

Zagreb, 2016  
Med Fam Croat  
**Vol 24**  
**No 1**  
1-76

# Medicina Familiaris Croatica



UDK 61:36.058  
ISSN 1330-1527

ČASOPIS HRVATSKE UDRUŽBE OBITELJSKE MEDICINE

## UVODNIK

Svrishodnost preventivnog liječenja

## IZVORNI RADOVI

Propisivanje antibiotika za akutne dišne infekcije u obiteljskoj medicini u Splitu

## STRUČNI RADOVI

Pobol od muskuloskeletnih bolesti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u RH i potrošnje lijekova s učinkom na muskuloskeletni sustav

Petnaest najčešćih bezreceptnih lijekova koje uzimaju bolesnici: longitudinalna studija utemeljena na rutinski prikupljenim podacima

## PRIKAZI SLUČAJEVA

Borelioza kao potencijalni okidač psihičke bolesti ili neuroborelioza?

Vulgarna psorijaza

Bolest šaka, stopala i usta



**IZDAVAČ**

HRVATSKA UDRUŽBA OBITELJSKE MEDICINE  
CROATIAN ASSOCIATION OF FAMILY MEDICINE  
Zagreb 10000, Rockefellerova 4

**VIJEĆE ČASOPISA-EDITORIAL COUNCIL  
MEDICINA FAMILIARIS CROATICA**

Zdravko Ebling, Davor Ivanković,  
Želimir Jakšić, Milica Katić, Eris Materljan,  
Mirjana Rumboldt, Mladenka Vrcić-Keglević

**GLAVNI UREDNIK – EDITOR IN CHIEF**

Rajka Šimunović

10000 Zagreb, Rockefellerova 4 ili  
10001 Zagreb, P.P.509

tel. +385 (034) 271 494,

fax. +385 (034) 312 285

E-mail:branko.simunovic1@po.t-com.hr

**TAJNIK-SECRETARY**

Zlata Ožvačić

10000 Zagreb, Rockefellerova 4 ili  
10001 Zagreb, P.P.509

tel. +385 (01) 2902 495, fax. +385 (01) 2902 495

**UREĐIVAČKI ODBOR -  
EDITORIAL BOARD**

Ljiljanka Jurković, Suzana Kumbrija,  
Dragomir Petric, Mirica Rapić, Hrvoje Tiljak,  
Nevenka Vinter Repalust, Davorka Vrdoljak

**GRAFIČKI UREDNIK –  
GRAPHICAL EDITOR**

Alma Šimunec-Jović

**UMJETNIČKI SAVJETNIK –  
ART CONSULTANT**

Hrvoje Vuković

**FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI:**

Damir Ruljančić

Časopis izlazi 2 puta godišnje. Radovi se šalju na adresu  
Uredništva:

Medicina familiaris Croatica,  
Zagreb, P.P. 509, 10001 Zagreb

Journal is published in two times a year.

Articles for submission should be sent to:

Medicina familiaris Croatica, P.P. 509, 10001 Zagreb

Godišnja pretplata za časopis iznosi: 150 kuna  
(pojedinačna cijena izdanja 75 kuna)

Broj žiro računa: 2360000-1101478397

Broj deviznog računa kod Zagrebačke banke:  
30101-620-16 2343006959

Godišnja članarina HUOMA (uključivo pretplatu časopisa)  
iznosi: 200 kuna

Matični broj izdavača – HUOM-a: 0179515

web site: www.huom.hr

Rješenjem Ministarstva znanosti i tehnologije. Ur. Broj 533-08-  
96-2/96 časopis je priznat kao znanstvena i stručna publikacija  
na području obiteljske medicine.

**UVODNIK**

Svrishodnost preventivnog liječenja

*Efficiency of preventive treatment*

Zvonko Rumboldt ..... 3

**IZVORNI RADOVI**

Propisivanje antibiotika za akutne dišne infekcije u obiteljskoj  
medicini u Splitu

*Antibiotic prescription for acute respiratory infections in  
family medicine in Split*

Maja Vrebalov Cindro, Marion Tomičić, Korin Runtić  
Vukadin, Nikica Zokić, Ljubica Pavelin, Dragomir Petric..... 11

**STRUČNI RADOVI**

Pobol od muskuloskeletnih bolesti u primarnoj zdravstvenoj  
zaštiti u RH i potrošnje lijekova s učinkom na  
muskuloskeletni sustav

*Morbidity trends of musculoskeletal diseases and antireumatic  
drug utilisation: based on routinely collected data*

Martina Menegoni, Leonard Lamot, Dijana Dečman,  
Gordana Prljević, Mladenka Vrcić Keglević ..... 19

Petnaest najčešćih bezreceptnih lijekova koje uzimaju  
bolesnici: longitudinalna studija utemeljena na rutinski  
prikupljenim podacima

*Fifteen most utilized over-the-counter drugs in Croatia:  
longitudinal study based on routinely collected data*

Mladenka Vrcić Keglević, Darja Nelken-Bestvina,  
Željko Vojvodić ..... 30

**PRIKAZI SLUČAJEVA**

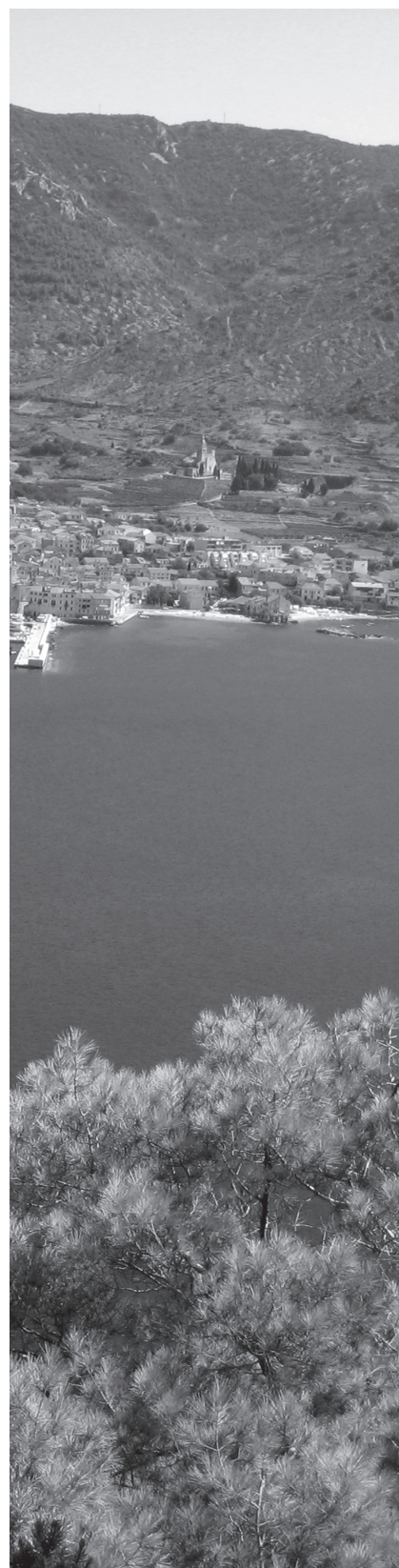
Borelioza kao potencijalni okidač psihičke bolesti ili  
neuroborelioza? – prikaz slučaja

*Boreliosis as a potential mental illness trigger or  
neuroborreliosis? – a case report*

Martina Dubravica, Nevenka Vinter-Repalust ..... 42



Gigantska epidermoidna cista supraselarne regije – prikaz pacijenta <i>Gigantic epidermoid cyst of the suprasellar region</i> – case report Irena Gašparić, Monika Ulamec, Sandra Gašparić .....	47
Zašto su se ovog čovjeka svi odrekli u obitelji ? <i>Why did all family members abandon this man?</i> Danijela Daus Šebečak .....	51
Hematurija – prikaz pacijenta <i>Haematuria – case report</i> Mia Bajković, Hrvoje Vuković .....	56
Vulgarna psorijaza – prikaz pacijenta <i>Psoriasis vulgaris – case report</i> Svjetlana Grga Jordan, Hrvoje Vuković .....	60
Bolest šaka, stopala i usta <i>Hand-foot-and-mouth-disease (HFMD)</i> Tamara Bosak, Kristina Sambol, Tatjana Cikač .....	66
<b>IZ PRAKSE U PRAKSU</b>	
Moje iskustvo iz prihvatnog tranzitnog centra za emigrante u Slavonskom Brodu Kristina Sambol .....	72
<b>PROVJERIMO SVOJE ZNANJE</b>	
Prim. Suzana Kumbrija, dr. med., spec. opće medicine .....	76
<b>IZVJEŠĆA I NAJAVE</b>	
Izveštaj sa Štamparovih dana 2015. ....	76
<b>Upute autorima</b> .....	78



# SVRSISHODNOST PREVENTIVNOG LIJEČENJA

## EFFICIENCY OF PREVENTIVE TREATMENT

Zvonko Rumboldt\*

### Sažetak

Preventivna medicina usmjerena je na suzbijanje bolesti prije njihovog kliničkog prokazivanja, u prvom redu na kontrolu čimbenika rizika. U tom su smislu opće mjere glede promjene životnog stila daleko važnije, učinkovitije i jeftinije od farmakoterapije. Propisivanje lijekova na ovom području treba biti osobito dobro promišljeno i utemeljeno, kako se brzopletom intervencijom ne bi učinilo više štete nego koristi.

**Ključne riječi:** preventivna medicina, čimbenici rizika, farmakoterapija

### Summary

Preventive medicine is aimed at disease fighting before clinical manifestations take place, mainly at control of the respective risk factors. General measures in terms of life-style modification are much more important, proficient and cost-effective than drugs. Therefore the use of medicines in this field must be particularly well funded and considerate since hasty drug prescription may do more harm than good.

**Key words:** preventive medicine, risk factors, drug therapy

Za razliku od kurativne medicine koja se bavi liječenjem bolesti, preventivna medicina je usmjerena na njihovo sprječavanje u širokom rasponu od podešavanja čimbenika okoliša i životnog stila do cijepljenja i otkrivanja genetičke predispozicije. Procjenjuje se da diljem svijeta godišnje umire blizu 8 milijuna ljudi zbog arterijske hipertenzije, 5 milijuna zbog pušenja, do 4 milijuna zbog hiperlipidemije, a gotovo jednako toliko i zbog pretilosti odnosno malnutricije. Oko 3 milijuna života gubi se godišnje od spolno prenosivih bolesti, oko 2 milijuna zbog fizičke neaktivnosti i približno isto toliko zbog alkoholizma<sup>1</sup>. S druge strane oko 13% dojenačke smrtnosti može se preduhitriti dojenjem, oko 10% pravilnom prehranom te oko 7% suzbijanjem insekata<sup>1</sup>.

Na učinkovitost i prihvatljivost stanovite preventivne mjere u zajednici utječe bar pet čimbenika: a) populacija na koju je intervencija usmjerena, b) dijagnostička pouzdanost otkrivanja ciljnog stanja, c) suradljivost između liječnika i pacijenata, d) cijena i nuspojave planirane intervencije, e) socijaliziranje troškova (način financiranja i mreža zdravstvene skrbi).

U ovoj ću se raspravi ograničiti na neke nepoželjne osobitosti stanovitih oblika suvremene preventivne dijagnostike i liječenja koje su primarno u domeni liječnika obiteljske medicine.

---

\* Prof. dr. sc. Zvonko Rumboldt, professor emeritus, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu  
21000 Split, Šoltanska 2; e-pošta: zr@mefst.hr

**1) Zamke rane dijagnostike.** Blagovremeno otkrivanje sklonosti stanovitoj bolesti ili čimbenika rizika za njeno nastajanje od neprocjenjive je važnosti za proaktivno unaprjeđenje zdravlja. Budući da u medicini ne baratamo kategorijama apsolutne sigurnosti, već relativne vjerojatnosti, valja imati na umu da ni jedna dijagnostička pretraga nije potpuno pouzdana te da je opterećena zadanom učestalošću lažno pozitivnih i lažno negativnih nalaza.

Uzmimo primjer opsežno promicanog, ranog otkrivanja raka dojke. Prema kanadskim podacima<sup>2</sup> tijekom petogodišnjeg probira na 44.925 sudionica otkriveno je 666 karcinoma dojke (1,48%), a 524 u 44.910 osoba kontrolne skupine (1,17%). Petnaestogodišnje praćenje je pokazalo da se u 106 slučajeva mamografski utvrđenog raka radilo o lažno pozitivnom nalazu, odnosno o hiperdijagnosticiranju u 21,9% (106/484) slučajeva<sup>2</sup>. Švicarski autori<sup>3</sup> su pokazali kako probirna mamografija žena iznad 50 godina tijekom 10 godina na svaku preveniranu smrt od raka dodaje 490-670 lažno pozitivnih nalaza koji zahtijevaju ponovnu i dodatnu obradu, 70-100 nepotrebnih biopsija dojke, te 3-14 nepotrebno liječenih, hiperdijagnosticiranih karcinoma, koji ne bi nikada postali klinički relevantni! S profilaktičkog bi se stanovišta moglo ustvrditi da se 55-godišnjoj ženi, čiji je rizik umiranja od raka dojke u idućih 20 godina bez probira 1,9%, taj ishod može sniziti na 1,5% (apsolutno smanjenje za 0,4%). Zanimajući čak i cijenu takvih pretraga te niz drugih, materijalnih i nematerijalnih opterećenja, ispada da bi po trenutnim saznanjima donju granicu mamografskog probira žena trebalo vjerojatno postaviti blizu 60., a gornju oko 75. godine života, kako od takvog „screeninga“ ne bi bilo više štete nego koristi.

Slično je i s donedavno širokim propagiranjem rane detekcije raka kestenjače pretragom na prostata-specifični antigen (PSA): dvadesetogodišnji rizik umiranja od raka prostate za 55-godišnjeg muškarca iznosi 1,3%, a uz široki PSA probir 1,0%,

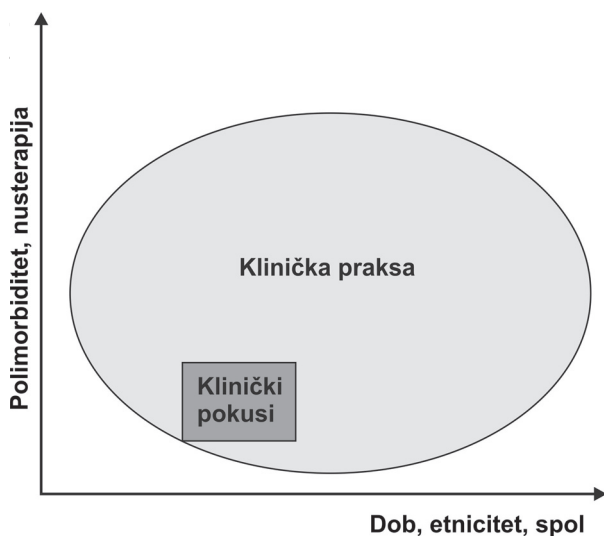
s apsolutnim smanjenjem za 0,3%<sup>4</sup>. Proizlazi da je preventivna korist ova dva probira prilično mršava, ali se i dalje zagovara, posebno glede raka dojke, što nije posljedica znanstvenog argumentiranja, već vjerovanja, očekivanja, emocionalnog i političkog pritiska, što dodatno potkrepljuju proizvođači dijagnostičke opreme, prividno neovisne udruge građana, pa i stručnjaci koji provode takva rešetanja populacije.

Nismo puno bolji ni s otkrivanjem arterijske hipertenzije. Mahom je riječ o asimptomatskom stanju, koje se otkriva tek sfigmomanometrijom. Ipak, često se hiperdijagnosticira jer se mjerenje ne provodi sukladno smjernicama pa su česte alarmne reakcije i „hipertenzija bijele kute“, na koju u obiteljskoj medicini otpada čak 35-75% svih novootkrivenih hipertoničara<sup>5</sup>. Posljedice su dakako brojni nepotrebno liječeni pacijenti s nizom nuspojava i znatnim troškovima, premda bi se većina dvojbi mogla otkloniti ponavljanim mjerenjem („najbolji antihipertenziv je dodatno mjerenje tlaka“) ili jednostavnim pokusom dubokog disanja<sup>5</sup>.

**2. Zamke preventivnog liječenja.** Sam je izraz pomalo proturječan jer se pod liječenjem obično smatra stanovito djelovanje na suzbijanje simptoma te poboljšanje kvalitete i kvantitete življenja, dok se u ovom slučaju radi o suzbijanju čimbenika ili pokazatelja potencijalne bolesti. Stoga preventivno liječenje mora biti osobito svršishodno<sup>6-8</sup>. Rastući broj nerijetko zbunjujućih smjernica navodi na sve ranije i sve šire propisivanje profilaktičke terapije, koja često nije utemeljena na znanstvenim činjenicama, već na pretpostavkama i uvjerenju eksperata<sup>7</sup>. Međutim, ni znanstvene činjenice, dobivene kontroliranim kliničkim pokusima ne moraju davati pouzdane upute ordinariusu. Tomu ima niz razloga. Pogledajmo samo neke. Kao što je prikazano na sl. 1, ispitanici u kliničkim pokusima se po nizu osobina znatno razlikuju od onih koje LOM vida u ordinaciji. Kriteriji uključivanja, neuključivanja i isključivanja eliminiraju većinu svakodnevnih bolesnika. Motiviranje i nadzor

sudionika su osim toga neusporedivo intenzivniji u kliničkom pokusu. Nadalje, većinu kliničkih ispitivanja lijekova inspirira i sponzorira farmaceutska industrija, što može bitno utjecati na objektivnost i vjerodostojnost objavljenih rezultata, kao što prikazuje tbl. 1. Kada i kako se takvi podaci smiju izravno primijeniti u praksi?

Granice za brojne profilaktičke intervencije se progresivno spuštaju zahvaljujući sve djelotvornijim i sve podnošljivijim lijekovima. Trebamo li ipak biti prvi koji će primijeniti nova saznanja? Primjerice, kako postupiti glede rezultata SPRINT pokusa<sup>9</sup>, koji je na desetak tisuća ispitanika izloženih visokom srčanožilnom riziku pokazao da se snižavanjem arterijskog tlaka sa prosječno 136,2 na 121,4 mm Hg može rizik nepovoljnog ishoda tijekom 3,3 godine sniziti sa 2,19% na 1,65% ili za relativnih 25%? Pogledom na sl. 2 opaža se kako je broj ispitanika s početnih 9.361 u trećoj godini pao na 6.319, tj. smanjio se za preko 22%, kasnije još i više. Što je bilo s tim „otpadnicima“?



**Slika 1.** Odnos između kliničkih pokusa i kliničke prakse, na koju bi podaci tih pokusa trebali utjecati: prikazane razlike bitno utječu na primjenjivost rezultata prvih u okruženju drugih.

**Figure 1.** The relationship between clinical trials and clinical practice which should be based upon: the obvious discrepancy have a decisive impact on primary health care implementation

**Tablica 1.** Problemi s pokusima koje inspirira farmaceutska industrija (prema<sup>7</sup>)

**Table 1.** Problems with trials inspired by pharmaceutical industry (according to<sup>7</sup>)

**Sukob interesa industrija** - istraživač: proizvođač želi što bolje plasirati svoj novi proizvod, a liječnik što bolje liječiti pacijenta.

**Sukob interesa znanstvenik-liječnik:** znanstveni ugled i materijalni poticaj nasuprot obvezama prema bolesnicima.

**Sukob interesa propisivača:** koristoljublje (pokloni, sponzoriranja) nasuprot dobrobiti pacijenata.

**Selektivna podrška** industrije „obećavajućim“ istraživanjima i propagandističkim izvješćima/predavanjima. Tako **sponzorirani pokusi su potencijalno lošiji:**

- zbog dokazivanja neinferiornosti, a ne superiornosti ili bar ekvivalencije,
- nerijetko su to propagandni pokusi IV. faze („promotional trials“),
- usporedba se često vrši s placebom ili s neadekvatnom dozom standardnog lijeka,
- analiza podataka većinom „per protocol“, a ne na osnovi „intention to treat“.

Sponzori utječu i na **pristranost prigodom publiciranja** rada, npr.

- povlačenjem „negativnih“ rezultata,
- tiskanjem u suplementima, tj. radovima simpozija, mahom bez recenzije,
- naručivanjem velikog broja separata za distribuciju liječnicima,
- prikazivanjem rezultata u povoljnijem svjetlu (npr. isticanjem relativnog, a ne apsolutnog smanjenja nepovoljnih ishoda, čime se djelotvornost preuveličava).

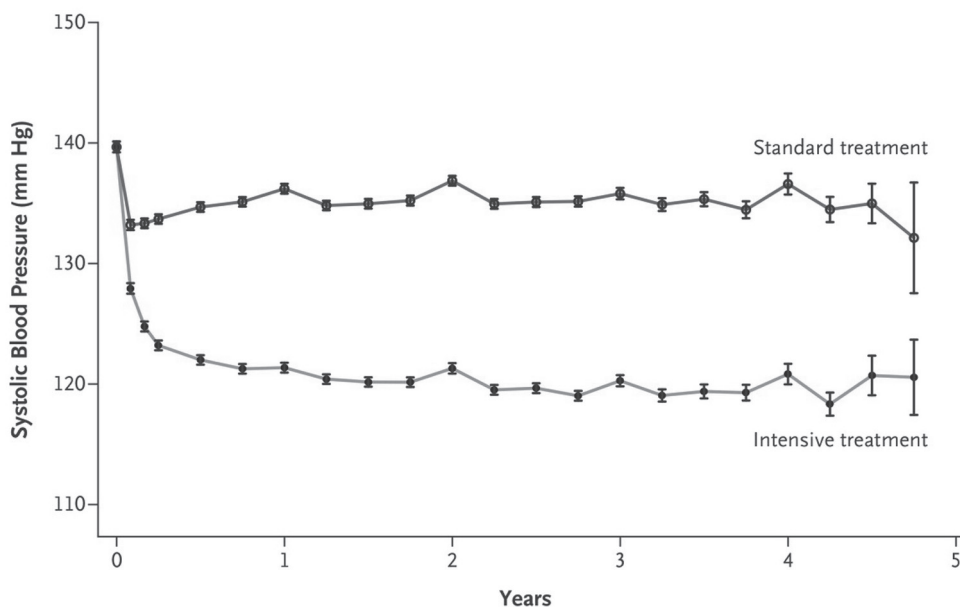
Sponzorirani pokusi imaju barem 4 puta **veću vjerojatnost povoljnog** („pozitivnog“) ishoda.

Konačno, postoji niz nedvojbeno nečasnih, **kriminalnih radnji**; premda rijetkih, ali mogućih i rabljenih u praksi (npr. zatajivanje nepovoljnih ili izmišljanje povoljnih podataka).



Jesu li možda napustili pokus zbog pogoršanja općeg stanja ili zbog neprihvatljivih nuspojava? Nadalje, pacijenti iz interventne skupine uzimali su znatno više antihipertenziva (dno sl. 1), što se moglo i očekivati, ali su imali i značajno više hipotenzija, sinkopa i klinički relevantnih otklona elektrolita u plazmi (npr. hiponatrijemija, hipokalijemija)<sup>9</sup>. Najviše je koristi opaženo glede opće smrtnosti i zatajivanja srca, ali, začudno, bez razlika u broju moždanih udara, čak i s blagim porastom koronarnih incidenata<sup>9</sup>. Pokus je osim toga umjesto predviđenih 5 godina trajao manje od 4 jer je zbog opaženih razlika prijevremeno prekinut, čime se uspješnost ispitivanja liječenja

može znatno preuveličati<sup>10</sup>. Nadalje, u taj pokus nisu bili uključeni dijabetičari jer jedno ranije istraživanje, poznato pod akronimom ACCORD<sup>11</sup>, nije pokazalo poboljšanje srčanožilnih ishoda u intenzivnije liječenih hipertoničara sa šećernom bolešću tipa 2. Ipak, mnogi su s većim<sup>12</sup> ili s nešto manjim oduševljenjem<sup>13</sup> skloni izravnoj primjeni rezultata SPRINT pokusa u kliničku praksu. Vodeći istraživači su međutim oprezniji i zalažu se za dopunska ispitivanja, osobito u hipertoničara koji su već doživjeli moždani udar<sup>14</sup>. Čini se da bi prije entuzijastičkog uvođenja novih smjernica bilo dobro sačekati da se dignuta prašina slegne<sup>7</sup>.



**No. with Data**

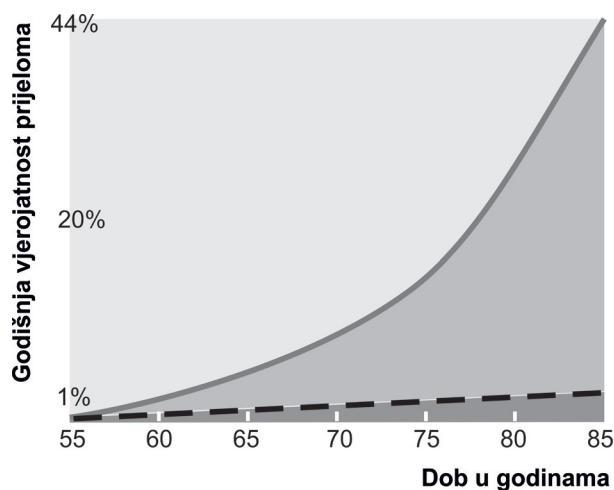
Standard treatment	4683	4345	4222	4092	3997	3904	3115	1974	1000	274
Intensive treatment	4678	4375	4231	4091	4029	3920	3204	2035	1048	286

**Mean No. of Medications**

Standard treatment	1.9	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.9
Intensive treatment	2.3	2.7	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	3.0

**Slika 2.** Kretanje sistoličkog tlaka u višegodišnjem SPRINT pokusu (preuzeto iz<sup>9</sup>, s dopuštenjem). U intenzivnije liječenih postignute su očito niže vrijednosti. Podaci ispod grafikona pokazuju da se broj ispitanika tijekom pokusa bitno smanjivao. Što je bilo s njima?

**Figure 2.** Systolic blood pressure in the SPRINT trial (from<sup>9</sup>, with permission): the intensive treatment group achieved significantly lower values. Figures below the graph show however that the number of examinees decreased significantly during trial. What about the drop-outs?



**Slika 3.** Relativni doprinos smanjenja mineralne gustoće kosti (isprekidana, donja crta) i starosti (puna, gornja crta) rastućem riziku za prijelom kuka u žena od 55. do 85. godine života (1:44!). Prema<sup>16</sup>, s dopuštenjem.

**Figure 3.** Relative contribution of decreasing mineral bone density (lower, interrupted line) and age (upper, full line) to the growing hip fracture risk in women aged 55-85 years (1:44!). From<sup>16</sup>, with permission.

Sličan primjer predstavlja sklonost širokom propisivanju bifosfonata (u nas se nekako udomaćio anglosaksonski izraz „bisfosfonati“; analogno bismo umjesto bicikla mogli pisati o „bisciklu“) radi prevencije osteoporoze u profilaksi koštanih prijeloma, osobito kuka i kralježaka. Takvo nastojanje podupiru podaci niza dobro kontroliranih kliničkih pokusa. Ipak, kad se poruke tih istraživanja prevedu na svakodnevnu praksu, oduševljenje splasne. Tako su finski autori<sup>15</sup> pokazali da se metaanalizom 16 poznatih kliničkih studija bifosfonata u prevenciji prijeloma kuka doista dolazi do relativnog smanjenja rizika od čak 32%. Što to godišnje znači za Finsku (oko 5,5 milijuna stanovnika)? Od ukupno 7.411 registriranih prijeloma njih 2.134 otpada na muškarce, koji u tim studijama nisu uključivani pa se podaci na njih ne odnose. Nadalje, iz računa ispada 3.596 žena koje po dobi ne odgovaraju kriterijima uključivanja u te pokuse (ispod 65 i preko 79 godina), zatim 609

osoba koje nisu imale osteoporozu i 729 osoba kojima bifosfonati nisu povećali mineralni sadržaj kosti. Drugim riječima, od očekivane preventivne uloge ovih lijekova i smanjenja broja prijeloma sa 7.411 na 5.039 (ukupno 2.372 prijeloma manje ili sniženje za 32%), u Finskoj se godišnje može očekivati prevencija svega 343 prijeloma (sniženje za 4,6%)<sup>15</sup>! Riječ je naime o činjenici da osteoporoza neminovno pridonosi krhkosti kostiju, ali malo; daleko je važniji čimbenik starenje<sup>16</sup>, kao što pokazuje sl. 3. Umjesto neprimjerenog ekstrapoliranja kliničkih pokusa u smislu širokog, skupog i razmjerno nedjelotvornog propisivanja antiresorptivnih lijekova, zdravstvena skrb bi se trebala usredotočiti na prevenciju padova u starijih osoba poboljšanjem njihova vida i sluha, boljim osvjetljenjem i uklanjanjem prepreka sa hodne površine te osiguranjem rukohvata, štapa i sličnih općih mjera.

**3. Farmakoekonomske zamke.** Cijene lijekova strmoglavo rastu, navlastito onih koji djeluju na imunost i na maligne bolesti. Suzbijanje rijetkih bolesti je poseban problem jer npr. liječenje jednog nositelja Fabryjeve ili Pompeove bolesti godišnje košta preko milijun €, a na liječenje 10 bolesnika s mukopolisaharidozom VI otpada 17% zdravstvenog proračuna Litve<sup>17</sup>. Terapija razmjerno čestog hepatitisa C dokazano djelotvornim sofosbuvrom, koji je već dostupan u Hrvatskoj (Sovaldi tbl. po 400 mg), košta preko 80.000 € po jednoj 12-tjednoj kuru<sup>17</sup>. Kako pokriti tolike troškove?

Široka primjena profilaktičkog liječenja otvara dodatne nedoumice. Uzmimo primjer arterijske hipertenzije. Jednogodišnje liječenje klortalidonom u dnevnoj dozi od 12,5 mg košta oko 100 kn po osobi, a raste na preko 1.700 kn ako se liječenje provodi s 10 mg amlodipina te na preko 8.000 kn s 50 mg eplerenona<sup>18</sup>. Raspon cijena je dakle neobično širok, ovisno o izboru antihipertenziva. Ako bismo se odlučili liječiti samo osobe s dijastoličkim tlakom  $\geq 110$  mm Hg, programom



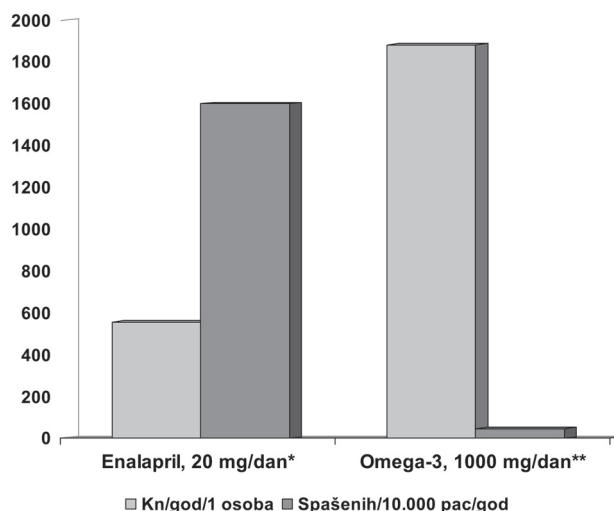
suzbijanja hipertenzije u Hrvatskoj bi trebalo obuhvatiti oko 60.000 pacijenata. Ako tu granicu spustimo na  $\geq 105$  mm Hg, broj potencijalno liječenih raste na 120.000, pri  $\geq 100$  mm Hg na 210.000, pri  $\geq 95$  na 420.000, a pri  $\geq 90$  mm Hg na preko 1.000.000! Postavlja se pitanje treba li baš svim hipertoničarima davati antihipertenzive? Nadalje, treba li propisivati baš najskuplje ako za to nema čvrstih razloga? Ako bismo uz današnje granice od 90 mm Hg svima propisali klortalidon, to bio koštalo oko 100 milijuna kn godišnje, no sa skupljim lijekovima trošak bi porastao na gotovo 2 ili čak 8 milijardi kn! Može li si to naše zdravstvo priuštiti bez teških poremećaja i rastućih gubitaka? Ne bi li veću pažnju trebalo posvetiti suradljivosti hipertoničara<sup>19</sup> ili jednostavnim mjerama promjena životnih navika, kao što je smanjenje unosa soli predanijim upozoravanjem<sup>20</sup>? Trebamo li odmah prihvaćati invazivne i skupe postupke marginalne koristi kao što je renalna denervacija<sup>8</sup>, ili je bolje dobro odvući njihove eventualne prednosti za vrlo uski krug pažljivo odabranih refraktornih hipertoničara<sup>21</sup>?

Slično razmišljanje vrijedi i za propisivanje hipolipidemika, navlastito statina. Većina hiperlipidemija u nas nije genetski, već nutritivno uvjetovana, pa ih u prvom redu treba suzbijati dijetnim preinakama. Na osnovi kontroliranih kliničkih pokusa statini se ipak sve šire propisuju, a interventni prag kolesterolemije postaje sve niži. Opet je riječ o ekspaniranju stotina tisuća naših građana tim lijekovima uz rastuću opasnost nemilih nuspojava (miopatija, rabdomioliza) i neprihvatljivo visoke troškove, na što je upozoravano već pred gotovo 15 godina<sup>22</sup>. Zamislimo da nam stoji na raspolaganju 60 milijuna kuna za propisivanje statina skupini od 25.000 naših sugrađana, kojima bismo na taj način mogli kroz godinu dana davati npr. 20 mg simvastatina. Što možemo postići? Ako time pokrijemo pacijente povišenog rizika (npr. kriteriji WOSCOPS studije), od smrti ili očito nepovoljnog ishoda mogli bismo spasiti 21 osobu. Ako rizičnu skupinu definiramo strože (npr. HPS

kriteriji), na 25.000 liječenih spasit ćemo 87 osoba. Ukoliko odabir dodatno suzimo na bolesnike koji su već preboljeli koronarni incident (npr. kriteriji 4S studije), na taj bismo način mogli spasiti 162 osobe<sup>22</sup>. Liječenjem sve rizičnijih osoba bitno se povećava učinkovitost naše intervencije. Ipak, za terapijsku korist jednoj osobi, više stotina ih treba beskorisno uzimati godinu dana lijek uz moguću štetu i visoke troškove. Ne bi li se općim mjerama postigli bolji rezultati?

Donedavno se jako promicalo uzimanje  $\omega$ -3 nezasićenih masnih kiselina, ne samo za liječenje hiperlipidemije (snižavaju samo izrazitu hipertrigliceridemiju), već i za sekundarnu prevenciju koronarne bolesti te za suzbijanje zatajenja srca. Dekompenzirani kardiopat po definiciji mora uzimati više lijekova. Da takva politerapija ne bi postala polipragmazija, izbor treba suziti na doista neophodne lijekove, ne toliko radi smanjenja troškova, koliko radi zaštite bolesnika od nuspojava i interakcija. Osim toga, nedovoljno obaviještena osoba bi u neznanju mogla izostaviti vitalno važan lijek u korist jednog marginalnog. To bi se baš moglo dogoditi propisivanjem  $\omega$ -3 nezasićenih masnih kiselina, za koje je GISSI-HF pokus doista pokazao značajnu, ali nisku djelotvornost<sup>6</sup>. Na sl. 4 je prikazana usporedba davanja enalapрила (prema podacima CONSENSUS studije – N Engl J Med 1987;316:1429-35.) i  $\omega$ -3 kiselina (prema podacima GISSI-HF studije – Lancet 2008;372:1223-30.) u toj indikaciji<sup>6</sup>. Proizlazi da broj liječenih radi spašavanja jednog dekompenziranog kardiopata, tzv. NNT (od engl. number needed to treat) za enalapril iznosi prosječno 6,8 godišnje, a za  $\omega$ -3 čak 219. Drugim riječima, enalapril je u liječenju zatajivanja srca preko 30 puta djelotvorniji i gotovo 5 puta jeftiniji!

Izneseni podaci pokazuju da bi obiteljski liječnik u svojoj sredini, osobito glede primarne prevencije, daleko veću pažnju trebao posvećivati općim mjerama te obaviještenosti i suradljivosti pacijenata nego slabije djelotvornim, teže podnošljivim i izrazito skupim farmakoterapijskim intervencijama.



**Slika 4.** Usporedba cijene i učinkovitosti dviju intervencija u liječenju zatajivanja srca: enalaprilom (cijena 1 YOLS oko 3500 kn) i  $\omega$ -3 nezasićenim masnim kiselinama (cijena jedne YOLS oko 4,000.000 kn). Prema<sup>6</sup> (YOLS= spašene godine življenja od engl. years of life saved).

**Figure 4.** Cost-effectiveness comparison of two interventions in heart failure: with enalapril (1 YOLS costs about 3500 kunas/465 €) and with  $\omega$ -3 unsaturated fatty acids (1 YOLS costs about 4 million kunas/535,000 €). According to<sup>6</sup>.

**Tablica 2.** Subjektivna procjena kvalitete življenja liječenih hipertoničara (prema<sup>24</sup>)

**Table 2.** Subjective quality of life assessment in drug-treated hypertensives (according to<sup>24</sup>)

Ocjena / Ispitanici	Liječnici	Pacijenti	Obitelji*
Poboljšanje	100%	48%	1,5%
Bez promjena	0%	43%	0%
Pogoršanje	0%	9%	98,5%

\*Anketirani su partneri ili pratitelji hipertoničara, većinom njihovi bračni drugovi.

U proces dijagnostičko-terapijskog odlučivanja, ali i odgovornosti, u preventivno liječenje treba znatno više uključiti bolesnike i njihove obitelji, kako bi se unaprijedio cjelokupni zdravstveni sustav<sup>23</sup>. U procjeni podnošljivosti i učinkovitosti zdravstvenih intervencija obiteljski se liječnik naime nemalo razlikuje od svojih pacijenata, a još više od njihovih obitelji, kao što je već pred

više od 30 godina pokazalo jedno englesko istraživanje (tbl. 2)<sup>24</sup>. Samo čvrsto utemeljeni ciljevi mogu unaprijediti preventivne mjere u primarnoj zdravstvenoj zaštiti<sup>25</sup>. Premda su ove poruke iznimno važne za današnju zdravstvenu zaštitu, nema u njima ništa novoga. Na te je probleme pred gotovo 50 godina ukazivao veliki, danas nezaobilazni Archie Cochrane, postavljajući tri temeljna, zdravorazumska pitanja glede donošenja odluke o primjeni stanovite medicinske intervencije<sup>26</sup>:

- Djeluje li doista (tj. podaci kontroliranih kliničkih pokusa i metaanaliza)?
- Pomaže li (tj. dokazi provedivosti, svršishodnosti i podnošljivosti u praksi)?
- Isplati li se (tj. farmakoekonomska analiza - možemo li si to priuštiti)?

