

Godina 6 - Broj 1 - 2018.

ISSN 2303-4424

e-ISSN 2303-5536

Vox Scientiae PHARM-HEALTH

Časopis Farmaceutsko-zdravstvenog fakulteta Univerziteta u Travniku



Vox scientiae PHARM-HEALTH - Godina 6 - Broj 1 - 2018.



Vox Scientiae
PHARM-HEALTH

Godina 6 - Broj 1 - 2018

EDITORIAL BOARD

Editor

Mithat Asotić

Executive Editor

Ljubomir Todorović

Secretary

Muamer Mehmedović

Lectors

Selma Asotić

Adisa Spahić

Members

Nedžad Mulabegović

Radoje Stevanović

Mirjana Vujašković

Alija Uzunović

Nermir Granov

Faris Fočo

Zlata Brkić

Erzika Antić

Srđan Poštić

Radomir Biočanin

Miodrag Jeftić

Alma Efendić

Vladimir Biočanin

Samir Prohić

Saša Pilipović

Dejan Oprić

Božo Banjanin

Asim Sadibašić

Azra Kudumović

Emir Turkušić

Enver Halilović

Amina Asotić

Address of the Editorial Board

Slavka Gavrančića 17c, Travnik

phone/fax 0038730515770

info@zfz.ba - <http://www.zfz.ba>

Published by FZF Travnik

ISSN 2303-4424, e-ISSN 2303-5536



Sva prava zadržana. Nijedan dio časopisa ne smije biti reprodukovan, presnimljen ili prenesen bilo kojim sredstvom: elektronskim, mehaničkim, za kopiranje, za snimanje ili na bilo koji drugi način, bez prethodnog odobrenja Odgovornog urednika-Izdavača. Iza tačnosti podataka i originalnosti stoje autori radova, bez obzira na nadležnost rezultata istraživanja recenzirana i redakcije časopisa.

SADRZAJ / CONTENTS

Vox Scientiae - PHARM-HEALTH

Godina 6 - Broj 1 - 2018

- Značaj ventilaciono/perfuzione scintigrafije pluća u dijagnostičkom algoritmu pacijenata sa plućnim tromboembolizmom 3-11**
Significance of Ventilation/Perfusion Lung Scintigraphy in Diagnostic Algorithm of Patients with Pulmonary Embolism
Sanela Halilović Šuškić, Amer Šuškić, Ankica Martić
- Koliko doktori stomatologije poznaju mogućnost pojave nekroze vilične kosti kao posljedicu bisfosfonatne terapije? 12-23**
How Much Dentists Know about Jaw Bisphosphonate-Related Osteonecrosis and a Probability of Its Occurrence?
Elma Sokić Begović, Vladimir Biočanin, Nisveta Softić, Dženana Herceg, Enesa Begović, Alina Fazlić, Muhamed Zuko, Dušan Durić
- Kardiotoksičnost antraciklina prilikom terapije karcinoma dojke 24-31**
Anthracycline Cardiotoxicity during Breast Cancer Therapy
Muhamed Zuko, Elma Sokić Begović, Alina Fazlić
- Procjena mikrobiološke čistoće subjekata koji su u kontaktu sa hranom na području opštine Travnik u periodu od 2013. do 2017. godine 32-38**
Microbiological Assessment of General Items and Surfaces that are in Contact with Food in the Municipality of Travnik, From 2013 to 2017
Nisveta Softić, Zudi Osmani, Herceg Dženana, Elma Sokić-Begović, Dušan Durić
- Fizikalna terapija bolesnika s osteoartritisom koljena 39-47**
Physical Therapy of Patients with Osteoarthritis of the Knee
Emir Smailhodžić, Mithat Asotić
- Indikacijska područja upotrebe kanabinoida 48-53**
Indications for Cannabinoid Use
Ranka Prerad, Jasminka Asotić

**Postupak registracije/notifikacije preparata biljnoga porijekla
u EU/SLO u odnosu na zakonodavstvo Bosne i Hercegovine,
Republike Hrvatske i Republike Srbije 54-56**

***EU/SLO Registration & Notification Procedure for Preparations
Derived out of Plant Origin in Respect of Legislation in Bosnia and
Herzegovina, Republic of Croatia and Republic of Serbia***

Ranka Prerad

Značaj ventilaciono/perfuzione scintigrafije pluća u dijagnostičkom algoritmu pacijenata sa plućnim tromboembolizmom

Significance of Ventilation/Perfusion Lung Scintigraphy in Diagnostic Algorithm of Patients with Pulmonary Embolism

Sanela Halilović Šuškić¹, Amer Šuškić², Ankica Martić³

JU Bolnica Travnik, Travnik, Bosna i Hercegovina

¹Interni odjel, ²Odjel ginekologije i akušerstva

³Hrvatska bolnica, Nova Bila, Bosna i Hercegovina

Sažetak

Uvod: Dijagnoza plućnog tromboembolizma složeno je pitanje za kliničare. Incidenca u općoj populaciji iznosi od oko 1-2‰ godišnje, a u hospitaliziranih je bolesnika incidenca značajno veća zbog većeg rizika od nastupa venske tromboze; procjenjuje se na oko 20%, pa čak i do 70%.

Materijal i metode: U radu je analizirano ukupno 83 pacijenta Klinike za nuklearnu medicinu KCU Sarajevo kojima je urađena V/P scintigrafija, a na koju su upućeni sa drugih klinika i iz drugih zdravstvenih ustanova u periodu od 2008-2011. godine. Pacijenti su odabrani metodom slučajnog odabira.

Rezultati: Ukupno je bilo 54,2% ispitanika muškog i 45,8% ženskog spola. Kod 25% ispitanika nalaz V/P scintigrafije bio je normalan, patološki nalaz zapažen kod njih 76%, odnosno 50% sa visokom vjerovatnoćom, 5% sa srednjom vjerovatnoćom i 20% sa niskom vjerovatnoćom prema studiji PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis). Komparacijom srednjih vrijednosti D-dimera u odnosu na V/P scintigram ustanovili smo da postoji statistička značajnost - D-dimer nije mogao biti marker za radiografiju pluća, ali jeste za V/P scintigrafiju pluća.

Zaključak: V/P scintigrafija zauzima značajno mjesto u dijagnostičkom algoritmu plućne tromboembolije (PTE), a posebno kao neinvazivna dijagnostička metoda.

Ključne riječi: V/P scintigrafija, D-dimer, plućna tromboembolija

Abstract

Introduction: Diagnosis of pulmonary embolism is a complex issue for clinicians. The incidence in general population is about 1-2 ‰ per year. However, in hospitalized patients, the incidence is significantly higher due to increased risk of venous thrombosis and it is estimated at about 20% and even up to 70%.

Material and Methods: The study analysed a total of 83 patients from the Department of Nuclear Medicine KCU Sarajevo, referred from other clinics and other health care institutions, who undergone V/Q scintigraphy in the period of 2008-2011, randomly selected.

Results: Overall there were 54.2% males and 45.8% females. Normal V/Q scintigraphy finding was present in 25% of the participants and pathological findings were present in 75% of them - 50% with a high probability, 5% with an average probability and 20% with a low probability according to the PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) study. Comparing the mean values of D-dimer in relation to V/Q scintigraphy, we

found that there was a statistical significance - D-dimer could not be a marker for lung X-ray, but could be marker for V/Q lung scintigraphy.

Conclusion: V/Q scintigraphy has an important place in the diagnostic algorithm of pulmonary thromboembolism (PTE), especially as a non-invasive method.

Key words: V/Q scintigraphy, D-dimer, pulmonary thromboembolism

Uvod

Plućna tromboembolija (PTE) predstavlja opstrukciju plućnog krvotoka uzrokovanu ugruškom krvi. PTE je treća najčešća kardiovaskularna bolest poslije ishemične bolesti srca i cerebrovaskularnog infarkta. Incidenca u općoj populaciji iznosi oko 1-2‰ (1-2 pacijenta na 1000 stanovnika) godišnje, a u hospitaliziranih je bolesnika incidenca znatno veća zbog većeg rizika od nastupa venske tromboze i procjenjuje se na oko 20%, pa čak i do 70%. Smrtnost od plućne tromboembolije je u prošlosti bila i do 30%, a danas je smrtnost oko 2,5%, a 18% ako je praćena šokom¹.

Epidemiološki podaci upućuju na to da više od 95% slučajeva PTE nastaje zbog embolizacije ugruška iz dubokih natkoljeničnih vena. Za preostalih 5% slučajeva odgovorni su ugrušci iz desnog srca i ostalih vena^{1,5,18}.

PTE je vaskularna bolest sa respiratornim posljedicama, koja zaokuplja pažnju ljekara različitih specijalnosti: kardiologe, pulmologe, vaskularne hirurge, specijaliste nuklearne medicine, radiologe. Smatra se da je PTE još uvijek jedno od najtežih stanja, naročito u dijagnostičkom pogledu. PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) studija daje u dijagnostici plućne tromboembolije kategorizaciju kliničke vjerojatnoće da se radi o plućnom tromboembolizmu od visoko preko srednje do niske, kao i vjerojatnoću plućnog perfuzionog skena suspektnog za plućnu tromboemboliju^{1,3,5,7,15}.

Povišene vrijednosti D-dimera nisu specifične za PTE jer su i u hirurških bolesnika, u poslijeoperacijskom period, u sistemskim bolestima, tokom miokardnog

infarkta, trudnoći i nekim drugim patološkim stanjima povećane, ali je veličina scintigrafskog nalaza u korelaciji sa veličinom D-dimera²¹. Odsutnost D-dimera sa gotovo 100% vjerovatnoćom isključuje postojanje PTE, zbog toga je respektabilan značaj njegove prisutnosti u screening-u tromboembolijske bolesti. EKG pokazuje karakteristične promjene u bolesnika sa masivnom PTE; no, tada je dijagnoza PTE vidljiva i na osnovu drugih kliničkih znakova^{2,4,16}.

Perfuziona i ventilaciona gama-scintigrafija pluća glavna je neinvazivna, rutinska metoda u dijagnostici PTE. Perfuzijska scintigrafija izvodi se pomoću mikrosfera ili makroagregata albumina označenih radioaktivnim izotopom, najčešće ⁹⁹Tc. Budući da je promjer čestica 50-100 mikrona, te čestice bivaju zarobljene u plućnim kapilarama odakle emitiraju radioaktivno gama-zračenje koje se registrira gama-kamerama. Ventilacijska gama-scintigrafija, izvedena istodobno sa perfuzijskom, značajno pridonosi dijagnostičkoj specifičnosti metode, a izvodi se koristeći se Technegasom, pri čemu se snima gama-aktivnost u alveolama. Ako se u područjima bez perfuzije na ventilacijskoj scintigrafiji normalno prikažu alveoli koje se pune i prazne radioaktivnim markerom, onda je takav nalaz „neusklađenosti“ perfuzije i ventilacije dijagnostički nalaz PTE u 90% bolesnika. Naprotiv, ako je ventilacija u neperfundiranim područjima također oslabljena ili odsutna, dijagnozu nije moguće postaviti sa sigurnošću, te u slučaju izrazito pozitivnih kliničkih nalaza treba učiniti plućnu angiografiju^{16,21}.

Cilj rada je bio ustanoviti značaj, mjesto i opravdanost upotrebe ventilaciono/perfuzione (V/P) scintigrafije pluća u dijagnostičkom algoritmu pretraga kod

PTE i na taj način evaluirati pacijente sa PTE. Pored toga, cilj je bio i ispitati značaj kliničkih simptoma uz povišene vrijednosti D-dimera u predikciji PTE verifikovane V/P scintigrafijom, te napraviti korelaciju visine D-dimera u odnosu na nalaz na V/P scintigramu, te korelaciju radiografije pluća u odnosu na nalaz V/P scintigrama.

Materijal i metode

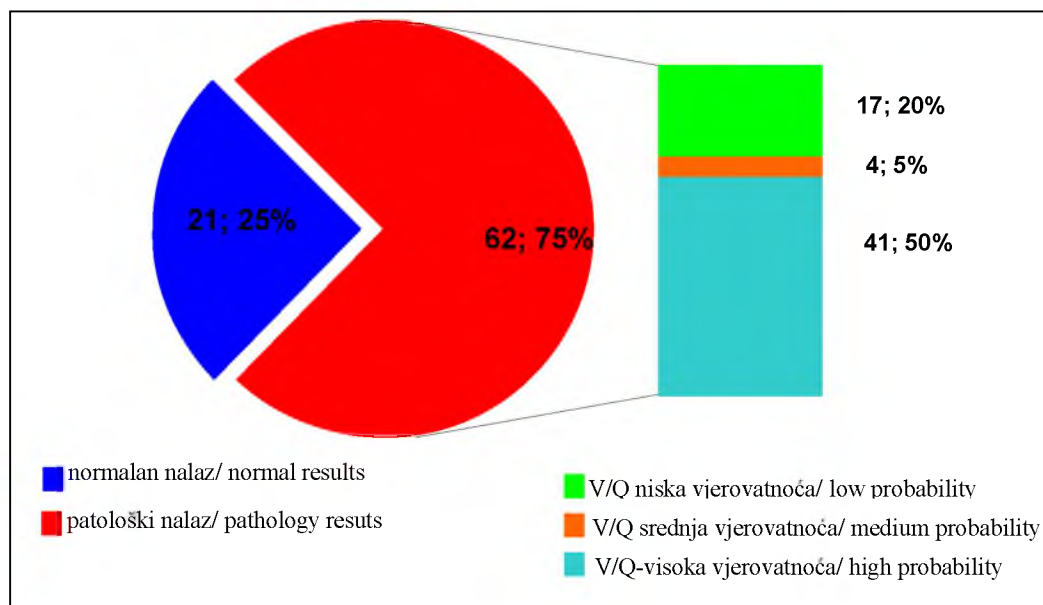
Istraživanje je retrospektivno-prospektivno, kliničko i komparativno. Uzorak istraživanja činilo je 83 ispitanika Klinike za nuklearnu medicinu Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu, na koju su upućeni radi detekcije i evaluacije PTE, a sa drugih klinika i iz drugih zdravstvenih ustanova, u periodu od 2008-2011. godine. Ispitanici su odabrani metodom slučajnog odabira, a podijeljeni su u dvije grupe shodno vrijednostima D-dimera (I grupa: vrijednosti D-dimera $> 0,64\text{mg/l}$ - 34 ispitanika; II grupa: vrijednosti D-dimera $< 0,64\text{mg/l}$ - 49 ispitanika). Svim pacijentima je urađena V/P scintigrafija po standardiziranom jednodnevnom protokolu.

Nalaz V/P scintigrafije očitao je prema PIOPED studiji.

Rezultati

U radu je uključeno ukupno 45 ispitanika muškog spola (54,2%) i 38 ispitanika ženskog spola (45,8%). Najmlađi ispitanik je imao 18 godina, a najstariji 92 godine. Bol je bila najzastupljeniji klinički simptom, sa 62,7% zastupljenosti, a kašalj i gušenje su bili približno jednako zastupljeni, sa oko 40%. Najzastupljeniji faktor rizika je bio DVT sa 30,7%, iza koje slijede operacije sa 18,3%, potom malignomi sa 8,3%, infekcije sa 7,2%, te drugi faktori rizika sa 57,8% (u koje se ubrajaju mirovanje, CVI, srčana oboljenja, puerperijum, trudnoća, kontraceptivi).

Normalan nalaz V/P scintigrafije bio je zastupljen kod 25% ispitanika, patološki nalaz kod 76%, odnosno 50% sa visokom vjerovatnoćom ($>80\%$), 5% sa srednjom vjerovatnoćom i 20% sa niskom vjerovatnoćom prema PIOPED studiji (Grafikon 1).

