteklih godina boravio je na različitim edukacijama koje je organizirao ili njegovu organizaciju potpomogao Hrvatski liječnički zbor. Takve procese kanim i dalje poticati sa željom da se edukacijom u različitim medicinskim i nemedicinskim područjima ojača Hrvatski liječnički zbor i homogenizira liječnički stalež u borbi za bolje uvjete rada, kvalitetniji život i veće sudjelovanje u raspravama pri donošenju državnih odluka.

Od početka travnja 2010. godine za upućivanje na edukacije nužna je provjera je li osoba koja se upućuje na edukaciju uz pomoć Hrvatskoga liječničkog zbora aktivni član HLZ-a ili nije. Prve provjere upućuju na podatak da često velik broj liječnika i članova HLZ-a ne plaća članarinu te time ne ispunjava obveze prema Statutu HLZ-a.

Zbog toga je pri upućivanju člana društva HLZ-a na edukaciju nužno provjeriti je li član Hrvatskoga liječničkog zbora i upozoriti ga na uredno podmirivanje obveza. Ako sve obveze nisu ispunjene, osoba neće biti u mogućnosti sudjelovati u planiranom edukativnom procesu.

Djelatnice Hrvatskoga liječničkog zbora obvezne su prije zaključivanja popisa osoba provjeriti navedene podatke.

Prije odlaska na put točan popis ljudi koji će sudjelovati u edukaciji mora biti dostavljen u Hrvatski liječnički zbor, mora ga potpisati predsjednik stručnog društva ili podružnice. Bez te cjelokupne, složene dokumentacije edukacija se neće moći ostvariti.

S obzirom na iznimno složenu situaciju u Hrvatskoj, molim za ozbiljnost u pristupu, jer neostvarivanje mjera znači da se edukacija neće moći provesti.

S poštovanjem,

prof. dr. Željko Metelko,
predsjednik HLZ-a