## Literatura

- Anonimno. Preventive health care. Dostupno na: [https://en.wikipedia.org/wiki/Preventive\\_health](https://en.wikipedia.org/wiki/Preventive_health).
- Biller-Andorno N, Jüni P. Abolishing mamography screening programs? A view from the Swiss Medical board. *N Engl J Med* 2014;370:1965-7.
- Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomized screening trial. *BMJ* 2014;348:g366.
- Wilt TJ, Dahm P. PSA screening for prostate cancer. Achieve more for patients and payers by doing less. *BMJ* 2014;348:g2559.
- Tomičić M, Petric D, Rumboldt M, Carević V, Rumboldt Z. Deep breathing: a simple test for white coat effect detection in primary care. *Blood Press* 2015;24:158-63.
- Rumboldt Z. Klonimo se terapijskog i dijagnostičkog entuzijazma. *Liječ Vjesn* 2012;134:246-7.
- Rumboldt Z. Trebaju li nam smjernice o smjernicama? *Liječ Vjesn* 2014;136:104-6.
- Rumboldt Z. Još o terapijskom entuzijazmu, ovaj put u arterijskoj hipertenziji. *Liječ Vjesn* 2014;136:167-8.

9. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
10. Zasad F, Stough WG, McMurray JJV i sur. When to stop a clinical trial early for benefit: lessons learned and future approaches. *Circ Heart Fail* 2012;5:294-302.
11. Cushman WC, Evans GV, Byington RP i sur. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
12. Perkovic V, Rodgers A. Redefining blood-pressure targets – SPRINT starts the marathon. *N Engl J Med* 2015;373:2175-8.
13. Chobanian AV. Time to reassess blood-pressure goals. *N Engl J Med* 2015;373:2093-5.
14. Zanchetti A, Liu L, Mancia G i sur. Continuation of the ESH-CHL-SHOT trial after publication of the SPRINT: rationale for further study on blood pressure targets of antihypertensive treatment after stroke. *J Hypertens* 2016;34:393-6.
15. Järvinen TLN, Sievänen H, Kannus P, Jokihaara J, Khan KM. The true cost of pharmacological disease prevention. *BMJ* 2011;342:d2175.
16. Järvinen TLN, Michaëlsson K, Jokihaara J i sur. Overdiagnosis of bone fragility in the quest to prevent hip fracture. *BMJ* 2015;350:h2088.
17. Ghinea N, Lipworth W, Kerridge I. Propaganda or the cost of innovation? Challenging the high price of new drugs. *BMJ* 2016;352:i1284.
18. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj 2015. Zagreb: UPZ, 2015.
19. Pavličević I, Rumboldt M, Rumboldt Z, Glavaški M. Zašto liječeni hipertoničari ne poštuju naše savjete? Doprinos inicijativi „CRASH“. *Liječ Vjesn* 2012;134:20-4.
20. Pinjuh Markota N, Rumboldt M, Rumboldt Z. Emphasized warning reduces salt intake: a randomized controlled trial. *J Am Soc Hypertens* 2015;9:214-20.
21. Rohla M, Nahler A, Lambert T i sur. Predictors of response to renal denervation for resistant arterial hypertension: a single center experience. *J Hypertens* 2016;34:123-9.
22. Rumboldt Z, Rumboldt M. Pharmacoeconomics of the statin drugs. *Period Biol* 2002;104:107-12.
23. Bakar Ž. Stanje u zdtavstvenom sustavu – pogled iz primarne zdravstvene zaštite/ obiteljske medicine. *Med Fam Croat* 2015;23:3-7.
24. Jachuck SJ, Brierley H, Jachuck S, Willcox PM. The effect of hypotensive drugs on the quality of life. *J R Coll Gen Pract* 1982;32:103-5.
25. Muth C, van den Akker M, Glasziou PP. Blood pressure targets in primary care. A balancing act between the certainty of evidence and the messier reality of everyday practice. *BMJ* 2016;352:1813.
26. Cochrane AL. Effectiveness and efficacy. *Cardiff: Nuffield PHT, 1972.*



## PROPISIVANJE ANTIBIOTIKA ZA AKUTNE DIŠNE INFEKCIJE U OBITELJSKOJ MEDICINI U SPLITU

### *ANTIBIOTIC PRESCRIPTION FOR ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN FAMILY MEDICINE IN SPLIT*

Maja Vrebalov Cindro<sup>1</sup>, Marion Tomičić<sup>1,2</sup>, Korin Runtić Vukadin<sup>3</sup>, Nikica Zokić<sup>1</sup>, Ljubica Pavelin<sup>2,4</sup>, Dragomir Petric<sup>1,2</sup>

#### Sažetak

Akutne respiratorne infekcije (ARI) su jedan od najčešćih razloga za dolazak u ordinaciju obiteljske medicine (OOM); prema podacima Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa za 2014. godinu ARI su činile 11,6% svih utvrđenih stanja i bolesti u OOM. Virusi su odgovorni za oko 85% ARI, ali se bez obzira na to, u liječenju često upotrebljavaju antibiotici. Cilj našeg istraživanja bio je pokazati koliko antibiotika, koju vrstu i u kojem postotku propisujemo pacijentima za najčešće zabilježene dijagnoze ARI.

Istraživanje je provedeno u četiri specijalističke ordinacije obiteljske medicine na području grada Splita. Prikupljeni su podaci o pacijentima kojima je propisan antibiotik za ARI u razdoblju od 01. siječnja do 31. prosinca 2015. godine.

Najčešće propisivana skupina antibiotika su penicilini s 50,75%, dok su na drugom mjestu makrolidi s 35,50%. U akutnoj upali tonzila najviše je propisivan azitromicin (35,03%) i penicilini

širokog spektra (36,73%). Penicilini uskog spektra su propisani u 25,71%, a doksiciklin u 0,56% slučajeva.

Prekomjerna i neprimjerena uporaba antibiotika pogoduje širenju bakterijske rezistencije pa su njihovo primjereno propisivanje i odgovorno uzimanje izuzetno važni.

**Ključne riječi:** ARI, propisivanje antibiotika, rezistencija

#### Summary

Acute respiratory infections (ARI) are most common reasons for family medicine practice (FMP) visits according to the Croatian Health Statistical Yearbook for the year 2014. ARI represent 11.6% of all conditions and diseases diagnosed in FMP. Viruses are responsible for about 85% of ARI, but antibiotics are often applied. The aim of our study was to show how many antibiotics we prescribed, what kind of antibiotics and in which percentage to the patients with ARI.

<sup>1</sup>Dom zdravlja Splitsko-dalmatinske županije

<sup>2</sup>Katedra obiteljske medicine, Medicinski fakultet Split

<sup>3</sup>Ordinacija obiteljske medicine Korin Runtić Vukadin, dr. med.

<sup>4</sup>Specijalistička ordinacija obiteljske medicine Ljubica Pavelin, dr. med.

The study was conducted in four FMPs in the city of Split, Republic of Croatia. We collected data for patients who were prescribed antibiotics for ARI in the period from January 1st to December 31<sup>st</sup>, 2015.

The most commonly prescribed group of antibiotics was penicillin (50.75%), followed by macrolides (35.50%). In acute tonsillitis azithromycin was mostly prescribed (35.03%) and broad spectrum penicillin (36.73%). Narrow spectrum penicillin were prescribed to 25.71% of patients and doxycycline only to two patients, i.e. 0.56%.

Excessive and inappropriate use of antibiotics promotes the spread of antibiotic-resistant bacteria. It is, therefore, extremely important to know when it is appropriate to prescribe antibiotics and how to take them responsibly.

**Key words:** ARI, antibiotics, prescribe, antibiotic-resistant

## Uvod

Dišni sustav je najotvoreniji organski sustav i u stalnoj je interakciji s okolišem. Stoga ne iznenađuje da su pacijenti s akutnim respiratornim infekcijama (ARI) među najučestalijim korisnicima zdravstvene skrbi u ordinaciji liječnika obiteljske medicine (LOM)<sup>1,2</sup>. Uzročnika ARI je mnogo pri čemu prednjače virusi odgovorni za oko 85% infekcija, a prenose se lako kapljičnim putem i dodirrom. Klinički se ARI očituju spektrom različitih simptoma i težinom bolesti: od blagih kataralnih infekcija gornjih dišnih putova, preko influence, streptokokne angine, laringotraheobronhitisa pa do bronhitisa i pneumonije<sup>1</sup>. Prema podacima iz Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa za 2014. godinu dijagnosticirano je 1,184. 872 slučajeva ARI, odnosno 11,6% od svih utvrđenih stanja i bolesti u ordinacijama LOM-a<sup>2</sup>. Valja imati na umu da je broj oboljelih znatno veći od ovog zabilježenog, ali kako se najčešće radi o malim, samolimitirajućim bolestima većina oboljelih se ne javi liječniku.

Liječenje ARI često uključuje upotrebu antibiotika usprkos njihovoj upitnoj učinkovitosti u većini slučajeva. Prema podacima iz literature oko 80% bolesnika oboljelih od ARI koji su se javili liječniku dobije antibiotik<sup>3</sup>. Podaci dostupni za Sjedinjene Američke Države (SAD) ukazuju na to da je 75% od svih propisanih antibiotika izdato za liječenje pet stanja unutar ARI i to za upalu srednjeg uha, upalu sinusa i ždrijela, bronhitis i ponavljane ARI gornjeg respiratornog trakta<sup>4</sup>. Istraživanje provedeno 1998. godine u SAD-u je pokazalo da je oko 55% antibiotika propisano za ARI za koje je malo vjerojatno da su bile uzrokovane bakterijskom infekcijom<sup>5</sup>. Neracionalna potrošnja antibiotika jedan je od glavnih razloga za razvoj antimikrobne rezistencije<sup>6</sup>. Prema podacima ESAC-a (*European Surveillance of Antibiotic Consumption*), koja prati potrošnju antibiotika, Republika Hrvatska (RH) se 2009. godinr nalazila na 11 mjestu<sup>7</sup>. Podatci Odbora za praćenje rezistencija bakterija iz 2005. godine pokazali su da je u RH prevalencija penicilin-rezistentnog soja bakterije *Streptococcus pneumoniae* iznosila 27% za nisko/umjereni rezistentni tip, a 3% za visokorezistentni tip. Rezistencija *Streptococcus pneumoniae* bila je na makrolide 27%, *Haemophilus influenzae* na amoksicilin 8%, a *Klebsiella pneumoniae* je na amoksicilin bila 100% rezistentna, 16% na amoksicilin + klavulansku kiselinu, dok je na cefalosporine sve tri generacije rezistencija između 22 i 32%<sup>7</sup>.

Odluka da se propiše antibiotik u ordinaciji obiteljske medicine za ARI temelji se uglavnom na dobi pacijenta, simptomima i znakovima bolesti, laboratorijskim nalazima te očekivanjima samog pacijenta<sup>8</sup>. Istraživanja su pokazala da liječnici obiteljske medicine (LOM) često propisuju nepotrebne antibiotike, jer misle da pacijent neće biti zadovoljan ukoliko ne dobije lijek na recept i da će to dovesti do dolaska na ponovni pregled ili će promijeniti liječnika<sup>8</sup>. Razlog za propisivanje antibiotika u starijim dobnim skupinama su pridružene kronične bolesti, strah od nastanka

komplikacija te lošiji socioekonomski status samog pacijenta<sup>9,10</sup>.

Kao pomoć u utvrđivanju ozbiljnosti infekcije liječnici najčešće koriste C reaktivni protein (CRP) koji se smatra najosjetljivijim reaktantom akutne upale<sup>11</sup>. Istraživanja su pokazala da LOM-i u Švedskoj za akutne respiratorne infekcije koriste CRP, ali se isti ne može koristiti za razlikovanje bakterijske i virusne infekcije donjih dišnih putova u djece ili akutnog bronhitisa u odraslih<sup>12-15</sup>. Ipak, Huang i suradnici su 2013. godine napravili metaanalizu dostupnih istraživanja o propisivanju antibiotika za ARI u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i korištenju CRP-a, te su pokazali da je određivanje vrijednosti CRP u obiteljskoj medicini povezano sa značajnim smanjenjem propisivanja antibiotika. Ako je zatražen nalaz CRP i rezultat pokaže da je razina CRP niska, vrlo je vjerojatno da obiteljski liječnik neće propisati antibiotik za tog bolesnika<sup>16</sup>.

Racionalno propisivanje antibiotika u bolesnika s ARI od velikog je javnozdravstvenog značaja zbog rastuće rezistencije bakterija na svjetskoj razini, nepotrebne potrošnje novaca u ionako preopterećenom zdravstvenom sustavu te zbog očuvanja zdravlja pacijenata i preveniranja nuspojava koje nisu tako rijetke. Racionalnim pristupom s dobro uzetom anamnezom uključujući i epidemiološku situaciju, temeljitim fizikalnim pregledom uz korištenje nužno potrebne laboratorijske dijagnostike možemo s većom sigurnošću postaviti dijagnozu te primjereno liječiti i time doprinijeti zaustavljanju rasta rezistencije na antibiotike.

Cilj našeg istraživanja bio je pokazati koliko često i koje skupine antibiotika propisujemo pacijentima za najčešće zabilježene dijagnoze ARI u ordinaciji LOM-a.

### Ispitanici i metode

Provedeno je opservacijsko, presječno, retrospektivno istraživanje u četiri specijalističke ordinacije obiteljske medicine Doma zdravlja Splitsko-

dalmatinske županije na području grada Splita, koje skrbe za 6294 pacijenata. Podatci su prikupljeni pretraživanjem elektronskih medicinskih kartona pacijenata oboljelih od ARI u razdoblju od 01. siječnja do 31. prosinca 2015. godine. Takvih bolesnika je bilo 2141. U istraživanje su uključeni samo pacijenti kojima je propisan antibiotik za jedno od slijedećih pet stanja: upala sinusa, ždrijela, gnojna angina, upala pluća i akutni bronhitis, koja su klasificirana po Međunarodnoj klasifikaciji bolesti 10 (MKB 10) i ubilježeni u karton kao J01, J02, J03, J18 i J20. Ukupno je uključen 1541 ispitanik (71,9% od 2141) te su za njih prikupljeni podaci o propisanom antibiotiku koristeći generički naziv lijeka, dijagnozi po MKB 10 klasifikaciji, spolu i životnoj dobi. Za statističku obradu korišten je Microsoft Office paket Excell.

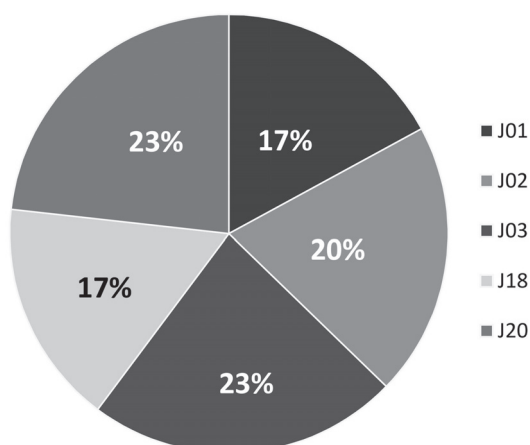
### Rezultati

U promatranom vremenskom razdoblju liječnicima se u ordinaciju na pregled radi ARI javilo 2141 pacijent. Kriterije za uključnje u istraživanje zadovoljio je 1541 pacijent kojemu je propisan antibiotik za jedno od pet navedenih stanja; 696 (45,17%) muškaraca i 845 (54,83%) žena. Podijeljeni su po dobnim skupinama: 7 – 18 godina života, 19 – 45, 46 – 64 i  $\geq$  65 godina. U prvoj skupini od 7 – 18 bilo je 227 (14,73%), a od 19 – 45 bilo je 620 (40,23%) ispitanika. U dobi od 46 – 64 bilo je 382 (24,79%) i u posljednjoj skupini  $\geq$ 65 je bilo 312 (20,25%) ispitanika.

Većini bolesnika koji su se javili na pregled zbog ARI propisan je antibiotik (1744/2141 ili 81,46%). Premda su po definiciji istraživanja svim pacijentima u ispitivanoj skupini propisani antimikrobni lijekovi (tj. 1541/1541 ili 100%), taj bi se omjer u odnosu na sve ARI (1541/2141) mogao prividno sniziti na nešto povoljnijih 71,98%.

Najviše ispitanika, njih 358 (23,23%) imalo je dijagnosticiran akutni bronhitis, potom slijedi gnojna angina kod 354 (22,97%) ispitanika. Prikaz broja oboljelih po dijagnozama prikazan je na slici 1.





**Slika 1.** Prikaz ispitanika prema dijagnozi (MKB 10).

**Figure 1.** Examinees' distribution according to ICD-10.

Ukupno je propisano 1541 kutija antibiotika, a promatrajući po skupinama, najpropisivanija je bila penicilinska za 782 (50,75%) ispitanika.

**Tablica 1.** Prikaz propisanih antibiotika (generički naziv) za liječenje ARI

**Table 1.** Prescribed antimicrobials (generic names) in ARI

Propisani antibiotik <i>Prescribed drug</i>	n (%)
azitromicin	474 (30,76%)
amoksicilin	224 (14,536%)
amoksicilin+klavulanska kiselina	449 (29,137%)
doksiciklin	112 (7,268%)
moksifloksacin	15 (0,973%)
klaritromicin	62 (4,023%)
ciprofloksacin	1 (0,065%)
cefuroksim	63 (4,088%)
levofloksacin	5 (0,324%)
fenoksimetilpenicilin kalij	109 (7,073%)
cefpodoksin	1 (0,065%)
cefaleksin	12 (0,779%)
klindamicin	11 (0,714%)
ceftibuten	3 (0,195%)

Slijede makrolidi (najviše azitromicin) koji su propisani 547 (35,50%) puta. Tetraciklini su propisani za 112 (7,26%), cefalosporini za 79 (5,13%), a fluorokinoloni za 21 (1,36%) ispitanika. Najpropisivaniji antibiotik bio je azitromicin, za 474 (30,76%) ispitanika. Slijedi ga amoksicilin+klavulanska kiselina za 449 (29,14%) i amoksicilin za 224 (14,54%), te doksiciklin za 112 (7,27%) ispitanika. Propisivanje prema generičkim imenima prikazano je u tbl. 1.

Za upalu sinusa (J01) kod 109 (41,45%) ispitanika je najčešće propisivan amoksicilin+klavulanska kiselina. Klaritromicin kod 48 (18,25%) bolesnika, amoksicilin 47 (17,87%), azitromicin 33 (12,55%), cefuroksim 13 (4,94%) i klindamicin 8 (3,04%) ispitanika.

Akutna upala ždrijela (J02) najčešće je liječena amoksicilin+klavulanskom kiselinom kod 117 (37,62%) bolesnika, amoksicilinom 114 (36,66%) i azitromicinom 42 (13,50%). Fenoksimetilpenicilin kalij je propisan za 18 (5,79%) ispitanika.

U akutnoj upali tonzila (J03) najčešće je propisivan azitromicin za 124 (35,03%) ispitanika, fenoksimetilpenicilin kalij za 91 (25,71%), amoksicilin+klavulanska kiselina za 83 (23,45%), a amoksicilin za 47 (13,28%). Doksiciklin je propisan za 2 (0,56%) ispitanika.

Za upalu pluća (J18) azitromicin je propisan 118 (46,27%) puta, amoksicilin+ klavulanska kiselina 45 (17,65%), doksiciklin 37 (14,51%), cefuroksim 31 (12,16%), moksifloksacin 14 (5,49%), a levofloksacin samo 4 (1,57%) puta.

Akutni bronhitis (J20) je najčešće liječen azitromicinom, u 157 (43,85%) slučajeva, slijede amoksicilin+klavulanska kiselina u 95 (26,54%) i doksiciklin u 67 (18,71%). Moksifloksacin, ciprofloksacin i levofloksacin su propisani po jednom ispitaniku (0,28%). Ovi podaci u odnosu na dob i spol prikazani su u tbl. 2.

U tbl. 3 su prikazani svi antibiotici propisani za pet navedenih dijagnoza.

**Tablica 2.** Prikaz ispitanika po dijagnozi, spolu i dobi

**Table 2.** Prescribed antibiotics according to diagnosis, gender, and age

Dijagnoza	Spol		Dobna skupina			
	M	Ž	7-18	19-45	46-64	>65
J01	100 (38,02%)	163 (61,98%)	48 (18,25%)	110 (41,83%)	79 (30,04%)	26 (9,88%)
J02	139 (44,69%)	172 (55,31%)	38 (12,22%)	119 (38,26%)	95 (30,55%)	55 (18,97%)
J03	163 (46,05%)	191 (53,95%)	100 (28,50%)	189 (53,39%)	43 (12,15%)	22 (6,21%)
J18	134 (52,55%)	121 (47,45%)	14(5,49%)	75 (29,41%)	76 (29,80%)	90 (35,30%)
J20	160 (44,69%)	198 (55,31%)	27 (7,54%)	127 (35,48%)	89 (24,86%)	115 (32,12%)

**Tablica 3.** Podjela propisanih antibiotika po dijagnozama

**Table 3.** Prescribed antibiotics according to diagnosis

Propisani antibiotik	J01	J02	J03	J18	J20
azitromicin	33 (12,55%)	42 (13,50%)	124 (35,03%)	118 (46,27%)	157 (43,85%)
fenoksimetilpenicilin kalij	0	18 (5,79%)	91 (25,71%)	0	0
amoksicilin	47 (17,87%)	114 (36,66%)	47 (13,28%)	1 (0,39%)	15 (4,19%)
amoksicilin+klavulanska kiselina	109 (41,15%)	117 (37,62%)	83 (23,45%)	45 (17,65%)	95 (26,54%)
doksiciklin	2 (0,76%)	4 (1,29%)	2 (0,56%)	37 (14,51%)	67 (18,71%)
moksifloksacin	0	0	0	14 (5,49%)	1 (0,28%)
klaritromicin	48 (18,25%)	2 (0,64%)	1 (0,28%)	4 (1,57%)	7 (1,96%)
ciprofloksacin	0	0	0	0	1 (0,28%)
cefuroksim	13 (4,94%)	5 (1,61%)	2 (0,56%)	31 (12,16%)	12 (3,35%)
levofloksacin	0	0	0	4 (1,57%)	1 (0,28%)
cefpodoksin	0	0	0	0	1 (0,28%)
cefaleksin	1 (0,38%)	9 (2,89%)	1 (0,28%)	0	1 (0,28%)
klindamicin	8 (3,04%)	0	3 (0,85%)	0	0
ceftibuten	2 (0,76%)	0	0	1 (0,39%)	0

## Rasprava

U ovom istraživanju je ukupno 1541 ispitanika liječeno antibiotikom zbog pet ARI dijagnoza, što je 71,98% svih pacijenata koji su se javili LOM-u zbog ARI. Kod svih ARI (sve dijagnoze; 2141 pacijent, 1744 ordiniran antibiotik) postotak propisivanja antimikrobnih lijekova raste na 81,46% i sličan je podacima dostupnim u literaturi<sup>3</sup>. Žena je bilo nešto više (54,83%) što odgovara podacima iz literature. Tako su autori iz Ujedinjenog kraljevstva pokazali da žene češće od muškaraca dobivaju antibiotik za ARI obrazlažući to češćim dolascima žena obiteljskom liječniku<sup>17</sup>.

Većinu antibiotika smo propisivali dobnoj skupini od 19 do 45 godina (40,23%), što odgovara podatku o medijanu dobi osoba na antibiotskoj terapiji za ARI bio 37 godina<sup>3</sup>. Smatra se da bi razlog tome mogla biti specifičnost te dobne skupine vezana uz zaposlenje i pokušaj smanjenja izbjivanja s posla<sup>3</sup>.

Istraživanja provedena na području Europe pokazuju da su penicilinski antibiotici najviše propisivana skupina za ARI<sup>18</sup>. To je u suglasju s našim istraživanjem, koje je pokazalo da su oni propisani kod 50,75% ispitanika među kojima prednjače penicilini širokog spektra. Zemlje južne Europe više propisuju peniciline širokog spektra

vjerojatno dijelom zbog kulturnih razlika i tradicije među liječnicima, ali i zbog marketinške politike farmaceutskih tvrtki pa se penicilini uskog spektra rjeđe propisuju<sup>19,20</sup>.

Akutni rinosinuzitis je tek u 8-10% pacijenata uzrokovan bakterijskom infekcijom. U našem istraživanju najčešće smo za liječenje koristili amoksicilin s klavulanskom kiselinom (41,45%), što dijelom odgovara smjernicama<sup>21</sup>. Unatoč preporuci da se zbog rezistencije uzročnika ne koriste makrolidni antibiotici (klaritromicin i azitromicin)<sup>21</sup>, oni su sa 30,8% na drugom mjestu u liječenju rinosinuzitisa. Za gnojnu anginu je u čak 35,03% ispitanika propisan azitromicin. U RH postoje ISKRA (Interdisciplinarna grupa za kontrolu rezistencije na bakterije) smjernice za dijagnosticiranje i liječenje grlobolje, u kojima je antibiotik prvog izbora fenoksimetil penicilin, dok je azitromicin lijek drugog izbora koji se propisuje samo u slučaju alergije na penicilin<sup>21</sup>. Amoksicilin u kombinaciji s klavulanskom kiselinom preporučeni je kao terapijski izbor kod rekurentnih infekcija<sup>22</sup>. Rezultati dobiveni ovim istraživanjem govore da se liječnici baš ne drže jasnih ISKRA smjernica za liječenje gnojne angine jer je tek četvrtina (25,71%) ispitanika dobila fenoksimetil penicilin, a 23,45% ih je liječeno kombinacijom amoksicilina i klavulanske kiseline. U 13,28% slučajeva propisan je amoksicilin premda ISKRA smjernice ne preporučuju upotrebu tog antibiotika zbog rastuće rezistencije uzročnika<sup>22</sup> i čestih kožnih reakcija u slučaju mononukleoze.

Iako je u našem istraživanju skupina makrolida bila na drugom mjestu, azitromicin je najčešće propisani antibiotik (30,76%). Većinom se propisuje za akutnu upalu tonzila, upalu pluća i bronhitis, iako podaci Odbora za praćenje rezistencije bakterija iz 2005. godine govore o visokoj rezistenciji *Streptococcus pneumoniae* na makrolide (27%) pa ih ne bi trebalo empirijski propisivati<sup>7,23</sup>. Upalu pluća se najčešće liječi makrolidima, obično najpropisivanijim azitromicinom (46,27% slučajeva). Razlog za to možemo naći u činjenici da je oboljelih mlađih

od 45 godina bilo 39,4%, a azitromicin se smatra lijekom izbora za izvanbolničke pneumonije do 50. godine života<sup>23</sup>.

Akutni bronhitis bio je razlog za propisivanje antimikrobne terapije u 23,23% naših pacijenata. Virusi su dominantni uzročnici akutnog bronhitisa, pa antibiotik u pravilu nije potreban<sup>24-25</sup>. U Cochrane pregledu iz 2004. nađeno je da primjena antibiotika blago olakšava kašalj i neznatno skraćuje trajanje bolesti, no njihovo propisivanje se ne preporuča zbog mogućih nuspojava, bakterijske rezistencije i cijene liječenja<sup>24</sup>. Razlozi zbog kojeg liječnici ipak propišu antimikrobni lijek vjerojatno leže u strahu od komplikacija kod starijih te u mogućem skraćenju infekcije kod mlađih, radno sposobnih osoba.

Iz ovog istraživanja je vidljivo da LOM-i ne poštuju postojeće, dostupne smjernice za liječenje ARI. Neracionalno, prečesto i neprimjereno propisivanja antimikrobnih lijekova, osobito antibiotika širokog spektra, glavni su uzrok razvoja bakterijske rezistencije. ARI su najčešći razlog propisivanja antibiotika premda je dobro poznato da je većina virusne etiologije pa se procjenjuje da je polovica propisanih antibiotika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti bila nepotrebna<sup>26-28</sup>. Ništa manje važna činjenica je da se tako neracionalno troši novac u sustavu zdravstvene zaštite, uz potencijalnu štetu od nuspojava.

Položaj LOM-a u sustavu zdravstva je osobito važan u obuzdavanju širenja rezistencije na antibiotike. Odluka da se propiše antibiotik za liječenje ARI temelji se na znanju i iskustvu LOM-a ali i na dostupnim dijagnostičkim postupcima. Dobro educiran LOM koji prati novosti u dijagnosticiranju i liječenju pojedinih oblika ARI, uz poznavanje lokalne epidemiološke i mikrobiološke situacije, uključujući i rezistenciju najčešćih uzročnika, primjerenije će liječiti svoje pacijente. Primjereni dijagnostika, uključujući laboratorijske pokazatelje (CRP, KKS, DKS) i mikrobiološku analizu te neke brze testove u ordinaciji (npr. brzi test za dokaz streptokoknog antigena), nije uvijek dostupna,



premda bi nekim okolnostima bila iznimno korisna za izostavljanje antimikrobnog liječenja. Nošenje LOM-a s očekivanjem pacijenta da mu se propiše „djelotvorni“ lijek na recept sigurno bi bilo bolje kad bi vrijeme za pregled i razgovor bilo dovoljno da pacijentu ponudimo racionalno i jednostavno objašnjenje zašto je za njega bolje da ARI ne liječi antibiotikom<sup>8</sup>.

Rezultati ovog istraživanja bi jamačno bili ponešto drugačiji da ne postoje neka ograničenja proizašla iz retrospektivnog prikupljanja podataka i nedostatka nekih vjerojatno važnih informacija. Podatke smo prikupili samo za pacijente kojima je propisan antibiotik bez informacije je li riječ o prvom ili ponovnom pregledu, a u obzir smo uzeli samo broj propisanih kutija antibiotika, bez razlikovanja početnog liječenja od nastavka terapije istog Nedostaju i podatci o eventualno provedenom dijagnostičkom postupku (npr. CRP, mikrobiološke pretrage). Zbog navedenoga namjeravamo proširiti istraživanje na veći broj timova obiteljske medicine, te uključiti podatke koji se čine važnima za procjenu primjerenosti liječenja bolesnika s ARI u ordinaciji LOM-e.

## Zaključak

Prekomjerna i neprimjerena uporaba antibiotika pogoduje širenju bakterija rezistentnih na antibiotike, povećava nepotrebnu potrošnju u sustavu zdravstvene zaštite i može dovesti do neželjenih posljedica na zdravlje bolesnika. Liječenje infekcija uzrokovanih rezistentnim sojevima bakterija predstavlja izazov: antibiotici koji se najčešće primjenjuju sve su manje djelotvorni, a uz visoke troškove mogu izazvati niz nuspojava, od kojih se neke vrlo teške pa i smrtonosne. Odgovorno propisivanje antibiotika može pomoći u zaustavljanju razvoja rezistentnih bakterija i očuvanju njihove učinkovitosti. Stoga je izuzetno važno da LOM prati i zna trenutne smjernice za dijagnosticiranje i liječenje ARI, te da su mu dostupne odgovarajuće dijagnostičke

metode. U izradi detaljnih nacionalnih smjernica za dijagnosticiranje i liječenje ARI trebali bi sudjelovati LOM-i, što bi moguće dovelo do racionalnijeg propisivanja antimikrobnih lijekova.

## Literatura

1. Kuzman I, Petričević I. Infekcije gornjih došnih putova. U: Vrhovac B i sur. Interna medicina. 3. promj. dop. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2003. Str.1489-96.
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2014 godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2015. Dostupno na: [http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2015/05/ljetopis\\_2014.pdf](http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2015/05/ljetopis_2014.pdf)
3. Akkerman AE, Kuyvenhoven MM, van der Wouden JC, Verheij TJM. Determinants of antibiotic overprescribing in respiratory tract infections in general practice. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56:930-6.
4. McCaig LF, Hughes JM. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA.* 1995; 273:214-9.
5. Gonzales R, Malone DC, Maselli JH, Sande MA. Excessive antibiotic use for acute respiratory infections in the United States. *Clin Infect Dis.* 2001;33:757-62.
6. van den Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Tiemersma E, Monen J, Goossens H, i sur. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:1722-30.
7. Katić M. Uporaba antibiotika u respiratornim infekcijama – smjernice u odnosu na realitet. U: Bergman Marković B, urednik. 3. kongres Društva nastavnika opće/obiteljske medicine. Zagreb, 2012. Split: Redak; 2012. Str.51-64.
8. Akkerman AE, van der Wouden JC, Kuyvenhoven MM, Dieleman JP, Verheij TJ, i sur. Antibiotic prescribing for respiratory tract infections in Dutch primary care in relation to patient age and clinical entities. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54:1116-21.
9. Hutchinson JM, Jelinski S, Hefferton D, Desaulniers G, Parfrey PS. Role of diagnostic labeling in antibiotic prescription. *Can Fam Physician.* 2001;47:1217-24.
10. van Duijn HJ, Kuyvenhoven MM, Schellevis FG, Verheij TJ. Illness behavior and prescription in patients with respiratory tract symptoms. *Br J Gen Pract.* 2007;57:561-8.

11. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med.* 2000;32:274–8.
12. Andre M, Vernby A, Odenholt I, Lundborg CS, Axelsson I, Eriksson M, i sur. Diagnosis-prescribing surveys in 2000, 2002 and 2005 in Swedish general practice: consultations, diagnosis, diagnostics and treatment choices. *Scand J Infect Dis.* 2008;40:648–54.
13. Heiskanen-Kosma T, Korppi M. Serum C-reactive protein cannot differentiate bacterial and viral aetiology of community-acquired pneumonia in children in primary healthcare settings. *Scand J Infect Dis.* 2000;32:399–402.
14. Jonsson JS, Sigurdsson JA, Kristinsson KG, Gudnadottir M, Magnusson S. Acute bronchitis in adults: how close do we come to its aetiology in general practice? *Scand J Prim Health Care.* 1997;15:156–60.
15. Lindstrom J, Nordeman L, Hagstrom B. What a difference a CRP makes. A prospective observational study on how point-of-care C-reactive protein testing influences antibiotic prescription for respiratory tract infections in Swedish primary health care. *Scand J Prim Health Care.* 2015;33:275–82.
16. Huang Y, Chen R, Wu T, Wei X, Guo A. Association between point-of-care CRP testing and antibiotic prescribing in respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of primary care studies. *Br J Gen Pract.* 2013;63:e787–94. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3809432/>
17. Gulliford M, Latinovic R, Charlton J, Little P, van Staa T, Ashworth M. Selective decrease in consultations and antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in UK primary care up to 2006. *J Public Health.* 2009;31:512–20.
18. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, i sur. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997–2009). *J Antimicrob Chemother.* 2011;66 Suppl 6:VI,3–12.
19. Juncosa S, Ledesma A, Carvajal JA. The quality of antibiotic treatment in primary health care in the county of Osona (Barcelona). *Med Clin (Barc.).* 1994;103:252–7. (na španjolskom)
20. Torralba GM, Calero Garcia MI, Tolsa JL, Faixedas Brunsoms MT, Lopez CP. The factors that influence the use of antibiotics in primary care. *Aten Primaria.* 1999;24:274–80.
21. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, i sur. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis.* 2012;54:e72–e112. Dostupno na: <http://cid.oxfordjournals.org/content/54/8/1041.long>
22. Andrašević AT, Baudoin T, Vukelić D, Matanović SM, Bejuk D, Puzevski D i sur. Smjernice ISKRA za grlobolju: dijagnostički i terapijski pristup. *Liječ Vjesn.* 2009;131:181–91.
23. Lutfiyya MN, Henley E, Chang LF, Reyburn SW. Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. *Am Fam Physician.* 2006;73:442–50.
24. Smucny J, Fahey T, Becker L, Glazier R. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD000245.
25. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, Cooper RJ, Hickner JM, Hoffman JR, i sur. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis: background. *Ann Intern Med.* 2001;134:521–9.
26. Andre M, Odenholt I, Schwan A, Axelsson I, Eriksson M, Hoffman M, i sur. Upper respiratory tract infections in general practice: diagnosis, antibiotic prescribing, duration of symptoms and use of diagnostic tests. *Scand J Infect Dis.* 2002;34:880–6.
27. Ochoa C, Inglada L, Eiros JM, Solis G, Vallano A, Guerra L, i sur. Appropriateness of antibiotic prescriptions in community-acquired acute pediatric respiratory infections in Spanish emergency rooms. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:751–8.
28. Merchant RJ, Schutze GE. A call for the judicious use of antibiotics. *J Ark Med Soc.* 1999;96:216–20.

## Pobol od muskuloskeletnih bolesti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u RH i potrošnje lijekova s učinkom na muskuloskeletni sustav: longitudinalna studija temeljena na rutinski prikupljenim podacima

### *Morbidity trends of musculoskeletal diseases and antireumatic drug utilization: longitudinal study based on routinely collected data*

Martina Menegoni<sup>1</sup>, Leonard Lamot<sup>2</sup>, Dijana Dečman<sup>2</sup>, Gordana Prljević<sup>3</sup>, Mladenka Vrcić Keglević<sup>4</sup>

#### Sažetak

**Cilj:** istražiti desetogodišnje kretanje pobola od bolesti mišićno-koštanog sustava (BMKS) registriranog u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (PZZ) u RH i procijeniti je li potrošnja lijekova za tu grupu bolesti u skladu s kretanjem pobola.

**Materijali i metode.** Iz Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa od 2005. do 2014. godine prikupljeni su podaci o pobolu od BMKS (M01-M99) po dobim skupinama u ordinacijama PZZ. Iz izvješća Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode, prikupljeni su podaci o potrošnji lijekova skupine M, podskupina i svakog lijeka pojedinačno.

**Rezultati.** BMKS zauzimaju treće mjesto ukupnog pobola; broj dijagnoza je rastao više od ukupnog pobola (8,6%-10,6%). Najveći udio

čine starije osobe, a najčešće dijagnoze bile su bolesti kralježnice, artroze i upalne artropatije. Jedino u grupama skolioze i osteoporoze opaženo je opadanje. Potrošnja lijekova bila je u skladu s pobolom, porasla je s 37,3 DDD na 53,8 DDD, čime su na 4.-6. mjestu u sveukupnoj farmakološkoj, a 8. u financijskoj potrošnji lijekova. Nesteroidni antireumatici su vodeći (84%); dva najčešća trošena lijeka su diklofenak i ibuprofen; prvi sa silaznim, a drugi s uzlaznim trendom.

**Zaključci.** Pobol od BMKS i potrošnja lijekova će najvjerojatnije i dalje rasti. Sve se manje koriste rizičniji antireumatici (diklofenak), a sve više nisko rizičan, ibuprofen.