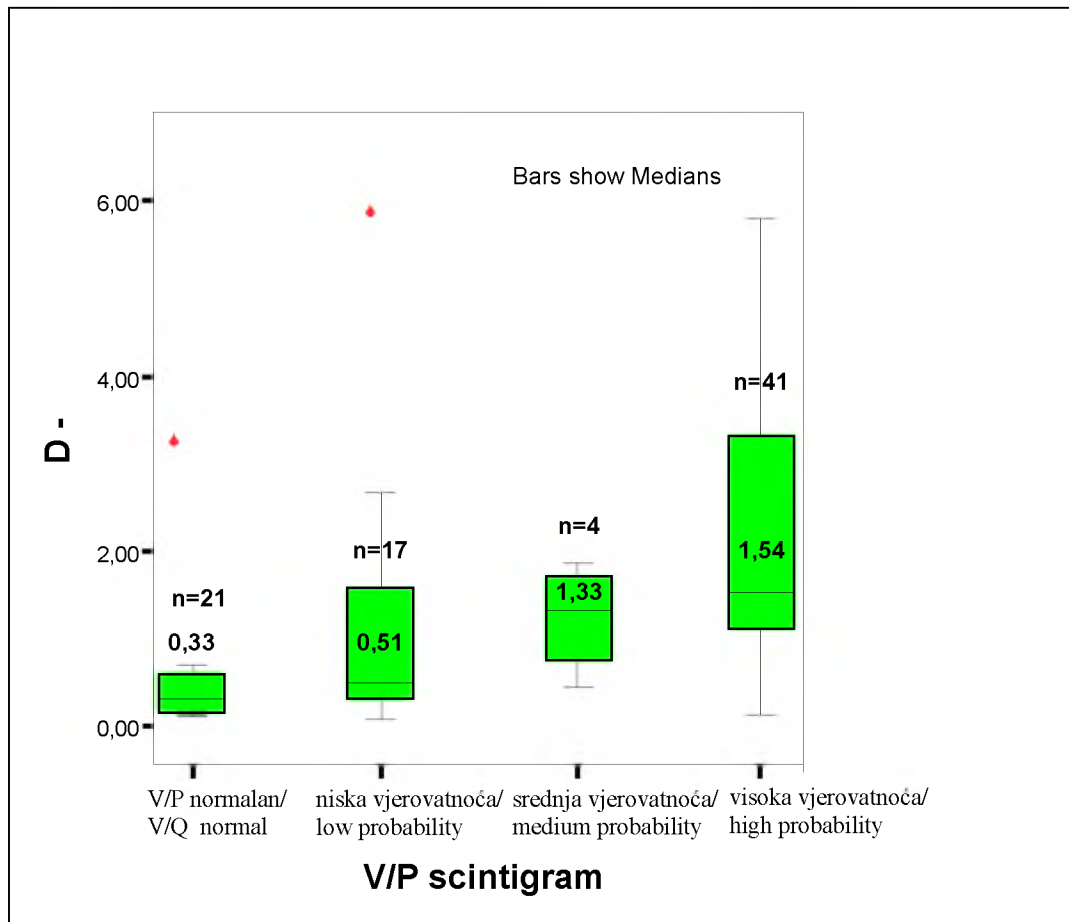


Grafikon 1. Nalazi V/P scintigrafije

Od ukupno 50% pozitivnih nalaza na V/P scintigramu (visoka vjerovatnoća za PTE prema PIOPED studiji) 34,9% ispitanika je imalo jedan faktor rizika, a 51,8% više faktora rizika za PTE. Vrijednosti D-dimera su se kretale od 0,10mg/l-14,0mg/l.

Komparacijom srednjih vrijednosti D-dimera u odnosu na V/P scintigram usta-

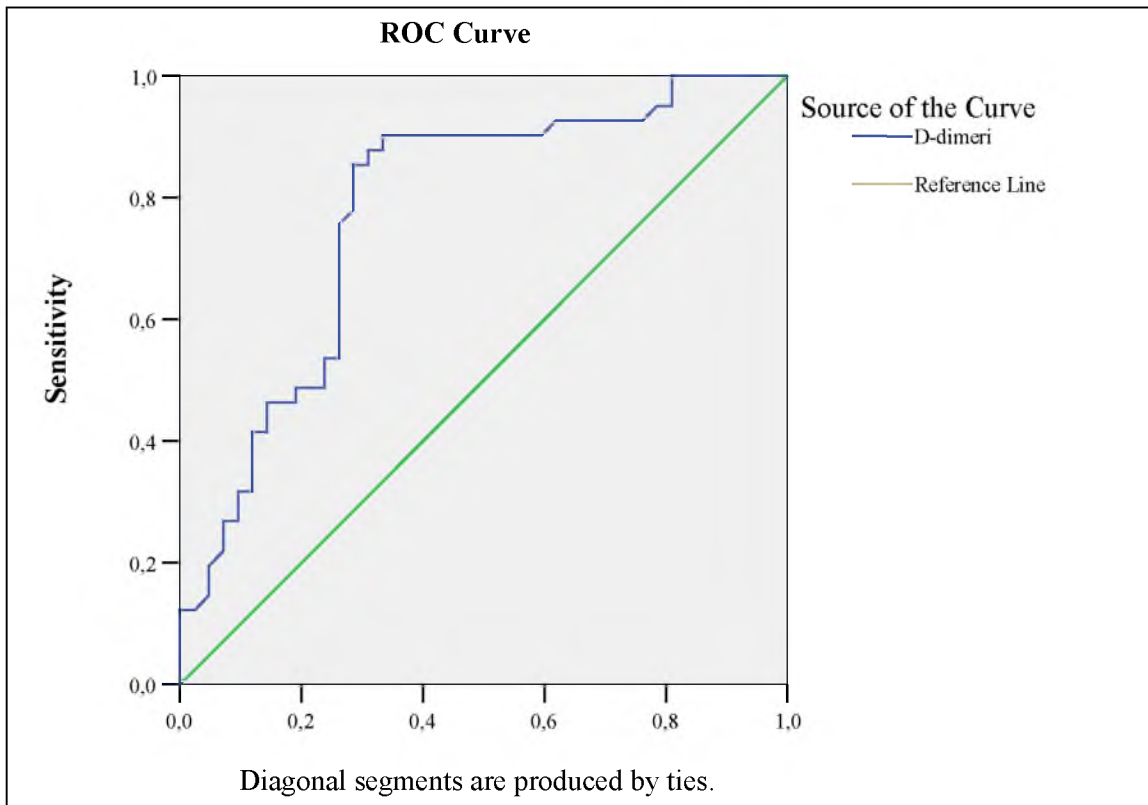
novili smo da postoji statistička značajnost razlika ($p < 0,0005$). Kruskal Wallis Test (Grafikon 2) pokazao je da su razlike srednjih vrijednosti (Mediane) D-dimera kategorisanih prema V/Q scintigramu statistički značajne.



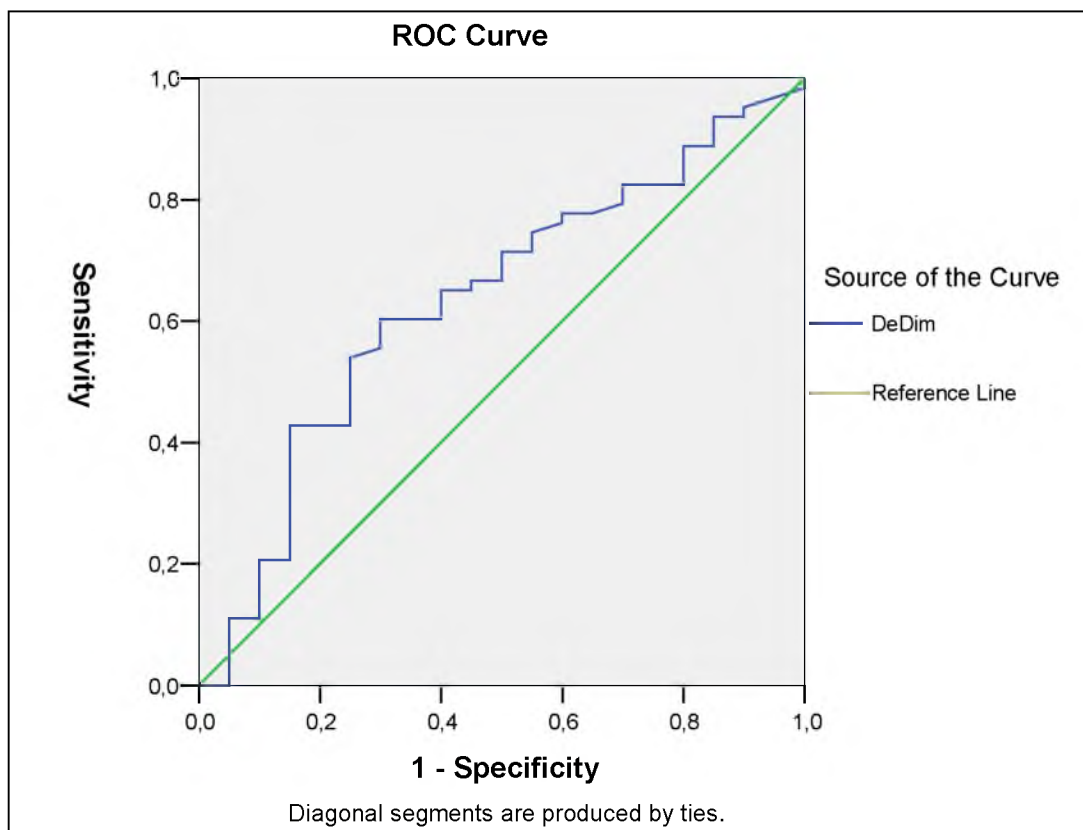
Grafikon 2. Statistička analiza (Kruskal Wallis Test) razlika srednjih vrijednosti D-dimera kategorisanih prema V/P scintigramu ($\chi^2 = 23,3$ $df=3$ $p < 0,0005$)

D-dimer nije mogao biti marker za radiografiju pluća (odsustvo statističke značajnosti razlika $p=0,071$), ali jeste za V/P scintigrafiju pluća (Grafikoni 3 i 4). Ustanovilo se da je pozitivna prediktivna

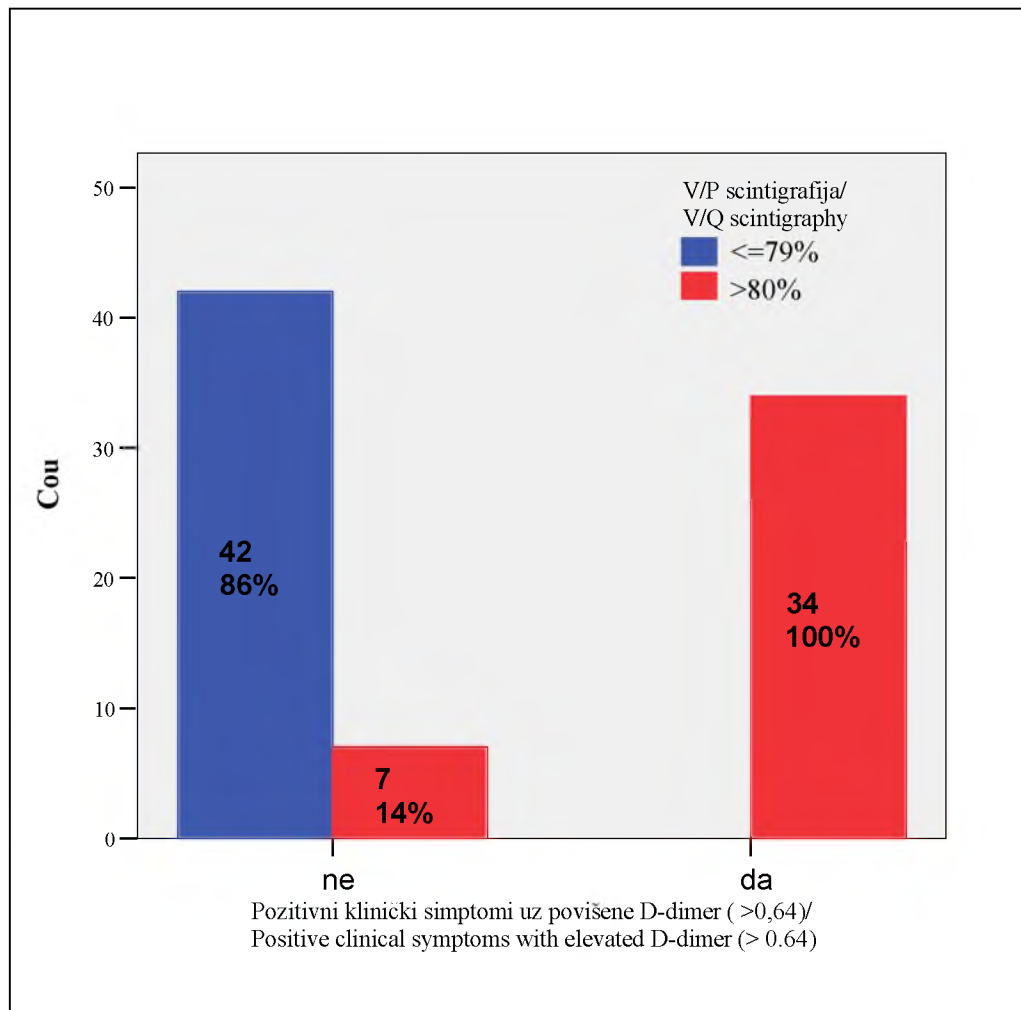
vrijednost (PPV) D-dimera u odnosu na visoku vjerovatnoću za PTE na V/P scintigramu, prema PIOPED studiji, iznosila 73%, a negativna prediktivna vrijednost (NPV) 86% (Grafikon 5).



Grafikon 3. D-dimeri na V/P scintigramu mogu razlikovati PTE sa visokom vjerovatnoćom u odnosu na srednju, nisku vjerovatnoću ili uredan nalaz V/Q scintigrafije Area=0,778 p<0,0005



Grafikon 4. D-dimeri kao marker ne mogu razlikovati patološki od normalnog radiograma pluća



Grafikon 5. Pozitivna prediktivna vrijednosti (PPV) bila je $34/34=1$ ili 100%. Kod svih ispitanika koji su imali kliničku sliku PTE i vrijednosti D-dimera veće od 0,65 V/P scintigrafija je potvrdila PTE sa visokom vjerovatnoćom. Negativna prediktivna vrijednost (NPV) bila je $42/49=0,857$ ili 86%. Ukoliko ispitanici nisu imali jasnu kliničku sliku (kliničke simptome) PTE, uz smanjene vrijednosti D dimera (ispod 0,64), vjerovatnoća da nemaju PTE je bila 86%.

Diskusija

Smatra se da je plućni tromboembolizam još uvijek jedno od najtežih stanja, naročito u dijagnostičkom pogledu. S obzirom na posljedice, od posebno velikog značaja je rana dijagnoza i primjena adekvatne terapije. Posebno značajno mjestu zauzima PTE kod operisanih pacijenata. U literaturi se navodi podatak o velikom procentu postoperativnih komplikacija sa smrtnim ishodom i do 26,6%, a od toga na PTE otpada 50%^{1,6,8}. Kako se postoperativne plućne komplikacije dijele

na rane i kasne, onda se javlja potreba da se pacijent prati od prvog postoperativnog dana, da se komplikacija pravovremeno dijagnosticira ili, eventualno, isključi. Ako se zna da bolesnik sa prvom embolijom postoperativno ima 30% šanse za pojavu drugog ataka, a drugi atak je u 20% slučajeva fatalan, jasno je da ne samo prevencija, već i rana dijagnoza, uz terapiju odlučuje direktno o životu pacijenta^{3,6}.

PTE je fatalna bolest i teško ju je dijagnosticirati zbog nespecifičnih simptoma, pa smo je u ranijem tekstu nazivali i

imitatorska bolest. Problem je posebno uočljiv u postoperativnom toku, kada su bolesnici slabih odbrambenih snaga, sa slabim odgovorima organizma na nove atake. Klasični trijas: 1. hemoptiza, 2. pleuralno trenje i 3. vidljiva periferna flebotromboza rijetko se javlja^{1-3,8,14}. I tokom našeg ispitivanja imali smo brojne simptome koji su bili atipični. Zato, kod postoperativnog bolesnika sa naglo nastalom dispneom, uvijek treba misliti na inicijalne znake plućne embolije. Jasno, prethodno treba uraditi EKG, kardioenzime, te isključiti kardijalni uzrok tegoba.

V/P scintigrafija pluća nema značajnih kontraindikacija. To je komforna pretraga koja se radi u ležećem položaju pacijenta, laka je za izvođenje i relativno jeftina je metoda. Normalan nalaz, po pravilu, isključuje PTE, no V/P može dati i lažno pozitivan nalaz. Ako se kombinuje sa drugim parametrima, posebno D-dimerom RTG pluća, lakše se postavlja dijagnoza.

Rezultati ovog istraživanja omogućili su procjenu prednosti i nedostataka primjenjenih dijagnostičkih metoda a, na osnovu zadatih parametara, uglavnom su našli potvrdu za korištenu literaturu.

Razlika u dobnoj strukturi pacijenata obje ispitivane skupine nije bila signifikantna. Ovo ukazuje da se PTE može javiti i kod mlađih pacijenata i da je ovisna o postojanju faktora rizika. Od faktora rizika za nastanak PTE, najzastupljeniji su bili maligna oboljenja, infekcija (nepokretnost pacijenta), operacije, DVT, kao i drugi faktori rizika, kao što su hronično popuštanje srca, CVI, debljina, trudnoća i sl. Jedan faktor rizika imalo je 29 pacijenata, a 43 pacijenta su imala više faktora rizika.

U toku studije pratili smo i simptomatologiju kod pacijenata kojima je rađena V/P scintigrafija i ustanovili da je bilo 45 pacijenata bez simptoma, a pod tim se podrazumjevaju i oni pacijenti kojima anamneza nije dobro uzeta. Kod 38 pacijenata bilo je simptoma, od čega je po 16 pacijenata bilo sa jednim i dva simptoma, a

6 sa tri. Simptomi koje pominjemo bili su dispnea, hemoptizije i kašalj.