**Ključne riječi:** Antireumatici, bolesti mišićno-koštanog sustava, pobol, primarna zdravstvena zaštita, RH

<sup>1</sup>Centar za hitnu medicinu, Opća bolnica "Dr. Josip Benčević" Slavonski Brod,

<sup>2</sup>Dom zdravlja Krapinsko-zagorske županije, M. Crkvenca 1, Krapina

<sup>3</sup>Ordinacija obiteljske medicine „Dr. Gordana Prljević“, Antuna Mihanovića 3, Krapinske Toplice

<sup>4</sup>Zaklada za razvoj obiteljske medicine, Črešnjevec 32, Zagreb

Dopisni autor: Mladenka Vrcić Keglević, Zaklada za razvoj obiteljske medicine, Črešnjevec 32. Zagreb, e-mail: mvrčić@zzrom.org



## Summary

**Aim.** This survey investigated ten-year morbidity trend of musculoskeletal diseases (MSD) registered in the Croatian primary health care (PHC) and trends in antirheumatic drug utilization.

**Methods.** Morbidity data (diagnoses M00-M99) registered in PHC for ten consecutive years were collected from the Croatian health service yearbooks (2005-2014). Data on MSD (M01-M09) drug utilization were obtained from the Croatian Agency for Medical Products and Medical Devices annual reports.

**Results.** MSD were on the third place in total morbidity, with a growing tendency and a share of 8.6%-10.6% in total morbidity. They were more frequent in the elderly, with back-pain as the leading diagnosis, followed by degenerative and inflammatory rheumatism. Only scoliosis and osteoporosis showed decreasing tendency. Antirheumatic drug utilization are sharing morbidity trends, with an increase from 37.3 to 53.8 DDD and is in proportion with financial burden. NSAIDs are the leading group of drugs with a share of 84%. Diclofenac and ibuprofen were prescribed most frequently, diclofenac with a decreasing, and ibuprofen with an increasing trend.

**Conclusion.** Growing trends in MSD morbidity and NSAIDs utilization will presumably continue in the future, with a relative decrease of higher risk drugs (diclofenac) and increase in lower risk drugs (ibuprofen).

**Key words:** Anti-rheumatic agents, NSAIDs, musculoskeletal diseases, prevalence, primary health care, Croatia

## Uvod

Bolesti mišićno-koštanoga sustava (BMKS) i vezivnog tkiva velika su i raznolika skupina bolesti s kroničnom boli kao najznačajnim simptomom. Najčešća posljedica im je smanjenje pokretljivosti, sa značajnim učinkom na osobni i profesionalni život bolesnika<sup>1</sup>. Sukladno Smithu i suradnicima,

BMKS se nalazi na šestom mjestu prema broj godina u kojima bolesnici žive s poteškoćama (YLDs - prema engl. *years lived with disability*)<sup>2</sup>. Prema istraživanjima Palazza i sur., oko 27% populacije ima, povremeno ili trajno, simptome BMKS<sup>3</sup>. Najčešće su križbolja i artroza (osteoartritis), a zatim slijedi upalni reumatizam. Sukladno njihovim rezultatima, osteoartritis je vodeći uzrok smanjene pokretljivosti u svakodnevnom životu, a bolesti vratnog i lumbalnog dijela kralježnice su najčešći uzroci izostanaka s posla i promjene radnog mjesta<sup>3</sup>. Zbog toga su intervenciju usmjerene ne samo na individualnog bolesnika, nego i na njegovo okruženje, uključujući i radno mjesto<sup>4,5</sup>.

Prema istraživanju provedenom u Hrvatskoj (RH), BMKS se nalaze na trećem mjestu po učestalosti utvrđenih bolesti i stanja u djelatnosti opće/obiteljske medicine (OM) kod pacijenata u dobi od 65 i više godina, odmah iza hipertenzivne bolesti i akutnih infekcija respiratornog sustava<sup>6</sup>. Križbolja (bol u donjem dijelu leđa) je jedan od najčešćih uzroka kronične boli, a kako se radi o bolesti koja je prisutna kod mlađe, radno aktivne populacije, predstavlja najčešći medicinski razlog odsutnosti s radnog mjesta radno aktivnog stanovništva. Do 87% radno aktivne populacije u RH ima napad križbolje tijekom radnog vijeka<sup>7</sup>. Prema izvješću Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) potrošnja lijekova koji djeluju na mišićno-koštani sustav u RH u 2012. godini činila je 5,6% ukupne potrošnje, odnosno 4% ukupnih izdataka. Lijekovi s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem u 2012. godini nalazili su se na osmom mjestu po potrošnji među svim terapijskim skupinama<sup>8</sup>.

Malo je publiciranih radova u kojima su se istraživali dugogodišnji trendovi pobola od BMKS u RH. Stoga je cilj ovog istraživanja bio istražiti desetogodišnje (2005-2014) kretanje pobola od BMKS registriranog u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (PZZ) u RH i procijeniti je li desetogodišnja potrošnja lijekova s učinkom na mišićno-koštani sustav u skladu s kretanjem pobola i spoznajama o racionalnoj farmakoterapiji.

## Materijali i metode

Istraživanje je opservacijsko i populacijsko, utemeljeno na rutinski prikupljenim podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) i Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Iz Hrvatskih zdravstveno-statističkih ljetopisa za razdoblje od 2005. do 2014. godine prikupljeni su podatci o pobolu od BMKS registrirani u svim ordinacijama PZZ u RH; zajednički prikaz OM i pedijatrijske djelatnosti<sup>9</sup>. Za registraciju pobola, pa tako i onoga u ljetopisima, se od 1995. godine u RH koristi međunarodna klasifikacija bolesti i stanja, X revizija (MKB-X). Sukladno uputama za registraciju pobola, svaki prvi posjet pacijenta koji boluje od kronične bolesti u kalendarskoj godini se registrira kao pobol. Svi ostali posjeti tih pacijenata u tekućoj godini se ne bilježe kao pobol. Svaki prvi posjet pacijenta koji boluje od akutne bolesti se registrira kao pobol, a posjeti radi praćenja te bolesti (kontrolni) se ne registriraju. Od 2008. godine, kad je uvedena informatizacija cjelokupne PZZ, pobol se registrira na isti način, automatski, za obje grupe bolesti, s napomenom da je kod akutnih potrebno naznačiti da je liječenje te bolesti završeno<sup>10</sup>. Pobol je u ljetopisima registriran po grupama bolesti od A do Z, a BMKS su registrirane u grupi M. U ljetopisima nisu prikazane dijagnoze pojedinačno, nego u podgrupama. Tako su unutar grupe M dijagnoza prikazane ove podgrupe bolesti: reumatoidni artritis i druge upalne artropatije (M05-M14), artroze (M15-M19), kifoze, skolioze i lordoze (M40-M41), spondilopatije (M45-M49), bolesti intervertebralnog diska (M50-M54), osteoporoza i osteomalacija (M80-M83), te ostale BMKS u koje su svrstane sve M dijagnoze koje nisu uključene u navedene podgrupe. Pobol je u ljetopisima prikazan i po dobim skupinama: 0-6, 7-19, 20-64 te 65 i više godina. Za ovo istraživanje su prikupljeni upravo tako prikazani podatci o pobolu od BMKS za desetogodišnji period, 2005.-2014. godine. Prikupljeni su podatci o broju svih dijagnoza registriranih u PZZ, broju M dijagnoza (ukupnom i po podgrupama), te u odnosu na dob

bolesnika, za svaku od promatranih godina. Iz prikupljenih podataka su izračunati postotci učešća M dijagnoza u sveukupnom pobolu, te pojedinih podgupa unutar grupe M dijagnoza, za svaku od promatranih godina. Također su izračunati postotci porasta ili pada broja dijagnoza u promatranom desetogodišnjem periodu, a kao osnova je poslužila 2005. godina, kao prva godina praćenja.

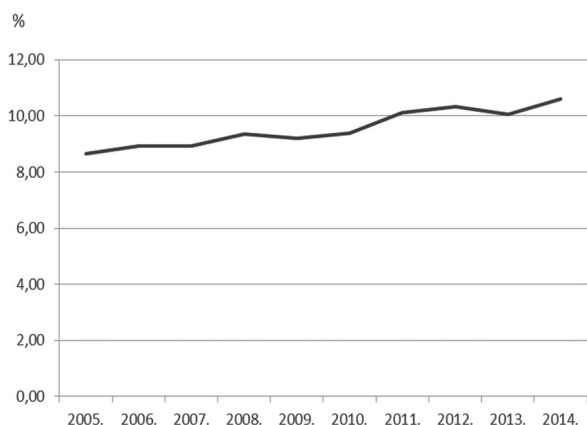
Da bi se procijenila potrošnja lijekova s učinkom na mišićno-koštani sustav korišteni su podatci o prometu lijekova u Hrvatskoj od 2005. do 2014. godine<sup>11</sup>. U izvješćima publiciranim na web-stranicama HALMED-a za praćenje potrošnje, lijekovi su svrstani u 14 skupina Anatomsko-terapijsko-kemijskog (ATK) sustava klasifikacije, sukladno preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), prema ATK i internacionalnom nezaštićenom nazivu (INN).

Iz podataka o broju izdanih originalnih pakiranja lijeka u ljekarnama, bolničkim ljekarnama i specijaliziranim prodavaonicama lijekovima na malo izračunate su definirane dnevne doze na 1000 stanovnika na dan, a promet je iskazan i financijski, ukupnim iznosom u kunama, za svaki lijek. Pri izračunu broja definiranih dnevnih doza na 1000 stanovnika na dan (DDD) korišten je "ATC index with DDDs 2013, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo". Za izračunavanje DDD uzet je broj stanovnika u RH u pojedinoj godini sukladno službenim podacima Državnog zavoda za statistiku RH za tu godinu<sup>11</sup>.

Sukladno ATC klasifikaciji, pripravci koji djeluju na mišićno-koštani sustav prikazani su u skupini M, s podskupinama: M01 – protuupalni i antireumatski lijekovi (nesteriodni pripravci - NSAR), M02 – lokalni antireumatici, M03 – miorelaksansi, M04 – lijekovi za liječenja gihta, M05 – lijekovi za bolesti kostiju i M09 ostali lijekovi. Unutar podskupine prikazan je pojedinačni lijek prema ATK i internacionalnom nezaštićenom nazivu. U HALMED-ovim izvješćima je prikazana ukupna potrošnja lijekova iz skupine M, podskupina M01 do M09 i svakog pojedinačnog lijeka unutar

podskupine. Za ovo istraživanje su prikupljeni podatci o potrošnji izraženoj u DDD i financijskoj potrošnji izraženoj u kunama za desetogodišnji period 2005. – 2014. Sukladno SZO metodologiji, za lokalno primijenjene antireumatike (M02) se potrošnja ne iskazuje u DDD, nego su prikupljeni samo podatci o financijskoj potrošnji. Prikupljeni su podatci o sveukupnoj potrošnji lijekova u RH, potrošnji lijekova iz M skupine, i potrošnji iz pojedinih podskupina. Na temelju tih podataka izračunan je udjel (u %) M skupine u cjelokupnoj potrošnji lijekova, udjeli pojedine podskupine (M01-M09) unutar skupine M i udjeli pojedinog lijeka unutar podskupine. Također su izračunati trendovi potrošnje u desetogodišnjem razdoblju, a izraženi su u postotcima pada ili porasta u odnosu na prvu godinu praćenja.

Potrošnja M skupine lijekova s obzirom gdje su propisani, u bolnicama ili u PZZ, nije bilo moguće pratiti jer su ti podatci dostupni samo za pojedinačne lijekove, i to za prvih 20, 30 ili 50 (ovisno o godini) najčešće korištenih. Međutim, uvidom u potrošnju nekih od tih najčešće propisanih lijekova, može se zaključiti da se preko 95% sveukupne potrošnje odnosi na lijekove propisane od liječnika



**Slika 1.** Kretanje bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva u odnosu na ukupan pobol u PZZ u RH, 2005.-2014.

**Figure 1.** Percentage of musculoskeletal disorders in total morbidity registered in Croatian primary health care, 2005 – 2014.

PZZ, prvenstveno OM, a znatno rjeđe pedijatar, ginekologa i stomatologa, koji jedini imaju pravo propisivanja na recept. Na isti problem smo naišli pri potrošnji M skupine s obzirom na način izdavanja; na liječnički recept, odnosno trošak HZZO-a ili kupnja bez recepta (OTC), na trošak samih bolesnika, pa ni ti podatci nisu ti prikazani.

Podatci su obrađeni korištenjem Microsoft Office paketa (Excel). Rezultati obrade su prikazani u apsolutnim brojevima i u postotcima, a trendovi u obliku linijskih grafikona.

## Rezultati

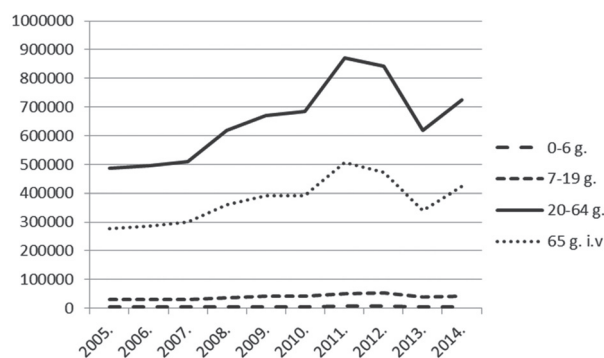
Dobiveni rezultati su prikazani u dvije cjeline, trendovi pobola od BMKS i trendovi potrošnje lijekova (M skupina).

### Kretanje BMKS pobola

U desetogodišnjem razdoblju BMKS su bile na trećem mjestu u ukupnom pobolu registriranom u PZZ, a udio pobola je porastao s 8,6% na 10,6% (sl. 1). Najmanji pobol zabilježen je 2005. godine sa 798.358 dijagnoza, odnosno 8,6% ukupnog broja dijagnoza postavljenih u PZZ, a najviše 2011. godine; 1.437.931 dijagnoza (10,3% od ukupnog pobola), da bi u 2012. i 2013. taj broj opao. Međutim, u 2014. godini ponovno je zabilježen porast; te je godine zabilježeno 1.196.445 dijagnoza (oko 25% stanovnika je imalo zabilježenu dijagnozu BMKS ili 279 dijagnoza na 1000 stanovnika). Ako se zanemare oscilacije, u desetogodišnjem periodu praćenja broj dijagnoza je porastao za 50%.

Najveći udio pobola od BMKS se odnosio na bolesnike koji imaju od 20 do 64 godine (60,6 - 61,1%), to je ujedno i najveća skupina u sveukupnom stanovništvu. Velik udio pobola odnosio se na starije ljude (34,6-35,4%), dok se zanemarivo malo pobola odnosilo na djecu do 7 godina, školsku djecu i mlade ljude. U ovom je periodu najveći porast zabilježen u grupi starijih ljudi i bolesnika od 20 do 64 godine, a zanemariv u grupama djece i mladih ljudi (sl. 2).

Najčešće registrirane dijagnoze, s porastom od 47,5% do 52,6%, bile su bolesti intervertebralnog diska (M50-M54), zatim ostale BMKS (16,6-22,9%), artroze (M15-M19, 14,6-13,1%), reumatoidni artritis i druge upalne artropatije (M05-M14, 5,6-7,5%), osteoporozna i osteomalacija (M80-M83, 6,8-3,8%), te spondilopatije (M45-M49, 1,2 - 5,6%). Učestalost dijagnoza kifoze, skolioze i lordoze (M40-M41) bila je niža. Međutim, desetogodišnji trendovi nisu bili ujednačeni. Najveći porast zabilježen je kod ostalih BMKS (za 106%), reumatoidnog artritisa i drugih upalnih artropatija (za 95%), bolesti intervertebralnog diska (za 60%) i artroza (za 38%). Najveće opadanje zabilježeno je u grupi spondilopatija (za 337%), kifoza, skolioza i lordoza (za 256%) te u grupi osteoporoze i osteomalacije (za 115%; sl. 3).

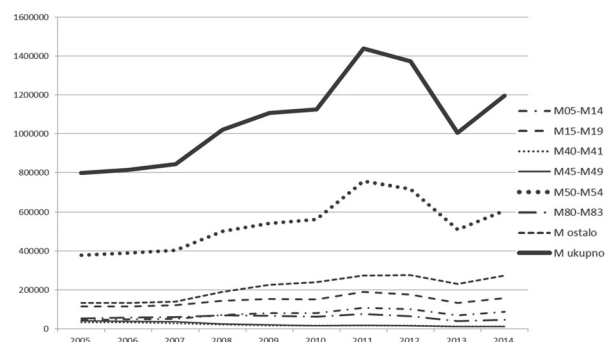


**Legenda:** M05-M14 - reumatoidni artritis i druge upalne artropatije; M15-M19 – artroze; M40-M41 - kifoze, skolioze i lordoze; M45-M49 – spondilopatije; M50-M54 - bolesti intervertebralnog diska; M80-M83 - osteoporozna i osteomalacija; M ostalo - ostale bolesti mišićno-koštanog sustava nesvrstane u navedene kategorije.

**Legend:** M05-M14 – rheumatoid arthritis and other inflammatory polyarthropathies; M40-M41 – kyphosis, scoliosis and lordosis; M45-M49 – spondylopathies; M50-M54 – intervertebral disc disorders; M80-M83 – osteoporosis and osteomalacia; M - other musculoskeletal diseases.

**Slika 2.** Ukupan broj dijagnoza bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva u PZZ u RH u odnosu na dob, 2005.-2014.

**Figure 2.** Number of diagnoses of musculoskeletal disorders registered in Croatian primary health care, according to age, 2005 – 2014.



**Legenda:** M - svi lijekovi s djelovanjem na muskuloskeletni sustav, M01 - protuupalni i antireumatski, M02 - lokalni antireumatici, M03 – miorelaksansi, M04 - liječenje gihta, M05 - liječenje bolesti kostiju

**Legend:** M – drugs for musculo-skeletal system; M01 - antiinflammatory and antirheumatic products; M02 - topical products for joint and muscle pain; M03 – muscle relaxants; M04 – drugs for gout; M05 - drugs for bone diseases

**Slika 3.** Broj dijagnoza pojedinih grupa bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva registriranog u PZZ u RH, 2005.-2014.

**Figure 3.** Morbidity trends of specific groups of musculoskeletal disorders registered in Croatian primary health care, 2005 – 2014.

## Potrošnja lijekova za BMKS

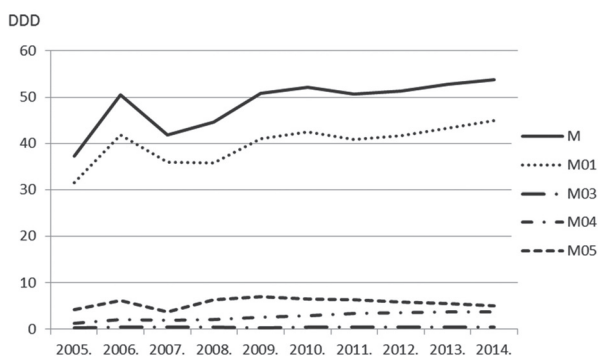
Ukupna potrošnja lijekova s djelovanjem na BMKS je od 2005. do 2014. godine porasla za 44%. Potrošnja je porasla sa 37,3 DDD u 2005. godini na 53,8 DDD u 2014.; te je godine oko 230.264 stanovnika u RH dnevno uzimalo jednu DDD lijeka za BMKS.

U odnosu na ukupnu potrošnju lijekova u RH, lijekovi za BMKS su bili na 4.-6. mjestu tijekom cjelokupnog perioda promatranja. Oko 84% sveukupne potrošnje lijekova za BMKS se odnosilo na nesteroidne antireumatike (NSAR - M01). Potrošnja je rasla od 31,58 u 2005. do 44,87 DDD u 2014., tj. 135.162 osobe su uzimale jednu dnevnu dozu tih lijekova tijekom 2005., a 183.483 tijekom 2014. godine, ili 4-5% odrasle populacije je svakodnevno uzimalo NSAR tijekom desetogodišnjeg perioda. Zatim su slijedili lijekovi za bolesti kostiju (M05 – od 4 do 7 DDD) i lijekove za liječenje gihta (M04 – 1,26 do 3,62 DDD). Kod



svih navedenih grupa zabilježen je porast potrošnje lijekova mjereno u DDD (M01 - porast za 42%; M04 – porast za 85%). Jedino je u grupi lijekova za bolesti kostiju najprije zabilježen porast s 4,2 DDD u 2005., na 7,0 DDD u 2009., nakon čega je nastupio pad na 4,9 DDD u 2014. godini. Miorelaksansi su značajno rjeđe korišteni, ali je potrošnja dvostruko porasla, s 0,2 DDD u 2005., na 0,4 DDD u 2014. godini. Lokalno primijenjeni antireumatici nisu prikazani jer se njihova potrošnja ne iskazuje u DDD (sl. 4).

U desetogodišnjem periodu je i ukupna financijska potrošnja lijekova za BMKS porasla sa 148,455.471 kn u 2005. na 199,281.970 kn u 2014. (povećanje za 34%). M skupina lijekova je uglavnom bila na 8. mjestu ukupnih izdataka na lijekove u RH. Financijska potrošnja za sve skupine lijekova se povećavala; NSAR (M01) su porasli za 70%, a lokalni antireumatici (M02) za 60%, sa 6,320.027 kn u 2005. na 9,968.460 kn u 2014. godini. Jedino je u zadnjih pet godina opala potrošnja na lijekova



**Legenda:** M - svi lijekovi s djelovanjem na muskuloskeletni sustav, M01 - protuupalni i antireumatski, M02 - lokalni antireumatici, M03 – miorelaksansi, M04 - liječenje gihta, M05 - liječenje bolesti kostiju, M09 – ostali.

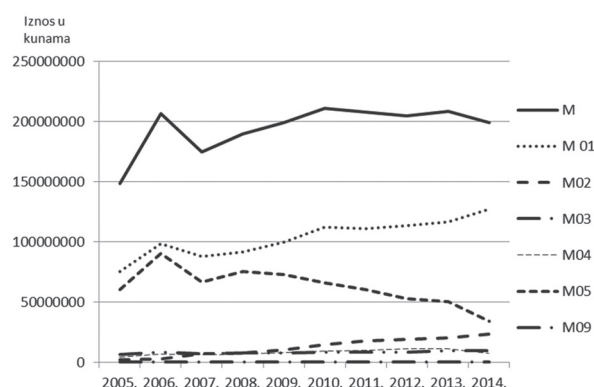
**Legend:** M – all drugs for musculo-skeletal system; M01 - antiinflammatory and antirheumatic drugs; M02 - topical products for joint and muscle; M03 – muscle relaxants; M04 - antigout preparations; M05 - drugs for bone diseases; M09 - other drugs.

**Slika 4.** Trendovi ukupne i potrošnje pojedinih grupa antireumatika (M grupa) izražena u DDD u RH, 2005.-2014.

**Figure 4.** Consumption of the musculoskeletal drugs (ATC – M group) expressed in DDD in Croatia, 2005 – 2014.

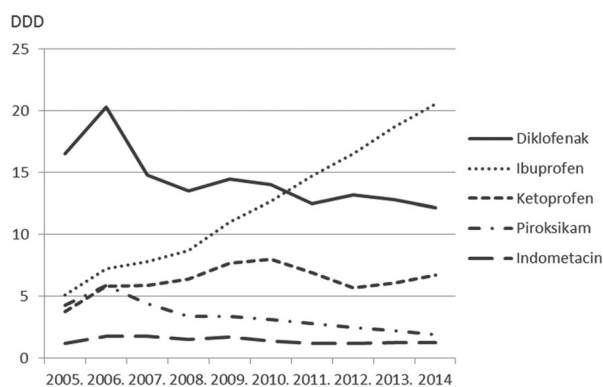
za kosti (M05), sa 75,544.784 kn u 2009. na 34,068.273 kn u 2014. (sl. 5).

Pet najčešće korištenih lijekova iz skupine NSAR (M01) su bili diklofenak, ibuprofen, ketoprofen, piroksikam i indometacin. U 2005. je diklofenak bio najčešće korišteni lijek, sa 16,5 DDD, a nakon 2006. godine potrošnja je počela opadati tako da je u 2014. godini iznosila 12,2 DDD; ukupan pad za 26%. Ibuprofen je naprotiv postupno rastao, sa 5,1 DDD u 2005. na 20,5 DDD u 2014.; ukupan porast



**Slika 5.** Kretanje ukupne financijske potrošnje i potrošnja pojedinih grupa lijekova za BMKS (ATK – M grupa) izražena u kunama u RH, 2005.-2014.

**Figure 5.** Musculoskeletal drugs (ATC – M group) consumption expressed in Croatian currency (kunas), 2005 – 2014.

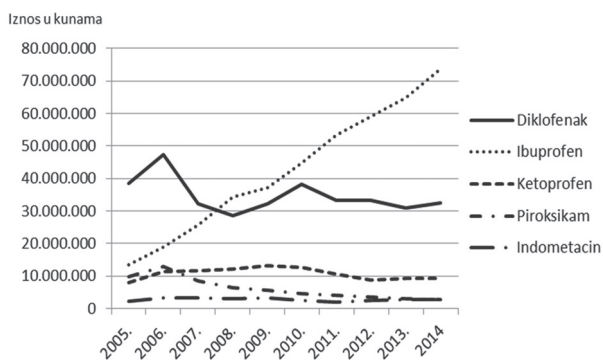


**Slika 6.** Kretanje potrošnje pet najčešće korištenih lijekova iz skupine M01 u RH 2005.-2014., izražena u DDD.

**Figure 6.** Five most used NSAIDs (expressed in DDD) in Croatia, 2005. – 2014.

za 303%. Potrošnja ketoprofena je rasla do 2010. godine (s 3,8 na 8,0 DDD), nakon toga je počela opadati, tako da je u 2014. iznosila 6,7 DDD. Uz manje oscilacije, potrošnja piroksikama je bila u stalnom padu (sa 4,3 na 1,9 DDD), a potrošnja indometacina je bila stabilna na oko 1,4 DDD. Ostali lijekovi su korišteni u zanemarivo manjim količinama (npr. naproksen 0,41 DDD u 2014.; sl. 6).

Izdaci na pet najčešće korištenih lijekova za mišićno-koštane bolesti iz skupine NSAR (M01) u RH prikazani su na sl. 7. U 2014. godini je na diklofenak potrošeno znatno manje (32,454.878 kn), nego na ibuprofen (73,659.409 kn). Dok je finacijska potrošnja na diklofenak u padu (za 18%), na ibuprofen je u porastu (za 449%). Na sva preostala tri lijeka potrošeno je manje od jedne trećine ukupne potrošnje M01 skupine.



**Slika 7.** Kretanje troškova (u kunama) za pet najčešće korištenih antireumatika (M01) u RH, 2005.-2014.

**Figure 7.** Expenditure (in kunas) for five most used NSARs in Croatia, 2005. – 2014.

## Rasprava

Cilj ovog rada bio je istražiti kretanje pobola od BMKS u PZZ u RH u razdoblju od 2005. do 2014. godine i procijeniti je li desetogodišnja potrošnja lijekova s učinkom na mišićno-koštani sustav u skladu s trendovima pobola i spoznajama o racionalnoj farmakoterapiji. Rezultati istraživanja pokazuju da su BMKS u promatranom razdoblju bile na trećem mjestu ukupnog pobola registriranog u PZZ, a broj dijagnoza je rastao više od porasta

ukupnog pobola registriranog u PZZ. Oko 25% stanovnika je imalo zabilježenu dijagnozu BMKS (279 dijagnoza na 1000 stanovnika). Tijekom desetogodišnjeg praćenja, potrošnja lijekova za BMKS je bila u skladu s pobolom, koji je porastao za 50%, a potrošnja lijekova za 44%. Ova grupa lijekova je zauzimala četvrto do šesto mjesto u sveukupnoj potrošnji prikazanoj u DDD, a osmo mjesto u financijskoj potrošnji svih lijekova u RH, s porastom od 44%. Najveći udio u potrošnji (84%) se odnosio na NSAR, također s trendom porasta, a dva najčešća trošena lijeka su bila diklofenak i ibuprofen, diklofenak s padom, a ibuprofen s porastom, što je u suglasju s znanstvenim spoznajama o racionalnoj farmakoterapiji ovih stanja<sup>12</sup>. Na temelju dobivenih rezultata može se predvidjeti daljnji rast pobola od BMKS i potrošnje antireumatika, osobito NSAR, a među njima na prvom mjestu ibuprofena.

BMSK su se najčešće javljale u starijoj dobi; 34,6-35,4% dijagnoza se odnosilo na ljude starije od 65 godina, što je znatno više od njihovog udjela u stanovništvu, koji se u tom periodu kretao od 15 do 17%<sup>13</sup>. Iako je apsolutni broj dijagnoza BMKS u osoba od 20 do 64 godine bio najveći, udio je proporcionalan udjelu te grupe u sveukupnom stanovništvu RH (oko 60%). Najčešće registrirane bile su bolesti kralježnice, u ovom istraživanju svrstane u bolesti intervertebralnog diska i osteopatije. Zatim su slijedile ostale BMKS, artroze, te reumatoidni artritis i druge upalne artropatije. Kod svih njih je zamijećen porast. Opadanje je zabilježeno kod kifoza, skolioza i lordoza, te kod osteoporoze i osteomalacije.

Dobivene rezultate je teško uspoređivati s onima iz literature zbog razlika u metodologiji istraživanja i razlikama u ispitivanim populacijama. Najsličnije ovom bilo je istraživanje Jovanovića i suradnika iz 2003. godine<sup>6</sup>. Istraživanje je bilo utemeljeno na istom izvoru podataka (ljetopisima) i obuhvatilo je populaciju iznad 65 godina. Kao i u našem istraživanju, BMKS su bile na trećem mjestu ukupnog pobola<sup>6</sup>. U istraživanju provedenom u

Bačkoj, Srbija, procijenjena prevalencija bila je manja. Najveća prevalencija je nađena u Bačkoj Palanci, 187 oboljelih na 1000 stanovnika, a u našem istraživanju je zabilježeno 279 dijagnoza na 1000 stanovnika<sup>14</sup>. U Norveškoj studiji je od BMKS bolovalo 18% muškaraca i 27% žena, ali za razliku od naših rezultata, tamo nije opažen porast<sup>15</sup>. Slični rezultati su zabilježeni i u SAD, gdje je oko 21% ispitanika izjavilo da ima jednu od BMKS<sup>16</sup>. Da je ova grupa bolesti osobito važna za OM pokazali su rezultati istraživanja provedenog u UK 2006. godine: 14% svih posjeta liječnicima OM, uključujući i kontrolne preglede, otpadalo je na BMKS, s manjim postotkom (4%) za pacijente mlađe do 15 godina, a većim (17%) za one od 45 do 64 godine<sup>17</sup>. U svim navedenim istraživanjima, prevalencija BMKS je rasla kod starijih ljudi. Za očekivati je da će se zapaženi porast BMKS u RH nastaviti i u budućnosti jer naše stanovništvo ubrzano stari.

I u drugim istraživanjima su bolesti kralježnice bile na prvom mjestu po učestalosti, o čemu treba voditi računa jer se najčešće javljaju kod mlađih ljudi i značajno utječu na radnu sposobnost, ali i na prijevremeno umirovljenje<sup>17-19</sup>. Za razliku od istraživanja provedenog u SAD, prema kojem 2-4% mladih obolijeva od adolescentne idiopatske skolioze, u nas je zabilježen znatno manji postotak, s tendencijom opadanja<sup>20</sup>. Dobiveni rezultati bi se mogli obrazložiti činjenicom da se dijagnoza tih poremećaja postavlja tijekom sistematskih pregleda u djelatnosti školske medicine, gdje se provodi i liječenje, pa obiteljski liječnici i pedijatri ni ne vide takve pacijente, što upućuje na nekoordinaciju pojedinih segmenata zdravstvene zaštite. U grupi osteoporoze i osteomalacije zabilježen je pad, dok prema literaturi incidencija tu raste u skladu sa starenjem populacije<sup>21</sup>. Možda su promjene u terapijskim preporukama dovele i do promjena u dijagnostičkom pristupu pa se bilježe manje nego prije<sup>22,23</sup>, što ipak treba dodatno istražiti. I kretanje upalnog reumatizma treba dodatno istražiti jer su podaci nekonzistentni: u razvijenim zemaljama se bilježi pad, a u nerazvijenima porast<sup>24,25</sup>. Iako

RH spada u srednje razvijene zemlje, ekonomske poteškoće i povećanje siromaštva mogli bi pogodovati daljnjem porastu upalnog reumatizma.

Ni podatke o potrošnji antireumatskih lijekova nije jednostavno uspoređivati s drugim istraživanjima, najčešće zbog različite metodologije. Ipak, slični su rezultati dobiveni i u istraživanju o potrošnji analgetika u Češkoj<sup>26</sup>: u desetogodišnjem razdoblju potrošnja lijekova za liječenje boli kralježnice i zglobova je porasla s 28,5% na 41,5%; kao i kod nas najkorišteniji su bili NSAR (57,5%)<sup>26</sup>. Za razliku, u danskoj studiji (1999.-2012.), potrošnja NSAR je rasla u prvih pet godina praćenja, dok je zadnjih 9 godina kontinuirano padala<sup>27</sup>. U jednom norveškom istraživanju je prosječna potrošnja NSAR u odraslih iznosila 42,7 DDD<sup>28</sup>, za razliku od našega, gdje se potrošnja kretala od 31,58 do 44,87 DDD. Podaci iz Bačke su pokazali nešto veću potrošnju (48,31 DDD)<sup>13</sup>. Veća potrošnja od naše je nađena i u tri zagrebačke ordinacije OM (49,2 DDD)<sup>29</sup>. Izdaci za lijekove za BMKS su u istraživanom razdoblju isto porasli, ali nešto manje od potrošnje, vjerojatno zbog sniženja cijena pojedinih od tih lijekova i uvođenja nekih u ručnu prodaju (npr. ibuprofen 200 mg).

Iako je praćenje potrošnje NSAR potrebno zbog niza nuspojave i interakcija<sup>30-33</sup>, još je važnija struktura potrošnje te skupine. Sudeći po dobivenim rezultatima, potrošnja pojedinih NSAR je sve više u suglasju sa znanstvenim spoznajama i preporukama<sup>12</sup>. Naime, lijekovi s višim rizikom za kardiovaskularne i gastrointestinalne nuspojave se postupno zamjenjuju s manje rizičnima<sup>34,35</sup>. Tako je srednje rizičan diklofenak u početku bio na prvom mjestu, ali mu je potrošnja kontinuirano opadala i zamijenjen je niže rizičnim ibuprofenom, čije je propisivanje raslo. Potrošnja visokorizičnog piroksikama je uvijek bila znatno manja, s tendencijom stalnog pada. Unapređenje propisivačke prakse liječnika OM koji najviše propisuju ove lijekove osobito je vidljiva kad se naši rezultati usporede s onima iz Rijeke i Zagreba<sup>36,37</sup>. Na diklofenak je otpadalo 55% sveukupne potrošnje

NSAR u Rijeci u 2000. godini<sup>36</sup>, a u Zagrebu 52,3% u 2002.<sup>37</sup>, dok je u nas 2014. otpadalo tek 27%. Čak i u europskim zemljama gdje je diklofenak bio najčešće korišten NSAR, u zadnjih je nekoliko godina došlo do promjene u korist ibuprofena<sup>38</sup>. I u zemljama s dobrom propisivačkom praksom je u zadnje vrijeme došlo do smanjenja korištenja diklofenaka, iako ni prije nije bio najčešće propisivani lijek<sup>27</sup>. Međutim, neobična je činjenica da je korištenje naproksena bilo i ostalo nisko tijekom cijelog praćenja, iako mu se pripisuje najmanja kardiovaskularna i gastrointestinalna štetnost (0,08 DDD u 2005. i 0,41 DDD u 2014. godini)<sup>30-33</sup>. Što se tiče financijske potrošnje, ona je slijedila farmakološku, povećala se za ibuprofen, a smanjila za diklofenak; ti lijekovi spadaju u cjenovno sličnu skupinu NSAR. S obzirom na desetogodišnje trendove, najvjerojatnije će potrošnja lokalnih antireumatika koji se uzimaju u ručnoj prodaji, kao i u drugim zemljama, i dalje rasti<sup>39</sup>.

Prednost ovog istraživanja proizlazi iz činjenice što je utemeljeno na službenim statističkim podacima (Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopisi i Izvješća o prometu lijekova) koji se i inače koriste za planiranje zdravstvene zaštite u RH i za međunarodne usporedbe u kojima se za pobol koristi MKB-X podjela, a za potrošnju lijekova ATC klasifikacija. Podaci o morbiditetu prikazani u ljetopisima su prikupljeni iz svih ordinacija PZZ (OM i pedijatrija), pa se odnose na ukupnu populaciju RH. Izvješćaji o potrošnji lijekova su također obuhvatili sve ljekarne, kako bolničke tako i specijalizirane prodavaonice lijekova pa obuhvaćaju cjokupnu potrošnju u RH. Odabrano je desetogodišnje praćenje zbog toga što se radi o dovoljno dugom razdoblju na temelju kojeg se mogu predviđati i buduća kretanja. Međutim, važno je naglasiti, da se na temelju prikupljenih podataka može govoriti samo o trendovima, dok dublja analiza pobola od BMKS ili uzročno-posljedična povezanost s potrošnjom lijekova nije moguća. Potreban je i oprez u tumačenju nalaza o pobolu jer se ne radi o morbiditetu u teorijskom

značenju pojma, nego više o razlozima zbog kojih su pacijenti dolazili u PZZ. Uočen je i problem s nepreciznošću podataka, kao npr. nagli skok broja dijagnoza u 2011. i 2012. godini ili nagli skok u potrošnji indometacina u 2008., o čemu bi se ubuduće moralo voditi računa pri bilježenju i prikazu podataka. Međutim, ove nepreciznosti nisu mogle utjecati na dugotrajnija kretanja u našoj studiji. Budući da iz službenih izvještaja o potrošnji lijekova koji su javno dostupni nije bilo moguće dobiti sve potrebne podatke, bilo bi dobro da detaljni izvještaji budu dostupni javnosti jer je potrošnja lijekova od velikog javno-zdravstvenog značaja.

Usprkos nedostacima ovog opservacijskog, retrospektivnog istraživanja, dobiveni rezultati ukazuju na činjenice o kojima liječnici te organizatori i financijeri zdravstvene zaštite moraju povesti računa. Što se tiče liječnika, osobito liječnika OM, broj osoba s BMKS će se povećavati, pa treba razmišljati o sveobuhvatnom pristupu, počevši od edukacije o promjenama životnih navika, do provođenja jednostavne fizikalne terapije, kako bi se pomoglo bolesnicima, ali i rasteretila specijalističko konzilijarna služba<sup>4</sup>. Iako je utvrđeno unapređenje propisivačke prakse s porastom potrošnje ibuprofena, još uvijek je potrošnja diklofenaka visoka, a potrošnja najpodnošljivijeg i jeftinog naproksena niska. Nadalje, porast BMKS će predstavljati opterećenja za pojedinca zbog smanjenja kvalitete života uslijed kronične boli i smanjene pokretljivosti<sup>2</sup>, kao i za društvenu zajednicu, ne samo u smislu povećanja zdravstvenih izdataka, nego i zbog smanjene proizvodnosti, povećanih izostanaka s posla ili prijevremenog umirovljenja. Naime, ova grupa bolesti, osobito bolesti kralježnice, se često javlja u radno aktivnoj populaciji<sup>3</sup>. Zbog toga je SZO desetljeće 2000.-2010. proglasila dekadom BMKS<sup>40</sup>, s namjerom da se potakne svijest pojedinca i zajednice o važnosti mijenjanja životnih navika, jer su prekomjerna tjelesna težina i sedentarni način života prisutni u svim dobnim grupama i u velikom broju zanimanja.



## Zaključci

Rezultati desetogodišnjeg praćenja pobola od BMKS su pokazali kontinuirani porast, a on će se vjerojatno nastaviti i u slijedećoj dekadi. Sukladno je rasla i potrošnja lijekova s učinkom na muskuloskeletni sustav, osobito nesteroidnih antireumatika, pa će se porast potrošnje po svojoj prilici nastaviti. Utvrđeno je i unapređenje propisivačke prakse: sve se manje koriste rizičniji lijekovi, npr. diklofenak, a sve više manje rizični, npr. ibuprofen. Međutim, još ima puno prostora za unapređenje propisivačke prakse.

## Zahvala

Zahvalni smo svim kolegama liječnicima i farmaceutima na ustrajnom prikupljanju, a Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo i Agenciji za lijekove i medicinske proizvode na obradi i javnoj dostupnosti podataka. Istraživanje je izvedeno uz potporu Zaklade za razvoj obiteljske medicine.

## Literatura

1. Babić-Naglić Đ. Dijagnostika kronične mišićnokostane boli. *Reumatizam* 2007;54(2):32-6.
2. Smith E, Hoy DG, Cross M, Vos T, Naghavi M, Buchbinder R, i sur. The global burden of other musculoskeletal disorders: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1462-9.
3. Palazzo C, Ravaud JF, Papelard A, Ravaud P, Poiraud S. The burden of musculoskeletal conditions. *PloS ONE*. 2014; 9(3):e90633. Dostupno na: <http://www.plosone.org/article/abstract?uri=info:doi/10.1371/journal.pone.0090633&representation=PDF>
4. Bernstein I. Integrated musculoskeletal service design by GP consortia London. *J Prim Care (Abingdon)*. 2011;4:16-26.
5. Hagberg M, Violante FS, Bonfiglioli R, Descatha A, Gold J, Evanoff B, i sur. Prevention of musculoskeletal disorders in workers: classification and health surveillance – statements of the Scientific Committee on Musculoskeletal Disorders of the International Commission on Occupational Health. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:109. Dostupno na: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/13/1/109>.
6. Jovanović A, Krčmar N, Mihel S, Musić-Milanović S, Benković V, Not T, i sur. Osobe starije životne dobi u ordinaciji obiteljske medicine. *Medicus*. 2005;14:295-9.
7. Vukas D, Bajek G, Ledić D, Houra K, Eškinja N, Stanković B, i sur. Bolni sindrom leđa. *MedFluminensis*. 2012;48:285-9.
8. Draganić P, Žeželić S, Macolić Šarinić V, Kraljević A. Potrošnja lijekova u Hrvatskoj 2007. - 2012. Zagreb: Agencija za lijekove i medicinske proizvode – HALMED; 2012. Dostupno na: [http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja\\_lijekova\\_u\\_Hrvatskoj\\_2007-2012.pdf](http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja_lijekova_u_Hrvatskoj_2007-2012.pdf)
9. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopisi, 2005. - 2014. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2006-2015. Dostupno na: [www.hzjz.hr/publikacije/statisticki-ljetopis/](http://www.hzjz.hr/publikacije/statisticki-ljetopis/)
10. Dečković-Vukres V, Kuzman M, Rodin U, Stevanović R. Upute za primjenu izvještajnih obrazaca za primarnu i specijalističko-konzilijarnu zdravstvenu zaštitu. 2. dop. izmj. izd. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 1999. Dostupno na: [http://hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/upute\\_plava\\_knj.pdf](http://hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/upute_plava_knj.pdf)
11. Izvješća o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u godinama 2005.- 2014. Zagreb: Agencija za lijekove i medicinske proizvode – HALMED; 2005-2014. Dostupno na: [www.halmed.hr/?ln=hr&w=publikacije&d=potrosnja\\_lijekova](http://www.halmed.hr/?ln=hr&w=publikacije&d=potrosnja_lijekova)
12. European Medicines Agency. Assessment report for non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk. London: EMA; 2012. (EMA/696137/2012) Dostupno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf)
13. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske. Popisi stanovništva. Dostupno na: [www.dzs.hr](http://www.dzs.hr)
14. Horvat O, Mijatović V, Calasan J, Sabo A. Vanbolnička upotreba nesteroidnih antiinflatornih lekova u tri najveće opštine Južnobačkog okruga. *Srp Arh Celok Lek*. 2012;140:339-43.
15. Kinge JM, Knudsen AK, Skirbekk V, Vollset SE. Musculoskeletal disorders in Norway: prevalence of chronicity and use of primary and specialist health care services. *BMC Musculoskel Disord*. 2015;16:75. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4392859/>
16. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, i sur. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum*. 2008;58:15–25.
17. Jordan KP, Kadam UT, Hayward R, Porcheret M, Young C, Croft P. Annual consultation prevalence of regional musculoskeletal problems in primary care: an observational study. *BMC Musculoskel Disord*.

- 2010;11:144. Dostupno na: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/11/144>
18. Miranda VS, deCarvalho VBF, Machado LAC, Dias JMD. Prevalence of chronic musculoskeletal disorders in elderly Brazilians: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskel Disord*. 2012;13:82. Dostupno na: <http://bmc-musculoskeletal-disord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2474-13-82>
  19. Parot-Schinkel E, Descatha A, Ha C, Petit A, Leclerc A, Roquelaure Y. Prevalence of multisite musculoskeletal symptoms: a French cross-sectional working population-based study. *BMC Musculoskel Disord*. 2012;13:122. Dostupno na: <http://bmc-musculoskeletal-disord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2474-13-122>
  20. Konieczny MR, Senyurt H, Krauspe R. Epidemiology of adolescent idiopathic scoliosis. *J Child Orthop*. 2013;7:3-9.
  21. Lin X, Xiong D, Peng YQ, Sheng ZF, Wu XY, Wu XP i sur. Epidemiology and management of osteoporosis in the People's Republic of China: current perspectives. *Clin Interv Aging*. 2015;10:1017-33.
  22. Daus-Šebek D, Vrcić Keglević M. Unapređenje zdravlja žena: hormonsko nadomjesno liječenje utemeljeno na dokazima. *Med Fam Croat*. 2014;22(1):17-25.
  23. Järvinen TLN, Michaëlsson K, Jokihäärä J, Collins GS, Perry TL, Mintzes B, i sur. Overdiagnosis of bone fragility in the quest to prevent hip fracture. *BMJ*. 2015;350:h2088. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h2088>
  24. Rudan I, Sidhu S, Papan A, Meng SJ, Xin-Wei Y, Wang W, i sur. Prevalence of rheumatoid arthritis in low- and middle-income countries: a systematic review and analysis. *J Glob Health*. 2015;5:010409. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4416333/pdf/jogh-05-010409.pdf>
  25. Symmons D, Turner G, Webb R, Asten P, Barrett E, Lunt M i sur. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41:793–800.
  26. Kalafutova S, Juraskova B, Vlcek J. The impact of combinations of non-steroidal anti-inflammatory drugs and anti-hypertensive agents on blood pressure. *Adv Clin Exp Med*. 2014;23:993-1000.
  27. Schmidt M, Hallas J, Friis S. Potential of prescription registries to capture individual-level use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Denmark: trends in utilization 1999-2012. *Clin Epidemiol*. 2014;6:155-68.
  28. Nygaard HA, Straand J. Prescribing for painful conditions in adult patients in general practice. *Nor J Epidemiol*. 1998;8:115-20.
  29. Kovačić T, Peček I, Kranjčević K, Stojanović Špehar S. Propisivanje nesteroidnih antireumatika u obiteljskoj medicini. *Med Jadert*. 2015;45:49-59.
  30. Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, i sur. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382:769–79.
  31. McGettigan P, Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLOS Medicine*. 2013;10: e1001388. Dostupno na: [journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001388](http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001388)
  32. Sahasrabudhe VV, Gunja MZ, Graubard BI, Trabert B, Schwartz LM, Park Y, i sur. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use, chronic liver disease, and hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:1808-14.
  33. European Medicines Agency. Assessment report for non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk. London: EMA; 2012. (EMA/696137/2012) Dostupno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf)
  34. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, i sur. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:c7086. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c7086>
  35. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, i sur. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012;35:1127–46.
  36. Vlahovic-Palcevski V, Wettermark B, Bergman U. Quality of non-steroidal anti-inflammatory drug prescribing in Croatia (Rijeka) and Sweden (Stockholm). *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;58:209-14.
  37. Vukušić I, Štimac D, Čulig J. Cost-efficiency of NSAID prescribing in Croatia. *Coll Antropol*. 2005;29:143–7.
  38. Inotai A, Hanko B, Meszaros A. Trends in the non-steroidal anti-inflammatory drug market in six Central-Eastern European countries based on retail information. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19:183-90.
  39. Moore N. Ibuprofen: a journey from prescription to over-the-counter use. *J R Soc Med*. 2007;100(Suppl 48):2-6.
  40. Woolf AD. The bone and joint decade 2000–2010. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:81–2.

## Petnaest najčešćih bezreceptnih lijekova koje uzimaju bolesnici: longitudinalna studija utemeljena na rutinski prikupljenim podacima

### *Fifteen most utilized over-the-counter drugs in Croatia: longitudinal study based on routinely collected data*

Mladenka Vrcić Keglević<sup>1</sup>, Darja Nelken-Bestvina<sup>2</sup>, Željko Vojvodić<sup>3</sup>

#### Sažetak

**Uvod.** Osim Izvještaja Hrvatske Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u kojima je potrošnja bezreceptnih (OTC) lijekova usputno spomenuta, u Hrvatskoj nema sustavne analize njihove potrošnje. Cilj je ovog rada istražiti desetogodišnju potrošnju 15 najčešćih OTC lijekova i upoznati liječnike obiteljske medicine s lijekovima koje bolesnici samostalno uzimaju, najčešće bez njihovog znanja.

**Metode.** U radu su korišteni HALMED-ovi izvještaji od 2005. do 2014. o lijekovima sukladno anatomsko-terapijskoj klasifikaciji i internacionalnom nezaštićenom imenu pojedinog lijeka. Budući da za neke od OTC lijekova ne postoje definirane dnevne doze, praćena je samo financijska potrošnja.

**Rezultati.** Od 15 peroralnih OTC lijekova, najčešće se koristio paracetamol, sam i kombiniran s drugim lijekovima, te acetilsalicilna kiselina kao analgetik, antipiretik i kao antiagregacijsko sredstvo, pa antacidni pripravci s aluminijem, magnezijem i kalcijem i kontaktni laksativi, zatim vitamini (B

i C), mukolitici i ekspektoransi. Znan je porast lijekova za prostatu. Psihotropni lijekovi, ginko i valerijana, su također često uzimani. Od lokalnih lijekova više se koriste nesteroidni antireumatici, te oksimetazolin i nafazolin.

**Zaključak.** Rezultati ukazuju na često korištenje i porast potrošnje OTC lijekova, koji nerijetko mogu imati znatne nuspojave i interakcije. Stoga bi pitanja o uzimanju OTC lijekova trebala biti sastavni dio razgovora sa svakim bolesnikom.

**Cljučne riječi:** bezreceptni lijekovi, OTC, potrošnja lijekova, Republika Hrvatska

#### Summary

**Introduction.** Lack of published data on the over-the-counter (OTC) drugs consumption in Croatia was the main reason for this investigation covering a ten-year period, 2005-2014.

**Methods.** The Croatian Agency of Medicinal Products and Devices Annual reports on drug utilization (in which drugs are presented according to ATC and INN) were the main sources for data

<sup>1</sup>Zaklada za razvoj obiteljske medicine, Črešnjevci 32, 10000 Zagreb, e-mail: mvrcic@zzrom.org

<sup>2</sup>Ordinacija obiteljske medicine „Dr. Darja Nelken-Bestvina“, Osijek, Croatia

<sup>3</sup>Ordinacija obiteljske medicine „Dr. Željko Vojvodić“, Bjelo Brdo, Osijek, Croatia

collection. Since some of OTC drugs have no defined daily doses, only financial utilisation (in kunas) and only for the 15 most utilised OTC drugs were collected.

**Results.** Among the orally used OTC drugs, leading are analgesics and antipyretics, mostly acetaminophen (paracetamol) and acetylsalicylic acid (aspirin), followed by aspirin as an antiplatelet agent. An array of antacids was often used, as well as the laxative bisacodyl. Vitamins B and C shared the high places, and Sabal palm and silymarin for prostate and liver diseases. Mucolytics, bromhexine and acetylcysteine are also often used, as well as psychotropic *Ginkgo biloba* and *valeriana*. Among topical drugs, the most used are NSARs and nasal decongestants.

**Conclusions.** OTC drugs are frequently and increasingly used in Croatia, with a growing probability of side-effects and drug-drug interactions. Therefore, the questioning about OTC drug utilization should be part of every consultation in family medicine, and the OTC drug consumption should be systematically investigated.

**Key words:** over-the-counter drugs, OTC, drug utilization, Croatia

## Uvod

Samoinicijativno uzimanje lijekova je sastavni dio samopomoći, znatno šireg koncepta svojstvenog svim ljudskim zajednicama, a osoba ga primjenjuje kad god se nađe u neugodnoj ili opasnoj životnoj situaciji, uključujući i osjećaj poremećenog zdravlja<sup>1</sup>. Ekološke studije pokazuju da je zdravstveno ponašanje ljudi relativno stabilno. Uz manje kulturološke razlike, od 1000 ljudi, njih tri četvrtine ima nekakv zdravstveni problem unutar mjesec dana. Međutim, samo jedna četvrtina zatraži liječničku pomoć, dok se tri četvrtine liječi samoinicijativno<sup>2,3</sup>. Sukladno stavu Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), samoliječenje treba poticati; prvenstveno zbog razvoja stavova o odgovornosti za vlastito

zdravlje, ali i zbog “rasterećenja i ušteda” unutar zdravstvenih sustava<sup>4</sup>. Kao i SZO, i Europski parlament (EP) je u svojim dokumentima istaknuo važnost koncepta samoliječenja<sup>5,6</sup>. Međutim, u zadnje vrijeme se koncept samopomoći (*self-care*) ili liječenja uobičajenih zdravstvenih problema s narodnim metodama, sve više izjednačava s konceptom samomedikacije, odnosno liječenje lijekovima koji se mogu uzimati i bez nadzora liječnika. Iz dokumenata SZO i Europske Unije (EU) je vidljiv znatno oprezniji pristup samomedikaciji, s naglaskom na potrebu za boljom regulacijom tržišta bez-receptnih lijekova<sup>5,6</sup>. Ljekarnici su prepoznati kao glavni savjetodavci i promotori tih lijekova, međutim sve je važnija uloga medija<sup>6,7</sup>.

U svim zemljama, bezreceptni lijekovi su u farmakološkim priručnicima navedeni pod oznakom “bez recepta” (BR) ili nazivom „*over-the-counter*“ ili „*out-the-counter*“ (OTC), a namijenjeni su liječenju stanja i simptoma koji pacijent može sam prepoznati. U OTC se najčešće svrstavaju oni lijekovi čija su farmakološka svojstva, doze ili dužina uzimanja tako podešeni da ne predstavljaju zdravstvenu opasnost, pa se mogu uzimati i bez nadzora liječnika<sup>4</sup>. Međutim, budući da se radi o djelatnim supstancijama koje bi mogle imati neželjene pojave ako se neprimjereno uzimaju, OTC lijekovi, kao i svi drugi lijekovi, su regulirani zakonima o zdravstvenoj djelatnosti, kod nas specifično Zakonom o lijekovima i Zakonom o medicinskim proizvodima<sup>5,6,8,9</sup>. Nadzor nad proizvodnjom, registracijom i prometom lijekova je u nadležnosti specijaliziranih regulatornih tijela. To tijelo na razini Europske Unije (EU), odgovorno za regulaciju svih pa i OTC lijekova, je Europska Agencija za lijekove i medicinske proizvode, dok svaka zemlja članica ima svoje takvo tijelo koji donosi odluke o lijekovima i medicinskim proizvodima od važnosti za tu zemlju. Stoga postoje razlike među zemljama u broju i vrstama OTC lijekova, a za stavljanje na listu nisu presudne samo njihove farmakološke karakteristike, nego i društvene okolnosti i farmakološka praksa u pojedinim zemljama<sup>10</sup>. Osim toga, u nekim



zemljama su OTC lijekovi dostupni samo u ljekarnama, negdje i u specijaliziranim trgovinama, a negdje i putem interneta<sup>4</sup>. Međutim, općenito gledano, u svim zemljama raste broj lijekova koji su mogu kupiti bez recepta<sup>11</sup>.

Tijelo koje je zaduženo za reguliranje položaja (mjesto) svih lijekova, pa tako i OTC, u Republici Hrvatskoj (RH) je Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). OTC lijekovi se i u RH mogu kupiti u ljekarnama (oznaka BR) ili u specijaliziranim prodavaonicama (oznaka BRX)<sup>12</sup>. U ljekarnama i pod nadzorom ljekarnika se mogu izdati/kupiti lijekovi čije bi uzimanje moglo predstavljati opasnost za bolesnika. To su OTC lijekovi koji se ne smiju uzimati u trudnoći, ako bolesnik ima neke druge bolesti ili već uzima neke druge lijekove, ili lijekovi kod kojih bi dugotrajna primjena ili velika doza mogla biti štetna. U razgovoru s bolesnikom/kupcem ljekarnik je dužan provjeriti potencijalne opasnosti. BRX lijekovi koji se mogu kupovati i u specijaliziranim prodavaonicama, nemaju navedene osobine i ne predstavljaju potencijalnu opasnost za bolesnike. Međutim, ni oni se ne mogu prodavati kao samoposlužna roba<sup>12</sup>. Iako postoje pokušaji, OTC lijekovi se za sada u RH ne mogu kupiti putem računala.

Praćenje potrošnje OTC lijekova važna je prvenstveno zbog praćenja i izučavanja pojave samoliječenja, ali nisu zanemarivi ni njihovi gospodarski učinci, uštede za zdravstveni sustav i prihod farmaceutskoj industriji<sup>13</sup>. Međutim, nuspojave tih lijekova, i/ili interakcija s lijekovima koje pacijent još dodatno samoinicijativno uzima, i/ili s lijekovima koji mu propisuje liječnik, najvažniji su medicinski razlozi praćenja potrošnje OTC lijekova<sup>14,15</sup>. Naime, mogućnost pojave interakcija se kod svih, pa i OTC lijekova, povećava brojem lijekova koje pacijenti uzimaju. To je posebno važno za starije ljude koji zbog kroničnih bolesti češće uzimaju receptne, ali su najčešći potrošači i OTC lijekova. Nuspojave i interakcija s drugim lijekovima su česti razlozi hospitalizacije<sup>16</sup>.

RH je prema podacima Hrvatske udruge proizvođača bezreceptnih lijekova na dvadesetom mjestu u Europi po potrošnji, uz 4% godišnjeg porasta<sup>17</sup>. Prema Izvještajima o potrošnji lijekova od 2007. do 2012. godine, i od 2009. do 2013. godine, oko 6-10% ukupne farmakološke, a oko 7% ukupne financijske potrošnje otpada na OTC lijekove<sup>18</sup>. Osim ovih izvještaja u kojima je OTC potrošnja samo usputno spomenuta, nije nam bio dostupan niti jedan publicirani stručni ili znanstveni rad u kojem bi se sustavno analizirala potrošnja bezreceptnih lijekova, osobito kroz duži vremenski period. Stoga je cilj ovog rada bio istražiti desetogodišnje (2005.-2014.) kretanje potrošnje 15 najčešće uzimanih OTC lijekova u RH.

S gledišta obiteljskog liječnika bezreceptni lijekovi, kao i receptni, služe za sprječavanje i liječenje bolesti te poboljšanje kvalitete života sa svim prednostima i nedostacima koje zajednički dijele, s time da je nadzor liječnika manje važan. Primarna svrha ovog istraživanja nije gospodarstvena, mi ne pratimo financijske učinke potrošnje OTC lijekova u RH i ne analiziramo njihovu učinkovitost nego samo želimo upoznati liječnike obiteljske medicine (LOM) s lijekovima koje bolesnici samostalno uzimaju, najčešće bez njihovog znanja. Naime, simptomi i znakovi s kojima bolesnici dolaze u ordinacije LOM mogli bi biti nuspojave tih lijekova ili interakcije s već propisanim, receptnim lijekovima. Stoga bi pitanja o uzimanju OTC lijekova trebala postati sastavni dio razgovora sa svakim pacijentom.

## Metode rada

U radu smo koristili HALMED-ove Izvještaje o prometu lijekova u RH, u razdoblju od 2005. do 2014. godine<sup>19</sup>. Osnova za izradu svih izvještaja je popis gotovih lijekova s odobrenjem za stavljanje lijeka u promet, te popis lijekova koji su se nalazili u prometu u RH, a koji nemaju odobrenje već su se nalazili u prometu temeljem interventnog uvoza ili su izdani na pojedinačni recept na ime određenog

pacijenta u pojedinoj godini. U izvještajima su obrađeni podatci iz svih ljekarni, izvanbolničkih i bolničkih, te iz svih specijaliziranih prodavaonica lijekova na malo koji su dostavljeni HALMED-u do lipnja u tekućoj godini. Kako u pravilu svi subjekti nisu dostavili obvezne podatke, u svakoj je godini napravljena ekstrapolacija o stvarnoj potrošnji lijekova. Npr. podatke o prometu gotovih lijekova je u 2013. godine dostavilo 97,56% svih pravnih subjekata koji se bave prometom gotovih lijekova na malo, te su podatci metodom ekstrapolacije uvećani za 2,44%. Na taj je način dobivena pretpostavljena sveukupna vrijednost potrošnje lijekova u RH za 2013. godinu.

U izvještajima je ukupna potrošnja prikazana za sve lijekove sukladno anatomsko-terapeutskoj klasifikaciji (ATK) i prema internacionalnom nezaštićenom imenu pojedinog lijeka (INN), prema broju definiranih dnevnih doza na 1000 stanovnika (DDD), a financijska iznosom u kunama (KN) prema veleprodajnim cijenama u toj godini. Pri izračunu broja DDD-a korišten je "ATC index with DDDs 2012, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo" i broj stanovnika u RH, prema službenim podatcima Državnog zavoda za statistiku RH za tu godinu. Neki pripravnici, uključujući i OTC lijekove, npr. biljni lijekovi, mukolitici i ekspektoransi, te lokalno primijenjeni lijekovi, nemaju dodijeljene DDD, pa potrošnja tih lijekova u izvještajima nije prikazana. Zbog toga smo u ovom radu pratili samo financijsku potrošnju, jer su za svaki, pa i za OTC lijek, postojali podatci o tome koliko je novaca potrošeno za pojedini lijek u pojedinoj godini. Iako su se cijene lijekova mijenjale tijekom desetogodišnjeg praćenja, to je bio najbolji način praćenja njihove potrošnje. Osim toga, u izvještajima su posebno prikazani, ovisno o godinama, prvih 20, 30 ili 50 najčešće uzimanih lijekova. Među njima su bili uključeni i OTC pripravci, a ti prikazi su nam poslužili za prikupljanje podataka. Kako u izvještajima nema podataka o načinu izdavanja, u razlikovanju receptnih od OTC lijekova poslužio nam je Registar

lijekova u RH koji svake godine izdaje Udruga poslodavaca u zdravstvu<sup>20</sup>. Doduše i na stranicama HALMEDa se nalazi lista OTC lijekova, ali kako ona obuhvaća sve zaštićene ljekovite supstance dostupne u RH, nije bila prikladna za korištenje zbog svoje dužine i nedostatka INN za pojedini lijek. U prikupljanju podataka naišli smo na dodatne poteškoće jer su neki lijekovi u manjim dozama svrstani u OTC, a u većim dozama se izdaju samo na recept, npr. blokatori H2 receptora ili nesteroidni antireumatici. Također smo naišli na problem da su se u pojedinim godinama neki lijekovi izdavali bez recepta, a u drugim godinama samo na recept, kao npr. cetirizin. Stoga podatke za ove lijekove nismo prikupljali, već samo za one koji su u svim promatranim godinama bili na OTC listi. U ovom radu su prikazani podatci o 15 najčešće korištenih OTC lijekova. Na temelju podataka je izračunat porast ili pad potrošnje (u %) u odnosu na prvu godinu praćenja; 2005. u odnosu na 2014. godinu. Prikupljeni podaci su obrađeni uz pomoć Microsoft Office (Excel) softvera.

## Rezultati

U obliku tablice (tbl.1) prikazana je financijska potrošnja 15 najčešće rabljenih OTC lijekova koji se uzimaju peroralno, a koji bi zbog svoje sustavne resorpcije mogli imati nepoželjne učinke i interakcije s drugim lijekovima. Potrošnja paracetamola i acetilsalicilne kiseline je prikazana zasebno u obliku linijskih grafikona jer se mogu uzimati kao samostalni OTC lijekovi, ali i u kombinaciji s drugima, pri čemu bi i ta druga tvar mogla imati dodatne nuspojave. Također su prikazani OTC lijekovi koji se lokalno primjenjuju, kao što je koža i intranazalno, a za koje također postoji mogućnost resorpcije, nuspojava i interakcija.

Od 15 OTC lijekova koji se uzimaju peroralno, najčešće se koristio paracetamol, samostalno i u različitim kombinacijama, s porastom od 900% u desetogodišnjem razdoblju. Iz iste grupe analgetika i antipiretika, na visokom trećem mjestu je acetilsa-

**Tablica 1.** Financijska potrošnja (u milijunima kn) petnaest najčešće korištenih peroralnih OTC lijekova u RH, 2005.-2014.

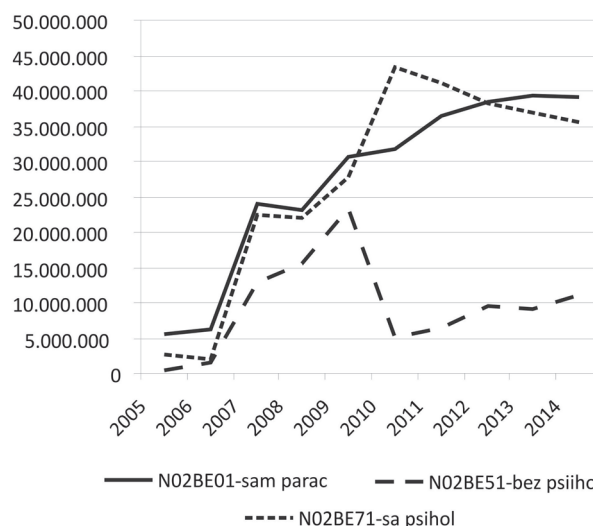
**Table 1.** Financial utilisation (in million kunas) of fifteen most utilised OTC drugs in Croatia, 2005-2014

Lijek / Godina	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.	2014.
Paracetamol i kombinacije	8,56	9,84	59,32	60,59	81,70	80,40	84,00	86,23	85,31	85,48
ASK*	8,79	10,37	17,74	18,39	23,66	28,57	25,04	39,88	43,68	50,61
ASK**	4,79	5,10	22,10	21,74	28,46	25,75	25,23	17,41	17,88	17,42
Antacidi ***	2,14	2,41	6,46	6,40	7,82	9,23	8,70	8,29	9,22	9,88
Bisakodil	2,21	2,87	3,24	4,69	6,33	6,85	7,57	8,05	8,64	8,99
Vitamini B i kombinacije	2,57	2,69	10,91	7,57	8,14	9,61	9,70	9,39	9,84	8,46
Bromheksin	1,01	0,92	3,71	4,19	7,32	7,44	6,89	6,27	6,87	7,22
Sabal palma	0,11	0,084	1,04	1,65	2,09	2,63	4,30	6,14	5,88	6,76
C vitamin i kombinacije	2,07	1,93	6,11	6,63	8,02	7,52	7,26	6,70	6,64	6,26
Ginko	3,68	1,90	10,17	9,26	9,78	9,74	9,74	6,51	4,95	4,19
Acetilcistein	0,26	0,26	1,99	1,77	2,21	3,91	4,19	4,24	4,40	4,11
Silimarín	0,19	0,49	2,58	2,66	3,27	3,21	3,16	3,27	3,33	3,94
Metamizol	2,68	3,34	5,58	4,01	4,17	3,55	2,57	2,38	2,28	2,25
Valerijana	0,66	0,73	2,29	1,85	1,75	1,98	2,79	2,40	2,66	2,81
Bršljanov list	1,39	0	0,13	0,07	0,07	0,18	0,18	4,98	8,92	7,21

**Legenda:** \*Acetilsalicilna kiselina kao antiagregans, \*\*Acetilsalicilna kiselina kao analgetik i antipiretik, \*\*\*Antacidi - kombinacije Mg, Al, Ca

**Legend:** \*Acetylsalicylic acid used as antiplatelet drug, \*\*Acetylsalicylic acid used as analgesic and antipiretic, \*\*\*Antacids - Mg, Al, Ca combination

licilna kiselina, dok je metamizol bio na 14. mjestu potrošnje, oba lijeka s padom potrošnje od 2010. godine. Zatim je slijedila acetilsalicilna kiselina, uzimana kao antiagregacijsko sredstvo, s kontinuiranim porastom od 480%. Antacidni pripravci u kombinacijama aluminija, magnezija i kalcija i kontaktni laksativ (bisakodil) su zauzimali četvrto i peto mjesto, sa stalnim porastom potrošnje, antacidi za 360%, a bisakodil za 307%. Visoka mjesta su zauzimali vitamini, šesto grupa B, a deseto grupa C, obje grupe s dvostrukim porastom potrošnje do 2010., nakon čega je zabilježen pad. Mukolitici i ekspektoransi, bromheksin i acetilcistein su zauzimali sedmo i jedanaesto mjesto, sa stalnim rastom potrošnje, acetilcistein za 1500%, a bromheksin za 614%. Osobito visoki porast potrošnje je zabilježen kod ekstrakata bršljanovog lista uzimanog kao mukolitik. Također visok porast zabilježen je kod lijekova za liječenje prostate (sabal palme) za 6274%, i silimarina za liječenje bolesti jetre, za skoro



**Slika 1.** Struktura potrošnje čistog paracetamola i u kombinacijama s potencijalno psihotropnim lijekovima u RH, 2005.-2014.

**Figure 1.** Structure of paracetamol utilisation (alone, in combination with and without potentially psychotropic drugs) in Croatia, 2005-2014.

2000%. Psihotropne lijekove, ginko i valerijanu, su također pacijenti često uzimali, do 2009. godine je zamijećen porast potrošnje ginka, a nakon toga blagi pad, dok je kod valerijana, uz manje oscilacije, zamijećen stabilan trend potrošnje i nakon 2009. godine (sl. 1).

Paracetamol kao samostalni preparat je najčešće korišten, u početku s preko 50% ukupne potrošnje. Slijedile su kombinacije paracetamola s potencijalno psihotropnim lijekovima, efedrinom, kodeinom ili kofeinom, u početku s oko 20-40% ukupne potrošnje paracetamola, koja se kasnije povećala na preko 50%. U desetogodišnjem praćenju, potrošnja kombinacija paracetamola s takvim tvarima je porasla za 1284%. Najmanje su korištene kombinacije paracetamola s drugim spojevima, najčešće s vitaminom C, ali također s porastom potrošnje.

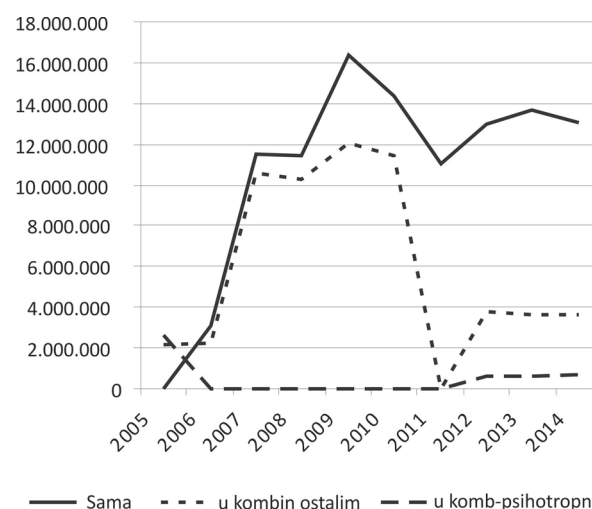
Potrošnja acetilsalicilne kiseline kao samostalnog preparata se u početku kretala oko 47%, ali je tijekom praćenja potrošnja opala na oko 20% dok je potrošnja u različitim kombinacijama, najčešće s C vitaminom porasla za preko 75%. Uzimanje acetilsalicilne kiseline u kombinacijama s potencijalno psihotropnim supstancijama je uvijek bilo nisko (sl. 2).

Lokalno primijenjeni, nesteroidni antireumatici su među najčešće korištenim OTC lijekovima, s porastom od 8478% u desetogodišnjem razdoblju. U obliku kapi za nos, trostruko se češće koristio oksimetazolin nego nafazolin, ali oba s porastom, oksimetazolin za 2480%, a nafazolin za 1466% (tbl. 2).

**Tablica 2.** Potrošnja OTC lijekova koji se primjenjuju lokalno (koža, nos) u RH, 2005.-2014.

**Table 2.** Utilisation of OTC topical drugs (skin, nose) in Croatia, 2005-2014.

Godina / Lijek	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.	2014.
NSAR- lokal.	2,14	2,47	5,70	6,49	9,13	13,79	16,72	18,05	19,27	19,32
Oksimetazolin	2,15	2,62	6,17	6,31	7,54	5,84	7,76	7,57	7,71	7,48
Nafazolin	1,34	1,49	3,25	2,73	3,17	1,01	2,81	2,49	2,75	3.31



**Slika 2.** Struktura potrošnje acetilsalicilne kiseline u RH, čiste i u kombinacijama, 2005-2014.

**Figure 2.** Structure of acetylsalicylic acid utilisation (alone, and in combinations) in Croatia, 2005-2014.

## Rasprava

Rezultati istraživanja nedvojbeno pokazuju da je tijekom desetogodišnjeg razdoblja višestruko porasla potrošnja gotovo svih 15 OTC lijekova. To je u skladu s rezultatima u drugim zemljama koji ukazuju na činjenicu da potrošnja OTC lijekova svugdje u svijetu raste. U zemljama Srednje i Istočne Europe koje su najbliže nama, u razdoblju od 2006. do 2012. godine, potrošnja je godišnje rasla za 8,1%<sup>21</sup>. Naravno, zbog svoje veličine, najznačajnija tržišta su bila u Rusiji i Poljskoj, ali najveći porast, od preko 16% u pojedinim godinama, je zabilježen u Bugarskoj<sup>21,22</sup>. Prema istraživanju provedenom u Poljskoj, polovina ispitanika je uzimalo OTC lijekove u godini koja je prethodila istraživanju<sup>23</sup>.



U Sjedinjenim Američkim Državama je potrošnja OTC lijekova bila još i veća, preko 90% starijih ljudi je uzimalo ove lijekove mjesec dana prije provedenog istraživanja. I među mladim potrošnja OTC lijekova raste<sup>24</sup>. U Sloveniji je pokazano da preko 90% studentske populacije uzima OTC lijekove<sup>25</sup>. Stoga možemo zaključiti da će potrošnja svih OTC lijekova u RH, pa i ovih 15 koje smo pratili u ovom istraživanju, rasti i u narednim godinama, istim ili još bržim tempom.

Kada se posebno promatra struktura potrošnje, najčešće peroralno korišteni OTC lijekovi bili su analgetici i antipiretici, prvenstveno paracetamol, acetilsalicilna kiselina i metamizol. Dok se potrošnja paracetamola povećala za devet puta, potrošnja acetilsalicilne kiseline kao analgetika i antipiretika, te metamizola se udvostručila, ali se od 2010. godine počela smanjivati. Osobito je značajan bio porast potrošnje paracetamola u kombinaciji s drugim lijekovima, gotovo 13 puta u desetogodišnjem razdoblju, dok je potrošnja acetilsalicilne kiseline u kombinaciji s niskodoziranim, potencijalno psihotropnim lijekovima uvijek bila niska, a potrošnja ostalih kombinacija, najčešće s vitaminom C u porastu. Kada se pridoda i acetilsalicilna kiselina upotrijebljena kao antiagregacijsko sredstvo, koja se nakon paracetamola najčešće koristila i još s peterostrukim porastom, onda potrošnja OTC lijekova s relativno čestim nepoželjnim učincima i mogućim interakcijama s drugim lijekovima postaje još važnija.

Dobiveni rezultati su u potpunosti suglasni s istraživanjima koja su pokazala da su analgetici i antipiretici, osobito paracetamol, bili najčešće korišteni OTC lijekovi. Od ukupne potrošnje OTC lijekova u Škotskoj, 60% je otpadalo na analgetike<sup>26</sup>. Gotovo isti rezultati su dobiveni i u američkoj studiji, s napomenom da su analgetici uglavnom uzimani kao OTC preparati<sup>27</sup>. Oko 75% odrasle populacije u Turskoj je uzimalo analgetike, najčešće kao OTC preparate<sup>28</sup>. Za razliku od navedenih studija, uzimanje analgetika u danskoj populaciji je bilo rjeđe, oko 18% muškaraca i 28% žena ih je redovito uzimalo<sup>29</sup>.