Na osnovu napred navedene analize demografskih podataka ispitivanog uzorka, pacijenti su podijeljeni u dvije skupine - u prvoj je zastupljeno 32 ispitanika sa vrijednostima D-dimera $\leq 0,64$ mg/l, a u drugoj je zastupljen 51 ispitanik sa vrijednostima D-dimera $> 0,65$ mg/l. Ustanovljeno je da je u prvoj skupini bila manja vjerovatnoća za PTE, dok je u drugoj skupini vjerovatnoća za PTE bila veća. Zaključak je izveden komparacijom vrijednosti D-dimera u odnosu na nalaz V/P scintigrafije pluća. Na osnovu navedene komparacije, ustanovili smo da su vrijednosti D-dimera veće kod pacijenata sa V/P scintigramom sa visokom vjerovatnoćom za PTE. Na osnovu urađenih analiza ustanovili smo da D-dimer ima visoku senzitivnost, od 90%, a specifičnost 67%. Pozitivna prediktivna vrijednost D-dimera, u grupi sa vrijednostima D-dimera $>0,65$, iznosila je 76%, a negativna prediktivna vrijednost D-dimera, u grupi sa vrijednostima D-dimera $<0,64$, iznosila je 86%. D-dimer je bio u korelaciji sa kliničkim simptomima ($r=0,290$; $p=0,008$), a korelacija je bila pozitivna i blaga. S povećanjem broja simptoma koji sugerišu na PTE raste i vrijednost D-dimera. D-dimeri su bili u korelaciji sa malignomima ($r=0,33$; $p=0,002$), a korelacija je bila pozitivna i blaga. Prisutnost malignoma, dakle, sugerišu na povećane vrijednosti D-dimera.

Rađena je korelacija vrijednosti D-dimera u odnosu na RTG pluća i ustanovljeno je da vrijednosti D-dimera, kao markera, ne mogu razlikovati uredan od patološkog RTG pluća. Komparacijom RTG snimka pluća u odnosu na nalaz V/P scintigrafije ustanovljeno je da je 8 ispitanika (40,0%) imalo uredan RTG pluća, a da je na scintigramu dijagnosticirana PTE (što govori da je RTG pluća rađen ili suviše rano ili kasno, a da je terapija već uključena). S druge strane, 12 ispitanika (19,0%) imalo je patološki RTG pluća, a uredan nalaz scintigrafije. Dakle, možemo pouzdano reći da RTG snimak pluća nije

visoko senzitivna, što potvrđuju i dostupni literaturni podaci^{2,3,14,19}. D-dimeri su u korelaciji sa V/P scintigramom ($r=0,365$; $p=0,001$), a rastom D-dimera raste i procentualna vjerovatnoća za pozitivni nalaz na V/P scintigramu.

Iz svega naprijed navedenog vidi se da V/P scintigrafija zauzima značajno mjesto u dijagnostičkom algoritmu PTE, a posebno i zato što je riječ o neinvazivnoj dijagnostičkoj metodi. Njena senzitivnost je 90%, a specifičnost 67%.

Literatura

1. Ernst A, Banfić LJ. Plućna tromboembolija. U: Božidar Vrhovec i saradnici. Interna medicina. Treće promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak 2003; str. 630-633.
2. Kovacs MJ, MacKinnon KM, Anderson D, et al. A comparison of three rapid D-dimer methods for the diagnosis of venous thromboembolism. *Br J Haematol*, 2001; 115:140-144.
3. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA*, 1990; 263:2753-2759.
4. Pahde KJ, et al. Imaging Pregnant Patients with Suspected Pulmonary Embolism: What the Radiologist Needs to Know. *RadioGraphics*, 2009; 29:639-654.
5. Sostman HD et al. Sensitivity and Specificity of Perfusion Scintigraphy Combined with Chest Radiography for Acute Pulmonary Embolism in PIOPED II. *JNM*, 2008; 49:1741-1748.
6. Manganaro A, et al. A Retrospective Analysis of Hospitalized Patients With Documented Deep-Venous Thrombosis and Their Risk of Pulmonary Embolism. *Angiology*, 2008; 59:599-604.
7. Members TF, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for

Zaključak

V/P scintigrafija zauzima značajno mjesto u dijagnostičkom algoritmu PTE, a posebno kao neinvazivna dijagnostička metoda. Korelacijom vrijednosti D-dimera i RTG snimku pluća ustanovilo se da D-dimer kao marker ne može razlikovati uredan od patološkog RTG pluća, ali u odnosu na nalaz V/P scintigrafije pluća može. Rastom D-dimera raste procentualna vjerovatnoća za pozitivni nalaz na V/P scintigramu.

- the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J*, 2008; 29:2276-2315.
8. Pipavath and Godwin. Acute Pulmonary Thromboembolism: A Historical Perspective. *Am J Roentgenol*, 2008; 191:639-641.
 9. Miniati M et al. Simple and Accurate Prediction of the Clinical Probability of Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008; 178:290-294.
 10. Sanchez O, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J*, 2008; 29:1569-1577.
 11. Tapson V. Acute Pulmonary Embolism. *NEJM*, 2008; 358:1037-1052.
 12. Sostman HD, et al. Acute Pulmonary Embolism: Sensitivity and Specificity of Ventilation-Perfusion Scintigraphy in PIOPED II Study. *Radiology*, 2008; 246:941-946.
 13. Runyon MS, et al. Comparison of the Simplify D-dimer assay performed at the bedside with a laboratory-based quantitative D-dimer assay for the diagnosis of pulmonary embolism in a low prevalence emergency department population. *Emerg Med J*, 2008; 25:70-75.
 14. Anderson DR, et al. Computed Tomographic Pulmonary Angiography vs. Ventilation-Perfusion Lung Scanning in

Patients with Suspected Pulmonary Embolism. JAMA, 2007; 298:2743-2753.

15. *Strashun AM. A Reduced Role of V/Q Scintigraphy in the Diagnosis of Acute Pulmonary Embolism. JNM, 2007; 48:1405-1407.*

16. *Jimenez D, et al. Prognostic Models for Selecting Patients with Acute Pulmonary Embolism for Initial Outpatient Therapy. Chest, 2007; 132:24-30.*

17. *Harris B, et al. Objective Analysis of Tomographic Ventilation-Perfusion Scintigraphy in Pulmonary Embolism. Am J Respir Crit Care Med, 2007; 175:1173-1180.*

18. *Altschuler EL, et al. Computed tomography for pulmonary embolism. NEJM, 2006; 355:955-955.*

19. *Richman PB. Simplifying the Evaluation of Pulmonary Embolism. Chest, 2006; 129:1400-1402.*

20. *Hull D. Diagnosing Pulmonary Embolism With Improved Certainty and Simplicity. JAMA, 2006; 295:213-215.*

21. *Begić A, Begić A, Kučukalić-Selimović E, et al. Screening of pulmonary embolism by ventilation/perfusion tomography - SPECT and comparison with planar scintigraphy - our experiences. Med Arh, 2008; 62(4):220-222.*

Koresponding autor

Sanela Halilović Šuškić

Ul. Donja Mahala 4D

72270 Travnik

BiH

E-mail:sanelasuskic@yahoo.com

Koliko doktori stomatologije poznaju mogućnost pojave nekroze vilične kosti kao posljedicu bisfosfonatne terapije?

How Much Dentists Know about Jaw Bisphosphonate-Related Osteonecrosis and a Probability of Its Occurrence?

Elma Sokić Begović¹, Vladimir Biočanin^{2,3}, Nisveta Softić⁴, Dženana Herceg⁴, Enesa Begović⁵, Alina Fazlić⁶, Muhamed Zuko⁷, Dušan Durić^{8,9}

¹Federalno ministarstvo zdravstva, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

²Stomatološki fakultet u Pančevu, Srbija

³Farmaceutsko-zdravstveni fakultet Travnik, Travnik, Bosna i Hercegovina

⁴Zavod za javno zdravstvo SBK/KSB, Travnik, Bosna i Hercegovina

⁵PZU Poliklinika „OKO“, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

⁶Kantonalna bolnica Travnik, Travnik, Bosna i Hercegovina

⁷JU Psihijatrijska bolnica Kantona Sarajevo, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

⁸Institut za rehabilitaciju, Beograd, Srbija

⁹Univezitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka, Kragujevac, Srbija

Sažetak

Postojeći podaci i cilj rada. Bisfosfonati su grupa lijekova koja se najčešće primjenjuje u terapiji osteoporozе i brojnih malignih oboljenja. Novije generacije ovih lijekova visoko su potentne i odgovorne za nastanak osteonekroze i avaskularne nekroze sluznice, glavnih nuspojava ove terapije. To je ozbiljna komplikacija koja smanjuje kvalitetu života pacijenta i zahtijeva dugotrajno liječenje. Osteonekroza se prvenstveno pojavljuje na viličnim kostima. U današnje vrijeme, incidenca osteonekroze vilice je u porastu. Prevencija i rana dijagnostika su najvažnije za smanjenje incidence osteonekroze povezane sa bisfosfonatima. Podaci u literaturi ukazuju na mnoge nepoznanice u nastanku ove komplikacije. Zbog sve šire upotrebe ovih lijekova, doktor stomatologije će neminovno u svom radu susretati pacijente koji u terapiji koriste bisfosfonate, ili se za to pripremaju. Znanje doktora stomatologije je bitan faktor koji utiče na donošenje odluka u kliničkoj praksi.

Cilj ovog rada je bio da istraži u kojem procentu doktori stomatologije poznaju činjenice o terapiji bisfosfonatima i osteonekrozi vilica, nuzpojavi ove terapije, kao i da istraži karakteristike mjernih instrumenata korištenih za procjenu znanja u studijama. Nadalje, na osnovu dobivenih podataka, cilj je napraviti okvir za konstruisanje mjernog instrumenta, koji bi mogao biti korišten za slična istraživanja.

Metode rada. U svrhu izrade ovog rada pretražene su elektronske baze: PubMed i Google Scholar. Za pretraživanje baza korištene su riječi za pretraživanje. Utvrđeni su uključni i isključni kriteriji za uvrštavanje rezultata pretrage.

Rezultati. Ukupno 10 studija, koje su objavljene između 2010. i 2017. godine, ispunilo je kriterije za prikaz. Ispitanici uključeni u studije bili su doktori stomatologije bez specijalizacije i doktori stomatologije specijalisti. Sve studije koristile su upitnike kao mjerne instrumente.

Zaključci. Analizom rezultata istraživanja utvrđeno je da se između pojedinih studija razlikovao broj doktora stomatologije koji ima dobro opće znanje o bisfosfonatnoj terapiji i osteonekrozi vilica povezanoj sa tom terapijom. Znanje doktora stomatologije ovisilo je o specijalizaciji i vrsti specijalizacije, dužini radnog iskustva, mjestu rada i dr. Gotovo svi

doktori stomatologije su izrazili želju za sticanjem novih saznanja o ovoj problematici. Autori većine studija naglašavaju potrebu za dodatnim unapređenjem znanja doktora stomatologije. Dodatna edukacija doktora stomatologije nužna je za prevenciju ili rano liječenje osteonekroze vilice, a trebala bi biti organizovana, kako na dodiplomskom, tako na postdiplomskom nivou, kao i u okviru kontinuirane edukacije. U ovom radu ponuđene su smjernice za konstruisanje upitnika koji bi se mogao koristiti za procjenu znanja doktora stomatologije o osteonekrozi vilice povezanoj sa terapijom bisfosfonatima u našoj zemlji, kao i bazni podaci za poređenje u ovoj oblasti.

Ključne riječi: bisfosfonati, osteonekroza vilica, doktori stomatologije

Abstract

Background and Aim. Bisphosphonates are drugs commonly used in the treatment of osteoporosis and numerous malignancies. Newer generation of these drugs are highly potent and responsible for osteonecrosis and avascular mucous necrosis, which is the main side-effect of the therapy. It is a serious condition which reduces the patient's quality of life and requires a long-term treatment. Jaws are primary location of osteonecrosis related to bisphosphonates. At present, the incidence of jaw osteonecrosis is increasing. Prevention and early diagnosis are the most important for reducing the incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis. According to literature, a lot of facts remain unknown regarding this side-effect. Due to the widespread use of these drugs, the dentist will inevitably encounter patients treated by bisphosphonates, or those preparing to use them. Dentist's knowledge is an important factor influencing decision-making in clinical practice.

The purpose of this review was to investigate a percentage of dentists having knowledge of bisphosphonates and bisphosphonate-related osteonecrosis, as well as to explore characteristics of measuring instruments used for assessing that knowledge. Furthermore, based on the data obtained, this review is aimed to create a framework for the construction of a measuring instrument that could be used for similar research.

Methods. The electronic databases PubMed and Google Scholar were searched using search keywords. Inclusion and exclusion criteria were defined and applied to the results.

Results. A total of 10 studies, published between 2010 and 2017, met criteria to be included in this review. The subjects included in the studies were general dentists and specialists in dentistry. All studies included in this review, as a measuring tool, used questionnaires.

Conclusions. By analyzing results of the included studies, it is determined that the number of dentists with good general knowledge of bisphosphonates and bisphosphonate-related osteonecrosis varied. The knowledge depended on the type of specialization, working experience, place of work etc. Almost all dentists expressed desire to acquire more knowledge about the issue. The authors of most studies emphasized the need for further advancement of dentist's knowledge. Additional education of dentists is necessary for the prevention or early treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, and should be organized at the undergraduate and postgraduate level, and as continuing education. This review provides guidelines for constructing a questionnaire that could be used to evaluate knowledge of dentists concerning bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in our country, as well as baseline data for comparisons.

Keywords: bisphosphonates, jaw osteonecrosis, dentists

Uvod

Bisfosfonati su grupa lijekova koja se u medicini primjenjuje od 60-ih godina 20.

vijek^{1,2}. Nekada su se koristili isključivo u terapiji Pagetove bolesti, a danas se koriste u terapiji osteoporoze i ostepenije, te brojnih malignih oboljenja (najčešće: me-

tastatski karcinom dojke, metastatski karcinom prostate, metastatski karcinom pluća i bubrega, multipli mijelom, maligna hiperkalcemija). U rjeđim slučajevima primjenjuju se i u terapiji leukemija, limfoma, fibrozne displazije, hroničnog rekurentnog multifaktorijalnog osteomijelitisa i osteogenesis imperfekte^{1,2,3}.

Mehanizam djelovanja bisfosfonata još uvijek nije u potpunosti jasan². Postoji razlika u uzimanju bisfosfonata u odnosu na indikaciono područje. Osteoporoza se češće liječi peroralnim uzimanjem bisfosfonata, i to duži niz godina u nižim dozama, dok se kod malignih i teških zdravstvenih stanja oni daju u mnogo višim dozama, intravenskom aplikacijom⁴⁻⁶.

Danas na tržištu postoje tri generacije ovih lijekova. Druga i treća generacija su visoko potentne i odgovorne za nastanak glavne nuspojave bisfosfonatne terapije - osteonekroze i avaskularne nekroze sluznice².

Terapija bisfosfonatima i njezina etiopatogenetska povezanost s aseptičkom osteonekrozom vilice važan je javnozdravstveni problem današnjice⁶. To je relativno nov klinički pojam⁷. Prvi ovakav slučaj objavljen je 2003. godine⁸. U današnje vrijeme, incidenca pojavljivanja osteonekroze vilice je u porastu⁸. Podaci u literaturi ukazuju na mnoge nepoznanice u nastanku ovog oboljenja⁷.

Osteonekroza se prvenstveno pojavljuje na kostima vilica; češće u mandibuli. Ova komplikacija može uzrokovati probleme kod gutanja, ishrane, govora i tako bitno narušiti i smanjiti kvalitetu života^{2,3}. Iako patogeneza nastanka osteonekroze vilice nije u potpunosti razjašnjena, smatra se da je njezin nastanak posljedica međudjelovanja nekoliko faktora: traume prouzrokovane stomatološkim zahvatom ili neodgovarajućim protetskim radom, bakterijske kontaminacije, kao i samih bisfosfonata, koji dovode do smanjene koštane pregradnje, antiangiogeničkog efekta i toksičnog djelovanja na sluznicu^{1,4,8,9,10}. Među rizične stomatološke zahvate ubrajaju se ekstrakcija zuba,

ugradnja dentalnih implanata, periapikalne operacije, subgingivalno uklanjanje tvrdih i mekih zubnih naslaga kiretama, te ostale periodontalne operacije^{2,3}. Od ostalih rizičnih faktora treba istaknuti infekciju, lošu oralnu higijenu i loše protetske ispune kao lokalne faktore, te brojne sistemske faktore među koje se ubrajaju: starija životna dob (60 i više godina), imunosupresija uzrokovana kortikosteroidima, insuficijencija bubrega, dijabetes, anemija i dr.^{2,11}.

Postavljanje dijagnoze osteonekroze povezane s bisfosfonatima nije jednostavno¹². Naime, stanje se definiše kao bolno izlaganje nekrotične alveolarne kosti koje traje duže od osam sedmica kod pacijenata koji su, ili su bili, pod terapijom bisfosfonatima, pod uslovom da je na osnovu anamneze isključena osteoradionekroza^{2,3}.