Spoznaja o čestom uzimanju analgetika i antipiretika kao OTC lijekova važna je s dva gledišta. Prvo, u kontekstu samopomoći, kao prve mjere kod povišene tjelesne temperature ili kod manjih bolnih stanja, što nedvojbeno ima pozitivne učinke<sup>30</sup>. Na taj je način najvjerojatnije smanjen ulazak velikog broja bolesnika u zdravstveni sustav što je umanjilo troškove, ali i mogućnost komplikacija zbog dodatne dijagnostike i potencijalno nepotrebnog liječenja, npr. antibioticima. Međutim, velika potrošnja ukazuje i na potrebu opreza zbog potencijalnih nuspojava analgetika i antipiretika i/ili zbog interakcija. Gastrointestinalne poteškoće (mučnina, bol u epigastriju, žgaravica), a osobito krvarenja, moglo bi se povezati s dugotrajnim uzimanjem acetilsalicilne kiseline, kao antireumatika, antipiretika, pa i antiagregansa, jer neki pacijenti tako reagiraju već na niske doze<sup>31,32</sup>. Iako je paracetamol relativno siguran lijek zbog višestrukih metaboličkih putova razgradnje, potreban je oprez zbog oštećenja jetre, najčešće nastale nakon uzimanja visokih doza lijeka, fenomena prisutnog i u dječjoj populaciji, te kod bolesnika koji već imaju oštećenu jetrenu funkciju<sup>33,34</sup>. Veći oprez pri primjeni paracetamola, ali i svih drugih lijekova iz ove skupine je ipak potreban pri istodobnoj primjeni s varfarinom i ostalim lijekovima koji djeluju na proces zgrušavanja krvi<sup>35</sup>, te u osoba koje prekomjerno konzumiraju alkohol<sup>36</sup>. Ako se ovim lijekovima dodaju i brojni nesteroidni antireumatici kao receptni ili OTC lijekovi, onda se mogućnost gastrointestinalnih i kardijalnih nuspojava, te oštećenje jetre i bubrega još više povećava<sup>37</sup>. Značajno je manja, ali nije isključena, ni opasnost od lokalne primjene nesteroidnih antireumatika<sup>38</sup>, koja je po našim podacima u 10 godina porasla za 40 puta, pa bi o nuspojavama lokalnih antireumatskih pripravaka trebalo voditi više računa.

Posebnu pažnju treba obratiti uzimanju paracetamola u kombinaciji s psihotropnim agensima (efedrin, kodein, kofein), koje je u 10 godina poraslo 12 puta. Drugi je razlog korištenje ostalih OTC lijekova s psihotropnim učinkom, ginka

i valerijane, a treći je i inače velika potrošnja psihotropnih lijekova na recept<sup>39</sup>. Ako bi se uzimali istovremeno, a liječnici za to ne bi znali, moglo bi doći do kumulacije učinaka, osobito u starijih ljudi<sup>40</sup>. Relativno velika potrošnja ekstrakta biljke Ginko biloba nastala je vjerojatno zbog pomanjkanja djelotvornih lijekova za ublažavanje vrtoglavice, tinitusa, demencije te drugih vaskularnih poremećaja<sup>41</sup>. Možda je potrošnja ginka počela opadati nakon 2009. godine jer su se baš u to doba pojavili specifični receptni lijekovi izdani na recept za suzbijanje demencije (npr. donapezil, memantin, rivastigmin). Iako su ginko i valerijana relativno sigurni, oprez je s potreban pri uzimanju ginka uz nesteroidne antireumatike i inhibitore agregacije trombocita, te valerijane uz psihotropne lijekove, osobito haloperidol<sup>41-44</sup>. Ovdje bi svakako trebalo dodati i visoku potrošnju nazalnih dekonjestiva (oskimetazolin, nafazolin), ne samo zbog nepoželjnih učinaka na sluznicu nosa kod dugotrajnog uzimanja, već i zbog njihovog psihotropnog djelovanja<sup>45</sup>. Stoga bi i LOM i ljekarnik trebali voditi računa o mogućoj nesvjesnoj ili svjesnoj zlouporabi i pojavi ovisnosti kod svih pacijenata koji uzimaju takve OTC lijekove<sup>46,47</sup>.

Vrlo visoko, četvrto i peto, mjesto u potrošnji su zauzimali antacidni pripravci u kombinacijama aluminijska, magnezij i kalcij, te kontaktni laksativ (bisakodil), sa stalnim porastom potrošnje. Iako se radi o preparatima s malo zabilježenih nepoželjnih učinaka, oprez je potreban jer se, pri istovremenom uzimanju antacida, smanjuje resorpcija gotovo svih drugih lijekova, a osobito je važno kod uzimanja gabapeptina te kinolonskih i tetraciklinskih antibiotika<sup>48,49</sup>. Bisakodil kao kontaktni laksativ je učinkovit i siguran kod kratkotrajnog uzimanja, ali dugotrajna nekritička primjena može dovesti do poremećaja ravnoteže tekućine i elektrolita, osobito do hipokalemije<sup>50,51</sup>. Intestinalni gubitak tekućine može potaknuti dehidraciju, a posebno u osjetljivih pacijenata (zatajenje bubrega, starije osobe), pa bi pitanja o uzimanju ovih lijekova dobro došla u razgovoru sa svakim od rizičnih bolesnika.

Međutim, da li je ovako visoka potrošnja antacida i bisakodila i nekritična, osobito kada se uzme u obzir četverostuki porast, pitanje je koje bi trebalo dodatno istražiti. Sumnja u nekritičnost raste kad se pridoda potrošnja ostalih receptnih i OTC lijekova koji djeluju na želučanu kiselost (blokatori H2 receptora i blokatori protonske pumpe) i pripravaka za liječenje opstipacije (lišće sene, laktuloza i slično).

Mukolitici i ekspektoransi su također bili lijekovi s visokom stopom potrošnje; bromheksin i acetilcistein su na sedmom i jedanaestom mjestu, sa stalnim i visokim trendom porasta potrošnje. Što se tiče potrošnje ekstrakata bršljanovog lišća, ona je najvjerojatnije neprecizno prikazana u izvještajima, jer je malo vjerojatno da bi porasla s nula kuna u 2006. godini na 7.211.147 KN u 2014. godini. Iako se čini da niti jedan lijek nema značajnih nuspojava ni interakcija te da je njihova primjena u kroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća donekle opravdana, osobito acetilcisteina zbog njegovog antioksidacijskog učinka, pitanje je uzimaju li ih pacijenti i kod akutnog kašlja<sup>52,53</sup>. Slično je stanje i s visokom potrošnjom silimarina i preparata za liječenje hipertrofije prostate na bazi Sabal palme, koji su relativno neškodljivi. Dok je za silimarin dokazana marginalna djelotvornost, osobito u liječenju hepatitisa C, za palmine preparate je ona veoma dvojbena<sup>54,55</sup>. Samoinicijativno uzimanje ovih preparata odgađa traženje stručne pomoći. Možda se iza toga krije pretjerano uzimanje alkohola, pa bolesnik uzima silimarin da bi spriječio oštećenje jetre, ili već ima simptome hipertrofije prostate, ali mu je nelagodno o tome pričati s liječnikom.

Visoka mjesta u potrošnji zauzimali su vitamini: šesto grupa B, a deseto grupa C, obje grupe s dvostrukim porastom potrošnje do 2010., nakon čega je zabilježen pad. Iako su svrstani u grupu lijekova, najčešće se uzimaju kao dodatci prehrani<sup>56</sup>. Za ovaj rad je važno napomenuti da su im nuspojave i interakcije blage i rijetke, pa ne bi trebalo obraćati posebnu pozornost na njihovo uzimanje. Međutim,

važna su pitanja o učinkovitosti i o troškovima, ma tko ih snosio. Donekle je dokazana učinkovitost askorbinske kiseline, ali samo u terapijskim dozama, dok je upitna učinkovitost vitamina B, samostalno i u različitim kombinacijama, uključujući i one s mineralima. A troškovi nisu zanemarivi; u RH je npr. u 2014. godini potrošeno oko 15 milijuna kuna.

Iako je ovo istraživanje jedno od prvih sustavnijih praćenja potrošnja najčešćih OTC lijekova kroz desetogodišnje razdoblje, moramo ukazati na njegove nedostatke od kojih su neki navedeni i u metodama. Prvenstveno se odnosi na praćenje samo 15 najčešće kupovanih OTC lijekova. Potrošnja ostalih nije zanemariva, nepoželjni učinci i interakcije s drugim lijekovima su također značajni, pa bi trebalo dodatno istražiti trendove potrošnje svih OTC lijekova. Osim toga, kao što je već napomenuto, prikupljanje podataka je bilo otežano jer su ovi lijekovi u izvještajima prikazani unutar sveukupne potrošnje lijekova u RH, pa ih nije bilo jednostavno identificirati, posebno one koji su pripadali skupini OTC lijekova u pojedinim godinama, kao ni lijekove koji su u manjim dozama bili OTC, a u većim dozama su se izdavali na recept<sup>19</sup>. Ovi, u izvještajima nejasno označeni lijekovi nisu prikazani, iako postoji teoretska mogućnost da neki od njih pripada skupini najčešće trošenih OTC lijekova. Stoga bi bilo poželjno da se potrošnja OTC lijekova prikazuje odvojeno u izvještajima HALMED-a i da bude dostupna javnosti. Izdvojeni prikaz bi omogućio jednostavnije i preciznije izučavanje pojavnosti samomedikacije i mogućih nuspojava i interakcija, ali i procjenu gospodarstvenog učinka, jer sredstva utrošena na OTC lijekove i predstavljaju važan segment farmaceutskog tržišta. Nadalje, cilj ovog rada nije bio ispitivanje učinkovitosti OTC lijekova, nego samo pregled najčešće trošenih, pa razmatranje učinkovitosti zaslužuje sveobuhvatnija istraživanja.

Dobiveni rezultati o visokoj potrošnji i stalnom porastu potrošnje OTC lijekova mogli bi imati nekoliko praktičnih učinaka. Prvenstveno ukazuju

na potrebu aktivnog pristupa LOM-e o uzimanju ovih lijekova. Iako kod nas nema istraživanja, po svemu sudeći, liječnici rijetko pitaju, a pacijenti također rijetko upozoravaju liječnika da uzimaju OTC lijekove<sup>57</sup>. Stoga bi bilo poželjno da svaki liječnik pita bolesnike o uzimanju OTC lijekova kako bi otkrili eventualne nepoželjne učinke uzimanja, te interakcije s drugim lijekovima koje pacijenti već uzimaju ili će uzimati. Osim toga, znanja o OTC lijekovima, svjesnost o raširenosti njihovog uzimanja, su nedostavno zastupljena u obrazovanju liječnika. Npr. samo je jedno predavanje na poslijediplomskom studiju iz obiteljske medicine posvećeno OTC lijekovima. Niti stručna literatura o ovim lijekovima nije obimna, npr. u Farmakoterapijskom priručniku je, u dodatku, samo navedena lista interakcija<sup>58</sup>. Lista je vrlo nepregledno napisana, u njoj nema najvećeg broja OTC preparata. Stoga predlažemo da se napravi slična lista koja bi bila pregledna i lako upotrebljiva u svakodnevnom radu, svih liječnika, a ne samo LOM-a. Izgleda da su znanja o OTC lijekovima nešto prisutnije u obrazovanju farmaceuta, ali nažalost uloga farmaceuta kao vodiča u uzimanju svih, pa i OTC lijekova, je još uvijek slabo prepoznata u našoj sredini<sup>59</sup>. Iako cilj ovog rada nije bio ispitivanje stavova i znanja populacije o OTC lijekovima, niti o načinima uzimanja ili moguće svjesne i nesvjesne zlouporabe, što su važna područja, koja bi, sukladno literaturi, također trebalo dodatno istražiti i kod nas<sup>46,60-62</sup>, ponajprije zbog sigurnosti njihovog uzimanja<sup>63</sup>.

## Zaključci

Rezultati ovog istraživanja nedvojbeno ukazuju na često korištenje OTC lijekova i na porast njihove potrošnje. Najčešće korišteni OTC lijekovi koji bi mogli imati nepoželjne učinke i značajne interakcije s drugim lijekovima su analgetici i antipiretici, uključujući paracetamol, acetilsalicilnu kiselinu i nesteroidne antireumatike. Česte su kombinacije ovih lijekova s psihotropnim supstancijama, pa uz OTC preparate s osnovnim psihotropnim

učinkom (npr. ginko, valerijana) predstavljaju velik dio potrošnje. Učestalo je i uzimanje gastrointestinalnih lijekova, prvenstveno antacida i laksativa, te silimarina, kao i potrošnja mukolitika i ekspektotransa, posebno betahistina i acetilcisteina. Velik porast potrošnje je zabilježen i kod biljnih pripravaka za liječenje hipertrofije prostate. Iako nemaju značajne nuspojave, potrošnja B i C vitamina također zaslužuje pozornost. Po svemu sudeći, LOM nije dovoljno informiran o onome što njegovi pacijenti dodatno uzimaju, pa bi ih valjalo upitati i o potrošnji OTC lijekova.

## Literatura

- Kickbusch I. Self-care in health promotion. *Soc Sci Med* 1989;29:125–30.
- Ferro A, Kristiansson PMD. Ecology of medical care in a publicly funded health care system: a registry study in Sweden. *Scand J Prim Health Care* 2011;29:187-92.
- Duchesnes TLVC, Vögeli O, Belche JL, Massart V, Giet G. The ecology of health care in a Belgian area. *Acta Clin Belg* 2015;70:280-6.
- WHO. Guidelines for the regulatory assessment of medicinal products for use in self-medication. Geneva: WHO, 2000.
- Council of Europe. Resolution on good practices for the distribution of medicine as regards their supply. Adopted by the Committee on 22 April 2007. Dostupno na: [www.edqm](http://www.edqm)
- WHO. Department of Essential Drugs and Other Medicines. The role of the pharmacist in self-care and self-medication. Report of the 4th WHO Consultative Group on the Role of the Pharmacist. The Hague, 26-28 August 1998. Geneva: WHO, 1998.
- Grivec M. Consumers in Slovenia and advertising of non-prescription medicines. *Informatologia* 2015; 48:169-84.
- Hrvatski Sabor. Zakon o lijekovima. *Narodne novine* 2013;76.
- Hrvatski Sabor. Zakon o medicinskim proizvodima. *Narodne novine* 2013;76.
- Association of the European Self-Medication Industry. OTC Ingredients. Dostupno na: [www.aesgp.eu/facts.../otc-ingredients/](http://www.aesgp.eu/facts.../otc-ingredients/).
- Bond C. The over-the-counter pharmaceutical market – policy and practice. *Eurohealth* 2008;14:19-24.
- HALMED. Bezreceptni (OTC) lijekovi. Dostupno na: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr).
- Chang FR, Trivedi PK. Economics of self-medication: theory and evidence. *Health Econ* 2003;12:721-39.
- Asseray N, Ballereau F, Trombert-Paviot B i sur. Frequency and severity of adverse drug reactions due to self-medication: a cross-sectional multicentre survey in emergency departments. *Drug Saf* 2013;36:1159–1168.
- Mhatre SK, Sansgiry SS. Assessing a conceptual model of over-the-counter medication misuse, adverse drug events and health-related quality of life in an elderly population. *Geriatr Gerontol Int* 2016;16:103-10.
- Schmiedl S, Rottenkolber M, Hasford J i sur. Self-medication with over-the-counter and prescribed drugs causing adverse-drug-reaction-related hospital admissions: results of a prospective, long-term multicentre study. *Drug Saf* 2014;37:225-35.
- Hrvatska udruga proizvođača bezreceptnih lijekova (HUPBR/CASI). Dostupno na: [www.casi.hr](http://www.casi.hr)
- HALMED. Izvještaj o potrošnji lijekova od 2009. do 2013. godine. Dostupno na: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr).
- HALMED. Izvještaji o prometu lijekova, 2005.-2014. Dostupno na: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr).
- Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. Zagreb: UPZ, 2015.
- Central and Eastern Europe OTC drugs industry outlook to 2017- expanding access to distribution channels to lead sales growth. Dostupno na: <http://www.reportlinker.com/p02012594/Central-and-Eastern-Europe-OTC-Drugs-Industry-Outlook-to-2017>.
- Business Monitor International. Bulgaria pharmaceuticals and healthcare report Q2 2010. Dostupno na: <http://www.marketresearch.com/>.
- Woźniak-Holecka J, Grajek M, Siwozad K, Mazgaj K, Czech E. Consumer behavior in OTC medicines market. *Przegl Epidemiol* 2012;66:157-60.
- Qato DM, Alexander GC, Conti RM, Johnson M, Schumm P, Lindau ST. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA* 2008;300:2867–78.
- Klemenc-Ketis Z, Hladnik Z, Kersnik J. A cross sectional study of sex differences in self-medication practices among university students in Slovenia. *Coll Antropol* 2011;35:329–34.



26. Porteous T, Bond C, Hannaford P, Sinclair H. How and why are non-prescription analgesics used in Scotland? *Fam Pract* 2005;22:78-85.
27. Paulose-Ram R, Hirsch R, Dillon C, Losonczy K, Cooper M, Ostchega Y. Prescription and non-prescription analgesic use among the US adult population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12:315-26.
28. Ozkan O, Hamzaoglu O, Erdine S, Balta E, Domac M. Use of analgesics in adults with pain complaints: prevalence and associated factors, Turkey. *Rev Saude Publ* 2009;43:140-6.
29. Hargreave M, Andersen TV, Nielsen A, Munk C, Liaw KL, Kjaer SK. Factors associated with a continuous regular analgesic use - a population-based study of more than 45,000 Danish women and men 18-45 years of age. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:65-74.
30. World self-medication industry, responsible self-care and self-medication. A worldwide review of consumer surveys. Dostupno na: <http://www.wsmi.org/pdf/wsmibro3.pdf>.
31. Bhala N, Emberson J, Merhi A sur. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2013;382:769-79.
32. Scheiman JM. Strategies to reduce the GI risks of antiplatelet therapy. *Rev Cardiovasc Med* 2005;6(supl 4):S23-S31.
33. Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S i sur. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2016;75:552-9.
34. Rajanayagam J, Bishop JR, Lewindon PJ, Evans HM. Paracetamol-associated acute liver failure in Australian and New Zealand children: high rate of medication errors. *Arch Dis Child* 2015;100:77-80.
35. Mahe I, Bertrand N, Drouet L i sur. Paracetamol: a haemorrhagic risk factors in patients on warfarin. *Brit J Clin Pharmacol* 2005;59:371-4.
36. Graham GG, Scott KF, Day RO. Alcohol and paracetamol. *Aust Prescr* 2004;27:14-5.
37. Menegoni M, Lamot L, Dečman D, Prljević G, Vrcić Keglević M. Kretanje pobola od muskuloskeletnih bolesti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u RH i potrošnje lijekova s učinkom na muskuloskeletni sustav: longitudinalna studija temeljena na rutinski prikupljenim podacima. *Med Fam Croat* 2016;24: u tisku.
38. Makris UE, Kohler MJ, Fraenkel L. Adverse effects of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in older adults with osteoarthritis: a systematic literature review. *J Rheumatol* 2010;37:1236-43.
39. Rapić M, Rapić M, Cikač T, Barišić-Marčac, Štimac D. Nine-year trends in the morbidity of mental disorders and psychotropic drug utilization in Croatia: over-diagnosis and over-utilization? *Coll Antropol* 2014;38(supl 2):37-42.
40. Sloane P, Ivey J, Roth M, Roederer M, Williams CS. Accounting for the sedative and analgesic effects of medication changes during patient participation in clinical research studies: measurement development and application to a sample of institutionalized geriatric patients. *Contemp Clin Trials* 2008;29:140-8.
41. Hashiguchi M, Ohta Y, Shimizu M, Maruyama J, Mochizuki M. Meta-analysis of the efficacy and safety of Ginkgo biloba extracts for the treatment of dementia. *J Pharm Health Care Sci* 2015;1:14.
42. Gardner CD, Zehnder JL, Rigby AJ, Nicholus JR, Farquhar JW. Effect of Ginkgo biloba (EGb 761) and aspirin on platelet aggregation and platelet function analysis among older adults at risk of cardiovascular disease: a randomized clinical trial. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007;18: 787-93.
43. Kelber O, Nieber K, Kraft K. Valerian: no evidence for clinically relevant interactions. *Evid Based Compl Alternat Med* 2014;87:93-6.
44. Dalla Corte CL, Fachineto R, Colle D i sur. Potentially adverse interactions between haloperidol and valerian. *Food Chem Toxicol* 2008;46:2369-75.
45. Ramey JT, Bailen E, Lockey RF. Rhinitis medicamentosa. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:148-55.
46. Cooper RJ. Over-the-counter medicine abuse – a review of the literature. *J Subst Use* 2013;18:82-107.
47. Lessenger JE, Feinberg SD. Abuse of prescription and over-the-counter medications. *J Am Board Fam Med* 2008; 21:45-54.
48. Johannessen SI, Johannessen C. Landmark antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol* 2010;8:254-67.
49. Stass H, Böttcher MF, Ochmann K. Evaluation of the influence of antacids and H2 antagonists on the absorption of moxifloxacin after oral administration of a 400 mg dose to healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(supl 1):39-48.
50. Kienzle-Horn S, Vix JM, Schuijt C, Peil H, Jordan CC, Kamm MA. Efficacy and safety of bisacodyl in

- the acute treatment of constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1479-88.
51. Kamm MA, Mueller-Lissner S, Wald A, Richter E, Swallow R, Gessner U. Oral bisacodyl is effective and well-tolerated in patients with chronic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:577-83.
  52. Santus P, Corsico A, Solidoro P, Braido F, Di Marco F, Scichilone N. Oxidative stress and respiratory system: pharmacological and clinical reappraisal of N-acetylcysteine. *COPD* 2014;11:705-17.
  53. Chang CC, Cheng AC, Chang AB. Over-the-counter (OTC) medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD006088.
  54. Hawke RL, Schrieber SJ, Soule TA i sur. Silymarin ascending multiple oral dosing phase I study in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *J Clin Pharmacol* 2010;50:434-49.
  55. Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Timothy J Wilt TJ. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;15(2):CD001423.
  56. Satija A, Yu E, Willett WC, Hu FB. Understanding nutritional epidemiology and its role in policy. *Adv Nutr* 2015;6:5-18.
  57. Michels AJ, Balz F. Myths, artifacts and fatal flaws: identifying limitations and opportunities in vitamin C research. *Nutrients* 2013;5:5161-92.
  58. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;341:c6273.
  59. Sidora-Arcoleo K, Yoos HL, Kitzman H, McMullen A, Anson E. Don't ask, don't tell: parental nondisclosure of complementary and alternative medicine and over-the-counter medication use in children's asthma management. *J Pediatr Health Care* 2008;22:221-9.
  60. Vrhovac B i sur, ur. *Farmakoterapijski priručnik*. 5. izd. Zagreb: Med-Econ, 2007.
  61. Jakševac Mikša M. Uloga ljekarnika u savjetovanju o farmakoterapiji. *Medicus* 2002;11:13-8.
  62. Calamusa A, Di Marzio A, Cristofani R, Arrighetti P, Santaniello V, Alfani S, Carducci A. Factors that influence Italian consumers' understanding of over-the-counter medicines and risk perception. *Patient Educ Couns* 2012;87:395-401.
  63. Major C, Vincze Z. Self-medication in Hungary, from the perspective of pharmacy workers. *Acta Pol Pharm* 2010;67:547-54.
  64. Juričić Ž, Malenica M. O nekim uzrocima i posljedicama medikalizacije života i društva: analitičko - kritički diskurs. *Soc Ekol Zagreb* 2014;23:5-37.
  65. FDA launches consumer campaign on safe use of OTC pain products. Dostupno na: [www.fda.gov/Drugs/](http://www.fda.gov/Drugs/).

## BORELIOZA KAO POTENCIJALNI OKIDAČ PSIHIČKE BOLESTI ILI NEUROBORELIOZA? – prikaz slučaja

### *BORELIOSIS AS A POTENTIAL MENTAL ILLNESS TRIGGER OR NEUROBORRELIOSIS? – a case report*

Martina Dubravica<sup>1</sup>, Nevenka Vinter-Repalust<sup>2</sup>

#### **Sažetak**

Lyme borelioza je najčešća bolest koju prenose krpelji, a neuroborelioza (LNB) posljedica diseminacije spirohete *Borrelia burgdorferi* u živčani sustav. Etiološka dijagnoza LNB temelji se na serološkim testovima i određivanju specifičnih protutijela u likvoru, koji se podudaraju s kliničkim i epidemiološkim podacima, uz široki spektar neuroloških poremećaja. Neliječena bolest poprima kronično progredirajući tijek, pa je važno da liječnici obiteljske medicine koji su najčešće prvom kontaktu s pacijentima prepoznaju rane stadije borelioze kako bi se liječenje počelo na vrijeme i prevenirale teške posljedice neprepoznate ili neadekvatno liječene bolesti. Prevenciju i savjete za zaštitu treba osobito provoditi u endemski zahvaćenim područjima. Učinkovito antimikrobno liječenje očituje se oporavkom neurološkog statusa i normaliziranjem pleocitoze. Serumska i intratekalna protutijela često dugo perzistiraju pa se za praćenje uspjeha liječenja njihovo daljnje određivanje ne preporučuje. Prikazan je slučaj osamnaestogodišnje bolesnice koja se nakon neprepoznatih simptoma rane borelioze prvi put javlja pod slikom akutne psihoze. Nakon neurološke i psihijatrijske obrade na nekoliko razina, konačno se postavi sumnja na neuroboreliozu. Usprkos pozitivnoj anamnezi,

epidemiološkim podacima, kliničkoj slici i serološkim pretragama, LNB se isključuje zbog negativnih nalaza intratekalnih imunoglobulina i bolesnica se dalje vodi kao dekompenzirana psihoza.

**Ključne riječi:** Lyme borelioza, neuroborelioza, psihotično stanje

#### **Summary**

Lyme disease is the most common tick-borne disease. Neuroborreliosis (LNB) is the result of dissemination of *Borrelia burgdorferi* to the central nervous system. Etiological diagnosis of LNB is mainly based on detection of specific intrathecal antibodies, which must be interpreted in the light of clinical symptoms and epidemiological evidence since symptoms may be extremely variable. If untreated this disease may result with a deleterious chronic condition. Family physicians have a leading role in adequate prevention and education, especially in endemic areas, and should recognize or at least suspect the early stages of Lyme disease. Effective antibiotic treatment leads to LNB clinical recovery with normalization in cerebrospinal pleocytosis. Serum and intrathecal antibodies often persist for a long period, and their routine follow-up is not recommended. The 18 years

<sup>1</sup>Martina Dubravica, specijalizant obiteljske medicine, Dom zdravlja Jaska

<sup>2</sup>Prim. mr. sc. Nevenka Vinter-Repalust, specijalist obiteljske medicine, Ordinacija obiteljske medicine, < Odranska 10

old girl with symptoms of acute psychosis after unrecognised erythema migrans is presented. After initial neurological and psychiatric examination and treatment in several institutions, the patient was referred for further evaluation of suspected LNB to the university hospital. Despite her medical history, epidemiological data, clinical presentation and positive serology the diagnosis of LNB was excluded due to the absence of specific intrathecal immunoglobulins, and the patient was treated as a decompensated psychosis.

**Key words:** Lyme disease, neuroborreliosis, psychotic condition

## Uvod

Lyme boreliozna je multisistemska infektivna bolest uzrokovana spirohetom *Borrelia burgdorferi*<sup>1-7</sup>. Glavni prijenosnik je inficirani krpelj (*Ixodidae*). Riječ je o najrasprostranjenijoj krpeljenoj bolesti u Europi i Sjevernoj Americi<sup>6</sup>. U Hrvatskoj je npr. puno češća od krpeljnog meningoencefalitisa<sup>4</sup>. Godišnje se u Hrvatskoj prijavi 200-450 slučajeva boreliozne [ponajviše erythema migrans, potom u znatno manjem postotku slijedi neuroboreliozna (LNB), a još rjeđe srčane i artritike manifestacije]. Najizloženije su osobe koji profesionalno ili rekreativno borave u prirodi na područjima gdje postoje prirodna žarišta krpelja. Bolest se pretežno pojavljuje u sjeverozapadnoj Hrvatskoj, a u manjoj se mjeri bilježi u Gorskom kotaru, Kvarneru i Istri. Prvi put je prepoznata 1975. godine nakon što je istraženo zašto je kod neobično velikog broja djece dijagnosticiran juvenilni reumatoidni artritis u sjevernoameričkom gradu Lyme (Connecticut, SAD)<sup>1-7</sup>. Otkrićem etiologije bolesti razjasnili su se brojni dotad nesvrstani klinički entiteti i sindromi.

Kao glavni problem kod lajmske bolesti nameće se raznolikost i nespecifičnost simptoma i česte diferencijalno dijagnostičke nejasnoće zbog preklapanja simptoma, što često vodi nepravovremenom prepoznavanju i liječenju s posljedicama koje bitno utječu na kvalitetu

života bolesnika. Do danas je utvrđeno oko 300 stanja povezanih s boreliozom, dok se veliki postotak bolesnika uopće ne sjeća ugriza krpelja što dodatno otežava ionako teško diferenciranje. Dijagnostika se temelji na anamnezi, kliničkoj slici, epidemiološkim podacima i mikrobiološkoj dijagnostici. Kultivacija *B. burgdorferi* iz tjelesnih tekućina i kože mukotrpna je te se mikrobiološka dijagnoza temelji na serološkim pretragama od kojih se u praksi obično rabe imunofluorescencija (IFA), enzyme-linked immuno assay (ELISA) i immunoblot-western blot (WB) te polimerazna lančana reakcija (PCR)<sup>2</sup>.

Klinička slika erythema migrans (EM) najčešće je dostatna za dijagnozu, dok je za dokaz neuroboreliozne potrebno utvrditi intratekalno stvaranje specifičnih protutijela<sup>3</sup>. PCR se najčešće rabi u dijagnostici lajmskog artritisa. Imunosni odgovor javlja se relativno kasno, nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci nakon infekcije (IgM nakon 3-6 tjedana, a IgG od 6 tjedana do nekoliko mjeseci). Njihovo značenje je primarno dijagnostičko jer ne štite od kasnije infekcije<sup>4,5</sup>. Dijagnozu rane infekcije treba temeljiti na kliničkoj slici, temeljitoj anamnezi i epidemiološkim podacima jer imunološki odgovor može izostati. Specifičan imunosni odgovor rijetko izostaje u kasnijoj fazi. Protutijela na *B. burgdorferi* nazočna su ne samo u bolesnika, nego i u zdravoj populaciji zbog prisutnosti borelija u okolišu. To govori o slaboj dijagnostičkoj vrijednosti seroloških pretraga jer gotovo 10% opće populacije ima pozitivni nalaz IgG na *B. burgdorferi*<sup>4</sup>. Protutijela se stvaraju sporo, što također može biti razlog lažno negativnog rezultata. Stoga za potvrdu dijagnoze treba testirati parne uzorke seruma i likvora u razmaku od oko 4-6 tjedana. Prema kriterijima serološke dijagnostike European Concerted Action on Lyme Borreliosis (EUCALB) potrebna je serološka dijagnostika u dva koraka. Sve reaktivne i granične nalaze ELISA i IFA potrebno je potvrditi WB testiranjem. Kod dijela bolesnika s neuroboreliozom protutijela se sintetiziraju samo intratekalno. Stoga valja istovremeno testirati serum i likvor te odrediti



indeks protutijela likvor/serum<sup>5</sup>. Prema podacima iz literature nema patognomoničnih MR promjena mozga ili leđne moždine u sklopu LNB, no povremeno se nalaze zadebljanja meke moždane ovojnice i korjenova živaca, hiperintenzitet bijele tvari te promjene po tipu vaskulitisa.

Karakteristične su dvije faze bolesti, rana i kasna. Rana faza se sastoji iz dva stadija, stadij lokalizirane infekcije i stadij diseminacije. Stadij lokalizirane infekcije razvija se 3-30 dana nakon ugriza krpelja (najčešće 10) najčešće s kožnim manifestacijama (erythema migrans, EM) te “flu-like” simptomima u vidu subfebriliteta, mialgija i artralgija. EM je crvenilo kože na mjestu ugriza krpelja koje se polako širi i doseže promjer obično iznad 5 cm i dugo je prisutno (i po nekoliko tjedana). Crvenilo u sredini postupno regredira obično stvarajući karakterističan oblik EM<sup>6</sup>. Drugi stadij se razvija nakon 2-12 tjedana kao EM disseminatum, neuroboreliozna, artritis ili karditis. Uz eritem javljaju se simptomi limfocitnog meningitisa s oštećenjima moždanih živaca (n. facialis, često obostrano) i poliradikuloneuritisom. Tipični su jaki radikularni bolovi u trupu ili ekstremitetima, rezistentni na uobičajene analgetike, a pojačavaju se noću. Kasna faza se razvija nakon 6-12 mjeseci kao dermatoboreliozna (acrodermatitis chronica atrophicans), neuroboreliozna ili artritis. Javlja se progresivni encefalomijelitis koji pokazuje skokovit razvoj (u”šubovima”) i u neliječenih može trajati mjesecima ili godinama (diferencijalna dijagnoza spram multiple skleroze).

Prema jednoj skandinavskoj studiji najčešća klinička prezentacija bolesti u dječjoj dobi su simptomi blagog limfocitnog meningitisa (75%) i/ili periferne pareze facijalisa (69%)<sup>8</sup>. Najčešći simptomi su bili slabost, glavobolja, umor, temperatura i bolovi u vratu. Periferna pareza facijalisa je toliko tipična za LNB da bi je kod svakog djeteta u kojeg se razvije u sezoni ljeto/jesen, a živi u endemskom području trebalo isključiti<sup>7</sup>. Ostale manifestacije bolesti su periferne neuropatije, Bannwarthov sindrom (najčešće u odraslih, s trijasom klijenuti ličnog

živca, limfocitnim meningitisom i radikularnim bolovima), mijelitis, konvulzije, cerebelitis, ekstrapiramidni simptomi, encefalopatija, poremećaji sna, kognitivni poremećaji, depresija te drugi psihijatrijski otkloni<sup>8</sup>. Prema European Federation of Neurological Societies (EFNS) smjericama iz 2009. godine definirani su kriteriji za sigurnu, odnosno vjerojatnu dijagnozu LNB. To su: neurološki simptomi, pleocitoza likvora (>15 st/mm<sup>3</sup>) i intratekalna produkcija specifičnih *Borrelia burgdorferi* protutijela. Sigurnom dijagnozom označava se ispunjenje sva tri kriterija, a vjerojatnom ispunjenje bilo koja dva od navedenih.

Cilj liječenja ranog stadija lajmske bolesti je s jedne strane skratiti simptome i trajanje EM, a s druge strane smanjiti rizik od kasnih manifestacija i napredovanje bolesti. U Europi se preporučuju amoksicilin, azitromicin, doksiciklin, penicilin V i cefuroksim. Azitromicin se kod EM pokazao osobito djelotvornim u saniranju kožnih promjena, kao i u sprječavanju progresije lajmske boreliozne. Stoga je od Europskog društva za Lyme boreliozu (EUCALB) i uvršten u standardne lijekove za EM. Uz dokazanu učinkovitost i izvanrednu suradljivost bolesnika, azitromicin se uzima svega 5 dana, zbog čega se i najčešće primjenjuje.

Na temelju kliničke slike nije uvijek moguće razabrati radi li se o “lokaliziranoj infekciji” (stadij 1) ili je već došlo do diseminacije (stadij 2). EM u drugom stadiju može imati sekundarne, hematogene eriteme te izraženije konstitucionalne simptome. S obzirom na ovu činjenicu katkada nije jasno za kakvom antibiotskom terapijom treba posegnuti, onom koja će djelovati na lokalizirani infekciju ili generalizirano. U tim situacijama logično je razmišljati o ciljanom liječenju LNB, davanjem ceftriaksona, cefotaksima, penicilina G te amoksicilina ili doksiciklina<sup>9</sup>.

Bolesnike sa sigurnom ili mogućom dijagnozom rane LNB (trajanje simptoma do 6 mjeseci) trebalo bi liječiti 14 dana nekim od nabrojanih antibiotika: doksiciklinom za starije od 8 godina (2×100 mg/dan, tj 2×2,2 mg/kg za lakše od 45 kg, maksimalno 200

mg/dan); parenteralno penicilinom (300000 j/kg/dan u 4 doze, maksimalno 20 Mj/dan); ceftriaksonom (2 g/dan; 75-100 mg/kg/dan) ili cefotaksimom (3×50 mg/kg/dan, maksimalno 6 g/dan). Antibiotik izbora za bolesnike s encefalitisom, mijelitisom ili vaskulitisom je ceftriakson u navedenoj dozi, također 2 tjedna. U liječenju kasne borelioze preporučuje se davanje ceftriaksona 2-4 tjedna<sup>6,9</sup>.

Nakon liječenja EM neki bolesnici mogu imati dugotrajne bolove u mišićima i zglobovima i često su klonuli što je sve dio tzv. "postlajmskog sindroma", što ne treba liječiti antibioticima. Postoji i cjepivo koje se preporuča ljudima koji žive u endemičnim područjima za ovu bolest, a provode puno vremena u šumovitim ili travnatim područjima. Tako se postiže učinkovita zaštita u oko 80% cijepljenih. Za sada se ne preporučuje osobama ispod 15 godina, ali je za sada dostupno samo u SAD-u i Kanadi.

Usprkos visokom postotku zaraženih krpelja, transmisija bolesti je prilično rijetka, svega oko 1-2% uočenih ugriza dovodi do Lyme borelioze. Stoga antibiotska profilaksa nije opravdana<sup>4,8</sup>.

### **Prikaz bolesnice**

Osamnaestogodišnja učenica je u skrbi izabrane liječnice obiteljske medicine od polaska u prvi razred osnovne škole. Priprema se za upis matematičkog fakulteta. U dječjoj dobi preboljela varicelle; bolovala je od bronhalne astme, koristila salmeterol+flutikazon i salbutamol po potrebi, posljednjih 6 godina bez tegoba i ne liječi se. Inače nije bolovala i ne uzima nikakvu terapiju. Ne puši, alkohol ne konzumira. Apetit u posljednja 3 tjedna slab, izgubila je na vagi 3 kg, stolica i mokrenje uredni.

Živi u kućanstvu s roditeljima, sestrom i dva brata. Mlađi brat joj je isto asmatičar, a sestra je kao dijete stradala u prometnoj nesreći s posljedičnom paraplegijom i epilepsijom. Živi u zadovoljavajućim socioekonomskim prilikama. U obitelji je bilo psihičkih bolesnika.

Pregledana u hitnom prijemu jedne klinike zbog smetenosti, blaže dezorijentiranosti, otežane koncentracije i blaže dizatrije uz nepovezan govor. Od roditelja se dobiva podatak o nekoliko kratkotrajnih epizoda halucinacija. U atakama panike htjela je skočiti kroz prozor. U posljednjih tjedan dana ima izrazitu nesanicu. U protekla 3 tjedna imala je i povremene tresavice, mučnine, grčeve u mišićima i mutan vid, a jednom su uočeni trzajevi usnica i desne strane lica.