Klinička slika osteonekroze može varirati⁸. Na početku, klinički izgleda kao nekrotizirajuća parodontna bolest ili kao ulkus koji ne zacjeljuje². Oboljenje se kasnije može proširiti na cijelu vilicu^{13,14,15}. U uznapređovalom stadiju može doći do širenja u susjedne strukture, kao što su mandibularni kanal ili maksilarni sinus^{8,13}.

Cilj liječenja je ukloniti bol, kontrolisati infekciju i zaustaviti progresiju bolesti. Zato su prevencija i rana dijagnoza ovog oboljenja od izuzetnog značaja^{8,12}. Dougall i Fiske¹⁶ naglašavaju važnost uzimanja medicinske anamneze, kako bi se minimizirao rizik od komplikacija kod medicinski kompromitovanih pacijenata¹⁷. Kod pacijenata koji navode da se pripremaju za terapiju bisfosfonatima neophodno je provesti preventivne mjere sanacije u usnoj šupljini i eliminaciju lokalnih faktora rizika prije otpočinjanja terapije³. Svi invazivni zahvati trebaju se izvršiti minimalno šest sedmica prije početka terapije^{1,2,3}. Kod pacijenata koji su pod terapijom bisfosfonatima potrebno je saznati sve o lijeku: koji je lijek, trajanje terapije, potentnost lijeka, način primjene, zbog čega se uzima, te provesti kate-

gorizaciju pacijenta za procjenu rizika od nastanka osteonekroze, koja daje smjernice za postupanje sa pacijentom.

Prije invazivnog zahvata provodi se antibiotska profilaksa, a pacijenta je potrebno redovno kontrolirati svaka tri mjeseca ili po pojavi bilo kakvih simptoma. Nužna je edukacija o pravilnoj oralnoj higijeni^{1,2}. U određenim situacijama potrebno je konsultovati specijalistu oralnog/maksilofacijalnog hirurga i uputiti pacijenta specijalisti, koji će u dogovoru s primarnim liječnikom odrediti slijed terapije. Preporučuje se izbjegavati rizične zahvate ukoliko zaista nisu nužni^{1,2,3}.

S obzirom na sve širu upotrebu bisfosfonata u populaciji, evidentno je da će doktor stomatologije u svom radu susresti pacijente koji su na terapiji bisfosfonatima ili se za nju pripremaju. Znanje doktora stomatologije bitan je faktor koji utiče na donošenje odluka u kliničkoj praksi i koji može kod ovih pacijenata povećati rizik od razvoja osteonekroze vilice povezane sa terapijom bisfosfonatima. Zato je cilj autora ovog rada bio da istraže dostupnu literaturu u vezi sa znanjem doktora stomatologije o osteonekrozi vilica povezanoj sa terapijom bisfosfonatima, kako bi se dobili odgovori na sljedeća pitanja: (1) koji procenat doktora stomatologije poznaje principe bisfosfonatne terapije i mogućnost osteonekroze vilica povezane sa terapijom bisfosfonatima; (2) koje su bile karakteristike mjernih instrumenata, korištenih za procjenu znanja, u dosadašnjim studijama. Nadalje, cilj nam je bio da pokušamo sistematizovati čestice mjernih instrumenata u domene i subdomene, kako bi se napravio okvir za konstruisanje novog mjernog instrumenta. Rezultati ovog istraživanja trebali bi ponuditi uvid u postojeću situaciju u ovoj oblasti, što bi moglo biti primjenjeno u budućim razmatranjima o ovoj problematici u našoj zemlji.

Metode rada

Za pretraživanje literature korištene su elektronske baze PubMed i Google Scholar. Za pretraživanje PubMed baze korištene su slijedeće riječi za pretraživanje: doktori stomatologije, bisfosfonat uz „i“ Boolean operator. Ovom metodom identificirano je 119 rezultata. Za pretraživanje Google Scholar baze upotrebljene su riječi za pretraživanje na B/H/S jeziku: doktor, bisfosfonat i pri tome je identificirao ukupno 89 rezultata. Za pretraživanje studija na engleskom jeziku na Google Scholar bazi, upotrebljene su iste riječi za pretraživanje, međutim korištena je opcija naprednog pretraživanja, „traži članke, gdje se pojavljuju riječi u naslovu članka“. Tim postupkom identificirano je 12 rezultata.

Kriteriji za uključivanje rezultata pretraživanja u ovaj pregled bili su: (1) istraživanje sprovedeno na doktorima stomatologije; (2) studije objavljene na B/H/S ili engleskom jeziku; (3) istraživanja znanja i/ili stavova i/ili prakse i/ili osviještenosti kao mjere ishoda; (4) studije u kojima je korišten upitnik kao mjerni instrument; (5) studije u kojima su rezultati istraživanja prikazani po grupama ispitanika; (6) radovi sa dostupnim cijelim tekstom. Studije koje su uz doktore stomatologije istovremeno obuhvatale i druge ispitanike uzete su obzir ukoliko su rezultati studije prikazani posebno za doktore stomatologije.

Isključni kriteriji bili su: (1) pregledni radovi; (2) studije koje nisu koristile upitnik; (3) studije objavljenije na drugim jezicima, osim B/H/S ili engleskog; (4) studije čiji su ispitanici isključivo bili doktori medicine, studenti stomatološkog fakulteta ili dentalni higijeničari; (5) studije čiji su rezultati prikazani integrisano za sve ispitanike.

Pregledani su naslovi i apstrakti svih nađenih rezultata. Nakon primjene uključenih i isključenih kriterija, kao i odbacivanja duplih rezultata, detaljno su pregledani

cijeli tekstovi 10 studija, koje su uključene u ovaj pregledni rad.

Ukupno 10 studija ispunilo je kriterije za prikaz u ovom radu. Karakteristike prihvaćenih studija sumirane su u tabeli 1.

Rezultati

Tabela 1. Karakteristike studija koje su ispunile zadate kriterije

Prvi autor	God.	Lokacija/ zemlja	Ispitanici	Broj ispitanika	Mjere ishoda
López-Jornet ¹⁸	2010	Murcia, Španija	doktori stomatologije i studenti stomatologije	60	znanje i stavovi
Yoo ¹⁷	2010	Koreja	doktori stomatologije	264	osviještenost
Runje ²	2015	Hrvatska	doktori stomatologije	102	znanje
Gonzales ¹⁹	2015	Taksas, USA	doktori stomatologije	93	uticaj znanja na donošenje odluka u kliničkoj praksi
de Lima ²⁰	2015	Pernambuco, Brazil	doktori stomatologije i studenti stomatologije	104	znanje i stavovi
Hajmohammadi ¹²	2015	Ardabil Province, Iran	doktori stomatologije bez specijalizacije	116	znanje
Alhussain ²¹	2015	Ontario, Canada	doktori stomatologije	1.579	znanje, praksa i mišljenje
Albu ⁷	2015	Târgu Mureș, Romania	doktori stomatologije	70	osviještenost
Čabov- Ercegović ⁸	2017	Hrvatska	doktori stomatologije	458	znanje
Vinitzky-Brener ²²	2017	Meksiko	doktori stomatologije	410	znanje

Prva studija objavljena je 2010. godine, a posljednja 2017. godine. Studije su ukupno obuhvatile 3.256 ispitanika, sa veličinom uzorka od 60¹⁸ do 1.579²¹ ispitanika. Geografski, istraživanja su provedena u Španiji¹⁸, Koreji¹⁷, Hrvatskoj^{2,8} (n=2), SAD¹⁹, Brazilu²⁰, Iranu¹², Kanadi²¹, Rumuniji⁷ i Meksiku²². Studije su bile presječne.

Ispitanici uključeni u studije bili su doktori stomatologije bez specijalizacije i doktori stomatologije specijalisti. U nekim studijama^{2,18} su, iz uzorka, izostavljeni doktori stomatologije specijalisti oralne i maksilofacijalne hirurgije, te specijalisti oralne medicine, pod pretpostavkom da sa svojim znanjem odskoču od prosjeka, jer liječenje pacijenata sa osteonekrozom vilice povezanom sa terapijom bisfosfonatima pripada užem domenu njihovog djelovanja.

Prosječna starost ispitanika izno-sila je od 32,83¹⁸ do 50 godina²¹. Prema spolu, žene su bile ispitanici u procentu od 32%²¹ do 58,7%²⁰. Među ispitanicima, doktori stomatologije bez specijalizacije činili su od 47,37%⁷ do 100%¹² uzorka. Prosječne godine radnog iskustva su bile od: manje od 3 godine¹⁷ do više od 20 godina²¹. Neki od ispitanika imali su i akademsko zvanje^{2,8}.

Karakteristike mjernih instrumenata i sistematizacija čestica

Sve studije uključene u ovaj pregledni rad koristile su upitnik kao mjerni instrument, koji su razvijali autori studija. Upitnici su imali od 13 do 38 pitanja. Dvije studije su provele pilot istraživanje upitnika^{18,21}. Upitnici u nekoliko studija formulirani su na osnovu pregleda literature i pomoći stručnog tijela^{17,19,20}. Niti

jedna studija nije koristila potpuno isti mjerni instrument. Neke studije koristile su pojedine čestice iz upitnika drugih studija.

Pitanja u upitnicima odnosila su se na znanje o bisfosfonatima, osteonekrozi vilice povezanoj sa terapijom bisfosfonatima, faktorima rizika, pristupu u liječenju i preventivnim mjerama; potom, na načine sticanja znanja o ovoj problematici, kao i na pitanja o demografskim podacima o ispitanicima. Odgovori na pitanja su va-

rirali od jednog do više tačnih odgovora. Pitanja su uglavnom, bila zatvorenog tipa.

Način pristupa upitniku razlikovao se između studija - neke studije su koristile upitnike u papirnoj formi dostavljene lično ispitaniku¹⁸, dok su druge studije dostavljale upitnike u elektronskoj formi, putem e-maila i web-a^{2,21}; neke studije su koristile mješoviti pristup^{7,8,19}.

Autori ovog rada sistematizovali su dostupne čestice iz upitnika u domene i subdomene, sumarno prikazane u tabeli 2.

Tabela 2. Prikaz čestica prema domenama i subdomenama

Domena	Subdomena	Referenca
Bisfosfonati (BF)	Opće poznavanje BF terapije	7; 17; 20
	Poznavanje indikacija za primjenu	2; 7; 8; 12; 17; 18; 20; 21; 22
	Poznavanje mehanizma djelovanja	20
	Poznavanje aktivne supstance	18; 20; 22
	Poznavanje komercijalnih naziva	18; 20; 22
	Poznavanje puta primjene	21
	Poznavanje komplikacija BF terapije	2; 7; 8; 17; 20
Osteonekroza povezana sa terapijom bisfosfonatima (BONJ)	Opće poznavanje BONJ	17; 19; 22
	Poznavanje definicije BONJ	18
	Poznavanje incidence BONJ	12; 19; 21
	Poznavanje simptoma BONJ	12
	Poznavanje dijagnostičkih kriterija	22
	Poznavanje RTG dijagnostike BONJ	12
	Poznavanje kliničke slike	12
	Poznavanje smjernica AAOMS*	17; 22
	Poznavanje faktora rizika za razvoj BONJ	2; 8; 12; 18; 19; 20; 22
	Poznavanje rizičnih stomatoloških intervencija	2; 8; 12; 17; 18; 19; 20
	Poznavanje drugih dentalnih faktora rizika	12; 19; 20
	Poznavanje faktora rizika koji potiču od BF	2; 7; 8; 12; 19; 20
	Poznavanje lokalizacije na kojoj se BONJ javlja češće	19
	Poznavanje protokola liječenja BONJ	18; 21; 22
Mjere prevencije nastanka BONJ	Uzimanje anamneze	7; 17; 19; 20
	Poznavanje menadžmenta pacijenta koji će uskoro biti na BF tretmanu	2; 18; 19
	Poznavanje mjera njege	12; 19; 20
Postupak u slučaju potrebe za invazivnim stomatološkim tretmanom kod pacijenta na BF (menadžment plan)	Određivanje CTX u serumu	18; 19
	Potreba za prekidom uzimanja BF zbog provođenja invazivnog tretmana	2; 7; 8; 12
	Konsultacija / upućivanje specijalisti	2; 7; 8; 19; 21
	Praktični primjeri	18; 21; 22
Sticanje znanja o BF i BONJ	Gdje, kada i kako su stečena postojeća znanja	2; 8; 17; 18; 20; 21; 22
	Spremnost za sticanje novih znanja	2; 8; 19; 20; 21;
	Preferirani metod za sticanje novih znanja	21

*AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons)

Znanje doktora stomatologije o bisfosfonatnoj terapiji i osteonekrozi vilica povezanoj sa tom terapijom

Rezultati istraživanja provedenih u Španiji¹⁸ i Kanadi²¹ ukazuju da 68,36%, odnosno 60% doktora stomatologije imaju dobro opće znanje o bisfosfonatnoj terapiji i osteonekrozi vilica povezanoj sa terapijom bisfosfonatima. Prema rezultatima istraživanja provedenom u Iranu¹², osrednje znanje ima 50,9%, dok rezultati istraživanja provedenom u Meksiku²² ukazuju na izuzetno loše znanje kod gotovo svih doktora stomatologije o prevenciji, dijagnozi i menadžmentu osteonekroze vilica povezanom sa terapijom bisfosfonatima. Prema jednom istraživanju²⁰, 56,7% doktora stomatologije poznaje terapiju bisfosfonatima.

Rezultati istraživanja ukazuju da između 48,4% i 72,5% doktora stomatologije ne zna indikacije za primjenu bisfosfonata^{2,8,18,20}. Većina ispitanika tačno navodi da je osteoporozna jedna od indikacija za terapiju bisfosfonatima - njih 66,4% u studiji provedenoj u Kanadi²¹, 64,7% u studiji provedenoj u Iranu¹² i 62,45% u studiji provedenoj u Hrvatskoj⁸. Nešto manje ispitanika zna da su indikacije bisfosfonatne terapije i koštane metastaze 47,1%⁷, 41,92% i multipli mijelom 23,80%⁸.

Procenat doktora stomatologije koji poznaju aktivnu supstancu i komercijalni naziv bar jednog lijeka koji sadrži bisfosfonate razlikuje se između studija. Prema jednoj studiji¹⁸ Alendronate (Fosamax®) prepoznaje 88,33% doktora stomatologije, dok prema drugoj studiji²⁰, 72,1% doktora stomatologije nisu znali bisfosfonate citirane u upitniku, a njihove komercijalne nazive nije znalo 84,6% doktora stomatologije.

Glavnu komplikaciju primjene bisfosfonatne terapije prema studiji provedenoj u Brazilu²⁰ ne zna 59,6% doktora stomatologije, u studijama provedenim u Hrvatskoj^{2,8}, ovi rezultati su bolji i iznose 44,1% i 36,68%. Između 40,5% i 56,5%

doktora stomatologije navodi da su čuli za osteonekrozu vilica povezanu sa terapijom bisfosfonatima^{17,22}. Gotovo četvrtina ispitanika u istraživanju provedenom u Kanadi²¹ nisu znali kolika je incidenca osteonekroze vilica kod pacijenata koji uzimaju *per os* ili *iv* bisfosfonatnu terapiju.

Poznavanje dijagnostičkih kriterija za osteonekrozu vilica ispitivano je u istraživanju provedenom u Meksiku²². Prema ovoj studiji, jedan dijagnostički kriterij navodi 9,8% doktora stomatologije, dok 88,2% doktora stomatologije ne navodi niti jedan dijagnostički kriterij.

19,3% doktora stomatologije poznaju AAOMS smjernice za postupanje sa pacijentima u slučaju osteonekroze vilica povezane sa terapijom bisfosfonatima¹⁷.

Faktore rizika povezane sa nastankom osteonekroze nije znalo ukupno 90,2% doktora stomatologije u istraživanju provedenom u Hrvatskoj², dok su ti rezultati nešto bolji u drugim istraživanjima i to: 78,2%²² i 53,26%⁸. Bar jedan faktor rizika navodi 13,7% doktora stomatologije²², dok u studiji provedenoj u Španiji¹⁸ doktori stomatologije navode sljedeće faktore rizika: dijabetes (71,67%), terapiju kortikosteroidima (78,33%), lošu oralnu higijenu (71,67%). Povezanost stomatološkog zahvata sa rizikom za nastanak osteonekroze ne zna 42,58% doktora stomatologije⁸. Rizične stomatološke zahvate za razvoj osteonekroze povezane sa terapijom bisfosfonatima ne zna 52,9% doktora stomatologije². Da ekstrakcija zuba pripada rizičnim zahvatima zna 48,03% doktora stomatologije⁸. Prema jednom istraživanju²⁰, 55,8% doktora stomatologije nisu znali koji stomatološki zahvati i koja oralna oboljenja mogu pridonijeti razvoju osteonekroze. U studiji provedenoj u SAD¹⁹, 51% ispitanika svjesni su postojanja veze između osteonekroze povezane sa terapijom bisfosfonatima i netretiranog dentalnog oboljenja. Samo 1,9% doktora stomatologije znaju sve faktore rizika za razvoj osteonekroze povezane sa terapijom bisfos-

fonatima²⁰, 42,3% znaju djelomično, dok 55,8% nisu znali niti jedan faktor rizika.