Uz osnovne laboratorijske nalaze koji su bili unutar referentnih vrijednosti učinjen je test na opijate, THC, barbiturate i benzodiazepine s negativnim rezultatima. Idući dan radi subfebriliteta i okcipitalne glavobolje pregledana je u infektološkoj klinici; na temelju pregleda (nije učinjena LP) isključen je meningitički sindrom i puštena je na kućno liječenje. Tada je dobiven podatak o ugrizu krpelja, i to pred 6 tjedana i pred 2 tjedna. Takvi su ujed česti jer je često u šumi u čijoj blizini i živi. Tada je zamijetila i pojavu crvenila na nozi što je liječeno lokalnim antimikotikom. Idući dan ponovo dolazi na hitni prijem u pratnji majke zbog psihomotornog nemira i dezorijentiranosti. Naglašen bijeg misli. Agitirana. Pregledana je i od strane neurologa; hitnim MSCT-om mozga dobije se uredan nalaz; izvrši se lumbalna punkcija, također s urednim nalazom pa se isključi akutno neurološko zbivanje i premješta na odjel psihijatrije pod dijagnozom akutne psihoze (F23.2). Suprotno savjetu liječnika, bolesnica i oba roditelja odbijaju takvu hospitalizaciju. Idućeg dana se bolesnica ipak zaprima na psihijatriju: dezorijentirana, govor joj je neartikuliran, uz devijaciju očiju prema gore, mišićnu hipotoniju, inkontinenciju urina, smanjenu pažnju i reducirane kognitivno-mnemičke funkcije, u smislu psihotične simptomatologije. Uvedena je terapija haloperidolom i promazinom uz grupnu i individualnu psihoterapiju. Na zahtjev roditelja otpušta se nakon dva tjedna, prije planiranog završetka bolničkog liječenja, uz ambulantno psihijatrijsko praćenje. Tijekom hospitalizacije napravljen je pregled očne pozadine kao i EEG

koji su bili uredni i uzrokovana je za serološke pretrage na B. burgdorferi i neurotropne viruse.

Po primitku pozitivnog nalaza serologije, tri dana kasnije, bolesnica se prima infektološku kliniku. Kod dolaska se utvrdi pleocitoza likvora ( $>40$  st/mm<sup>3</sup>) pa se bolesnica zaprima u JIL zbog sumnje na paraneoplastički proces koji se kasnije isključi jer je kontrolni nalaz likvora bio uredan. Napravljeni su I tumorski markeri AFP, CEA, CA 125, CA15-3 i CYFRA 21-1 čije su vrijednosti bile unutar referentnih. MR-om mozga se također dobije uredan nalaz. Iz seroloških nalaza: IgM na borelije poz. 100,7; IgG poz 93,1, na KME: IgM neg; IgG neg; na HSV1: IgG poz; na HSV2 IgG neg; na VZV-IgM neg; IgG poz, IgA neg. Likvor na borelijska protutijela negativan kao i na sve ranije navedene uzročnike. U otpusnom pismu se navodi da je iz opreza provedeno liječenje LNB ceftriaksonom (2 g/dan kroz 21 dan) uz simptomatsku terapiju. LNB međutim nije dokazana s obzirom na negativan nalaz imunoglobulina u likvoru, dok se pozitivna serologija seruma tumači kao ranije preboljeli EM. Bolesnica je tijekom hospitalizacije imala povremene atake panike bez drugih neuroloških ispada. Ponovo je pregledana od strane psihijatra koji je propisao metilfenobarbital 200 mg 2x ½ tbl, risperidon 2 mg ½, 0, 1, promazin 100 mg 1x1 te lorazepam 1 mg po potrebi, uz obligatan nastavak ambulantnog psihijatrijskog liječenja. Na idućoj psihijatrijskoj kontroli pacijentica navodi otupljenost osjećaja, dojam praznine, povremene suicidalne ideje koje kratko traju, psihomotorno i dalje blaže nemirna, anksiozna, oslabljenog ega, bez jasno izraženih sumanutih ideja. I dalje pati zbog nesаницe, strahova i okcipitalnih glavobolja.

## Zaključak

Iako borelioza može biti praćena s bilo kojim psihičkim poremećajem, najčešće je povezana s egzogenim psihičnim poremećajem uz bolne halucinacije i somatske deluzije. Nameće se pitanje kako brže i efikasnije prepoznati boreliozu u osoba

s akutnim psihičkim simptomima, pogotovo ako su akutno psihotične te kako nastaviti što kvalitetnije interdisciplinarno liječenje uz što kvalitetniji nastavak života. Upravo šarolikost kliničkih manifestacija LNB mora nas podsjetiti da u svakog bolesnika s “bizarnom” neurosimptomatologijom koji dolazi iz endemskog područja treba posumnjati na LNB bez obzira na pozitivan ili negativan podatak o ujedu krpelja. Rana dijagnoza uz rano započetu i ispravno provedenu antibiotsku terapiju prevenira razvoj kasne LNB i njene komplikacije.

Dok se ne proizvede adekvatno cjepivo, temeljiti jednodnevni pregledi i pravilno uklanjanje vektora unutar 24 h nam ostaju najvažnije metode prevencije bolesti.

## Literatura

1. Van Dam AP, Kuiper H, Vos K i sur. Different genospecies of *Borrelia burgdorferi* are associated with distinct clinical manifestations of Lyme borreliosis. *Clin Infect Dis* 1993; 17:708-17.
2. Wilske B, Preac-Mursic V. Microbiological diagnosis of Lyme borreliosis. U: Weber K, Burgdorfer W, ur. *Aspects of Lyme borreliosis*. Berlin: Springer, 1993:267-300.
3. Wilske B, Bader L, Pfister HW, Preac-Mursic V. Diagnosis of Lyme borreliosis. Detection of intrathecal antibody formation. *Fortschr Med* 1991;109:441-6.
4. Maretić T. Antitijela u bolesnika s Lyme boreliozom, u rizičnim skupinama i općoj populaciji u Republici Hrvatskoj (magisterij). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2002:82.
5. Bunikis J, Barbour AG. Laboratory testing for suspected Lyme disease. *Med Clin North Am* 2002;86:311-40.
6. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 1989;321:586-92.
7. Omar K, Tveitnes D. Clinical characteristics of childhood Lyme neuroborreliosis in an endemic area of northern Europe. *Scand J Infect Dis* 2009;41:88-94.
8. Haass A, Treib J. Neurologic manifestation and classification of borreliosis. *Infection* 1996; 24:467-9.
9. Strle F, Maraspin V, Lotrič-Furlan S, Ružić-Sabljić E, Cimperman J. Azithromycin and doxycycline for treatment of *Borrelia* culture-positive erythema migrans. *Infection* 1996;24:64-8.

## GIGANTSKA EPIDERMOIDNA CISTA SUPRASELARNE REGIJE – prikaz pacijenta

### GIGANTIC EPIDERMOID CYST OF THE SUPRASELLAR REGION – case report

Irena Gašparić<sup>1</sup>, Monika Ulamec<sup>2</sup>, Sandra Gašparić<sup>3</sup>

#### Sažetak

Tumori selarne i supraselarne regije se klinički obično prikazuju ispadima vidnog polja ili bitemporalnim hemianopsijama. Prikazana je epidermoidna cista, rijedak tumor te regije, koja se klinički prezentirala epileptičkim napadajem i promjenama kognitivnih funkcija. Resekcijom je tumor bitno smanjen, a histološki je utvrđena epidermoidna cista. Postoperativni oporavak bolesnice je bio zadovoljavajući, a uz antiepileptičku terapiju postigla se potpuna kontrola napadaja.

**Ključne riječi:** epidermoidna cista, epilepsija, hipofiza

#### Abstract

Rare tumor of the sellar-suprasellar region is presented, an epidermoid cyst non-specifically presented with epileptic seizures and cognitive dysfunction. Neuroradiology detected a large tumor, which was resected and histologically confirmed as an epidermoid cyst. Post-operative recovery was satisfactory, and antiepileptic therapy contributed to full seizure control.

**Key words:** epidermoid cyst, epilepsy, pituitary gland

#### Uvod

Klinička slika tumora hipofize može biti vrlo raznolika; oni mogu biti hormonski aktivni ili neaktivni pa kao takvi dulje vrijeme ostaju neprepoznati. Najčešći su adenomi, ali se nalaze i kraniofaringeomi, meningeomi, hamartomi, dermoidne i epidermoidne ciste te metastaze malignoma. Po veličini mogu biti makro- (promjer >10 mm) i mikroadenomi (<10 mm). Po ponašanju mogu biti neinvazivni ili invazivni, ako govorimo o njihovom malignom ponašanju usprkos histološki benignim značajkama<sup>1</sup>. Širenjem tumora izvan hipofize, supraselarno i u kavernozi sinus mogu nastati jake glavobolje i ispadi vidnog polja (klasična bitemporalna hemianopsija), lezije kranijalnih živaca i sindrom kavernoznog sinusa.

Epidermoidne ciste se javljaju u oko 1% svih intrakranijskih tumora (raspon 0,2-1,8%)<sup>2</sup>. Najčešće su smještene u pontocerebelarnom kutu (37%), u supraselarnoj regiji (31%), u stražnjoj lubanjskoj jami (11%) ili u kralježničnoj moždini (5%)<sup>2-4</sup>, rjeđe u području epifize, talamusa ili septum peluciduma<sup>5</sup>. Dijagnosticiraju se isključivo neuroradiološkom obradom, kompjutoriziranom tomografijom (CT) ili magnetskom rezonancijom

<sup>1</sup>Monika Gašparić, Odjel neurologije, Opća županijska bolnica, Požega

<sup>2</sup>Monika Ulamec, Klinika za patologiju, KBC Sestre Milosrdnice, Zagreb

<sup>3</sup>Sandra Gašparić, Odjel patologija, Opća županijska bolnica, Požega

\*Dopisni autor: Irena Gašparić, dr. med., Odjel neurologije; Opća županijska bolnica Požega, Osječka 105,34000 Požega; e-mail: irena.gasparic77@gmail.com



(MR). Epidermoidni tumori se na MR mozga prikazuju u T1 sekvenciji kao hipointenzni, a u T2 kao hiperintenzni. U 10-25% slučajeva vide se i kalcifikacije unutar ciste<sup>6</sup>.

Liječenje je operativno (ekscizija ili suptotalna resekcija), iradijacijsko (konvencionalni izvori zračenja, radiokirurške metode poput gama noža, steroataktičko zračenje, zračenje linearnim akceleratorima), a u slučaju maligne alteracije provodi se kemoterapija<sup>7</sup>.

U radu smo prikazali rijetki intrakranijski tumor, veliku epidermoidnu cistu supraselarne regije, koja se nespecifično manifestirala epileptičkim napadajem.

### Prikaz pacijentice

U hitnoj službi je na odjel neurologije primljena 35-godišnjakinja zbog prvog grand mal epileptičkog napadaja. Heteroanamnestički se dobije podatak o naglo nastalim kloničko-toničkim grčevima i ugrizom jezika, uz pojavu pjene na ustima. Bolesnica kasnije navodi da prethodno nije bila teže bolesna, primijetila je usporenost pokreta, teškoće s pamćenjem, povremene glavobolje i trnce u mekom oglavku. Od lijekova je uzimala analgetike.

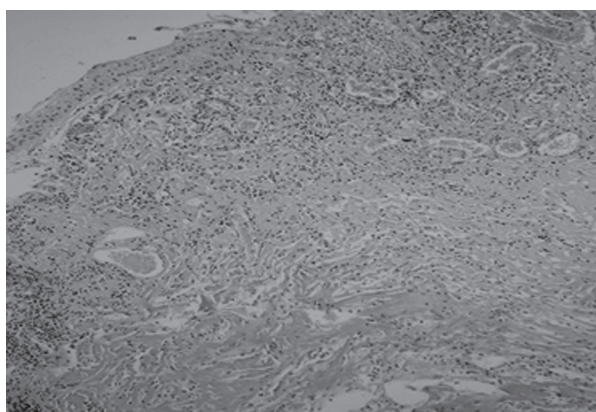
Kod prijema bolesnica je svjesna, uredne govorne ekspresije, psihomotorno usporena, blaže vremenski dezorijentirana. Dominirala je usporenost pokreta, izvršnih radnji, blago oštećenje krakoročnog pamćenja. Na jeziku tragovi ugriza. Nalaz kranijalnih živaca u granicama normale, bez ispada osjeta ili motorike. Koordinacijske testove i probe orto- i dinamostatike izvodi usporeno, ali bez dizimetrije i lateralizacije. Metodom bilateralnog simultanog podraživanja i konfrontacije nisu nađeni ispadi vidnog polja.

Učinjene su standardne laboratorijske pretrage (krvna slika, glikemija, kolesterol, trigliceridi, urea, kreatinin, hepatogram, C reaktivni protein) s urednim nalazima.

Kako je u dobi od 35 godina dobila prvi epileptički napadaj, što je uvijek sumnjivo na proces u mozgu, učinjena je neuroradiološka obrada. MR je unutar sele turcike i supraselarno, pretežito desno, uz treću komoru, pokazao neoštro ograničenu cističnu formaciju, lagano lobuliranih kontura 44x39x23 mm. Nakon primjene kontrasta dobije se rubna, pravilna, prstenasta imbibicija uz neznatan perifokalni edem, a treća komora je dislocirana u lijevo. Elektroencefalogram je bio dizritmički promijenjen frontocentrotemporalno, uz naznaku paroksizmalne tendencije nakon hiperventilacije. Endokrinološka obrada pokazuje lagano povišeni prolaktin i PTH uz niže vrijednosti kortizola. Hormoni štitnjače uredni. Ordiniran je hidrokortizon uz fenobarbiton kako bi se spriječila pojava novih epileptičkih napada.

Radi operativnog liječenja tumora bolesnica je potom premještena u vanjsku suradnu ustanovu, na neurokiruršku kliniku, gdje se izvrši kraniotomija i evakuacija cističnog sadržaja tumora. Patohistološki nalaz upućuje na epidermoidnu cistu.

Postoperativni tijek je prošao uredno. Bolesnica redovito uzima antiepileptičku terapiju. Postoperativno nije registrirano novih napadaja epilepsije, a kontrolni EEG je pokazao blaže dizritmičke promjene frontocentrotemporalno, bez



**Slika 1:** Patohistološki nalaz epidermoidne ciste

**Figure 1.** Pathohistological finding of epidermoid cyst

paroksizmalnih izbijanja. U neurološkom statusu je ostala blaga psihomotorna usporenost uz promjene kratkoročnog pamćenja, bez drugih ispada.

## Rasprava

Tumori hipofize mogu dulje vrijeme ostati neprepoznati, osobito ako nisu hormonski aktivni. Poseban rizik predstavljaju veliki tumori hipofize neovisno o endokrinom aktivnosti.

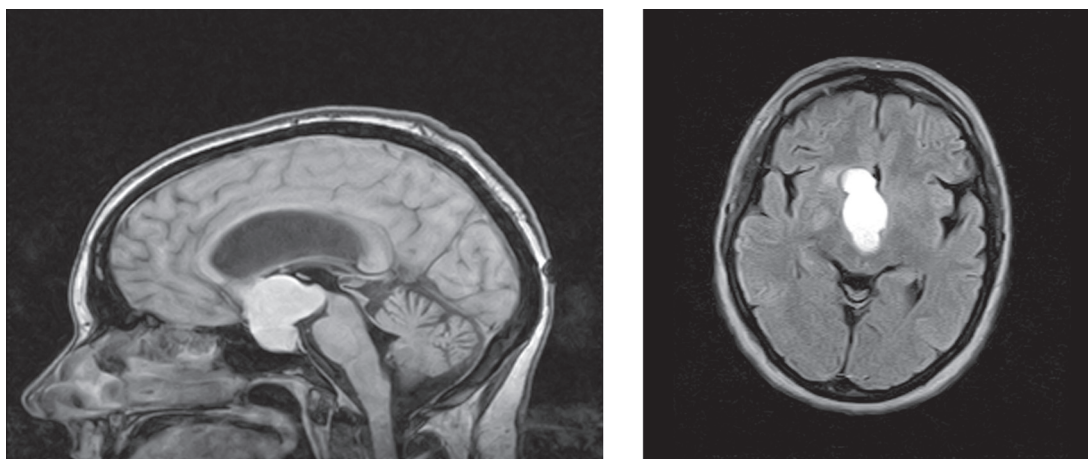
Epidermoidne ciste su sporo rastući tumori i dugo vremena ostaju asimptomatske. Najčešće se klinički prokazuju između 20. i 40. godine života. Simptomi ovise o veličini, lokalizaciji tvorbe i kompresiji okolnog tkiva. Tumori selarne i supraselarne regije se najčešće manifestiraju ispadima vidnog polja, a rijetko epileptičkim napadima. Točan uzrok epileptogene aktivnosti nije poznat, ali se pretpostavlja kompresivno i iritativno djelovanje ciste na okolno tkivo<sup>3-6</sup>.

Prema podacima iz literature oko 90% intrakranijskih epidermoida je intraduralno, a oko 7% u pontocerebelarnom kutu; nekih 5-18% je smješteno u stražnjoj lubanjskoj jami i u području IV. komore, a 15% u srednjoj lubanjskoj jami<sup>8-11</sup>. Ekstraduralno se nalazi oko 10% ovih tumora.

Klinički se ispoljavaju glavoboljama, ispadima kranijalnih živaca, cerebelarnim simptomima i znacima povišenog intrakranijskog tlaka. Opisana je pojava pareze ekstremiteta kod epidermoidnih cista moždanog debla te neuralgija trigeminusa kod epidermoida pontocerebelarnog kuta<sup>9-12</sup>. Lokalizacija u temporalnom režnju najčešće izaziva epileptičke napadaje. Intramedularna epidermoidna cista je iznimno rijetka, a obilježena je osjetnim i motoričkim ispadima<sup>13</sup>.

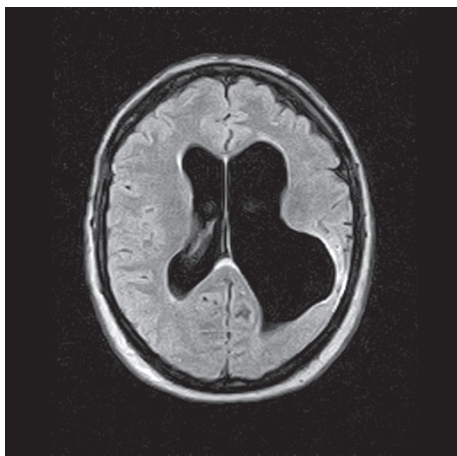
Diferencijalno dijagnostički se ove ciste mogu zamijeniti s arahnoidnim cistama, s lipomatoznim hamartomima, s dermoidnim cistama, s drugim cističnim neoplazmama ili s neurocisticercozom, što se neuroradiološki obično dobro razlikuje. Konvencionalna MR ponekad ne može razlikovati epidermoidnu od arahnoidne ciste jer su obje tvorbe hipointenzne na T1 sekvenciji, odnosno hiperintenzne u T2, pa se pribjegava FLAIR i DW prikazu<sup>10</sup>.

Nerijetko se konačna dijagnoza temelji na evakuaciji tumora i patohistološkoj dijagnostici. Maligna transformacija epidermoidnih tumora je iznimno rijetka<sup>14</sup>. Jedna od mogućih komplikacija je i ruptura epidermoidne ciste s razvojem aseptičnog meningitisa, što dovodi do vazospazma i moždane



**Slika 2.** Magnetska rezonancija mozga prije operacije: prikazuje se velika cistična tvorba kruškolikog oblika supraselarno.

**Figure 2.** Magnetic resonance of the brain before surgery show big cystic pear-shaped suprasellar formation  
**Figure 2.** Magnetic resonance of the brain before surgery show big cystic pear-shaped suprasellar formation



**Slika 3.** MR mozga nakon operacije: redukcija cistične tvorbe i gliozne promjene, uz proširenje ventrikularnog sustava.

**Figure 3:** Magnetic resonance of the brain after surgery: reduction of cystic formation and gliosis changes with enlargement of ventricular system

ishemije<sup>15</sup>. Sve epidermoidne ciste neovisno o lokalizaciji obilježava dugotrajna evolucija, a ispoljavaju se pojavom različitih neuroloških ispada. Prognoza ovisi o uspjehu neurokirurškog liječenja u smislu potpune resekcije tumora.

## Zaključak

Epidermoidni tumori selarne i supraselarne regije vrlo su rijetki. Prikazali smo jednu takvu bolesnicu s prvim epileptičkim napadom tipa grand mal. Kliničkom i neuroradiološkom obradom dokazana je tumorska tvorba supraselarne regije. Učinjena je maksimalna resekcija tumora, a patohistološki je utvrđena epidermoidna cista. Na provedeno liječenje dolazi do zadovoljavajućeg oporavka bolesnice. Kod prvog epileptičkog napada u osoba srednje i starije životne dobi uvijek postoji sumnja na patološki proces mozga, te je svakako potrebna neurološka i neuroradiološka obrada.

## Literatura

1. Dermoid and epidermoid cyst, in pathology of tumors of the central nervous system. U: Russell DS, Rubinstein LJ. Pathology of tumors of the nervous system. 5th ed. London: E. Arnold; 1989. Str. 690-702.
2. Lanconetta G, Carvalho GA, Vorkapic P, Samii M. Intracerebral epidermoid tumor: a case report and review of the literature. Surg Neurol. 2001;55:218-22.
3. Khan HA, Sobani ZA, Siddiqui AA. Epidermoid cysts in the frontal lobe - a case series. J Pioneer Med Sci. 2011;1:95-9.
4. Ulivieri S, Olivieri G, Filisomi G, Miracco C. Intracranial epidermoid cyst: case report. Ann Ital Chir. 2008;79:445-6.
5. Bartal A, Razon N, Avram J, Rochkind S, Doron A. Infratentorial epidermoids. Acta Neurochir Suppl (Wien). 1988;42:142-6.
6. Hakyemez B, Aksoy U, Yildiz H, Ergin N. Intracranial epidermoid cysts: diffusion-weighted, FLAIR and conventional MR findings. Eur J Radiol. 2005;54:214-20.
7. Feng R, Gu X, Hu J, Lang L, Bi H, Guo J, i sur. Surgical treatment and radiotherapy of epidermoid cyst with malignant transformation in cerebellopontine angle. Int J Clin Exp Med. 2014;7:312-5.
8. Dutt SN, Mirza S, Chavda SV, Irving RM. Radiologic differentiation of intracranial epidermoids from arachnoid cysts. Otol Neurotol. 2002;23:84-92.
9. Baumann CH, Bucy PC. Paratrigeminal epidermoid tumors. J Neurosurg. 1956;13:455-68.
10. Roy K, Bhattacharyya AK, Tripathy P, Bhattacharyya MK, Das B. Intracranial epidermoid: a 10-year study. J Indian Med Assoc. 2008;106:450-3.
11. Berger MS, Wilson CB. Epidermoid cysts of the posterior fossa. J Neurosurg. 1985; 62:214-9.
12. Hossini A, Lakhdar F, Gana R, Maaqilli MR, Saidi A, Jiddane M, i sur. Epidermoid cyst of the cisterna magna and the fourth ventricle: Report of four cases. Neurochirurgie. 2012;58:358-63. (na francuskom)
13. Yoshizato K, Kai Y, Kuratsu J, Ushio Y. Intramedullary epidermoid cyst in the brain stem: case report. Surg Neurol. 1996;45:537-40.
14. Hao S, Tang J, Wu Z, Zhang L, Zhang J, Wang Z. Natural malignant transformation of an intracranial epidermoid cyst. J Formos Med Assoc. 2010;109:390-6.
15. Ray MJ, Barnett DW, Snipes GJ, Layton KF, Opatowsky MJ. Ruptured intracranial dermoid cyst. Proc (Baylor Univ Med Cent). 2012;25:23-5.

## ZAŠTO SU SE OVOG ČOVJEKA SVI ODREKLI U OBITELJI? WHY DID ALL FAMILY MEMBERS ABANDON THIS MAN?

Danijela Daus-Šebeđak<sup>1</sup>

### Sažetak

Danas je alkoholizam treća bolest suvremenog čovječanstva, u Hrvatskoj ima 6% ovisnika o alkoholu, a oko 15% muškaraca starijih od 20 godina prekomjerno uzima alkoholna pića. Prikazan je 65-godišnji pacijent, mjesec dana u mirovini, s teškim, neliječenim mnogostrukim psihičkim, fizičkim i socijalnim problemima uzrokovanim alkoholom. Tjelesne posljedice su često ozljeđivanje, prijelomi nadlaktice i kuka. Psihosocijalne posljedice su gubitak obiteljske kuće, odvojen život od žene koja živi povremeno kod kćerke, sin je razveden, često hospitaliziran na psihijatriji zbog PTSP-a i nije voljan primiti oca, troje unučadi od kojih su dvoje krenula „krivim“ putem i smješteni su u učenički dom, a unuka od 17 godina odustala je od škole. Njegov brat, sa senzomotornom afazijom nakon moždanog udara ga također ne može primiti u prigradsku kuću, koju iznajmljuje. Pacijent je prošlog ljeta zapušten spavao ispred ambulante te je uz insistiranje liječnika i prisilno hospitaliziran, zadržan „iz socijalnih razloga“ petnaestak dana na psihijatrijskom odjelu i potom udomljen.

Obiteljska medicina je idealna za liječenje poremećaja uzrokovanih alkoholom i barem jednako efikasna kao specijalizirana zdravstvena skrb. Još uvijek je prisutna stigmatizacija alkoholičara i posljedična društvena diskriminacija, što valja suzbijati antistigma programima.

**Ključne riječi:** alkoholizam, obiteljska medicina

### Summary

Alcoholism is a major public health problem in modern society. There is 6% of alcoholics in Croatia while 15% of adult men drink excessively. A patient, 65-year-old alcoholic with severe, untreated multiple mental, physical and social problems is presented. Injuries such as fractures of upper arm and hip were frequent physical consequences. He lost his family home, separated from his wife, his son is divorced, frequently hospitalized for PTSD, and is not willing to accept his father to live with him. Three of his grandchildren undertook the wrong way in their lives (two of them were institutionalized, and a 17-year-old granddaughter abandoned school). His brother, with sensorimotor aphasia after a stroke, refused to accept him in his suburban house, which is currently rented. Last summer the patient was found asleep in front of the dispensary in a poor condition, and compulsorily hospitalized. After he spent 15 days in a psychiatric ward for “social reasons” the patient was placed in foster care.

Family medicine is ideal for the management of alcoholism. Interventions in reduction/cessation of heavy drinking in primary care are as effective as in specialized institutions. Stigmatization and consequential social discrimination of alcoholics is still present what is the reason for family doctors to implement antistigmatic programs.

**Key words:** alcoholism, family medicine

---

Danijela Daus Šebeđak, dr.med, specijalista Obiteljske medicine, Specijalistička ordinacija obiteljske medicine  
Danijela Daus Šebeđak, Podvinje, trg Svetog Antuna 6



## Uvod

Danas je alkoholizam treća bolest suvremenog čovječanstva, uz alkoholičara pati i nekoliko članova njegove obitelji. Istraživanja prekomjernog pijenja i bolesti povezanih s alkoholom su osobito bila intenzivna u drugoj polovici devedesetih godina. Ona su pokazala da u Hrvatskoj ima 6% ovisnika o alkoholu, a oko 15% muškaraca starijih od 20 godina prekomjerno uzima alkoholna pića<sup>1</sup>. Sukladno prijavnim obrascima, smrtnost alkoholizma iznosila je 0,23%, a nakon revizija obrazaca čak 8,6%, što ga čini trećim uzrokom smrti u Hrvatskoj<sup>1</sup>. Analiza uzroka smrti u malim sredinama, sa stalnim dugogodišnjim liječnikom, pokazuje drugačiju sliku. Daleko je veći udio alkoholizma, s time da je u mlađih osoba on drugi uzrok smrti, odmah iza malignih bolesti, a u starijih treći, iza kardiovaskularnih i malignih bolesti<sup>2</sup>. U Kanadi 2,6% populacije ispunjava kriterije za bolesti ovisnosti uzrokovanu alkoholom<sup>3</sup>. Samci, rastavljeni, ili udovci izloženi su većem riziku ovisnosti o alkoholu<sup>4</sup>. Učestalost kontakta s obitelji nije bila spolno povezana s rizikom pijenja. Učestalo druženje poklapalo se u oba spola s prevalencijom pijenja, no žene češće prijavljuju problematične pijance<sup>5</sup>.

U članku je prikazan slučaj pacijenta s teškim i neliječenim mnogostrukim psihičkim, fizičkim i socijalnim problemima uzrokovanim alkoholom.

## Prikaz slučaja

Pacijent od 64 godine, otac dvoje djece, radio je kao električar do prije dvije godine, živio je u prigradskom naselju sa ženom od 65 godina, gdje u drugoj kući živi i njegov brat od 71 godine. Kod njega je povremeno živio do prije dvije godine, a ponekad bi stanovao i kod sina, u njegovom u stanu. Već je pred desetak godina, za vrijeme mog godišnjeg odmora, gotovo dva tjedna alkoholiziran spavao u trijemu ispred ambulante, pokriven prljavom dekom, uz skrb lokalnog tapetara, koji ga je često vodio da se okupa i nahrani u njegovoj

obližnjoj kući. Prije par godina ostao je bez kuće pod hipotekom. Kao majstor za uvođenje struje povremeno bi radio „na crno“. U veljači 2016. sa napunjenih 65 godina je ostvario pravo na minimalnu mirovinu. Supruga je uvijek bila kućanica pa nije ostvarila mirovinu. Primaju socijalnu pomoć, a sin i kći im novčano pomognu.

Dosadašnje bolesti: arterijska hipertenzija, gonartroza, glaukom (ne liječi se redovito). Kontakti sa zdravstvenom službom su uglavnom posljedice ozljeda i socijalnih problema. Podaci iz zdravstvenog kartona pokazuju višestruke ozljede, koje su nastale padovima, najvjerojatnije u alkoholiziranom stanju; 2009. Fractura colli humeri man. dx., Fractura ossis metacarpalis II man. dx. (povreda na radu); 2012. Fractura radii loco typico man. sin.; 2013. Fractura colli femoris dx. Sve ozljede su nastale padom, najvjerojatnije pod utjecajem alkohola. Stalno uzima diklofenak, tramadol, ramipril/amlodipin, povremeno diazepam te zolpidem. Nakon prijeloma kuka većinom je viđan na klupi, šutke pušeći i pijući pivo.

Klinički dojam nesređenog pacijenta, odaje miris po alkoholu; visok je, normalne tjelesne težine, crvena nosa, hoda s podlaktičnom štakom, po prsištu vidljivi spider nevusi. Potus negira, a heteroanamnestički se saznaje da pije dvije litre piva dnevno, uz druga alkoholna pića. Kardiopulmonalni nalaz uredan, RR 115/70 mm Hg, jetra rubno palpabilna. Iz laboratorija: MCV 102, AST 22, ALT 19,  $\gamma$ GT 59, GUK 5,2 mmol/l.

Preko Centra za socijalnu skrb pokušava se smještaj u udomiteljstvo. Prilikom telefonskog kontakta zajednički smo zaključili: „A gdje je tu obitelj? Pa to je nečiji otac, muž, brat?!“. Na direktne upite kada će otići u smještaj kod udomitelja, i ponude da uzme kruh koji sam za njega uplatila u pekari, odgovara „sutra“, sve je zapušteniji, sve lošijeg zdravstvenog stanja, ne da se uvesti na pregled, samo je pokazao ekskorijacije desnog stopala. Situacija je eskalirala potkraj ljeta, kad je pacijenta bilo teško probuditi i ostvariti kontakt, čak i pored bučnog rock koncerta u parku gdje je spavao. Zvane

su policija i hitna pomoć, rečeno je da se obavijeste sin i žena. Pacijent je odbio svaku vrstu pomoći. Osoba koja ga je trebala udomiti je odustala i više nije dolazila.

Brat koji živi u istom mjestu, nije se nikad ženio, pati od senzomotorne afazije nakon moždanog udara pa se teško sporazumijeva, a svoju trošnu kuću sada iznajmljuje. On i nećak se povremeno brinu o njemu. Kad je dolazio u ambulantu i vidio ga pokrivenog, nije niti riječi rekao meni i mojoj medicinskoj sestri. Ni jedan daljnji rođak se ne brine i ne pita za bolesnika. Na insistiranje liječnika, po ispisivanju naloga za prisilnu hospitalizaciju, pacijent je odvezen na psihijatrijski odjel opće bolnice, gdje je „iz socijalnih razloga i alkoholizma“ zadržan dva tjedna. Napokon je udomljen; dolazi s udomiteljem i uz zahvalni te pomalo šeretski pogled kaže: „Doktorice, znao sam da ćete me spasiti!“

Supruga dolazi nakon tjedan dana, čitavo vrijeme nije uopće pitala za svog supruga, već i za sebe traži potvrdu za udomiteljstvo. Zategnuta atmosferu sam prekinula usputnim komentaram - kako je suprug, i dobro da je zbrinut, na što je uslijedilo iznošenje kompletne obiteljske situacije u trajanju od nekih 45 minuta. Sin, kod koga su oboje živjeli, ima 41 godinu, rastavljen je (bivša supruga sada želi skrbništvo nad djecom radi novca koje će za njih dobivati, iako ih je napustila čim se rodilo najmlađe dijete) otišao je djevojci u Njemačku i zaključao komforan dvosobni stan, da ne troši režije. Pacijentova supruga je potom otišla kod 39-godišnje kćeri koja živi u blizini i s kojom se slaže, ali u dvosobnom stanu ima troje djece. Jedna unuka od 16 godina je socijalni problem, ima višekratne sukobe s policijom, smještena u učenički dom; drugi unuk ima 15 godina, također je u domu jer je ga je otac zlostavljao zaključavanjem u podrum kad je bilo hladno. Na upite zašto nije zvala i interesirala se za supruga odgovara da je bila jako umorna, i zabrinuta. Želi vaganje, jer misli da je od briga smršavila. Utvrđeno BMI 18,6. Najviše je zabrinuta jer joj prijete da će oduzeti

i najmlađeg unuka od 14 godina, koga je ona praktički odgojila. Također je iznijela podatak da su ona i suprug molili suprugovu sestru da ih smjesti u dvorišnu zgradu u kući gdje žive, i da bi tu bili sretni i zadovoljni. Istakla je da i pored svega ona nikada nije napuštala svog supruga, iako je vodila odvojeni život, a zadnje dvije godine su bili u stanu kod sina, s kojim se nisu slagali. Nikad se nisu obratili psihijatru radi liječenja od alkoholizma i prešutno su odobravali takvo stanje. Pred dvije godine je došla u ordinaciju i rekla da joj je suprug pao i da je najvjerojatnije slomio kuk. Otišla sam u kućnu posjetu i ustanovila frakturu kuka, te uputila na ortopedski odjel, na kojem je boravio gotovo mjesec dana, potom u Bizovačkim toplicama na rehabilitaciji. Nisam joj htjela stvarati osjećaj krivice, zapravo sam se osjećala revoltirano i zgroženo kompletnom situacijom, ali smo obadvije izrazile zadovoljstvo njegovim zbrinjavanjem - udomiteljstvom. Ponavlja da i pored svega ona nikada nije napuštala svog supruga. Nisu oni toliko stari i mogli bi imati relativno pristojan zajednički život.

**Nastavak.** Prošli tjedan, šetajući sretah mog pacijenta, hoda uz pomoć štake, noseći u ruci bocu od 2 l piva u vrećici. Pred Uskrs ove godine ponovo spava ispred ambulante. Kaže: „Ovaj puta me nećete vidjeti, ranije ću se pokupiti i otići“, ali ipak, nakon što je po hladnom vremenu prenoćio, promrznut, teško hoda, gladan i osamljen pristaje da ga se sanitetskim kolima odvede u bolnicu.

U mojoj ordinaciji, kao i u mnogim ambulantama OM ima još slučajeva teškog etilizma, poput pacijenta kojemu je cijelo selo odlučilo pomoći, ugraditi novu plastičnu stolariju i okrečiti kuću, samo je trebao otključati vrata, a njega nije bilo, jer je bio par kilometara dalje ispred trgovine i pio. Okrenuti glavu od ovakvih slučajeva? Nedavno me na stručnom sastanku kolega, za kog se inače zna da prekomjerno pije, pitao kad sam ga zamolila da mi natoči običnu vodu pitao: „A nećeš li ništa žestoko? Mora da si već popila na poslu?“ Sapiienti sat! Naravno da se obiteljski liječnik ne treba

uplitati u složene odnose, ali već i samo slušanje može pomoći u prosudbi nekih dvojbi te možda naći rješenje sukoba.

## Rasprava

Uloga obiteljskog liječnika koji poznaje povjerenju mu populaciju, u ranom otkrivanju, liječenju i rehabilitaciji osoba koje pate od problema izazvanih alkoholom je neprocjenjiva. Obiteljska medicina je upravo zbog svojih karakteristika i potrebe koordinacije s drugim službama idealna za liječenje poremećaja uzrokovanih alkoholom, koji se smatra kroničnom bolešću, baš kao i dijabetes ili arterijska hipertenzija. Osobito je važna podrška („support“) u slučaju relapsa, zapravo mnogobrojnih ciklusa relapsa i remisija.

Ima kolega koji vrlo uspješno vode savjetovališta za takve pacijente (Oršulić, Lončar). Skrb za alkoholičare u obiteljskoj medicini prema kanadskim autorima<sup>7-10</sup> se sastoji od tri komponente: savjetovati sve osobe s rizičnim pijenjem i s poremećajem uzrokovanim alkoholom (postaviti ciljeve, rješavanje problema, praktični savjeti, propisati lijekove protiv konzumacije alkohola svim pacijentima s umjerenim do teškim alkoholom uzrokovanim poremećajem), povezati osobe s alkoholom uzrokovanim poremećajem s grupama podrške i službama za liječenje ovisnosti, savjetnicima, te liječiti ostale psihičke poremećaje.

Potrebno je ojačati suradnju s Centrom za socijalnu skrb, i s psihijatrima i postojećim klubovima liječenih alkoholičara (KLA) kako bi se ovaj problem osvijestio. Treba povećati probir („screening“) na poremećaje izazvane alkoholom i raditi kratke psihosocijalne intervencije kako bi se smanjilo unošenje etanola, kombinacijom pristupa usmjerenog pacijentu, profesionalcima i organizacijama te uključiti i liječnike i srednje medicinsko osoblje<sup>6</sup>. Obiteljskim liječnicima je potrebna pomoć u vidu Balintovih i „peer“ grupa da bi se lakše nosili s popratnim emotivnim opterećenjem, vezan uz taj rad.