Koji način administriranja bisfosfonata nosi veći rizik od nastanka komplikacija znalo je 75,5%, odnosno 50,87% svih ispitanih prema studijama provedenim u Hrvatskoj^{2,8}. 40% doktora stomatologije u studiji provedenoj u Rumuniji⁷, tvrdi da ne postoji razlika između oralne i intravenske aplikacije bisfosfonata.

Da je češće mjesto pojavljivanja osteonekroze na mandibuli zna 76% doktora stomatologije¹⁹.

Koji terapijski postupci se trebaju sprovesti nakon što se razvije osteonekroza, znalo je 33,33% ispitanika¹⁸, dok prema studiji provedenoj u Meksiku samo 1,2% doktora stomatologije navodi tri tačna terapijska postupka²².

Oko 60% doktora stomatologije prilikom uzimanja anamneze pita pacijenta da li uzima bisfosfonate^{7,20}.

Rezultati istraživanja vezani za menadžment pacijenta koji će uskoro biti na terapiji bisfosfonatima ukazuju na različite procenete ispitanika koji imaju znanje o ovom pitanju. Prema jednoj studiji², 70,6% ispitanika ne zna šta učiniti s pacijentom ako nas on upozori da će uskoro biti pod terapijom bisfosfonatima. Međutim, prema rezultatima drugih studija^{18,19} 98,33%, odnosno 94% doktora stomatologije zna da doktor stomatologije treba napraviti detaljan stomatološki pregled pacijenta i sanirati sve infektivne lokuse prije nego pacijent otpočne sa iv primjenom bisfosfonata. Da je određivanje CTX u serumu jedan od postupaka koji se sprovodi u slučaju potrebe za invazivnim stomatološkim tretmanom kod pacijenta na terapiji sa bisfosfonatima znalo je 51,67% doktora stomatologije¹⁸. Kada je potrebno prekinuti bisfosfonatnu terapiju radi izvođenja rizičnog zahvata ne zna čak 66,16%, odnosno 53,9% doktora stomatologije^{8,2}. Čak 60,8% doktora stomatologije smatra da je u stanju procijeniti kada izvesti rizični zahvat, a kada se obratiti specijalisti². Prema drugom istraživanju⁸, 57,42% doktora stomatologije ne

zna koje zahvate ne smiju izvršiti na pacijentima koji uzimaju bisfosfonate, a samo 20,97% doktora stomatologije bi takve pacijente uputilo liječniku specijalisti.

Prema studiji provedenoj u SAD¹⁹, većina ispitanika će izbjeći izvođenje invazivnog zahvata kod pacijenata koji uzimaju bisfosfonate i uputit će pacijenta odgovarajućem specijalisti. Prema istraživanju provedenom u Kanadi²¹, na pitanja kako bi doktor stomatologije trebao postupiti u konkretnim kliničkim slučajevima, odnosno u slučaju potrebe za invazivnim stomatološkim zahvatom kod pacijenata koji su na terapiji bisfosfonatima, ali koji se razlikuju prema dužini uzimanja terapije i putu unosa, 23,8% ispitanika odgovorila su tačno na svih 6 scenarij-pitanja, dok je 15,9% ispitanika odgovorilo pogrešno, a 60,3% su odgovorili da bi pacijenta uputili specijalisti.

Od 56,7% doktora stomatologije koji znaju za bisfosfonatnu terapiju, 34,6% je navelo da je tu informaciju dobilo na fakultetu²⁰. Većina ispitanika (56%) je o osteonekrozi vilica povezanom sa bisfosfonatima naučila iz naučnih radova²¹. Oko 65% doktora stomatologije navodi da nisu učestvovali na tečaju u sklopu kojeg je bilo govora o nuspojavama bisfosfonatne terapije, niti je takav bio organizovan^{2,8}.

Gotovo svi doktori stomatologije su izrazili želju za novim saznanjima o terapiji i nuspojavama bisfosfonatne terapije^{2,8,20}. Prema studiji provedenoj u Kanadi²¹, 55% ispitanika je navelo da je njihov preferirani metod za sticanje novih znanja o bisfosfonatima i osteonekrozi vilica povezanoj sa ovom terapijom naučna literatura i članci, dok je 51% ispitanika navelo tečajeve kao preferiranu metodu.

Diskusija

Znanje je polazna osnova za formiranje stavova i ponašanja. Znanje doktora stomatologije o bisfosfonatnoj terapiji, te o komplikacijama ove terapije, od

kojih je jedna i osteonekroza vilica, predstavlja jedan od najvažnijih preduslova za pravilnu procjenu rizika od razvoja ove komplikacije i za adekvatno postupanje u skladu sa preporučenim smjernicama.

Osteonekroza je ozbiljna komplikacija koja smanjuje kvalitetu života pacijenta i zahtijeva dugotrajno liječenje. Prevencija i rana dijagnostika najvažniji su za smanjenje incidence ove komplikacije. Djelovanje doktora stomatologije suprotno preporučenim smjernicama može staviti pacijenta koji prima bisfosfonate u rizik od nastanka osteonekroze.

Rezultati studije provedene u SAD¹⁹ potvrđuju da znanje doktora stomatologije utiče na donošenje odluka u procesu razvoja plana tretmana. Također, rezultati ukazuju na direktnu povezanost između nivoa znanja praktičara i ispravne prakse u postupanju sa ovom grupom pacijenata.

Osteonekroza povezana s bisfosfonatima relativno je nov klinički pojam i nedovoljno poznat⁷. Prvi ovakav slučaj objavljen je 2003. godine⁸. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons je objavila smjernice o postupanju u vezi sa osteonekrozom vilica povezanoj sa terapijom bisfosfonatima (smjernice su dopunjene 2014. godine sa „Position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update“). Studije koje su prikazane u ovom preglednom radu sprovedene su nakon 2009. godine. Međutim, rezultati studije provedene u Meksiku²² pokazuju da većina ispitanika nije svjesna postojanja ovih smjernica.

Nadalje, analizom rezultata zaključuje se da postoje značajne razlike u znanju između različitih grupa ispitanika, odnosno rezultati se značajno razlikuju po akademskom stepenu, specijalizaciji, mjestu djelatnosti, kantonu, radnom iskustvu⁸ i dr. Ukupno znanje doktora stomatologije sa specijalizacijom veće je od onih bez specijalizacije². Svjesnost o ozbiljnosti osteonekroze povezane sa terapijom bisfosfonatima veća je među spe-

cijalistima oralne hirurgije¹⁷. Rezultati nekoliko istraživanja su pokazali da mlađi doktori stomatologije, odnosno oni sa manje radnog iskustva, imaju bolje znanje i da su svjesniji od onih koji su stariji i imaju više kliničkog iskustva^{8,12,17}, što je i razumljivo s obzirom na vrijeme kada je zabilježen prvi klinički slučaj osteonekroze povezane s bisfosfonatima.

Autori većine studija naglašavaju potrebu za dodatnim unapređenjem znanja doktora stomatologije. Dodatna edukacija doktora stomatologije nužna je za prevenciju ili rano liječenje osteonekroze vilice, a trebala bi biti organizovana, kako na dodiplomskom, tako i na postdiplomskom nivou i u okviru kontinuirane edukacije.

Nadalje, pojedini autori ističu značaj uzimanja anamneze i evidentiranja upotrebe bisfosfonata u terapiji u stomatološkom kartonu pacijenta^{17,22}. Ono na šta treba računati jeste da pacijenti često znaju samo naziv lijeka koji im je propisan i ne moraju biti upoznati sa činjenicom da baš taj njihov lijek sadrži u svom sastavu bisfosfonate. Treba imati u vidu i to da je starenje stanovništva globalni problem, te da je sve više ljudi u riziku od razvoja osteoporoze. Posljedično, za očekivati je i povećanje broja stomatoloških pacijenata na terapiji sa bisfosfonatima¹⁷.

Procjena znanja o bisfosfonatnoj terapiji i mogućoj osteonekrozi vilica je u dvije studije, osim na doktorima stomatologije, provedena i na studentima stomatologije, kao ispitanicima^{18,20}. Ove vrste studija su također, značajne, jer procjenjuju i kurikulume i njihov uticaj na znanje studenata.

Rezultati studija koji ukazuju na pozitivne stavove doktora stomatologije prema unapređenju znanja u ovoj oblasti potvrđuju da je prvi uslov za poboljšanje postojećeg stanja zadovoljen, te da se uz određene intervencije, pozitivni pomaci, zaista i mogu napraviti.

Ograničenja ove meta analize

Ograničenje ovog preglednog rada ogleda se u tome što uključuje relativno

mali broj studija (n=10). Pretpostavlja se, da bi se veći broj studija za uključivanje u ovu analizu dobio pretraživanjem i drugih naučnih baza, a također, taj broj bi bio veći ukoliko bi ova analiza obuhvatila i studije na drugim jezicima osim B/H/S i engleskog jezika.

Nadalje, kao što je poznato iz prethodnog teksta, za procjenu znanja autori su u studijama, kao mjerni instrument, koristili upitnik. Upitnike su razvijali autori za potrebe studija, odnosno nisu korišteni standardizirani upitnici. Dvije studije su sprovele pilot istraživanje upitnika^{18,21}, što utiče na kvalitetu istraživanja koja su uključena u ovaj pregledni rad. Samo u nekim radovima upitnici su bili prikazani u cijelosti, tako da su u ovoj meta analizi prikazane samo one čestice koje su bile dostupne direktno kroz prikaz upitnika ili indirektno kroz prikaz rezultata. Posljedično, samo dostupne čestice su sistematizovane u domene i subdomene, što ukazuje na ograničenje ove meta analize.

Niti jedna studija, pored procjene znanja, nije procjenjivala intervenciju (edukaciju), kojom bi se moglo uticati na znanje. Međutim, prema istraživanju provedenom u Kanadi²¹, 55% ispitanika je navelo da je njihov preferirani metod za sticanje novih znanja o bisfosfonatima i mogućoj osteonekrozi povezanoj sa tom terapijom naučna literatura i članci, dok je 51% ispitanika navelo tečajevе kao preferiranu metodu, što bi moglo poslužiti kao smjernica za formulisanje uspješnih intervencija za unapređenje znanja.

Literatura

1. Marx RE. *Oral and Intravenous Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of the Jaws: History, Etiology, Prevention and Treatment*. Chicago: Quintessence Publishing Co, Inc. 2007; p 150.

Zaključci

Analizom rezultata istraživanja koja su uključena u ovu meta analizu utvrđeno je da se broj doktora stomatologije koji ima dobro opće znanje o bisfosfonatnoj terapiji i osteonekrozi vilica povezanoj sa tom terapijom razlikuje između studija. Znanje doktora stomatologije je značajan faktor koji može uticati na donošenje odluka o postupanju u specifičnom slučaju u kliničkoj praksi, kao i na sigurnost i kvalitet usluge. Nadalje, prikazane su i karakteristike mjernih instrumenata i čestice korištene za procjenu znanja, koje su sistematizovane i prikazane u okviru domena i subdomena. Ovi podaci mogu poslužiti kao smjernice za formulisanje mjernog instrumenata koji će biti korišten u budućim istraživanjima ovog tipa. Korištenje upitnika, kao mjernog instrumenta, jednostavan je, izvodljiv i relativno jeftin način procjene znanja. Korištenje istih čestica u upitnicima omogućava praćenje trendova i međunarodno poređenje.

Uvidom u dostupna istraživanja znanja doktora stomatologije o osteonekrozi vilice povezanoj sa terapijom bisfosfonatima, nisu pronađene slične studije provedene u Bosni i Hercegovini. Kako je u ovoj meta analizi prikazano poznavanje ovog važnog javno-zdravstvenog problema današnjice od strane doktora stomatologije, te koje su karakteristike mjernih instrumenata, kao i njihovih čestica, ponuđeni su i bazni podaci za poređenje, kao i smjernice za konstruisanje upitnika koji bi se mogli koristiti za provođenje sličnog istraživanja u našoj zemlji.

2. Runje S. *Znanje doktora dentalne medicine o nuspojavama bisfosfonatne terapije u usnoj šupljini*. Diplomski rad. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet. 2015.
3. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Pa-*

- per on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws - 2009 Update. *J Oral Maxillofac Surg*, 2009; 67:2-12, Suppl 1.
4. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg*, 2004; 62:527-534.
 5. Gutt R, Louis PJ. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: Science and rationale. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2007; 104:186-193.
 6. Badel T, Keros J, Krapac L, Pavičič I. Relationship between Osteonecrosis of the Jaw and Bisphosphonate Treatment. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, 2010; 61(3).
 7. Ioana-Aurița A, Cecilia P, Mariana P, Albu D, Csinszka K, Golu V, et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: a real Challenge for Dentists. *Acta Medica Marisiensis*, 2015; 61(2).
 8. Čabov-Ercegović i Novaković. Znanje doktora dentalne medicine o bifosfonatnoj terapiji (informiranje i preventivni program) Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet. 2017.
 9. Marx R, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg*, 2005; 63(11):1567-1575.
 10. Landesberg R, Woo V, Cremers S, Cozin M, Marolt D, Vunjak-Novakovic G, et al. Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2011; 1218(1):62-79.
 11. Borgioli A, Duvina M, Brancato L, Viviani C, Brandi ML, Tonelli P. Bisphosphonate Related osteonecrosis of the jaw: the Florence experience. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 2007; 4(1):48-52.
 12. Hajmohammadi E, Sattarzadeh S, Amani F. Knowledge rate of Dentists Regarding Dental Consideration of Bisphosphonate Drug User Patients. *Journal of Research in Medical and Dental Science*, 2015; 3(3):194.
 13. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*, 2014; 720:1938-1956.
 14. Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - Characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *Journal of Cranio-Maxillofac Surg*, 2012; 40(4):303-309.
 15. Otto S. *Medication Related Osteonecrosis of the Jaw*. Springer. 2015.
 16. Dougall A, Fiske J. Access to special care dentistry, part 5. Safety. *Br Dent J*, 2008; 205:177-190.
 17. Yoo JY, Park YD, Kwon YD, Kim DY, Ohe JY. Survey of Korean Dentist on the awareness on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Invest Clin Dent*, 2010; 1:90-95.
 18. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Molina-Miñano F, Gomez-Garcia F. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Knowledge and attitudes of dentists and dental students: a preliminary study. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 2010; 16(5):878-882.
 19. Gonzales CB, Young V, Ketchum NS, Bone J, Oates TW, Mungia R. How concerns for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw affect clinical practice among dentists: a study from the South Texas Oral Health Network. *Gen Dent*, 2015; 63(2):61-67.
 20. de Lima P, Brasil V, de Castro J, de Moraes Ramos-Perez F, Alves F, dos Anjos Pontual M, et al. Knowledge

- and attitudes of Brazilian dental students and dentists regarding bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Supportive Care in Cancer, 2015; 23(12):3421-3426.*
21. *Alhussain A, Peel S, Dempster L, Clokie C, Azarpazhooh A. Knowledge, Practices, and Opinions of Ontario Dentists When Treating Patients Receiving Bisphosphonates. J Oral Maxillofac Surg, 2015; 73(6):1095-1105.*
22. *Vinitzky-Brener I, Ibanez-Mancera N, Aguilar-Rojas A, Alvarez-Jardon A. Knowledge of bisphosphonate-related osteonecrosis of the Jaws among Mexican dentists. Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal, 2017; 22(1):e84-e87.*

*Koresponding autor
Elma Sokić Begović
Sarajevo
Bosna i Hercegovina
sokicelma@gmail.com*

Kardiotoksičnost antraciklina prilikom terapije karcinoma dojke

Anthracycline Cardiotoxicity during Breast Cancer Therapy

Muhamed Zuko^{1,2}, Elma Sokić Begović³, Alina Fazlić^{2,4}

¹J.U. Psihijatrijska bolnica Kantona Sarajevo, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

²Farmaceutsko-zdravstveni fakultet Travnik, Travnik, Bosna i Hercegovina

³Federalno ministarstvo zdravstva, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

⁴Kantonalna bolnica Travnik, Travnik, Bosna i Hercegovina

Sažetak

Postojeći podaci i cilj rada. Antraciklini su često primjenjivani citostatiki, sa ograničenom primjenom zbog kardiotoksičnosti, koja raste porastom doze. Primjenjuju se u liječenju karcinoma dojke, endometrija, jajnika, štitnjače, jednjaka, želuca, jetre, pluća, mokraćnog mjehura, sarkoma, limfoma, leukemija i multiplog mijeloma. Kardiotoksičnost inducirana antraciklinima može se očitovati u obliku rane, akutne/subakutne, ili kasne, odgođene, odnosno hronične toksičnosti. Cilj ovog rada je bio istražiti kardiotoksičnost antraciklina u pacijentica liječenih od karcinoma dojke i utvrditi dovode li antraciklini do porasta vrijednosti bihumoralnih markera kao što su troponin, BNP, te da li utiču na elektrokardiografske i ehokardiografske karakteristike srca.

Metode rada. U ostvarenju navedenog cilja pretražene su elektronske baze PubMed i Google Scholar. Za pretraživanje baza korištene su riječi za pretraživanje i utvrđeni su uključni i isključni kriteriji za uvrštavanje rezultata pretrage u ovaj pregledni rad.

Rezultati. Obuhvaćeno je ukupno 10 studija, objavljenih između 2010. i 2017. godine. Ispitanici uključeni u studije bile su pacijentice koje boluju od karcinoma dojke bez metastaza, a tretirane su antraciklinima.

Zaključci. Analizom rezultata, dokazana je izrazita kardiotoksičnost primjenjenih antraciklina u terapiji karcinoma dojke. Biohemijska mjerenja vrijednosti troponina i BNP, već u prvim satima nakon hemoterapije, mogu biti prognostički znak za dalja oštećenja srčanog mišića. Izuzetno je važno ehokardiografsko praćenje pacijenata u toku i nakon terapije, da bi se izbjegla popuštanja ejekcione frakcije lijevog ventrikula.

Ključne riječi: antraciklini; karcinom dojke; kardiotoksičnost

Abstract

Background and Aim. Anthracyclines are widely applicable cytostatics with limited use due to increased cardiotoxicity. They are used in the treatment of breast, endometrial, ovarian, thyroid, oesophagus, stomach, liver, lung, bladder, sarcoma, lymphoma, leukaemia and multiple myeloma. Cardiac toxicity induced by anthracyclines can be manifested in the form of early acute/subacute or delayed or chronic toxicity. The purpose of this review is to investigate cardiotoxicity of anthracyclines in the treatment of patients with breast cancer, and estimate whether anthracyclines lead to a rise in the value of bio-humoral markers, such as troponin, BNP (brain natriuretic peptide), and whether they affect the electrocardiographic and echocardiographic cardiac characteristics.

Methods. For the purpose of this work, the electronic databases PubMed and Google Scholar were searched using search words. Including and excluding criteria were defined and applied to the results.

Results. A total of 10 studies were included in this review. Studies were published between 2010 and 2017. The subjects included in the studies were patients suffering from breast cancer without metastases and were treated with anthracyclines.

Conclusions. Results of the study pointed out a marked cardiotoxicity of the anthracyclines administered in breast cancer therapy. Biochemical measurements of troponin and BNP values in early hours after chemotherapy could be a prognostic parameter of further cardiac damage. It is extremely important to monitor echocardiography during and after therapy to avoid ejection fraction of the left ventricle.

Keywords: Anthracyclines; Breast cancer; Cardiotoxicity

Uvod

Unazad nekoliko decenija antraciklini se standardno koriste u liječenju karcinoma dojke. Iako je poznat njegov potentan učinak u liječenju bolesnica s karcinom dojke, kako u adjuvantnoj primjeni tako i u liječenju metastatske bolesti, on je ograničen njihovom toksičnošću, posebno njihovim kumulativnim dejstvom na srce.

Antraciklini su antibiotici sa izrazitim antineoplastičnim dejstvom. Prvi lijekovi iz te skupine su daunorubicin i doxorubicin. Pored navedene kardiotoksičnosti, učestale neželjene reakcije su depresija koštane srži, povraćanje, proljev, stomatitis, alopecija¹⁻³.

Osnova mehanizma antineoplastičnog dejstva antraciklina jeste interakcija s DNA, vezivanje za stanične membrane i stvaranje slobodnih radikala. Tumori koji najbolje reagiraju na antracikline primijenjene samostalno ili u kombinaciji s drugim antineoplastičkim lijekovima jesu karcinom jednjaka i dojke, osteosarkomi, sarkomi mekih tkiva, Kaposijev sarkom, te Hodgkin i non-Hodgkin limfomi⁴⁻⁶.

Kardiotoksičnost antraciklina je ireverzibilna i ovisna je o kumulacijskoj dozi, što limitira ukupnu dozu lijeka koju bolesnik može da primi zbog potencijalno letalnog kongestivnog popuštanja srca. Novija istraživanja pokazuju da i pri niskim kumulacijskim dozama postoji rizik od kardiotoksičnosti, a prije su se smatrale sigurnim u primjeni. Stoga, kardiotoksičnost je limi-

tirajući faktor u primjeni antraciklina, posebno ako se uzme u obzir široka primjena u adjuvantnoj terapiji, posebno u mlađih žena^{3,4,7,8}.

Toksično djelovanje antraciklina na srce nastaje u patološko-kliničkoj formi miokarditisa ili miokardiopatije, što za posljedicu može imati diskretne, subkliničke promjene, ali i tešku insuficijenciju⁴. Mehanizam kardiotoksičnosti antraciklina odvija se nakupljanjem slobodnih radikala, nastalih redukcijom elektrona u hemijskoj strukturi antraciklina, što ima za posljedicu oksidativni stres u kardiomiocitima. U sekundarne alkoholne metabolite antraciklini prelaze redukcijom dvaju elektrona koji uzrokuju disbalans željeza i kalcija, te se kumuliraju u kardiomiocitima postajući dugotrajni intracelularni razervoari antraciklina. Ovakva pojava definiše doživotni kumulativni rizik od kardiotoksičnosti nakon primjene antraciklina⁹.

Ranu kardiotoksičnost, koja može biti akutna i subakutna, karakterizira toksični učinak koji se može prezentirati tokom terapije, u kratkom periodu nakon terapije ili unutar šest mjeseci od završenog liječenja. Kliničke forme prezentuju se kao povećana srčana frekvencija, niska voltaža QRS kompleksa, promjena ST spojnice, aritmije ili akutno popuštanje srčane funkcije^{1,3,10,12}. Hronična kardiotoksičnost se prezentuje znacima kardiomiopatije, koja je prisutna nakon završetka terapije, a perzistira i nakon godinu dana od primijenjene

terapije, hroničnog i progresivnog je toka^{2,3,11}.

Brojni faktori utiču na pojavu kardiotoksičnosti, kao što je ukupna kumulativna doza, individualna tolerancija, životna starost, a kardiotoksičnost je izraženija u mlađih osoba i osoba starijih od 70 godina. Kod žena, kardiotoksičnost se karakterizira izraženijom srčanom insuficijencijom^{3,4,7,9,12}.

Mehanizam kasne kardiotoksičnosti mogao bi se opisati oštećenjem određenog broja miocita, što rezultira kliničkim i subkliničkim znacima mikoradnog oštećenja, kao što su gubitak miofibrila i vakuolna degeneracija. Jedan od najbolje opisanih mehanizama kardiotoksičnosti doksorubicina je nastanak slobodnih radikala vezanjem doksorubicina i oksidoreduktaza u mitohondrijima, citoplazmi i sarkoplazmatskom retikulumu^{9,13}.

Kardiotoksičnost se pokušava smanjiti različitim postupcima, uključujući pažljiv izbor bolesnika za terapiju antraciklinima ovisno o njihovom već postojećem kardijalnom riziku, praćenje srčane funkcije tokom terapije, rano liječenje srčane disfunkcije. Jedna od strategija jeste primjena modificiranih antraciklina koji su manje kardiotoksični^{3,9}. U zadnjem desetljeću, pri-mjenom nanotehnologije u medicini, razvijene su hemijske strukture liposomalnih antraciklina, prvenstveno doksorubicina, kao novi način prijenosa lijeka u tkiva, kako bi se poboljšao njihov terapijski indeks u odnosu na konvencionalne antracikline¹⁴⁻¹⁷. Liposomalni antraciklini koji se koriste u terapiji karcinoma dojke dijele se na peligrane i nepeligrane. Oni pokazuju usporedivu učinkovitost s konvencionalnim antraciklinima, ali imaju bolji sigurnosni profil, pa i manju kardiotoksičnost^{1,3}. Princip djelovanja je inkapsuliranje antraciklina u liposome i, na taj način, poboljšanje farmakoloških i farmakokinetičkih svojstava antraciklina.

Kapilarno oštećenje, kao posljedica tumora, omogućava ekstravazaciju nepeligiranih liposoma. Budući da je miokard opskrbljen krvnim žilama sa čvrstim

spojevima, liposomalna inkapsulacija distribuirat će lijek dalje od čvrstih kapilarnih spojeva, te na taj način smanjiti oštećenje mikarda. Takvo poboljšano dopremanje lijeka u tumor dovodi do povišenja njegove koncentracije u tumoru i produženi poluživot, manjeg volumena adistribucije i smanjenog klirensa lijeka u tumoru, što sve poboljšava učinkovitost lijeka^{17,18}.

Peligirani liposomi nastaju postupkom zvanim pegilacija, kojim se sloj polietilenglikola (PEG) polaže oko liposomalnog dvosloja. Na ovaj način imamo sporiji klirens antraciklina i prolongirano vrijeme poluživota. Zbog smanjene fagocitoze, liposomalni oblik lijeka mnogo dulje ostaje u cirkulaciji te dopire u velikoj količini do tumora kroz propusne tumorske krvne žile, a u mnogo manjoj mjeri do zdravih tkiva izvan retikuloendotelne sistema¹⁶. Međutim i liposomalni antraciklini mogu dovesti do nuspojava, kao što su palmoplantarne eritrodistezijske.

Metode rada

Pregled literature proveden je u maju 2018. godine. Za pretraživanje literature korištene su sljedeće elektronske baze: PubMed, Google Scholar i Hrčak. Za pretraživanje PubMed baze korištene su riječi za pretraživanje: antraciklin, kardiotoksičnost, dojka i kancer. Ovom metodom identificirano je 923 rezultata. Za pretraživanje Google Scholar baze upotrijebljene su iste riječi na engleskom jeziku i identificirano je 32.200 rezultata.

Kriteriji za uključivanje rezultata pretraživanja u ovaj pregled bili su:

1. studije objavljene na engleskom jeziku;
- 2) studije koje su obuhvatale karcinome dojke bez metastaza;
- 3) radove dostupne sa cijelim tekstom;
- 4) studije koje su ispitivale ejskcionu frakciju lijeve komore;
- 5) studije koje su ispitivale vrijednosti troponina i BNP;
- 6) studije koje su ispitivale QTc interval i QRS kompleks.

Isključni kriteriji bili su: 1) pregledni radovi; 2) studije objavljene na drugim jezicima osim engleskog; 3) studije koje su obuhvatale metastatske procese u karcinomu dojke.

Nakon primjene uključnih i isključnih kriterija, detaljno su pregledani cijeli tekstovi 8 studija, koje su analizirane u ovom radu¹⁹⁻²⁶.

Rezultati

U studiji Veronesea i saradnika¹⁹, koja je izvedena na dvadeset sedam pacijenata u periodu avgust 2015 godine - februar 2017 godine, a obuhvatala je nemetastatske tumore karcinoma dojke, dokazano je produženje QTc intervala nakon primjene antraciklina, kao i povišene vrijednosti troponina. Dužina trajanja QTc intervala prije primjene antraciklina iznosila je 439,7 +/- 33,2 ms, dok je ista nakon primjene antraciklina bila 467,9 +/- 42,6 ms. Nivo troponina povišen je na 23,0 pg/ml, naspram bazalnih vrijednosti 6,0 pg/ml¹⁹.

Potacova i saradnici²⁰, analizirali su EKG intervale u toku razvoja hronične kardiomiopatije uzrokovane antraciklinima. Dokazano je značajno i progresivno produženje QRS kompleksa, koje je počinjalo u osmoj nedelji primjene. Također, utvrđena je značajna korelacija u trajanju QRS kompleksa i indeksa kontraktilnosti miokarda, kao i koncentracije troponina²⁰.

Studija provedena pod ICOS-One (The International CardioOncology Society - one trial) u dvadeset jednoj italijanskoj bolnici, u kojoj su pacijenti nasumično podijeljeni u dvije grupe: one kojima je enapril uključen prije početka terapije sa antraciklinom i one kojima je uključen a imali su povišenje troponina. Uzorkovano je 2.596 uzoraka krvi, prije i poslije svakog ciklusa hemoterapije antraciklinima, sniman elektrokardiogram, te rađen ultrazvučni pregled na 1, 3, 6 i 12 mjeseci u toku praćenja. Obuvačeno je 88% žena, srednje životne dobi 51 god +/- 12 god. Incidenca povi-

šenja troponina iznosila je 23% u grupi pacijentica koje su u terapiji imale enapril, dok je povišenje troponina u kontrolnoj grupi iznosilo 26%. Kod 10% pacijentica verifikovana je snižena ejectiona snaga srca ispod 50%²¹.

Upotreba antraciklina prije trastuzumaba povezana je sa kardiotoksičnošću i smanjenjem ejectione frakcije lijeve komore. Mjerenje koncentracije troponina i brain natriuretic peptida (BNP) može omogućiti ranu detekciju kardiotoksičnosti. U istraživanje je uključeno 206 pacijenata sa ranim karcinomom dojke. Dokazano je simulirano djelovanje antraciklina i trastuzumaba na osnovu dostupnih podataka farmakodinamike i farmakokinetike lijekova. Sniženje ejectione frakcije izraženije je bilo u terapiji trastuzumabom u odnosu na antracikline, dok nije dokazana međusobna varijabilnost u vrijednosti troponina i BNP u terapiji navedenim lijekovima. Zahvaljujući farmakodinamskim modelima za troponin i ejectionu frakciju lijevog ventrikula, identificirane su maksimalne koncentracije troponina nakon terapije antraciklinima, kao adekvatna determinanta u terapiji trastuzumaba u prevenciji srčanog popuštanja²².

Shafi i saradnici²³ ispitivali su primjenu antraciklina u terapiji karcinoma dojke, kao najefikasnijeg citostatika, te njihovu kardiotoksičnost. Mjerene su razine troponina nakon terapije antraciklinima i korelirane sa elekrokardiografskim prikazima; rađene su i ehokardiografije i drugi klinički nalazi. Sve pacijentice podvrgnute su evaulaciji ejectione funkcije lijeve komore na početku terapije, te svakih tri mjeseca u prvoj godini. Vrijednosti troponina uzimane su odmah nakon hemoterapije i nakon 24 sata. Studija je obuhvatila 82 žene, prosječne starosti 47 godina (opsega 30-64). Kardiotoksičnost je dokazana u 7% pacijentica, od toga 83% pacijentica se oporavilo od kardiotoksičnosti. Povišene vrijednosti troponina bile su jedini prediktor kardiotoksičnosti, a zastupljene su kod 95% žena. U 96% žena kojima je izražena kardiotoksičnost, došlo je

do sniženja ejekcione funkcije lijeve komore²³.

Antraciklin kao potentan lijek u terapiji karcinoma dojke, ali i zbog svoje kardiotsičnosti, bio je predmet istraživanja Ma Z²⁴. Svrha studije bila je ispitati efekte aerobne vježbe u pacijentica sa karcinomom doke, a koje su liječene antraciklinima. Rezultati su pokazali izrazito smanjenje ejekcione frakcije lijeve komore u pacijentica koje nisu bile podvrgnute aerobnim vježbama²⁴.

U studiji trodimenzionalnog ispitivanja mehanizma lijeve komore, koja je obuhvatila 142 žene, cilj je bio procjena sistolne i dijastolne disfunkcije srca²⁵. Pokazano je da primjena antraciklina uvjetuje rane i uporne abnormalnosti u mehanici srca. Oslabljena ejekciona funkcija lijevog ventrikula povezana je sa oslabljenom sistolnom disfunkcijom, kao i dijastolnom disfunkcijom. Visok krvni pritisak i indeks tjelesne mase bili su povezani sa lošijim ishodima na snagu srca kao posljedice antraciklinske terapije²⁵.

Asimptomatska dijastolna disfunkcija sa očuvanom ejekcionom frakcijom lijeve komore prethodi kasnim srčanim incidentima kod preživjelih koji su tretirani hemoterapijom. Na osnovu nalaz eho srca, troponina i BNP-a, prekida se rano oštećenje srca u asimptomatskih pacijenata. Ehokardiografskim istraživanjem dokazana je ejekciona frakcija u vrijednostima oko 50%, vrijednosti BNP-a većim od 125 pg/ml, a troponina većim od 0,05 ng/ml²⁶.

Poznate su tri vrste kardiotsičnosti koju uzrokuju antraciklini: akutna, rana hronična, hronična kasna pojava. Istraživanjem je procjenjena ejekciona frakcija lijeve komore na početku, te svakih tri mjeseca u prvoj godini nakon terapije, te svakih šest mjeseci u naredne četiri godine nakon terapije. Ehokardiografski dokazano je sniženje ejekcione frakcije lijeve komore za 10%, ukupna snaga srca ispod 50%. Verificiran je i oporavak za 5% i poboljšanje ukupne snage srca iznad 50%. Srednje vrijeme koje je proteklo između kraja

hemoterapije i razvoja kardiotsičnosti bilo je 3,5 mjeseci. U 98% slučajeva došlo je do kardiotsičnosti u prvoj godini. 11% pacijentica imalo je potpuni dok njih 71% djelimični oporavak. Zaključeno je da se kardiotsičnost nakon primjene antraciklina javlja u prvoj godini i da je povezana s dozom antraciklina. Rana detekcija i hitna terapija kardiotsičnosti ključni su za značajan oporavak funkcije srca²⁷.