## Zaključak

Intervencije na razini primarne zdravstvene zaštite su u najmanju ruku jednako efikasne u suzbijanju alkoholizma kao i specijalizirana zdravstvena skrb, o čemu svjedoči obilna literatura<sup>3-11</sup>. Upravo zbog dugotrajnosti skrbi obiteljskog liječnika, i zato što alkoholičari ne ostaju dugo u tretmanu specijaliziranih alkoholoških službi, pacijenti s blagim i umjerenim alkoholnim poremećajem trebaju ostati u domeni rada obiteljskog liječnika, a skrb se preporuča provoditi po unaprijed zacrtanom programu<sup>9-11</sup>. Ako se pacijent i uputi u specijalizirane službe, LOM svakako treba ostati uključen u skrb za takve osobe. Još uvijek je prisutna stigmatizacija alkoholičara i posljedična društvena diskriminacija koja otežava njihovo liječenje, i protiv čega se treba boriti antistigma programima<sup>6-11</sup>.

## Literatura

1. Rapić M, Vrcić- Keglević M. Alkoholizam- zaboravljena dijagnoza u obiteljskoj medicini. *Med Fam Croat.* 2014;22(2):25-32.
2. Vidosavljević V, Vidosavljević M. Alkoholizam kao uzrok smrti u ruralnoj populaciji. U: Tiljak H, urednik. *Zbornik. XV. kongres obiteljske medicine.* Zagreb, 2008. Zagreb: Hrvatska udružba obiteljske medicine; 2008. Str. 218-23.
3. Weisner C. The provision of services for alcohol problems: a community perspective for understanding access. *J Behav Health Serv Res.* 2001;28:130-42.
4. Mikkelsen SS, Tolstrup JS, Becker U, Mortensen EL, Flensburg-Madsen T. Social network as predictor for onset of alcohol use disorder: a prospective cohort study. *Compr Psychiatry.* 2015;61:57-63.
5. Ferris J, Devaney M, Davis G, Mazerolle L. Reporting of problematic drinkers and the harm they cause: assessing the role of alcohol use, sex, and age of those affected by a problematic drinker. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2016;24:48-54.
6. Keurhorst M, van de Glind I, do Amaral-Sabadini N, Anderson P, Kaner E, Newbury-Birch D, i sur. Implementation strategies to enhance management of heavy alcohol consumption in primary health care: a meta-analysis. *Addiction.* 2015;110:1877-900.

7. Rehm J, Anderson P, Manthey J, Shield KD, Sruzzo P, Wojnar M, i sur. Alcohol use disorders in primary health care: what do we know and where do we go? *Alcohol Alcohol*. 2015;[Epub prije tiskanja] [sažetak]
8. Klimas J, Henihan M, McCombe G, Swan D, Andersen R, Bury G, i sur. Psychosocial interventions for Problem Alcohol Use in Primary Care settings (PINTA). Baseline Feasibility Data. *J Dual Diagn*. 2015;11:97-106.
9. Spithoff S, Kahan M. Primarycare management of alcohol use disorder and at-risk drinking. Part 1: screening and assessment. *Can Fam Physician*. 2015;61:509-14.
10. Spithoff S, Kahan M. Primary care management of alcohol use disorder and at-risk drinking: Part 2: counsel prescribe, connect. *Can Fam Physician*. 2015;61:515-21.
11. Spithoff S, Kahan M. Paradigm shift: moving the management of alcohol use disorders from specialized care to primary care. *Can Fam Physician*. 2015;61:491-3,495-7.



## HEMATURIJA – prikaz pacijenta

### HAEMATURIA – case report

Mia Bajković<sup>1</sup>, Hrvoje Vuković<sup>2</sup>

#### Sažetak

Hematurija je krv u mokraći, odnosno nalaz  $>3$  eritrocita po vidnom polju prilikom pretrage sedimenta mokraće. Može biti mikroskopska ili makroskopska (vidljiva okom) i asimptomatska ili simptomatska, s ili bez drugih urinarnih smetnji. Svaku hematuriju, bila ona mikroskopska ili makroskopska treba dodatno dijagnostički obraditi. Jedan od najčešćih razloga hematurije su infekcije mokraćnog sustava koje se potvrde ili isključe mikroskopskim pregledom i kulturom urina. Ipak, do 50 % makroskopskih i 70 % mikroskopskih hematurija ostaje etiološki neriješeno. Da bi liječenje bio što uspješnije potrebno je pravodobno otkriti uzrok i ovisno o njemu i djelovati. U ovom radu je kroz prikaz slučaja opisano na koji način pristupiti pacijentu sa hematurijom i koji se dijagnostički postupci provode u otkrivanju njenog uzroka.

**Ključne riječi:** hematurija, dijagnoza, liječenje, obiteljska medicina

#### Summary

Hematuria is the presence of blood in the urine meaning  $> 3$  erythrocytes per high power field of urine sediment microscopy. It may be microscopic or macroscopic, asymptomatic or symptomatic, with or without other urinary disorders. Hematuria,

microscopic or macroscopic must be investigated and etiologically resolved. However, up to 50% of macroscopic, and 70% of microscopic haematuria remain etiologically unsolved. Leading causes of hematuria are urinary tract infections, confirmed or excluded on the basis of microscopic findings. Therapy will be more effective if the cause is discovered in time and treated accordingly. In this paper a case of hematuria in family medicine is described.

**Keywords:** hematuria, diagnosis, therapy, family medicine

#### Uvod

Krv u mokraći ili hematurija jedan je od važnijih znakova bolesti mokraćnog sustava i jedan od češćih simptoma s kojima se susreće liječnik obiteljske medicine u svome radu. Prevalencija asimptomatski mikroskopskih hematurija u općoj populaciji varira od 0,2% i 21%<sup>1</sup>. Makroskopska hematurija je jedan od znakova karcinoma mokraćnog sustava i javlja se u 80 % slučajeva čija je učestalost u porastu a prognoza loša<sup>2</sup>. Zbog navedenog prisustvo krvi u mokraći je značajan simptom koji se ne smije zanemariti. Pravodobnom obradom hematurije i otkrivanjem uzroka hematurije može se pojedina bolest otkriti u začetku i tako poboljšati učinak izlječenja.

<sup>1</sup>Mia Bajković, specijalizantica obiteljske medicine, Dom zdravlja Zadarske županije, e- mail: mibajkovic@gmail.com

<sup>2</sup>Hrvoje Vuković, specijalist obiteljske medicine, Specijalistička ordinacija opće medicine, Zadar

## Prikaz slučaja

Pacijentica, stara 65 godina, kućanica javlja se u ambulantu zbog problema s mokrenjem. Naime, jutros dok je mokrila primijetila je mokraću drugačije boje, "kao da je voda ispranog mesa". Ništa je ne boli, nema dizurične smetnje niti povišenu temperaturu. Prije nekih mjesec dana je primijetila sličnu boju mokraće ali tome nije pridavala veću važnost. Sada dolazi jer je zabrinuta. Gospođa živi sa suprugom i dvoje djece u obiteljskoj kući s okućnicom u Zadru. Suprug je također umirovljenik a djeca pohađaju fakultet. Završila je pedagošku akademiju ali nikad nije radila u svojoj struci već kao trgovac u dućanu. Od 1998. liječi se zbog povišenog tlaka i pije amlodipin i ramipril/hidroklortiazid. U dva navrata imala upalu mokraćnog mjehura koja bi prošla na antibiotsku terapiju. Često je zna "stisnuti" u leđima te tada popije ibuprofen tabletu. Ne posjećuje često ambulantu osim što telefonski naručuje kroničnu terapiju. Otac i majka su joj dugo poživjeli, nisu bolovali od težih bolesti i umrli su u 90-tim godinama života. Sestra boluje od Parkinsonove bolesti. Ne puši, alkohol uzima prigodno. Alergiju na lijekove negira. Svakodnevno je dosta fizički aktivna jer puno vremena provodi u vrtlarskim poslovima. Inače se osjeća dobro, ne navodi nikakve druge smetnje, nije primijetila gubitak na težini. Srednje je osteomuskularne građe, TV 168 cm, TT 66 kg, ITM 23,4 kg/m<sup>2</sup>. Kardipulmonalno kompenzirana. Njezin arterijski tlak je bio 140/75 mm Hg. Abdomen je bio mekan, bezbolan na palpaciju i pritisak, bez organomegalije, čujne peristaltike. Lumbalna sukusija je bila obostrano negativna. Ekstremiteti su bili simetrični, bez edema s čujnim perifernim arterijskim pulzacijama. Pacijenticu sam uputila u laboratorij zbog kompletne analize urina i analize krvi.

Savjetovala sam joj da pije dosta tekućine i da dođe sutradan na kontrolu kako bi pogledali nalaz urina i vidjeli je li se što promijenilo u njenom zdravstvenom stanju. Na kontrolnom pregledu pacijentica je i dalje bez bolova, mokraća je

tamnije boje i mutna. Za razliku od jučerašnjeg dana počela je češće mokriti. Laboratorijski nalazi su sljedeći: SE 36, KKS i DKS uredni, GUK 5,9, kreatinin 78, Kolesterol 8,0, Tg 1,36, transaminaze unutar referentnih vrijednosti; urin: alb. trag., boja žut, E +++ (2964/μl), L 73, leukocitna esteraza ++, nešto bakterija. Kako su bili prisutni znakovi upale u terapiju samu uvela kroz sedam dana cefuroksim u dozi 2x500 mg. Savjetovala sam pacijentici da pije dosta tekućine uz redovito pražnjenje mjehura. Izdajem uputnicu za kontrolni nalaz urina i urinokulturu. Na kontrolnom pregledu pacijentica se osjeća bolje, nema više dizurične smetnje niti promjenu boje mokraće. U kontrolnim nalazima urina nalazi se trag krvi, u sedimentu 10- 15 E te 1-2 L sa nešto sluzi. Nalaz urinokulture učinjen 7 dana nakon uzete terapije je bio sterilan. Zbog recidivirajuće hematurije pacijenticu odlučujem uputiti na daljnju dijagnostičku obradu te joj objašnjavam razloge upućivanja. Izdajem uputnicu za citološku analizu urina tri dana za redom, napominjući da treba dati drugi jutarnji urin. Ispisujem uputnicu i za UZ urotakta, kako bi se isključilo postojanje kamenaca. Objašnjavam pacijentici da će je ovisno o nalazu radiološke pretrage i citološke analize, ako se za to ukaže potreba, uputiti na konzultaciju. Citološki su nađeni glatki E bez prisutnih dismorfičnih oblika, po koji neutrofilni granulocit s nešto bakterija. UZ pretragom utvrđeni su kamenci u donjem dijelu desnog uretera. Pacijentici sam objasnila uzrok krvi u mokraći, preporučila hidraciju a u slučaju bolova da se javi u ambulantu. Dogovorile smo redovitije laboratorijske kontrole mokraće.

## Rasprava

Hematurija se definira kao prisutnost tri ili više crvenih krvnih stanica po polju u dva od tri ispravno prikupljena uzorka urina<sup>2,3</sup>. Može biti mikroskopska ili makroskopska (vidljiva okom) i asimptomatska ili simptomatska, s ili bez drugih urinarnih smetnji. Izolirana hematurija je nalaz eritrocita u mokraći bez

drugih patoloških nalaza u mokraći (proteinurije, cilindara). Jedan od najčešćih razloga hematurije su infekcije mokraćnog sustava koje se potvrde ili isključe mikroskopskim pregledom urina i kulturom urina. Drugi najčešći uzrok su bubrežni kamenci koji se obično javljaju s boli i uz mikroskopsku hematuriju. Ostali mogući uzroci su trauma zdjelice i bubrega, IgA nefropatija, membranski glomerulonefritis, jatrogeni uzroci, benigni angiomiolipomi, strikture i benigna hiperplazija prostate te maligna bolest<sup>4</sup>. U slučajevima kad je prisutna makroskopska hematurija uz faktore rizika potrebna su daljnja ispitivanja kako bi se isključio malignitet. Istraživanja su pokazala da se u do 50% makroskopskih hematurija i 70 % mikroskopskih ne nađe određeni uzrok<sup>4</sup>. To se može pripisati prolaznim benignim fiziološkim uvjetima, uključujući snažne fizičke vježbe, seksualni odnos ili menstrualnu kontaminaciju<sup>4</sup>. Svaku hematuriju, bila ona mikroskopska ili makroskopska treba dodatno dijagnostički obraditi.

Dijagnoza hematurije s kliničkim simptomima temelji se na anamnezi, obiteljskoj anamnezi, kliničkom pregledu i laboratorijskim nalazima. Anamneza obuhvaća podatke o trajanju i ranijem pojavljivanju hematurije. Treba pitati za simptome opstrukcije mokraćnog sustava (npr. nepotpuno pražnjenje mokraćne, nikturiju, tegobe prilikom početka i završetka mokrenja) i simptome nadražaja (npr. pečenje, čestu potrebu za mokrenjem, disuriju). Bolesnike upitati o postojanju boli, njezinoj lokalizaciji i jačini. Anamneza treba sadržavati pitanja o svim nedavnim infekcijama (postinfekcijski glomerulonefritis), bolovima u zglobovima (reumatske bolesti) i prisutnosti edema ili povećanju tjelesne težine (glomerulonefritis). Saznati postojanje eventualnih čimbenika rizika za razvoj raka mokraćnog sustava, uključujući pušenje, lijekove (npr. ciklofosamid, fenacetin, uzimanje antikoagulansa) i izlaganje industrijskim kemikalijama (npr. nitratima, nitritima, trikloretilenu). Anamneza mora biti upotpunjena detaljnom obiteljskom anamnezom (policistična

bolest bubrega, bolesti glomerula ili neoplazme mokraćnog mjehura). Klinički pregled bolesnika zahtijeva pregled abdomena pri kojem se inspekcijom i palpacijom može otkriti palpabilna masa koja odgovara novotvorini bubrega, policističnom bubregu ili hidronefrozi, a pozitivna lumbalna sukusija može odgovarati upali bubrega ili pak bubrežnoj koliki. Na licu i ekstremitetima treba tražiti edeme (ukazuju na bolest glomerula) a na koži osipe (ukazuju na vaskulitis, SLE). Posebnu pozornost treba posvetiti inspekciji spolovila u muškaraca te genitalija u žena, čije promjene mogu biti uzrokom mikrohematurije. U muškaraca važnu ulogu u kliničkom pregledu ima digitorektalni pregled prostate. Anamneza i klinički pregled bolesnika se upotpunjuju laboratorijskim nalazima krvi i urina te nalazom urinokulture. U krvi određujemo hemogram, vrijednosti kreatinina, elektrolitski status te vrijednosti koagulograma, a kod muškaraca i PSA. Sedimentom urina dokazujemo prisutnost eritrocita i njihovu morfologiju, a urinokulturom postojanje infekcije, koja može biti uzrok mikrohematurije<sup>5,6</sup>.

Ukoliko nema znakova infekcije mokraćnog sustava sljedeći korak je citološka analiza urina i razlikovanje glomerularne i neglomerularne hematurije. Citološki nalaz urina također nam otkriva prisutnost displastičnog epitela ili metaplastičnih stanica. Ukoliko je prisutna proteinurija i dismorfnih eritrociti i povišen kreatinin to nas upućuje na glomerularne uzroke hematurije i to zahtijeva daljnje nefrološko praćenje. Ako je isključen glomerularni uzrok potrebna je urološka obrada<sup>2,3</sup>. Nakon citološke obrade urina slijedi radiološka obrada gornjih dijelova mokraćnog sustava (UZ bubrega, CT bubrega, intravenska urografija) te cistoskopija za promjene donjih dijelova. Ako su one nedostatne, potrebna je biopsija bubrega. Cistoskopija se provodi u svih bolesnika koji su stariji od 40 godina s asimptomatskom mikrohematurijom i pozitivnim citološkim nalazom urina te u bolesnika mlađih od 40 godina koji imaju čimbenike rizika. Periodično

praćenje bolesnika s negativnom inicijalnom evaluacijom asimptomatske mikrohematurije u ambulanti obiteljskog liječnika sastoji se od analize sedimenta urina, citološke analize urina te mjerenja arterijskog tlaka nakon 6, 12, 24 i 36 mjeseci. Ako su nalazi negativni i nakon 3 godine, nije potrebno daljnje urološko praćenje<sup>5,7</sup>. Liječenje hematurije ovisi o etiologiji bolesti.

## Zaključak

Hematurija je znak ili simptom, slučajan nalaz ili početak teške bolesti bubrega i mokraćnog sustava. Mikroskopska hematurija može biti povremena čak i u pacijenata u kojih se naknadno otkrije maligna bolest urotakta<sup>8</sup>. Makroskopska hematurija nosi veći rizik za malignost jer su maligne bolesti mokraćnog sustava četiri puta češće u bolesnika s tom vrstom hematurije u odnosu na mikroskopsku hematuriju<sup>2,9</sup>. Hematurija može imati značajan utjecaj na kvalitetu života i svakodnevno funkcioniranje. U obradi treba izbjegavati nepotrebne dijagnostičke ili terapijske postupke, razviti kvalitetan odnos liječnik – pacijent pa će se tako postići pravodobno izlječenje ako to priroda same bolesti nalaže. Stoga, još jednom naglašavam, svaka hematurija zahtijeva detaljnu obradu, ciljanu terapiju i pravilno praćenje u svrhu izlječenja ili poboljšanja kvalitete života.

## Literatura

1. Grossfeld GD, Wolf JS Jr, Litwan MS, Hricak H, Shuler CL, Agerter DC, i sur. Asymptomatic microscopic hematuria in adults: summary of the AUA best practice policy recommendations. *Am Fam Physician*. 2001;63:1145–54.
2. Moloney F, Murphy KP, Twomey M, O'Connor OJ, Maher MM. Haematuria: an imaging guide. *Adv Urol*. 2014; doi: 10.1155/2014/414125. Dostupno na: [www.hindawi.com/journals/au/2014/414125](http://www.hindawi.com/journals/au/2014/414125)
3. European Association of Urology Guidelines. Proceedings of the 25th EAU Annual Congress. Barcelona: European Association of Urology Guidelines; 2010.
4. Yeoh M, Lai NK, Anderson D, Appadurai V. Macroscopic haematuria – an urological approach. *Aust Fam Physician*. 2013;42:123-6.
5. Ivančević Ž, i sur, urednici. MSD priručnik dijagnostike i terapije. 2. hrv. izd. Split: Placebo; 2010.
6. Sotošek S. Mikrohematurija. *Medicus*. 2015;24:67-74. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/medicus/clanak/11143/>
7. Wollin T, Laroche B, Psooy K. Canadian guidelines for the management of asymptomatic microscopic hematuria in adults. *Can Urol Assoc J*. 2009;3:77–80.
8. Mazhari R, Kimmel PL. Hematuria: an algorithmic approach to finding the cause. *Cleve Clin J Med*. 2002;69:870–6.
9. Yun EJ, Meng MV, Carroll PR. Evaluation of the patient with hematuria. *Med Clin North Am*. 2004;88:329–43.



## VULGARNA PSORIJAZA – prikaz pacijenta

### *PSORIASIS VULGARIS – case report*

Svjetlana Grga Jordan<sup>1</sup>, Hrvoje Vuković<sup>2</sup>

#### Sažetak

Psorijaza je kronično recidivirajuća upalna bolest kože od koje boluje 2-3% svjetskog pučanstva (oko 125 milijuna ljudi). Karakterizirana je pojavom ograničenih upalnih, crvenkastih, oštro ograničenih žarišta različite veličine, prekrivenih srebrenkasto – bjelkastim ljuskama na predilekcijskim mjestima (koljena, laktovi, šake, stopala, vlasište). Osim kože gotovo redovito su zahvaćeni i nokti. Na temelju kliničke slike razlikujemo dva oblika psorijaze, pustuloznu (oko 20%) i plak psorijazu (psoriasis vulgaris), koja je mnogo češća (oko 80%), a preko 90% ima kronični tijek što zahtijeva kontinuirano praćenje. Cilj liječenja individualan, kako bi se poboljšalo psihičko i fizičko stanje bolesnika koje izrazito utječe na kvalitetu života i na radnu sposobnost. U ovom radu je prikazana uloga liječnika obiteljske medicine u kontinuiranom praćenju ovih bolesnika.

**Ključne riječi:** psorijaza, dijagnoza, liječenje, obiteljska medicina

#### Summary

Psoriasis is a chronic relapsing inflammatory skin disease that affects approximately 2-3% of the population (about 125 million patients worldwide). It is characterized by the appearance of reddish, sharply limited inflammatory foci of different sizes, covered with silvery scales, at predilection sites (knees, elbows, hands, feet, scalp). In addition to skin the nails are almost

always affected. Based on clinical features two forms of psoriasis are distinguished, pustular and plaque (psoriasis vulgaris). Around 80% of those patients are suffering from the plaque variety, and more than 90% have a chronic course that requires regular and continuous monitoring. The goal of treatment is individualized in order to improve the patient's mental and physical condition, her/his quality of life, and working ability. This paper describes the family physicians' role in the long-term management of those patients.

**Keywords:** psoriasis, diagnosis, treatment, family medicine

#### Uvod

Psorijaza je hiperproliferacija epidermalnih keratinocita u kombinaciji s upalom epidermisa i dermisa<sup>1</sup>. Promjene su oštro ograničene od okolne zdrave kože, pojavljuju se postupno, te se povlače i vraćaju. Mogu se javiti spontano s pojavom ili nestankom poticajnih čimbenika<sup>2</sup>. Bolest nastaje međudjelovanjem genetskih i okolišnih čimbenika (stres, trauma, infekcije, lijekovi)<sup>1</sup>, a osim kože zahvaća i zglobove, te brojne sustave u vidu komorbiditeta, poput hipertenzije, dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti. Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike, anamnestičkih podataka te Auspitzovog fenomena točkastog krvarenja. Samo je u rijetkim slučajevima potrebno uraditi biopsiju kože. Liječi se emolijensima, analogima vitamina D, retinoidima, katranom, antralinom, lokalno kortikosteroidima, a

<sup>1</sup>Svjetlana Grga Jordan, specijalizantica obiteljske medicine, Dom zdravlja Zadarske županije - Amb. Ražanac

<sup>2</sup>Hrvoje Vuković, specijalist obiteljske medicine, Specijalistička ordinacija opće medicine, Zadar

kad je teška i metotreksatom, biologicima ili imunosupresivima. Povoljan utjecaj sunčeva svjetla na kožu bolesnika s vulgarnom psorijazom poznat je odavno. U terapijske svrhe koristi se UVA i UVB svjetlo. Fototerapija se može koristiti samostalno, ali i u kombinaciji s vanjskim fotosenzibilizatorom (fotokemoterapija-PUVA). Otprilike 30-40% bolesnika boluje od psoriatičnog artritisa.

## Prikaz slučaja

Pacijent od 36 godina starosti javlja se u ambulantu obiteljske medicine zbog pogoršanja simptoma psorijaze uz širenje psoriatičnih morfi po rukama i nogama. Iz obiteljske anamneze doznajem da je otac imao hipertenziju, a majka dijabetes. U bližoj obitelji nema slučajeva psorijaze. Psorijazu ima od djetinjstva. Kao dijete imao je česte upale grla pa je u šestoj godini tonzilektomiran. Nakon toga su se po prvi puta pojavile psoriatične promjene na na laktovima i koljenima. Povremeno je koristio kortikosteroidne kreme. Smetnje se smanje kada je ljeti izložen suncu i moru. Inače zdrav, ne uzima nikakvu drugu terapiju. Zadnji puta pregledan prije šest godina i tada je liječen prvi puta UVB fototerapijom uz lokalne kortikosteroide. Oženjen, otac dvoje malodobne djece. Sa suprugom i djecom živi u stanu za kojeg otplaćuju poveliki kredit. Radi kao pomorac, te mu najteže pada odvajanje od obitelji. U zadnjih par godina stalno ga opterećuje osjećaj neizvjesnosti, opterećen je lošom financijskom situacijom i napetim odnosima u braku. Malo se druži s prijateljima, jer na brodu bude po šest mjeseci. Teško mu se prilagoditi u normalnu životnu kolotečinu. A kad se i prilagodi, mora se vratiti na brod, i tako iz godine u godinu. Puši do kutiju cigareta dnevno, alkohol pije prigodno. Sada dolazi jer ima osjećaj da su se promjene na koži izrazito proširile. Arterijski tlak bio je 130/80 mm Hg, težina 78 kg, visina 185 cm, ITM 22,8 kg/m<sup>2</sup>. Na vlasištu tjemena vidljiva su okrugla eritematozna žarišta. Na obje podlaktice i laktovima vidljiva su eritematozna žarišta minimalne infiltracije sa sitnom skvamom na površini. Na

nogama uključujući i koljena vidljiva su isto tako brojna eritematoskvamozna žarišta, promjera od manje kovanice do velikih ploča koja prekrivaju prednju stranu potkoljenica.

Bolesniku savjetujem da ode na kontrolni pregled dermatologa, koji nije obavio u zadnjih šest godina. Nije bio oduševljen mojom preporukom jer je smatrao da je to gubitak vremena. Ordinirala sam mu lokalno kortikosteroidne preparate, kombinaciju belobase i betametazona i upozorila ga da s obzirom na raširenost promjena to nije dovoljna terapija za regresiju simptoma. U razgovoru sam spomenula da postoje i noviji, ponekad vrlo uspješni lijekovi. Zadnje što je kod njega provedeno bila je UVB fototerapija. Također sam porazgovarala o njegovim životnim teškoćama, obitelji i poslu. Nakon sedam dana se vraća po uputnicu s odlukom da ipak pokuša noviju terapiju kako sam mu ja savjetovala. Nakon pregleda dermatologa donosi nalaz u kojem mu je preporučeno acitretin u dozi od 25 mg jednom dnevno, lokalno mometazon i losion betametazon/salicilna kiselina. Nakon dva mjeseca dolazi na kontrolu. Bio je izrazito zadovoljan poboljšanjem promjena na koži koje su se velikim dijelom ublažile ili čak povukle. Bolje se osjeća i psihički. Za dva mjeseca dolazi opet na kontrolu; promjene su se skoro u potpunosti povukle, vidljive tek blage hiperpigmentacije uz dvije eritematozne promjene na potkoljenicama. U svakom njegovom dolasku na kontrolni pregled imala sam priliku posvetiti mu malo više vremena, razgovarati o problemima koji ga tište i pružati mu podršku. Pacijent je kod prvog pregleda dermatologu imao PASI SCORE 19,2, a nakon 6 mjeseci 2,6. Ovim vrijednostima je izraženo izrazito poboljšanje postojećeg zdravstvenog stanja.

## Rasprava

Psorijaza je rijetko opasna po život, ali nepovoljno djeluje na bolesnika. Mnogi od njih mijenjaju sliku o sebi, 10% ih zbog bolesti želi umrijeti, a čak 6% pomišlja na samoubojstvo<sup>1</sup>. Uz sklonost psihičkim poremećajima poput anksioznosti i depresije psoriatičari češće obolijevaju od limfoma.

Učestalost Crohnove bolesti je u njih do 7,5 puta veća u odnosu na zdravu populaciju, a imaju i povećan rizik za razvoj pretilosti, dijabetesa, hipertenzije, srčane insuficijencije i infarkta miokarda, koji je 3 puta češći nego u općoj populaciji<sup>1</sup>. Procjena težine bolesti važan je čimbenik u određivanju ispravne terapije, kao i u praćenju učinkovitosti liječenja, što se provodi pokazateljima poput PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), BSA (*Body Surface Area*) i DLQI (*Dermatological Quality of Life Index*)<sup>2</sup>. PASI opisuje površinu zahvaćene kože psorijatičnim promjenama te stupanj eritema, infiltracije i ljuškanja psorijatičnih lezija. PASI 50, 75 ili 90 označava 50%, 75%, odnosno 90% poboljšanje u odnosu na početni PASI. BSA metoda dlana određuje postotak zahvaćenosti površine kože tijela psorijatičkim promjenama: glava i vrat 10 dlanova (10%), gornji ekstremiteti 20 dlanova (20%), donji udovi 40% i trup 30%. DLQI skala pokazuje utjecaj psorijaze na svakodnevni fizički, socijalni i psihički život. Kroz 10 pitanja procjenjuje se koliko je problem s kožom utjecao na pacijentov život zadnjih tjedan dana<sup>2</sup>. PASI<10, BSA<10 i DLQI>10 opisuju srednje tešku do tešku psorijazu i lošu kvalitetu života<sup>1</sup>. Obiteljska anamneza je često pozitivna, ukazujući na genetičku sastavnicu<sup>2,3</sup>. Početak bolesti moguć je u svakoj životnoj dobi, od ranog djetinjstva do duboke starosti<sup>4</sup>. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze seboroični dermatitis, dermatofitoze, kožni lupus erythematosus, ekcem, lichen planus, pityriasis rosea, planocelularni karcinom, lichen simplex chronicus i sekundarni stadij sifilisa<sup>5</sup>. Prije provođenja terapije bolesnike treba upoznati s potrebnim pretragama i s osobitostima liječenja. U ovom slučaju potrebna je pretraga transaminaza i triglicerida jer je retinoid acitretin potencijalno hepatotoksičan. Retinoidi imaju jako protupalno i antiproliferacijsko, ali i teratogeno djelovanje. Žene koje bi se liječile ovim lijekovima ne smiju zanijeti bar dvije godine. Bitno je da liječnik obiteljske medicine pacijentu objasni glavne osobine propisanog lijeka, njegovog djelovanja i mogućih nuspojava, na opasnosti dugotrajnog i nekontroliranog korištenja, te da uporno potiče suradljivost<sup>6</sup>.

## Zaključak

Oko 6-8% konzultacija u ordinaciji obiteljske medicine odnosi se na bolesti kože. U Hrvatskoj od psorijaze boluje oko 1,6% stanovnika, stoga je ona i važan javno zdravstveni problem. Kod bolesnika je izražen osjećaj stigmatiziranosti, što nepovoljno utječe na kvalitetu života i na radnu sposobnost. Bitno je da liječnik obiteljske medicine uzme iscrpnu anamnezu te da promatra psorijatičara i njegovu bolest kao posljedicu zajedničkog djelovanja bioloških, socijalnih i psiholoških čimbenika. Razgovor i povjerenje između bolesnika i obiteljskog liječnika od osobite je važnosti. Treba rasvijetliti značaj psorijaze i pružiti jasne informacije o dostupnim načinima liječenja, čime se bolesnike dodatno motivira na suradnju. Jednako je važna podrška u suočavanju s anksioznošću, stresom, sramom ili osjećajem krivnje odnosno manje vrijednosti.

## Literatura

1. Kaštelan M, Puizina-Ivić N, Čeović R, Jukić Z, Bulat V, Simonić E i sur. Smjernice Hrvatskog dermatovenerološkog društva za dijagnostiku i liječenje vulgarne psorijaze. Zagreb: Hrvatsko dermatovenerološko društvo Hrvatskog liječničkog Zbora; 2013.
2. Ivančević Ž i sur, ur. MSD priručnik dijagnostike i terapije. 2. hrv.izd. Split: Placebo; 2010.
3. Dobrić I, i sur. Dermatovenerologija. Zagreb: Grafoplast; 1994.
4. Čeović R. Psorijaza. Dostupno na: <http://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/16081/Psorijaza.html>
5. Basta-Juzbašić A i sur. Dermatovenerologija. Udžbenik i atlas s više od 1200 slika u boji. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
6. Ožvačić Adžić Z, Soldo D. Najčešće bolesti kože u obiteljskoj medicini. U: Katić M, Švab I i sur. Obiteljska medicina. Sveučilišni udžbenik. Zagreb: Alfa; 2013. Str. 132-40.
7. Kupetsky EA, Keller M. Psoriasis vulgaris. An evidence-based guide for primary care. J Am Board Fam Med. 2013;26:787-801.

## BOLEST ŠAKA, STOPALA I USTA *HAND-FOOT-AND-MOUTH-DISEASE (HFMD)*

Tamara Bosak<sup>1</sup>, Kristina Sambol<sup>2</sup>, Tatjana Cikač<sup>3</sup>

### Sažetak

Bolest šaka, stopala i usta je akutna zarazna bolest karakterizirana vrućicom, vezikularnim lezijama u ustima te osipom na dlanovima, tabanima i/ili genitalnom području. U većini slučajeva HFMD je uzročnik Coxsackie A virus tip 16. Najčešće se javlja među mladom djecom. Dijagnoza HFMD se postavlja na temelju kliničkog pregleda. Laboratorijske pretrage najčešće nisu potrebne. Etiološkog liječenja nema. Terapija je simptomatska i suportivna. Potrebno je uputiti pacijenta kako su potrebne dobre higijenske mjere kako bi se spriječilo širenje bolesti.

**Ključne riječi:** Bolest šaka, stopala i usta, Coxsackie virusi

### Summary

Hand-foot-and-mouth disease (HFMD) is an acute viral illness that presents with fever, vesicular eruption in the mouth and exanthema involving the hands, feet, and/orogenitalia. Coxsackie virus A type 16 is the etiologic agent involved in most cases of HFMD. Younger children are most commonly affected. The diagnosis of HFMD is typically based on clinical grounds. Laboratory studies are usually

unnecessary. There is no antiviral agent specific for HFMD. Instead, the treatment is symptomatic and supportive. Patients should be aware of the need for good hygiene practices to avoid transmission.

**Keywords:** HFMD, Coxsackie virusis

### Uvod

Bolest šaka, stopala i usta (hand-foot-and-mouth-disease, HFMD) je akutna zarazna bolest karakterizirana vrućicom, promjenama u ustima, te na dlanovima, tabanima i genitalijama<sup>1</sup>. Obično je uzrokovana Coxsackie virusom A16, ali i drugim tipovima Coxsackie A virusa<sup>2</sup>. Karakteristična je po vrućici, malaksalosti i anoreksiji koje prati pojava vezikularnih lezija u usnoj šupljini, kao i na dorzalnom, odnosno palmarnom dijelu šake i stopala<sup>3</sup>. Odlikuje se vezikuloznim enantemom u ustima i simetrično raspoređenim makulopapuloznim egzantemom koji obično prelazi u vezikule, a primarno zahvaća šake i stopala<sup>2</sup>. Inkubacija je kratka otprilike 7 dana ili manje<sup>2</sup>. Najčešća je među mladom djecom<sup>2</sup>. Dijagnoza HFMD se postavlja na temelju kliničkog pregleda<sup>2</sup>. Laboratorijska dijagnostika je najčešće nepotrebna<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Specijalistička ordinacija Dr. Tatjana Cikač, Varaždin

<sup>2</sup>Ordinacija Kristina Sambol, dr. med, Varaždin

<sup>3</sup>Tamara Bosak, dr. med., Ordinacija opće medicine, Varaždin, Mali Plac1A



## Epidemiologija

Enterovirusi se nalaze širom svijeta i obično uzrokuju asimptomatske infekcije<sup>3</sup>. Svake godine u SAD-u se zabilježi 5-10 milijuna simptomatskih enterovirusnih infekcija<sup>3</sup>. U umjerenim klimatskim područjima, većina infekcija nastaje u kasno ljeto i u jesen. Napretkom virologije zadnjih godina uspjelo se izolirati cijeli niz novih virusa koji se nalaze i množe u intestinalnom traktu čovjeka. Ti novi virusi, poliovirusu srodni, skupljeni su u dvije velike skupine-Coxsackie i ECHO virusi<sup>3</sup>.

Coxsackie enterovirusi pripadaju porodici Picornaviride, rod Enterovirus<sup>4</sup>. To su mali, neobavijeni virusi s jednolančanom RNK<sup>3</sup>. Dijelimo ih na skupinu A i B. Skupina A ima danas 24, a skupina B 6 imunološki različitih tipova<sup>4</sup>.

Dalldorf i Sickles izolirali su 1948.godine u gradu Coxsackie, država New York novi virus iz stolice bolesnika sa slikom paralitičkog poliomijselitisa i nazvali ga Coxsackie-virusom. Pripadaju sitnim virusima promjera 28 milimikrona. Relativno su otporni prema različitim fizikalnim i kemijskim utjecajima te antibioticima. Prošireni su po cijelom svijetu, češće se javljaju u ljetnim mjesecima. Mogu se javljati od svibnja do listopada. Povremeno u zatvorenim kolektivima mogu izazvati i manje epidemije. Prenose se uskim dodirima između ljudi najčešće anoralnim putem. Infekcije enterovirusima češće su u djetinjstvu. Nastanjuju u prvom redu crijevo čovjeka, ali mogu dospjeti u krv i središnji živčani sustav te izazvati teže oblike bolesti. Tu su aseptički meningitis izazvan Coxsackie virusom, benigni (rekurirajući) eksudativni perikarditis te sindrom paralitičkog poliomijselitisa<sup>4</sup>.

Uobičajeni način prijenosa je izravnim i neizravnim fekalno-oralnim kontaktom<sup>3</sup>. HFMS se širi od osobe na osobu direktnim kontaktom sekretom iz nosa, slinom, fecesom i tekućinom iz vezikula inficirane osobe. Lako se prenosi kihanjem i kašljanjem. Može se prenijeti putem kontaminiranog namještaja, prilikom mijenjane pelena, te preko predmeta koje djeca stavljaju u usta. Stoga bolest često izbije u zajednici<sup>5</sup>.

Inkubacijski period može biti 2-14 dana, najčešće je manje od 7 dana<sup>2</sup>. Nakon što je osoba bila izložena virusu potrebno je 3-6 dana kako bi dobila simptome HFMD. To vrijeme nazivamo inkubacijski period<sup>6</sup>.

U Hrvatskoj je 2013.godine zabilježena jedna epidemija u kojoj su oboljele 33 osobe, a imali su simptome enterovirusnog stomatitisa (Coxsackie A 16)<sup>7</sup>. Prema podacima iz 2014.godine zabilježena je jedna epidemija bolesti šake, stopala i usta u kojoj je bilo 15 oboljelih osoba<sup>8</sup>. Zaražene osobe javile su se grupno, u obliku epidemije u nekom vremenski ili prostorno izdvojenom događaju, a iziskivali su posebnu protuepidemijsku intervenciju epidemiološke službe. Pregled zabilježenih epidemija ujedno je i dokument da su u svim tim slučajevima provedene i sve potrebne protuepidemijske mjere, čime je postignuto da se spomenute epidemije suzbiju te je spriječen veći broj oboljelih<sup>8</sup>.

## Klinička slika

U bolesnika sa HFMD javljaju se neki tipični znakovi i simptomi kao što su promjene u ustima i grlu, temperatura 38-39°C koja traje 24-48h, slabost, slabiji apetit, razdražljivost te rjeđe povraćanje i glavobolja. Vrućica i promjene u ustima uz upalu ždrijela su najčešće prvi simptomi HFMD. Karakteristične promjene se javljaju kasnije najčešće 1-2 nakon što se razvije vrućica<sup>9</sup>.