Vrijednosti biomarkera troponina povećavaju se oštećenjem miokarda. Dokazano je da se povećan nivo troponina u serumu može otkriti u ranim stadijumima antraciklinske terapije i da je povezan sa dijastolnom disfunkcijom lijeve komore. Stoga, serumski nivo troponina može biti koristan parametar za rano otkrivanje kardiotsičnosti antraciklina²⁸.

Diskusija

Istraživanja su pokazala izuzetnu kardiotsičnost svih hemoterapijskih lijekova, samim tim i antraciklina već u prva tri mjeseca nakon njihove primjene.

Izrazita kardiotsičnost antraciklina korištenog u liječenju karcinoma dojke nedvojbeno je u praktično svim istraživanjima koja su provedena. Adekvatna terapija karcinoma dojke, te ispitivanje kardiotsičnosti, od velikog su značaja za ishod i prognozu samog oboljenja. Mehanizam toksičnog djelovanja ispoljava se na sve segmente srčanog mišića, počev od produženja QTc intervala i QRS kompleksa, povišenja vrijednosti troponina i BNP-a, pa do snižene ejekcione frakcije lijeve komore. Dokazano je produženje QTc intervala, sa varijacijama unutar ispitivane grupe u rasponu od 42,6 ms, pri čemu je dužina trajanja nakon primjene antraciklina iznosila 467,9 ms. Značajnije progresivno proširenje QRS kompleksa verifikovano je već u osmoj sedmici primjene antraciklina.

Povišene vrijednosti troponina verifikovane su već nakon primljene hemo-

terapije, u prvih 24h od primjene terapije, a i u kasnijem periodu. Čak u 95% pacijentica bilo je prisutno povišenje vrijednosti troponina, koje je po nekim autorim iznosilo i do 23 pg/ml (naspram 6 pg/ml u bazalnim uvjetima).

Uključivanjem enaprila u terapiju prije primjene antraciklina, kao i kod pacijentica koje su hipertenzivne za svega 3% je smanjilo kardiotsičnost.

Ranu detekciju kardiotsičnosti omogućava i mjerenje vrijednosti BNP-a, kao izrazito bitnog markera popuštanja srčane funkcije. Dokazana je prediktivna karakteristika BNP-a za rano oštećenje srčanog mišića.

Ehoardiografskim ispitivanjem, u 96% slučajeva dokazano je sniženje ejsione frakcije lijevog ventrikula, čije vrijednosti se kreću u granicama od oko i ispod 50%. Također je dokazano i poboljšanje ejsione frakcije nakon terapije u 5% slučajeva i poboljšanje snage srca iznad 50%.

Budući da se kardiotsičnost počinje razvijati već u trećem mjesecu od početka terapije, izuzetno je važno praćenje vrijednosti troponina, BNP-a i ehoardiografskih karakteristika srca. Na ovaj način, moguće je očekivati potpuni oporavak u 11% pacijentica, a djelimični u 71% pacijentica.

Zaključak

Analizom literaturnih podataka, dokazana je izrazita kardiotsičnost antraciklina primjenjenih u terapiji karcinoma dojke. Biohemijska mjerenja vrijednosti troponina i BNP već u prvim satima nakon hemoterapije mogu biti prognostički znak daljih oštećenja srčanog mišića. Izuzetno je važno ehokardiografsko praćenje pacijenata u toku i nakon terapije, da bi se izbjegla neprimijećeno popuštanje ejsione frakcije lijevog ventrikula.

Literatura

1. Bu'Lock FA, Mott MG, Oakhill A, Martin RP. Early identification of anthracycline cardiomyopathy: possibilities and implications. *Arch Dis Child*, 1996; 75:416-422.
2. Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin Oncol*, 1998; 25(suppl 10):72-85.
3. Shan K, Lincoff M, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med*, 1996; 125:47-58.
4. Hale JP, Lewis IJ. Anthracyclines: cardiotoxicity and its prevention. *Arch Dis Child*, 1994; 71:457-462.
5. Nysom K, Colan SD, Lipshultz SE. Late cardiotoxicity following anthracycline therapy for childhood cancer. *Prog Pediatr Cardiol*, 1998; 8:121-138.
6. Sung RYT, Huang GY, Shing MK, Oppenheimer SJ, Li CK, Li CK, Lau J, Yuen MP. Echocardiographic evaluation of cardiac function in pediatric oncology patients treated with or without anthracycline. *Int J Cardiol*, 1997; 60:239-248.
7. Dunn J. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *J Ped Oncol Nurs*, 1994; 4:152-160.
8. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of Adriamycin cardiotoxicity. *Cancer*, 1973; 32:302-314.
9. Jain D. Cardiotoxicity of doxorubicin and other anthracycline derivatives. *J Nucl Cardiol*, 2000; 1:53-62.
10. Sorensen K, Levitt G, Bull C, Chessells J, Sullivan I. Anthracycline dose in childhood acute lymphoblastic leukemia: Issues of early survival versus late cardiotoxicity. *J Clin Oncol*, 1997; 15:61-68.
11. Kirscher JP, Epstein S, Cuthbertson DD, et al. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: The pediatric

- oncology group experience. *J Clin Oncol*, 1997; 15:1544-1552.
12. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayade AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin in childhood lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*, 1991; 324:808-815.
 13. Billingham ME, Masek M. The pathology of anthracycline cardiotoxicity in children, adolescents and adults. U: Bricker JT, Green DM, D'Angio GJ (Ed). *Cardiac toxicity after treatment for childhood cancer*. New York: Wiley-Liss; 1993; pp 16-24.
 14. Al-Batran SE, Guntner M, Pauligk C, et al. Anthracycline rechallenge using pegylated liposomal doxorubicin in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis using individual data from four prospective trials. *Br J Cancer*, 2010; 103(10):1518-1523.
 15. Anton A, Ruiz A, Plazaola A, et al. Phase II clinical trial of liposomal-encapsulated doxorubicin citrate and docetaxel, associated with trastuzumab, as neoadjuvant treatment in stages II and IIIA HER2-overexpressing breast cancer patients. *GEICAM 2003-03 study*. *Ann Oncol*, 2011; 22(1):74-79.
 16. Artioli G, Mocellin S, Borgato L, et al. Phase II study of neoadjuvant gemcitabine, pegylated liposomal doxorubicin and docetaxel in locally advanced breast cancer. *Anticancer Res*, 2010; 30(9):3817-3821.
 17. Bernardi D, Errante D, Stefani M, et al. Non-pegylated liposomal doxorubicin in metastatic breast cancer patients: a valuable therapeutic option requiring caution. *Breast*, 2010; 19(5):333-338.
 18. Coetes J, De Cosimo S, Climent MA, et al. Nonpegylated liposomal doxorubicin (TLCD99), paclitaxel, and trastuzumab in HER-2-overexpressing breast cancer: a multicenter phase I/II study. *Clin Cancer Res*, 2009; 15(1):307-314.
 19. Veronese P, Hachul DT, Scanavacca MI, Hajjar LA, Wu TC, Sacilotto L, Veronese C, Darrieux FCDC. Effects of anthracycline, cyclophosphamide and taxane chemotherapy on QTc measurements in patients with breast cancer. *Plos one*. May 3, 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196763>
 20. Potáčová A, Adamcová M, Cajnáková H, Hrbatová L, Sterba M, Popelová O, Šimůnek T, Ponka P, Gersl V. Evaluation of ECG time intervals in a rabbit model of anthracycline-induced cardiomyopathy: a useful tool for assessment of cardioprotective agents. *Physiol Res*, 2007; 56(2):251-254.
 21. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, Franzosi MG, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International Cardio Oncology Society - one trial. *Eur J Cancer*, 2018; 94:126-137.
 22. de Vries Schultink AHM, Boekhout AH, Gietema JA, et al. Pharmacodynamic modelling of cardiac biomarkers in breast cancer patients treated with anthracycline and trastuzumab regimens. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2018 Feb 10. doi: 10.1007/s10928-018-9579-8.
 23. Shafti A, Siddiqui N, Imtiaz S, Din Sajid MU. Left Ventricular Systolic Dysfunction Predicted By Early Troponin I Release After Anthracycline Based Chemotherapy In Breast Cancer Patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2017 Apr-Jun;29(2):266-269.
 24. Ma Z. Effect of anthracycline combined with aerobic exercise on the treatment of breast cancer. *Pak J Pharm Sci*, 2018; 31(3 Special):1125-1129.
 25. Zhang KW, Finkelman BS, Gulati G, et al. Abnormalities in 3-Dimensional Left Ventricular Mechanics With Anthracycline Chemotherapy are Associated with Systolic and Diastolic

- Dysfunction. JACC Cardiovasc Imaging, 2018; Mar 9. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.01.015.*
26. Calabrese V, Menna P, Annibali O, et al. *Early Diastolic Dysfunction after Cancer Chemotherapy: Primary Endpoint Results of a Multicenter Cardio-Oncology Study. Send to Chemotherapy. 2018; 63(2):55-63.*
27. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. *Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement with Heart Failure Therapy. Circulation, 2015; 131(22):1981-1988.*
28. Kilickap I, Barista E, Akgul K, et al. *cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. Annals of Oncology, 16(5):798-804.*

*Koresponding autor
Muhammed Zuko
Sarajevo
Bosna i Hercegovina
muhammed.zuko@yahoo.com*

Procjena mikrobiološke čistoće subjekata koji su u kontaktu sa hranom na području opštine Travnik u periodu od 2013. do 2017. godine

Microbiological Assessment of General Items and Surfaces that are in Contact with Food in the Municipality of Travnik, From 2013 to 2017

Nisveta Softić¹, Zudi Osmani¹, Herceg Dženana¹, Elma Sokić-Begović², Dušan Durić³

¹Zavod za javno zdravstvo SBK/KSB, Travnik

²Federalno ministarstvo zdravstva, Sarajevo

³Univerzitet Travnik, Farmaceutsko-zdravstveni fakultet, Travnik

Sažetak

Jedan od najvažnijih preduslova za proizvodnju higijenski i zdravstveno ispravne hrane jeste dobra higijenska praksa, dobra proizvođačka praksa, te usvajanje principa HACCP sistema i drugih međunarodnih standarda. Na ovaj način, rizik po zdravlje ljudi konzumiranjem hrane svodi se na minimum.

U ovom radu prikazani su rezultati ispitivanja mikrobiološke čistoće briseva radne okoline subjekata koji posluju s hranom na području opštine Travnik u periodu od 2013. do 2017. godine. Uzorci su ispitivani u laboratoriju za sanitarnu mikrobiologiju Zavoda za javno zdravstvo SBK/KSB, koja je akreditovana prema standardu BAS EN ISO/IEC 17025:2006. Procjena ispravnosti mikrobiološke analize uzorkovanih briseva izvršena je na osnovu usporedbe istih sa referentim vrijednostima koji su propisani u Normativima mikrobiološke čistoće za predmete, površine i ruke koje dolaze u dodir s hranom (Sl. novine FBiH br. 101/12).

Od ukupno 5060 uzoraka briseva radne okoline subjekata koji posluju s hranom na području opštine Travnik u ispitivanom periodu, nezadovoljavajućih uzoraka, prema navedenim normativima, bilo je 275 ili 5,4%. Najčešći razlozi prisustva mikroorganizama u nedozvoljenom broju bili su loša lična higijena uposlenika, nepoštivanje principa dobre higijenske i proizvođačke prakse, te principa HACCP sistema.

Ključne riječi: bris; mikrobiološka analiza; dobra higijenska praksa; dobra proizvođačka praksa

Abstract

One of the most important requirements for clean, hygienic, and healthy food production is a good sanitary and manufacturing practice, as well as adoption of HACCP principles and other international standards. By fulfilling all of conditions mentioned above, the risk to human health is reduced to minimum.

This paper presents results of analysis of microbiological swabs of surfaces and general items used in the food industry in the Municipality of Travnik, from 2013 to 2017. All samples were analyzed in the Laboratory of sanitary microbiology at the Institute for Public Health of Central Bosnia Canton, accredited according to BAS EN ISO / IEC 17025: 2006. The evaluation of microbiological accuracy of the analyzed swabs was carried out by comparing the results with reference values determined by Microbiological Standards and Guidelines

for general items, surfaces and hands of people that are in contact with food (Official Gazette of FBiH No. 101/12).

Out of a total of 5060 samples of the working environment in food industry in the municipality of Travnik, according to the mentioned standards, there were 275 unsatisfactory samples, or 5.4%. The most common reasons for the presence of microorganisms in unsatisfactory samples were poor personal hygiene of employees or disobeying main principles of good hygienic and manufacturing practice, as well as principles of the HACCP system.

Keywords: swab sampling; microbiological swab analysis; good hygienic practice; good manufacturing practice; HACCP

Uvod

Proizvodnja, priprema i distribucija higijenski i zdravstveno ispravne hrane zahtjeva obezbjeđenje higijenskih uslova tokom svih faza proizvodnje i sprječavanje unakrsne kontaminacije uzrokovane lošom higijenskom i proizvođačkom praksom tokom proizvodnje hrane. Da bi se rizici po zdravlje ljudi od prehrambenih proizvoda sveli na minimum, potrebno je osigurati proizvodnju određenog stalnog kvaliteta, što se postiže usvajanjem međunarodnih standarda u proizvodnji i obuhvata usvajanje određenih znanja vezanih za mikrobiologiju hrane, osiguranje i kontrolu kvaliteta, higijenu i sanitaciju, toksikologiju, te njihove spoznaje u tehnologiji prehrambenih proizvoda¹.

Više od 2,5 milijarde ljudi u svijetu nema adekvatne higijenske uslove. Nedostatak ovih uslova doprinosi oko 10% ukupnim oboljenjima u svijetu, pri čemu se većina oboljenja javlja sa dijarejom. Ispravna sanitacija ima veliki utjecaj, ne samo na zdravlje, nego i na socijalni i ekonomski razvoj država. Implementacijom različitih sanitarnih programa, kako u toku proizvodnje tako i u kulturi življenja, te redovni monitoring javno-zdravstvenih institucija, imaju veliku ulogu u poboljšanju higijenskih uslova za život².

Da bi objekat koji posluje s hranom zadovoljio vizuelne, mikrobiološke i hemijske kriterije čistoće, radna okolina koju čine radne površine, podovi, zidovi, mašine, posuđe, pomoćni pribor i sva oprema, te ruke uposlenika i njihova radna odjeća,

moraju biti u okvirima HACCP sistema, sistema dobre higijenske prakse (GHP) i dobre proizvođačke prakse (GMP). Vizuelnim pregledom subjekta koji posluje s hranom utvrđuje se stepen mehaničke ili fizičke čistoće predmeta, površina, ruku uposlenika, te svega onoga što dolazi u kontakt s hranom³. Hemijskom analizom briseva objekta koji posluje s hranom utvrđuje se količina ostataka hemijskih sredstava za čišćenje i dezinfekciju kompletnog objekta, odnosno utvrđivanje količine hemikalija koji drugim putem mogu dospjeti u kontakt s hranom³.

Budući da je u posljednjih 20-ak godina u sektoru proizvodnje hrane postignut značajan napredak, u skladu s tim, napredak se prati i u zaštiti hrane, odnosno da hrana bude higijenski i zdravstveno ispravna za konzumiranje. Razvojem novih tehnologija u procesu proizvodnje hrane, enormno je povećan broj dopuštenih hemijskih sredstava koji se koriste u svim fazama proizvodnog procesa, a samim tim i veći broj izvora rizika po zdravlje ljudi. Tako su 1990. godine prvi na ljestvici rizika bili mikroorganizmi. Apsolutna sigurnost od patogenih i toksigenih mikroorganizama ne postoji, tako da su rizici od kontaminacije mikroorganizmima uvijek prisutni kada su u pitanju objekti koji posluju s hranom⁴.

Provjera mikrobiološke i higijenske ispravnosti objekta vrši se mikrobiološkim ispitivanjem briseva/otisaka objekta, čiji rezultati analize na propisane mikrobiološke parametre, moraju zadovoljavati Normative mikrobiološke čistoće za

predmete, površine i ruke koje dolaze u dodir s hranom⁵. Veoma je važno identifikovati mikroorganizme koji se nalaze na površinama koje dolaze u kontakt s hranom, tako da je potrebno redovno uzimanje briseva/otisaka kompletnog objekta koji posluje s hranom³.

Nezadovoljavajuća mikrobiološka čistoća objekta ugrožava zdravstvenu ispravnost hrane i predmeta opšte upotrebe u smislu opštih mjera za sprječavanje i suzbijanje zaraznih bolesti, te ukazuje na potrebu poduzimanja korektivnih mjera i ponovnog ispitivanja mikrobiološke čistoće⁶. Prema Normativima mikrobiološke čistoće za premete, površine i ruke koje dolaze u dodir s hranom⁵, mikrobiološki parametri koji su pokazatelji mikrobiološke nečistoće jesu *Enterobacteriaceae* i aerobne mezofilne bakterije.