Kliničkim pregledom možemo naći početno makularne bolne lezije bukalne sluznice, jezika i/ili tvrdog nepca koje brzo progrediraju u vezikule okružene eritematoznim haloom<sup>1</sup>. Eritematozne lezije možemo naći na dlanovima, tabanima, gluteusima i/ili genitalnom području<sup>1</sup>. Vezikule imaju tendenciju ulceriranja. Nisu praćene svrbežom što ih razlikuje od vodenih kozica<sup>10</sup>.

Diferencijalna dijagnoza HFMD: druge enteroviroze, erythema multiforme, herpangina, herpes simplex, herpes zoster, Kawasaki bolest, toksična epidermalna nekroliza, virusni faringitis<sup>1</sup>.

Ozbiljne komplikacije su rijetke. Najčešće, iako rijetko u 5-10% slučajeva, javlja se aseptični me-

ningitis. Komplikacije aseptičkog meningitisa uključuju letargiju, epileptičke napadaje, komu i poremećaje sustava za kretanje. Još se javljaju i kardiopulmonalne komplikacije tipa mioperikarditis, perikardijalni izljev, aritmije, blokovi, valvularne disfunkcije i dilatacijska kardiomiopatija<sup>1</sup>.

Rijetka komplikacije je akutni hemoragijski konjunktivitis (AHC) uključujući keratitis i paralizu. Prognoza HFMD je jako dobra. Bolest je u 90% bolesnika samolimitirajuća, nespecifična i blaga sa slabo izraženim simptomima<sup>10</sup>.

### Dijagnoza

Dijagnoza HFMD postavlja se na temelju anamneze i kliničkog pregleda kojim pronalazimo patognomonične lezije na dlanovima i tabanima<sup>11</sup>.

Dijagnoza bolesti može biti postavljena i na temelju viroloških i seroloških pretraga<sup>4</sup>. Izolacija virusa je moguća iz obriska ždrijela, stolice ili brisa rektuma. Izolacija ne znači povezanost s bolešću zbog kolonizacije probavnog trakta virusima. Izolacija virusa iz primarno sterilnih tekućina (likvor, perikardna tekućina) je rjeđa, ali je od dijagnostičkog značaja. PCR likvora je visoko osjetljiv i specifičan test koji omogućuje brže dokazivanje virusa za razliku od kulture stanica. Serološko testiranje služi za kritične slučajeve ili epidemiološke studije

budući da veliki broj serotipova poskupljuje dijagnostiku i otežava mu interpretaciju<sup>3</sup>. U HFMD virus se može izolirati direktno iz lezije. Najčešće je uzročnik Coxsackie virus tip 16. Nije točno poznat virusni niti imunološki mehanizam nastanka lezije. Dijagnoza ostalih tipova moguća je PCR metodom ili serologijom<sup>10</sup>.

Dijagnoza HFMD se prvenstveno postavlja kliničkim pregledom. Laboratorijske pretrage su najčešće nepotrebne, ali mogu se učiniti<sup>1</sup>. Virus se može izolirati iz kulture stanica te imunoenzimskim testom iz kožnih i mukoznih lezija ili stolice. Iz sluznice usne šupljine dobijemo najbolji uzorak jer sadrži najveću koncentraciju virusa. prilikom izolacije virusa iz tekućine vezikula ili brisa rektuma preporuča se uzimanje dva uzorka: iz brisa ždrijela i vezikule ili rektuma. Serološkim testiranjem dobit ćemo razine protutijela koja govore za akutnu infekciju ili preboljelu bolest. PCR metodom možemo dokazati točan tip virusa<sup>1</sup>.

U Hrvatskoj je moguća dijagnostika Coxackie virusa PCR metodom iz cerebrospinalnog likvora u Klinici za infektivne bolesti „Fran Mihaljević“ u Zagrebu (tab 2)<sup>12</sup>. Također se imunoenzimskim testom venepunkcijom iz krvi može dokazati titar protutijela na određeni tip virusa kao što prikazuje tablica 1<sup>12</sup>.

**Tablica 1.** Otkrivanje enterovirusa iz krvi (preuzeto iz Kataloga laboratorijskih pretraga)<sup>1</sup>

**Table 1.** Enterovirus detection in blood sample (from Catalogue of laboratory tests)<sup>12</sup>

Pretraga	Enterovirusi IgA*
Klinički materijal	Serum/plazma
Način uzimanja kliničkog materijala	Venepunkcija: uzimanje uzorka krvi iz vene ubodom igle
Referentne vrijednosti	Negativno < 9 pozitivno > 11   Jedinice: VE
Kliničko značenje pretrage	Kvalitativni i semikvantitativni imunoenzimski test za određivanje heterotipnih protutijela IgA na enteroviruse (Coxsackie A, Coxsackie B, Echo, Polio, enterovirusi 68-71). Protutijela IgA načelno su pokazatelj akutne infekcije. Značenje nalaza za kliničku dijagnozu mora se interpretirati individualno u skladu s kliničkim simptomima, anamnestičkim i epidemiološkim podacima te praćenjem dinamike protutijela u parnim serumima uzetim u razmaku od 2 tjedna.
Vrijeme potrebno za izdavanje nalaza	5-10 dana ili po dogovoru
Zavod/Odjel	Zavod za kliničku mikrobiologiju / Odjel za virusologiju

\* Radi se samo u dogovorenim paketima pretraga

**Tablica 2.** Otkrivanje enterovirusa iz cerebrospinalnog likvora (preuzeto iz Kataloga laboratorijskih pretraga)<sup>12</sup>**Table 2.** Enterovirus detection in cerebrospinal fluid (according to Catalogue of clinical laboratory tests)<sup>12</sup>

Pretraga	Detekcija RNA enterovirusa*
Klinički materijal	Cerebrospinalni likvor
Način uzimanja kliničkog materijala	Lumbalna punkcija
Referentne vrijednosti	Nije primjenjivo
Kliničko značenje pretrage	Ovaj molekularni test (PCR u stvarnom vremenu) koristi se za detekciju RNA enterovirusa u cerebrospinalnom likvoru bolesnika s kliničkom dijagnozom enterovirusnog meningitisa unutar klinički relevantnog vremena (brza dijagnostika). Test ne identificira pojedine enteroviruse već je struktuiran kao pan-enterovirusni test.
Vrijeme potrebno za izdavanje nalaza	24 h
Zavod/Odjel	Zavod za molekularnu dijagnostiku i staničnu imunologiju

## Liječenje

Liječenje je suportivno i usmjereno na simptome<sup>3</sup>. Glukokortikoidi su kontraindicirani<sup>3</sup>, jer su kao imunosupresivi rizični za razvitak težih ili fatalnih oblika HFMD<sup>13</sup>. Ne postoji specifični antivirusni kao niti etiološki lijek za HFMD<sup>13</sup>. Suportivno liječenje uključuje uzimanje dovoljno tekućine kako bi se spriječila dehidracija. Preporučuju se hladnija pića te izbjegavanje kisele i ljute hrane koja može dodatno iritirati već oštećenu sluznicu usta. Intravenska nadoknada tekućine je potrebna kod nekih bolesnika zbog nemogućnosti uzimanja tekućine na usta ili jake dehidracije. Antipireticima se snizuje povišena tjelesna temperatura, a ukoliko je potrebno mogu se dati analgetici i to acetaminofen ili ibuprofen. Vrlo su praktični oralni pripravci za analgeziju u obliku spreja ili tekućine za ispiranje usta<sup>1</sup>. IVIG (intravenski imunoglobulin) se pokazao učinkovit u nekim slučajevima<sup>1</sup>.

HFMD uzrokovana coxsackie virusima je uglavnom blaga, samolimitirajuća bolest u trajanju 7-10 dana uz neznatan broj komplikacija<sup>1</sup>.

Djelotvorne specifične i nespecifične profilakse nema. U obzir dolaze osobna higijena i opće higijenske mjere koje se primjenjuju za prevenciju crijevnih zaraznih bolesti<sup>4</sup>.

Pacijentu treba objasniti da je to virusna infekcija koja se ne liječi antibioticima. Antibiotici se jedino koriste kod sekundarnih bakterijskih infekcija kožnih lezija. Kao posljedica bolesti nastaje specifični imunitet<sup>14,4</sup>.

Mogućnosti liječenja enteroviroze-HFMD su oskudne. Istraživanja su obećavajuća u smislu pronalaska specifičnog antivirusnog lijeka. Ciljevi farmakoterapije su smanjenje morbiditeta te eventualnih komplikacija<sup>1</sup>.

## Prikaz slučaja

U ambulantu krajem kolovoza dolazi 8 godišnji dječak u pratnji roditelja zbog naglo nastale visoke temperature koja se kretala do 40°C. U jednom navratu je povratio tokom noći. Imao je i bolove u truhu oko pupka unatrag dva dana. Majka mu je dala antipiretik, ibuprofen sirup 2 žličice od 5 mililitra te je temperatura pala na 38°C. Unatrag dva dana imao je i slabiji apetit. Iako nije jeo uzimao je dovoljne količine tekućine. Sada se žalio na teško gutanje s grloboljom i slabost. Prije 2 dana vratili su se s mora gdje je bio u kontaktu s odraslom osobom koja je imala osip nerazjašnjene etiologije liječen kao tokso-alergijska reakcija na antibiotik, amoksicilin s klavulonskom kiselinom,

kojeg je dobio zbog početne jake grlobolje i visoke temperature praćene bolovima u mišićima. Dijete je uredno procijepljeno i do sada nije teže bolovao.

Kliničkim pregledom ustanovljeno je da je dijete bilo dobrog općeg stanja. Ždrijelo je bilo izrazito hiperemično uz bijeli eksudat u lakunama tonzila. Na nepcu je bila vidljiva po koja vezikula. Limfni čvorovi dostupni na palpaciju u području angulusa mandibule i uz sternokleidomastoidni mišić bili su veličine do 0,5 cm i bezbolni. Jezik je slabije vlažan. Konjunktive urednog nalaza, a meningealni sindrom negativan. Koža trupa i udova urednog izgleda bez vidljivog egzantema. Na plućima vezikularno disanje. Trbuh palpatorno mekan i bezbolan uz urednu peristaltiku. Na dlanovima i tabanima je prisutan svrbež bez vidljivih eflorescencija. Obzirom na febrilitet i probavne smetnje posumnja se na enterovirozu. Roditeljima je detaljno objašnjena nastala bolest s mogućim eventualnim komplikacijama i savjetovano im je da dijete miruje, uzima dovoljno tekućine uz laganiju prehranu te da mu daju antipiretike ukoliko bi tjelesna temperatura bila iznad 38°C uz napomenu praćenja općeg stanja djeteta. Dječak je sutradan je naručen na kontrolni pregled radi uvida u tijek bolesti te eventualno pojave nekih od komplikacija. Na kontrolnom pregledu uočen je hemoragični egzantem na dlanovima i tabanima. Na oba gluteusa su bile vidljive vezikule te po koja vezikulozna promjena po tijelu i ekstremitetima.



**Slika 1.** Kožne promjene na desnom tabanu.  
**Figure 1.** Skin changes on the right sole.



**Slika 2.** Kožne promjene oba stopala.  
**Figure 2.** Skin alterations on both feet.



**Slika 3.** Kožne promjena na dlanovima.  
**Figure 3.** Skin alterations on both palms.



**Slika 4.** Kožne promjene dorzuma obje šake.  
**Figure 4.** Skin changes on both hands.

Temperatura je nakon dva dana bila znatno manja i kretala se do 38° C, a opće stanje djeteta bolje. Dijete je naručeno na kontrolu za 3 dana. Roditelji su bili upućeni u mogućnost nastanka komplikacija te važnost stalnog praćenja stanja djeteta pa im je



savjetovano da se odmah jave u ordinaciju ukoliko bi kod djeteta došlo do pogoršanja kliničkog stanja.

Uzetom anamnezom, kliničkim pregledom te epidemiološkom situacijom moglo se dijagnosticirati da dijete boluje od enteroviroze. Nakon pregleda usne šupljine posumnjalo se na Coxsackie enterovirozu-HFMD što je i potvrđeno na kontrolnom pregledu nakon pojave egzantema na dlanovima i tabanima.

Bolest se prokazala općim i specifičnim simptomima. Opći simptomi su uključivali febrilitet, malaksalost, anoreksiju i vrućicu. Od specifičnih simptoma javile su se smetnje od strane gastrointestinalnog sustava (mučnina, povraćanje, mekana stolica), grlobolja, vezikulozni enantem, makulopapulozni osip praćen svrbežom s karakterističnom raspodjelom na dlanovima i tabanima koji je prešao u vezikule. Bolest je trajala 10 dana i završila potpunim izlječenjem. Nakon 2 mjeseca roditelji su doveli dječaka koji je kao posljedicu bolesti imao otpadanje noktiju na prstima ruku i stopala. Nakon 6 mjeseci nokatne ploče su izrasle u potpunosti nepromijenjene.

## Zaključak

Obzirom da je bolest relativno česta u ljetnim mjesecima te da obiteljski liječnici u svojoj skrbi imaju i mlade dobne skupine moraju kod enteroviroza diferencijalno dijagnostički misliti na HFMD. Osobito je važno na vrijeme prepoznati moguće komplikacije te ih odgovarajuće zbrinuti. Bolest je benignog toka, a rijetko se komplicira seroznim meningitisom. Djelotvorne specifične i nespecifične profilakse nema. Važna je osobna higijena i opće higijenske mjere koje se primjenjuju za prevenciju zaraznih bolesti.

## Literatura

1. HFMD. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/218402-overview>
2. MSD priručnik dijagnostike i terapije; prvo hrvatsko izdanje; Placebo.d.o.o., Split 2000.
3. Ivančević Ž, Rumbolt Z, Bergovac M, Silobričić V. Harrison - principi interne medicine 2. izd., Placebo d. o. o. Split, 2002.
4. Mihaljević F, Fališevac J, Bezjak FB, Mravunac N. Specijalna klinička infektologija, 8. izdanje. Medicinska naklada, Zagreb 1994.
5. Dostupno na: [https://www.moh.gov.sg/content/moh\\_web/home/diseases\\_and\\_conditions/h/hfmd.html](https://www.moh.gov.sg/content/moh_web/home/diseases_and_conditions/h/hfmd.html)
6. Dostupno na: <http://www.webmd.cohttp://children/guide/hand-foot-and-mouth-disease-topic-overview>
7. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2013. godinu. Dostupno na [http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2014/04/ljetopis\\_2013\\_.pdf](http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2014/04/ljetopis_2013_.pdf)
8. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2014. godinu. Dostupno na [http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2015/05/ljetopis\\_2014.pdf//](http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2015/05/ljetopis_2014.pdf//)
9. Dostupno na: <http://www.healthline.com/health/hand-foot-mouth-disease#Symptoms2>.
10. Dostupno na: <http://emedicine.com/article/215241-clinical#b4>
11. Dostupno na: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000965.htm>.
12. Katalog laboratorijskih pretraga. Dostupno na: [http://bfm.hr/en\\_GB/page/odjel-za-medicinsku-biokemiju-hematologiju-i-koagu//](http://bfm.hr/en_GB/page/odjel-za-medicinsku-biokemiju-hematologiju-i-koagu//)
13. Dostupno na: [http://www.cdc.gov/globalhealth/dphswd/int\\_night/pdf/oral\\_yilin-herisk-factors-for-critical-and-fatal-hfmd20120418-5.pdf](http://www.cdc.gov/globalhealth/dphswd/int_night/pdf/oral_yilin-herisk-factors-for-critical-and-fatal-hfmd20120418-5.pdf)
14. Dostupno na: <http://www.news-medical.net/health/Treatment-of-hand-foot-and-mouth-disease.aspx>

# Moje iskustvo iz prihvatnog tranzitnog centra za emigrante u Slavonskom Brodu

Kristina Sambol

Prihvatni centar za emigrante smješten je u naselju Bjeliš na periferiji grada Slavonski Brod. Prostire se na 4500 m<sup>2</sup>, a uredili su ga za sadašnju svrhu pripadnici Hrvatske vojske. Na tom prostoru nalazi se desetak šatora za registraciju emigranata, šator gdje se mogu napuniti mobiteli i malo se odmoriti, kontejneri namijenjeni za odmor žena, djece i starijih ljudi koji su opremljeni s vodom, strujom i tušem. Odmah do šatora za registraciju nalazi se medicinski šator u kojem rade dva liječnika i dvije medicinske sestre koji provode primarnu trijažu i zbrinjavanje pacijenata. Ukoliko je potrebno obaviti neke od osnovnih pretraga (EKG, vađenje krvi) pacijent se šalje u stacionar u kojem se nalazi deset kreveta. Tamo se postupa s pacijentom kao da je došao u hitni prijem bolnice.

Svakodnevno dolaze do tri vlaka iz Šida sa 1100 – 1500 emigranata. Odmah po izlasku iz vlaka odlaze na registraciju koju provode policijski službenici (svaka osoba se fotografira, uzimaju se otisci prstiju i osobni podaci). Nakon registracije mogu zatražiti osnovnu medicinsku pomoć. U prihvatnom centru zadržavaju se vrlo kratko, 3-4 sata, nakon čega se autobusima prevoze do vlaka kojim odlaze u Sloveniju. Vlak i prostor u kojem su emigranti boravili se nakon svakog njihovog odlaska čisti kako bi one koji dolaze sve dočekalo čisto. Osim medicinskog osoblja, policajaca i vojnika u prihvatnom centru rade i brojni volonteri te prevoditelji koji pomažu u komunikaciji, daju im hranu i vodu, odjeću te potrebne informacije.

Ambulanta je smještena u šatoru, a opremljena je najnužnijim lijekovima, analgeticima i antibioticima. U njoj rade po dva medicinska tima u smjenama od 12 sati. Naš tim iz obiteljske medicine

iz Doma zdravlja Varaždinske županije činili su Krunoslav Jelaković, dr. med. i Mirjana Rendić, bacc. med. tech. te Kristina Sambol, dr. med. i Štefanija Jakopanec, bacc. med. tech. U dva dana koja smo proveli na terenu izvršeno je 98 pregleda. Najviše je prevladavao umor i iscrpljenost, žuljevi i uganuća. Djeca su dolazila s prehladom, upalom grla, kašljem, temperaturom i netipičnim osipima, koji nisu ukazivali na neku zaraznu bolest. Nakon kliničkog pregleda dana im je eventualno potrebna terapija. Lijekovi su stavljani u za to pripremljene vrećice, s generičkim nazivom lijeka i postavljenom dijagnozom prema MKB klasifikaciji, kako bi se znalo što im je ordinirano ukoliko će zatražiti pomoć u nekom drugom prihvatnom centru. Pregledano je i nekoliko trudnica koje su dugo pješačile te su se žalile na bolove u abdomenu. Radilo se o dvije trudnice u devetom mjesecu trudnoće koje su bile upućene u Opću bolnicu Slavonski Brod gdje su pregledane, no kako su željele nastaviti svoje putovanje, nisu zadržane. Jedna osoba upućena je na hemodijalizu. Radilo se o pacijentu s kroničnim zatajivanjem bubrega koji je posljednji puta dijaliziran u Grčkoj pred pet dana.

Kamp je bio prepun ljudi u dvadesetima i ranim tridesetim godinama kao i obitelji od nekoliko generacija: djeca, mlade majke, trudnice, mladići, starci, ljudi u invalidskim kolicima, čovjek bez noge s jednom potrganom štakom. Djeca stoje kraj svojih roditelja koji svu svoju imovinu nose nagurani u plastične vrećice. Na njihovim licima vidi se umor i strah ali i osjećaj zahvalnosti za pruženu pomoć. Ti su ljudi u svojem zavičaju pa i na putu vidjeli puno strahota i preživjeli grozne stvari, što su nam posvjedočili oni s kojima smo bili

u kontaktu. Iskustva rata posebno su traumatična za djecu. O tome nam je posvjedočio i dječak od 14 godina koji je zatražio medicinsku pomoć zbog grlobolje, kašlja i temperature. Dok sam ga pregledavala on mi je na svom lošem engleskom pričao kako putuje s prijateljima, roditelji su mu ostali u Siriji. Govorio mi je kako tamo nije dobra situacija, da se puno puca i da je pobjegao jer jedino što je mogao tamo je uzeti pušku i krenuti u rat. Bio je iscrpljen, sa potrganim tenisicama i bez ikakvih osobnih stvari. Dok sam ga pregledavala neprestano se okretao i gledao prema izlazu iz šatora u strahu da grupa ljudi s kojom putuje ne ode dalje. Nakon pregleda zaključila sam da ima akutni tonzilitis te da mu je potreban antibiotik. Rekla sam mu da me pričekaj uz krevet dok ne uzmem lijek. I dok sam ja odlazila na drugi kraj šatora do stola s lijekovima on je shvatio da je ostao sam u šatoru i da su ostali iz grupe već ušli u autobuse koji su ih prevozili do vlaka kojim su nastavljali svoje putovanje. U tom trenutku brzo je uzeo svoju jaknu, povikao „Ja moram ići“ i istrčao iz šatora bez da sam mu uspjela dati terapiju. Sudbine tih ljudi su teške, no unatoč tome oni su strpljivi, imaju snažan osjećaj za obitelj i brinu jedni o drugima. Iako je bilo traumatičnih

situacija i onih kada vam krenu suze bilo je i vedrih trenutaka. Djeca su ta koja bi svojom vedrinom i toplinom izmamila osmjeh na naša lica. Posebno nas je razveselio susret s kolegom koji je medicinu studirao na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, nakon čega je radio kao liječnik u Siriji. Sada je s obitelji krenuo iz ratom zahvaćenog područja, a cilj mu je bio Njemačka. Kao i svi bio je iscrpljen od putovanja, a sve što je imao nosio je sa sobom u jednom ruksaku. Odlazio je u nepoznato tražeći za svoju obitelj bolji život i mir.

U vremenu provedenom u prihvatnom centru nismo vidjeli nikakav sukob niti ekstremne slike poput onih iz susjednih zemalja. Izbjeglice ne žele ništa više od ljudskog razumijevanja i zdravstvene njege te se prema zdravstvenom osoblju ponašaju s punim poštovanjem. Za nas liječnike je to bilo iznimno iskustvo rada na terenu. Sasvim drugačiji pristup od rada u opremljenim ambulancama i administrativnih poslova koje obavljamo većinu radnog vremena. Ovdje je najvažniji bio timski rad, snalaženje s onime što imaš i improvizacija kako bi se ljudima pomoglo na najbolji način. Bilo je lijepih i tužnih trenutaka, a ovo nas je iskustvo još jednom podsjetilo na svrhu studija medicine.

## Provjerimo svoje znanje

Priredila: prim. Suzana Kumbrija, dr. med. spec. opće medicine

### 1. Paraneoplastični sindromi (jedan odgovor nije točan):

- a) nisu direktno uzrokovani tumorskom kompresijom, metastazama, infekcijskim ili toksičnim posljedicama neoplazme
- b) ponekad su jedina manifestacija „okultnih“ tumora
- c) javljaju se u do 50% u oboljelih od karcinoma
- d) mikrocelularni karcinom pluća najčešći je uzročnik paraneoplastičnih sindroma
- e) odraz su tumorske sekrecije hormona, peptida, citokina ili imunološkog odgovora na tumor

### 3. Hiperkalcijemija (jedan odgovor nije točan):

- a) svaka nejasna hiperkalcijemija nalaže traganje u pravcu okultnog malignoma, najčešće dojke ili pluća, većinom planocelularnog tipa
- b) primarni uzrok paraneoplastične hiperkalcijemije u 80% slučajeva (bez koštanih metastaza) je hipersekrecija PTH-rP peptida iz tumorskih stanica
- c) kliničke manifestacije hiperkalcijemije su malaksalost, anoreksija, bolovi u kostima, poliurija, polidipsija, opstipacija, nauzea, povraćanje, a u težim oblicima konfuzija, letargija, koma
- d) kortikosteroidi su kontraindicirani u liječenju hiperkalcijemije
- e) 20% slučajeva posljedica je osteolitičke aktivnosti koštanih metastaza - tako hiperkalcijemiju uzrokuju karcinom dojke, multipli mijelom i limfomi.

### 2. Hiponatrijemija uz malignitet je (jedan odgovor nije točan):

- a) najčešći elektrolitski disbalans paraneoplastičnog porijekla
- b) moguća posljedica hipersekrecije antidiuretskog hormona u okviru SIADH
- c) često praćena s ortostatskom hipotenzijom
- d) klinički praćena neurološkim simptomima hipoosmolalitetu plazme, kao što su glavobolja, umor, mučnina, konfuzija, letargija, slabljenje memorije
- e) pojačanim unosom vode uz oralnu restrikciju natrija mogu se stabilizirati sve kliničke pojave.

### 4. Za vensku tromboemboliju (VTE) vrijede slijedeće tvrdnje (jedan odgovor nije točan):

- a) već je 1865. Armand Trousseau opisao migratorni superficijalni tromboflebitis i ukazao na vezu između okultnog karcinoma i VTE
- b) kod oko 10% pacijenata s idiopatskom VTE dijagnosticira se karcinom unutar jedne godine od trombotičkog zbivanja
- c) najčešći okultni tumori koji uzrokuju idiopatsku VTE su karcinom ovarija, pankreasa i jetre
- d) incidencija VTE kod karcinoma pluća je oko 40-100 / 1000 pacijenata
- e) neki solidni tumori, kao što je karcinom bubrega, ne urastaju u žile pa ne pokreću koagulacijsku kaskadu.



**5. Antitumorski lijekovi s povećanim rizikom od VTE su** (jedan odgovor nije točan):

- a) tamoksifen
- b) bleomicin
- c) cisplatin
- d) 5-fluorouracil
- e) deksametazon.

**6. Rizični faktori za VTE (DVT ili PE) su** (jedan odgovor nije točan):

- a) prolongirana imobilizacija ili nedavna operacija ili trauma ekstremiteta
- b) hormonska nadomjesna terapija ili oralna kontracepcija
- c) reumatoidni artritis u anamnezi
- d) okultni karcinom
- e) dijabetes u anamnezi.

**7. JUPITER studija, kontrolirani klinički pokus sa 17 802 pacijenta, pokazala je sniženje VTE za 43% u odnosu na placebo s ovim lijekom** (jedan odgovor je točan):

- a) acetilsalicilna kiselina, 100 mg
- b) rosuvastatin, 20 mg
- c) varfarin, 3 mg
- d) ibuprofen, 600 mg
- e) heparin, 1000 ij.

**8. PSA** (jedan odgovor nije točan)

- a) jedan od najspecifičnijih tumorskih markera
- b) kad mu je koncentracija u plazmi >10 ng/ml vjerojatnost karcinoma prostate je vrlo visoka
- c) može biti povišen i kod drugih nemalignih bolesti: BHP, prostatitisa
- d) kod vrijednosti PSA između 4-10 ng/ml određuje se slobodni PSA-fPSA
- e) što je udio PSA-fPSA veći, raste vjerojatnost karcinoma pa se preporuča biopsija.

**9. CIFRA 21-1 (citokeratinski fragmenti) je** (jedan odgovor nije točan):

- a) novi tumorski marker opisan 1992.: nitasti proteini koji su sastavni dio epitelnog tkiva otpuštaju se pri odumiranju ili nekontroliranom rastu epitelnih stanica
- b) specifičan i osjetljiv kod karcinoma bronha, najviše planocelularnog
- c) može biti povišen u plućnoj fibrozi
- d) zlatni je standard za rano otkrivanje raka pluća (ne-mikrocelularnog)
- e) ima veliku vrijednost u otkrivanju metastatskih tumora pluća.

**10.CEA (karcinoembrionski antigen) je** (jedan odgovor nije točan):

- a) glikoprotein izoliran iz fetalnog kolona i adenokarcinoma debelog crijeva
- b) njegova koncentracija raste s povećanjem tumorske mase
- c) pušači imaju vrijednost CEA u serumu dvostruko veću od normalnih
- d) služi kao test probira na karcinom debelog crijeva jer je u najranijoj fazi – DUKES A povišen u 70 % slučajeva
- e) i drugi adenokarcinomi mogu ga povisivati u serumu (npr. adenokarcinom dojke).

Točni odgovori: 1C, 2D, 3E, 4E, 5E, 6E, 7B, 8E, 9D, 10D

## VII. Štamparovi dani u prosincu 2015.

Udruga narodnog zdravlja Andrija Štampar je od 10. do 13. prosinca 2015. godine organizirala „7. Štamparovi dani“ trodnevni stručno edukacijski simpozij, koji se iz godine u godinu održava u okolici Brodskog Drenovca, rodnog mjesta Andrije Štampara.

Aktivnosti ovogodišnjih Štamparovih dana prepoznali su Ministarstvo znanosti obrazovanja i sporta Republike Hrvatske, Požeško-slavonska županija, gradovi Požega i Pleternica, a Razred za medicinske znanosti Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti bio je pokrovitelj događanja.

Prvi dio simpozija bile su radionice prevencije međuvršnjačkog nasilja među osnovno školskom djecom, koje su održane 10. i 11. prosinca 2015. godine u Osnovnoj školi „Kaje Adžića Pleterničanina“ u Pleternici s ciljem podizanja svijesti školske djece o međuvršnjačkom nasilju i stjecanju poželjnih oblika ponašanja. Interaktivnim radionicama je obuhvaćeno više od 600 školske djece, a proveli su ih educirani članovi Udruge narodnog zdravlja Andrija Štampar i Studentskog zbora Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

U drugom dijelu su sudjelovali educirani studenti i mladi liječnici koji su stanovništvu s područja Grada Pleternice mjerili arterijski tlak, određivali koncentraciju lipida i glukoze u plazmi te su ih ujedno anketirali o kvaliteti života i življenja.

Treći dio bio je međunarodni simpozij „Zdravi stilovi života“. Njega su uz Udrugu narodnoga zdravlja Andrija Štampar organizirali i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatsko društvo mladih liječnika Hrvatskog liječničkog zbora te Panonski institut za narodno zdravlje, a suorganizatori su bili Prehrambeno tehnološki fakultet Sveučilišta

u Osijeku, Poljoprivredni fakultet Sveučilišta u Osijeku, Tehnološki fakultet Tuzla (Bosna i Hercegovina), Kineziološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Škola narodnog zdravlja Andrija Štampar Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Studentski zbor Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za javno zdravstvo Požeško – slavonske županije, Dom zdravlja Požeško – slavonske županije, Zavod za hitnu medicinu Požeško – slavonske županije, Dom zdravlja Gadžin Han (Republika Srbija), Dom zdravlja Tomislavgrad (Bosna i Hercegovina), Udruga za neuropsihijatriju, Hrvatska udruga bolničkih liječnika, Hrvatska udružba obiteljske medicine i Udruga mladi za mlade Pleternica. Simpozij je 12. prosinca 2015. godine održan u Hrvatskoj knjižnici i čitaonici Pleternica, gdje su sudionike redom pozdravili predsjednik Organizacijskog odbora dr. Mario Mašić, član dekanskog kolegija Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, prof. dr. sc. Jadranka Božikov, u ime Razreda za medicinske znanosti Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti akademkinja Vida Demarin, a Simpozij je svečano otvorila gradonačelnica Pleternice Antonija Jozić.

Simpozij je obuhvatio najčešće kronične nezarazne bolesti uz zdrave stilove života koje se tiču zdrave prehrane i tjelovježbe, poseban osvrt dan je na cjelovit pristup čovjeku i medicini kroz jedinstvenost četiri dimenzije, psihofizičke, duhovne i socijalne.

Akademkinja Vida Demarin otvorila je Simpozij predavanjem o prevenciji moždanog udara, doc. dr. sc. Marinko Dikanović iznio je nove spoznaje o metaboličkom sindromu dok je dr. sc. Ivan Barišić predavao o novostima o aterosklerozi, a prof. dr. sc. Adrijana Včeva održala je zanimljivo

predavanje o tome kako sačuvati dobar glas. Na temu pripreme hrane i zdrave prehrane predavanja su održali posebni gosti prof. dr. sc. Midhat Jašić i prof. dr. sc. Drago Šubarić na temu nutrigenetike, nutrigenomike i potrebe za individualizacijom prehrane. Zatim dr. sc. Antun Jozinović na temu nusproizvoda u prehrambenoj industriji kao jeftinoj sirovini za razvoj funkcionalnih proizvoda te dr. sc. Radoslav Miličević o promjenama u ponašanju eksperimentalnih miševa kontinuirano prihranjivanih taurinom i kofeinom nakon konzumacije čokolade s velikim udjelom kakaoa. Slijedilo je predavanje doc. dr. sc. Ines Banjari o posebnostima prehrane u trudnoći i dr. sc. Marizele Šabanović o prehrani bubrežnih bolesnika. U dijelu posvećenoj tjelovježbi zanimljiva predavanja održali su dr. sc. Danijel Jurakić, koji je govorio o tjelesnoj neaktivnosti kao javnozdravstvenom prioritetu današnjice, dr. sc. Maroje Sorić o važnoj ulozi vježbanja u savladavanju stresa i Marin Dadić, koji je održao zanimljivu radionicu o primjerima treninga na poslu. O duhovnom zdravlju izlagao je kancelar Požeške biskupije mr. sc. Josip

Krpeljević, a o zanimljivostima psihoterapije govorile su Lidija Jurić Sulić i Lucija Bagarić Krakan, a Ljerka Pavković o utjecaju zdravstvene njege na zdravlje nakon rehabilitacije bolesnika s moždanim udarom. Posebna gošća prof. dr. sc. Gorana Rančić održala je zanimljivo predavanje o adipobiologiji. Posebno ističemo sudjelovanje uvaženog kolege Dragoljuba Kocića (posjeduje značajan opus ostavštine akademika Andrije Štampara) s predstavljanjem svog projekta „Kako spasiti život“. Članovi Udruge narodnog zdravlja Andrija Štampar prikazali su svoj rad zanimljivim predavanjima: Ana Vukoja izložila je projekt „Budi cool, ne budi bully“, Lana Ivković je izvijestila o aktivnostima Udruge u kontroli rizičnih čimbenika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, a Ivan Krakan o tjelesnoj aktivnosti kao lijeku u funkciji zdravlja.

S poštovanjem,

Ivan Vukoja, predsjednik Udruge narodnog zdravlja  
Andrija Štampar

## UPUTE AUTORIMA

Medicina familiaris Croatica (Med Fam Croat) je glasilo Hrvatske udruge obiteljske medicine (HUOM). Objavljuje stručne i znanstvene radove, preglede, prikaze bolesnika, znanstvena i stručna priopćenja, edukativne prikaze, prikaze knjiga, rasprave iz područja obiteljske medicine. Uvjet je da radovi nisu već objavljeni u drugim časopisima i knjigama. Radovi se objavljuju na hrvatskom i engleskom jeziku.

## OPREMA RADOVA

Rad i svi prilozi šalju se elektronskom poštom. Rad mora biti pisan fontom «Times New Roman», veličina fonta 12, tako da na jednoj stranici bude najviše 28 redaka (razmak među redovima barem 1,5). Sa svake strane valja ostaviti rub širok 2,5 cm. Pregledni i izvorni radovi sa svim prilogima (tablice, grafikoni, slike) mogu imati najviše 15 stranica, a prikazi bolesnika do 8 stranica.

### Rad treba sadržavati:

- Naslov (kratak i jasan) na hrvatskom i engleskom jeziku na posebnom listu s imenima autora, njihovim akademskim titulama i ustanovama ili ordinacijama u kojima rade. Ispod toga treba navesti adresu autora za kontakt (kontakt adresa). Istu adresu koristit će i uredništvo za dopisivanje.
- Sažetak na hrvatskom i engleskom jeziku na posebnom listu. Sažetak sadrži sve bitne činjenice iznesene u radu, cilj rada i kratko metode, glavne rezultate i osnovne zaključke. Može sadržavati 15-17 redaka ili do 200 riječi.
- Ključne riječi (2-5) na hrvatskom i engleskom jeziku iz kojih se članak može identificirati.
- Uvod, kratak i jasan, s prikazom biti problema i svrhe istraživanja.
- Primijenjene metode treba prikazati kratko, jasno i razumljivo, da se mogu ponoviti.

- Lijekovi se navode generičkim imenima.
- Valja opisati primijenjene statističke metode, kao i način provjere značajnosti opaženih razlika.
- Treba se služiti SI jedinicama.
- Rasprava tumači rezultate i uspoređuje ih s postojećim spoznajama na tom području.
- Iz rasprave treba izvući kratke i jasne zaključke.

Tablice treba priložiti svaku na posebnoj stranici s naslovom na hrvatskom i engleskom jeziku, a u tekstu označiti gdje dolazi tablica. Tekstualni dio tablica mora biti dvojezičan.

Slike treba priložiti svaku na posebnoj stranici s opisom na hrvatskom i engleskom jeziku. Objavljivat će se crno-bijele slike i grafikoni. Na pozadini treba označiti broj slike prema navodu u tekstu i označiti gore-dolje. Bolesnicima na slikama valja oči prekriti crnom vrpcom da se ne mogu identificirati ili jasno navesti njihovu suglasnost glede objavljivanja.

Literatura se navodi na zasebnoj stranici na kraju članka i numerira prema redoslijedu citata u tekstu (prvi citat označava se brojem 1). Citat u tekstu označava se brojem koji ga povezuje s popisom literature.

Ako rad ima šest ili manje autora, treba navesti sve autore. Ako ih je sedam ili više navodi se prva tri te dodaje "i sur.". Naslove časopisa treba prikazivati kraticom koju upotrebljava Index Medicus/PubMed. Kod citiranja članaka iz časopisa treba uz autore, naslov i časopis navesti godinu objavljivanja, broj sveska te početnu i završnu stranicu rada. Kod citiranja knjige navode se autori ili urednici knjige, naslov, izdanje (ako nije prvo), mjesto nakladnika, nakladnik, godina izdanja te stranica, ukoliko se navodi određena stranica ili poglavlje.

Nepublicirana zapažanja ni sažeci se ne uvrštavaju u popis literature.



### **Primjeri citiranja literature:**

a) članak iz časopisa

Zelić-Havić I, Tiljak H. Specifičnosti korištenja zdravstvene zaštite u pridruženoj ambulanti opće medicine. Liječ Vjesn 2000;122:56-60.

b) knjiga

Balint M. The doctor, his patient and the illness. 2. izd. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000: 215-29.

c) poglavlja iz knjiga (kad ima vlastitog autora)

Vrcić-Keglević M. Komunikacija između liječnika opće/obiteljske medicine i bolesnika. U: Budak A i sur. Obiteljska medicina. Zagreb: Gandalf, 2000: 77-89.

Prispjele radove Uređivački odbor šalje na dvije anonimne recenzije. Ako recenzent predloži izmjene, rad se vraća autoru s kopijom recenzije, bez imena recenzenata. Autor donosi odluku o ispravci teksta i vraćanju rada, a konačnu odluku o objavljivanju donosi Uredništvo Med Fam Croat.