Enterobacteriaceae predstavljaju veliku grupu gram-negativnih štapićastih bakterija, koje obuhvataju 38 rodova i 123 vrsta. To su aerobni i fakultativno anaerobni mikroorganizmi koji su, po biohemijskim osobinama, katalaza pozitivni, fermentiraju ugljikohidrate, te reduciraju nitrate i nitrite. Također, neke vrste *Enterobacteriaceae* razlažu laktozu a neke je ne razlažu, te se i dijele na laktoza pozitivne i laktoza negativne. Ova grupa mikroorganizama je osjetljiva na dezinficijense, temperaturu iznad 65°C, te na hlorisanu vodu, što je potvrda da je dobra higijenska i proizvođačka praksa, kao i primjena HACCP sistema, od velikog značaja za higijenu subjekta koji posluje s hranom a samim tim i za proizvodnju, distribuciju i posluživanje zdravstvene i higijenski ispravne hrane⁷.

Aerobne mezofilne bakterije su bakterije koje rastu na temperaturi između 20°C i 45°C uz prisustvo zraka. S obzirom da je optimalna temperatura za njihov rast 37°C, tj. temperatura ljudskog tijela, većina ovih bakterija su i patogene za ljudski organizam. Ukupan broj aerobnih mezofilnih bakterija koristan je pokazatelj higijenskog statusa subjekta koji posluje s hranom, odnosno dobar je pokazatelj za

provjeru jesu li higijenske mjere u proizvodnom pogonu urađene prema propisima^{8,9}.

Mikrobiološka analiza briseva pri poslovanju sa hranom

Prema Normativima mikrobiološke čistoće za predmete, površine i ruke koje dolaze u dodir s hranom, Sl. novine FBiH 101/12, propisane su granične vrijednosti koje subjekt koji posluje s hranom treba da zadovoljava kako bi higijensko-zdravstvena ispravnost hrane bila zadovoljavajuća. Prema navedenom pravilniku, kao mikrobiološki parametri za procjenu čistoće koriste se *Enterobacteriaceae* i aerobne mezofilne bakterije.

Prema standardu ISO 21528-2, Horizontalni metod za brojanje i detekciju *Enterobacteriaceae*, detekcija i brojanje ovih mikroorganizama izvodi se nakon inkubacije na 37°C na čvrstoj podlozi *violet red bile glukoze* (VRBG). Nakon 24 ± 2 h inkubacije, formiraju se karakteristične crvene, ljubičaste ili purpurne kolonije sa precipitacionim haloom ili bez njega, na ljubičasto-crvenom žućnom agaru VRBG.

Proces ispitivanja se vrši na način da se pripremi serija decimalnih razrjeđenja od tečnih uzoraka, ili iz inicijalne suspenzije ako se obrađuje uzorak koji nije tečan (na 10 g čvrstog uzorka doda se 90 ml diluenta). Potom se sterilnom pipetom ili mikropipetom prenese 1 ml tečnog uzorka, ili 1 ml inicijalne suspenzije (10⁻¹) u sterilnu petri-posudu. U dvije sterilne petri-posude, novom pipetom, prenosi se po 1 ml prvog decimalnog razrjeđenja (10⁻¹) tečnog uzorka ili po 1 ml drugog decimalnog razrjeđenja inicijalne suspenzije drugih uzoraka (10⁻²).

Za daljna decimalna razrjeđenja procedura se ponavlja, koristeći za svako razrjeđenje novu pipetu. U svaku posudu se dodaje po 10 ml ljubičasto-crvenog žućnog glukoza agara koji je pripremljen i ohlađen na 44-47°C u vodenom kupatilu. Inokulum i podloga se izmiješaju kružnim pokretima, te se ostavi da se podloga

stvrдне na hladnoj horizontalnoj podlozi. Na površinu dobivene stvrđnute mješavine izlije se oko 15 ml VRBG podloge, da bi se spriječio sliveni rast i da bi se stvorili polu-anaerobni uslovi. Nakon što se podloga stvrдне, petri-posuda se okrene i inkubira na 37°C 24 ± 2 h.

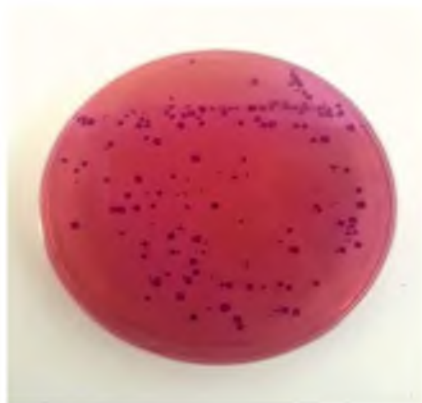
Za analizu se odabiru ploče koje sadrže manje od 150 kolonija, nakon čega se pomenute kolonije broje. Slučajnim izborom se odabere 5 kolonija za subkultivaciju, da bi se test potvrdio biohemijском serijom. Određene enterobakterije mogu uzrokovati promjenu boje kolonija ili podloge. Ukoliko ne postoje karakteristične kolonije, za potvrdu se izabere 5 bjelkastih kolonija. Subkultivacija odabranih kolonija vrši se tako što se na hranjivi agar razmaže svaka odabrana kolonija za kultivaciju, koje se potom inkubiraju na 37°C 24 ± 2 h. Za biohemijску potvrdu izabere se dobro izolirana kolonija sa svake inkubirane ploče.

Biohemijški potvrdnim testovima pripadaju oksidaza-test i fermentacioni test. Oksidaza-test se vrši tako što se ezom ili staklenim štapićem uzme svaka dobro izolirana kolonija i razvuče preko papira namočenog u oksidaza-reagens ili na komercijalni disk. Ukoliko se boja razvučene kolonije ne promijeni u tamno-ljubičastu ili crnu u roku od 10 sekundi, test je negativan. Fermentacioni test se vrši tako što se ravnom ezom pikiraju iste kolonije sa hranjivog agara koje su bile

oksidaza-negativne i inokuliraju ubodom u epruvetu sa glukoza-agarom, koja se inkubira na 37°C 24 ± 2 h. Ukoliko se boja agara promijeni u žutu, reakcija je pozitivna. Kolonije koje su oksidaza-negativne, a glukoza-pozitivne, smatraju se kao *Enterobacteriaceae*.

Rezultati ispitivanih uzoraka se izražavaju kao broj kolonija (cfu - „*colony forming unit*“) u zadanom volumenu uzorka (ovisno o zahtjevima važećeg Pravilnika o mikrobiološkim kriterijima za hranu BiH „Sl. glasnik BiH“, br.: 11/13 BiH). *Enterobacteriaceae* su mikroorganizmi koji formiraju karakteristične kolonije na ljubičasto-crvenom žučnom agaru (Slika 1), koje fermentiraju glukozu i pokazuju negativan test oksidaze¹⁰.

Prema standardu BAS EN ISO 4833-2, Horizontalni metod za brojanje mikroorganizama sa čvrste podloge, pri aerobnoj inkubaciji od 30°C , broji se porast svih kolonija. Princip metode se zasniva na zasađivanju 0,1 ml tečnog uzorka ili 0,1 ml inicijalne suspenzije (10^{-1}) na *plant count agar* (PCA) te ostavljanju na sobnoj temperaturi 15 minuta da se inkulum apsorbira u čvrstu podlogu, te inkubiranju na 30°C 72 ± 3 h. Ako je potrebno, pripremaju se daljnja razrjeđenja pa se proces zasađivanja odvija kao i kod inicijalne suspenzije. Nakon inkubacije, broje se sve porasle kolonije sa petrijevih ploča koje sadrže manje od 300 kolonija (Slika 1).



Slika 1. Izgled *Enterobacteriaceae* na VRBG podlozi (lijevo) i aerobnih mezofilnih bakterija na PCA podlozi (desno)

Materijal i metode

Mikrobiološku kontrolu briseva objekata koji posluju s hranom na području opštine Travnik vršila je Laboratorija sanitarne mikrobiologije Zavoda za javno zdravstvo SBK/KSB. Ova laboratorija je akreditovana prema standardu BAS EN ISO/IEC 17025:2006, te ispunjava zahtjeve navedenog standarda u pogledu sposobnosti za izvođenje mikrobioloških ispitivanja vode, hrane i briseva, te uzorkovanje vode i uzorkovanje sa radnih površina.

Uzorci su uzorkovani prema planovima uzorkovanja, a uzorci su do laboratorije transportovani u rashladnim frižiderima i analizirani, istog dana, na mikrobiološke parametre koji su propisani Normativima mikrobiološke čistoće za predmete, površine i ruke koje dolaze u dodir s hranom⁵.

Rezultati i diskusija

U tabeli 1 prikazani su rezultati ispitivanja briseva mikrobiološke čistoće objekata koji posluju s hranom na području opštine Travnik na mikrobiološke parametre koji su propisani Normativima mikrobiološke čistoće za predmete, površine i ruke koje dolaze u dodir s hranom⁵, a to su aerobne mezofilne bakterije i *Enterobacteriaceae*. Procjena mikrobiološke ispravnosti analiziranih uzoraka izvršena je usporedbom dobivenih mikrobioloških analiza briseva, odnosno broja izolovanih kolonija navedenih mikrobioloških parametara, sa referentnim vrijednostima za iste propisanih u navedenim Normativima.

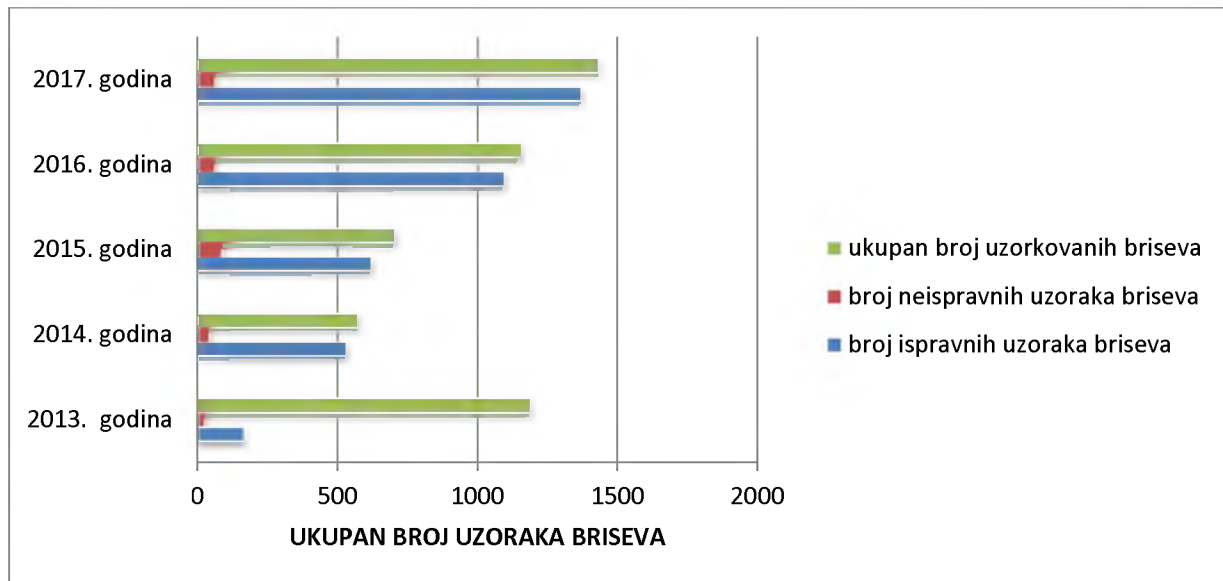
Tabela 1. Rezultati mikrobiološkog ispitivanja briseva objekata koji posluju s hranom na području opštine Travnik u periodu od 2013. do 2017. godine

Godina	Rezultati mikrobiološkog ispitivanja briseva objekata koji posluju s hranom na području opštine Travnik			
	Ukupan broj uzoraka	Ispravan broj uzoraka	Neispravni uzorci	
			broj	%
2013	1190	1165	25	2,1
2014	573	532	41	7,2
2015	706	621	85	12,0
2016	1159	1097	62	5,3
2017	1432	1370	62	4,3
Ukupno	5060	4785	275	5,4

Kao što se iz tabele 1 vidi, u periodu od pet godina, od 2013. do 2017. godine, pregledano je približno 5000 uzoraka, od kojih je najveći broj bio ispravan. Neispravnih uzoraka je, u proseku, bilo malo preko 5%, a interesantno je da je

najmanji procenat neispravnih uzoraka registrovan 2013. godine, a najveći 2015. godine (Tabela 1).

Grafički prikaz ovih rezultata predstavljen je na slici 2.



Slika 2. Ukupan broj uzorkovanih i analiziranih, ispravnih i neispravnih briseva u objektima koji posluju s hranom na području opštine Travnik u periodu od pet godina

Zaključci

Da bi se rizici po zdravlje ljudi od konzumiranja prehrambenih proizvoda sveli na minimum, potrebno je da subjekti koji posluju s hranom, u svakoj fazi proizvodnje, prerade, distribucije i posluživanja hrane, obezbjede potreban nivo higijenskih uslova, što se postiže usvajanjem međunarodnih standarda.

Dobra higijenska praksa, dobra proizvođačka praksa, kao i poslovanje u okvirima HACCP sistema, ključni su preduslovi da subjekti koji posluju s hranom obezbjede zadovoljavajuće higijenske uslove radne okoline, koja obuhvata radne površine, podove, zidove, mašine, posuđe, pomoćni pribor i svu opremu, te ruke uposlenika i njihovu radnu odjeću. Obezbeđivanjem zadovoljavajućih higijenskih uslova sprječava se kontaminacija hrane u bilo kojoj fazi proizvodnje, distribucije ili posluživanja. Kontrola čistoće radne okoline može se utvrđivati vizuelno, hemijskim i mikrobiološkim analizama.

U ovom radu prikazani su rezultati mikrobiološke kontrole briseva radne oko-

line na području opštine Travnik u periodu od 2013. do 2017. godine. U navedenom periodu, ukupno je uzorkovano 5060 briseva radnih površina, mašina, posuđa, pomoćnog pribora i opreme, te ruku uposlenika i njihove radne odjeće. Mikrobiološkom analizom uzorkovanih briseva, nezadovoljavajućih prema Normativima mikrobiološke čistoće za predmete, površine i ruke koje dolaze u dodir s hranom bilo je 275 ili 5,4%, dok je 4785 ili 94,6% uzoraka briseva bilo zadovoljavajuće prema navedenom Normativu.

Najčešći razlozi mikrobiološki nezadovoljavajućih analiza briseva bila je nedovoljno dobra higijenska i proizvođačka praksa, kao i nepoštivanje principa HACCP sistema, te nedovoljan stepen održavanja lične higijene uposlenika koji su u kontaktu s hranom. Obezbeđenje higijenskih uslova okoline koja je u kontaktu s hranom, kao i edukacija uposlenika o značaju održavanja lične higijene i higijene radne okoline, od velikog su značaja za higijensku i zdravstvenu ispravnost hrane, a samim tim i sprječavanje oboljenja ljudi od hrane.

Literatura

1. Karahmet E, Vileš A. *Higijena i sanitacija pogona u prehrambenoj industriji*. Sarajevo, 2013.
2. Mara, Duncan, et al. *Sanitation and Health*. PLoS Medicine. 2010.
3. Uzunović-Kamberović S. *Specijalna medicinska bakteriologija*. Zenica: Štamparija Fojnica, 2009. str. 257-537.
4. Kulier I. *Što i kako jedemo: Sve je pod kontrolom?* Rijeka: Naklada Uliks, 2013.
5. *Službene novine FBiH* br. 101/12. 2012.
6. *Narodne novine RH* br. 79/07, 113/08, 43/09. 2007, 2008, 2009.
7. Bešlagić E, et al. *Medicinska mikrobiologija*. Sarajevo: Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu, 2010.
8. *Code of hygienic practice for powdered infant formulae for infants and young children (CAC/RCP 66)*. Codex Alimentarius Commission. 2008.
9. *Compendium of Microbiological Criteria for Food*. Food Standards - Australia New Zealand. 2016.
10. *Službeni glasnik BiH*, br. 11/13. 2013.
11. *Pravilnik o učestalosti kontrole i normativima mikrobiološke čistoće u objektima pod sanitarnim nadzorom*. 2007, 2008, 2009. *Narodne novine RH* 79/07.

Koresponding autor

Nisveta Softić

Zavod za javno zdravstvo SBK/KSB

Travnik

BiH

Fizikalna terapija bolesnika s osteoartritisom koljena

Physical Therapy of Patients with Osteoarthritis of the Knee

Emir Smailhodžić, Mithat Asotić

Universitet u Travniku, Farmaceutsko-zdravstveni fakultet,
Travnik, Bosna i Hercegovina

Sažetak

Osteoarthritis (OA) je najčešća koštano-mišićna bolest, a koljeno njegova najčešća lokalizacija. Radi se o hroničnoj, postupno progresivnoj, degenerativnoj bolesti zglobova koja se najčešće javlja u starijoj životnoj dobi. Bolest prvenstveno zahvaća zglobnu hrskavicu, ali i sve druge zglobne strukture odgovorne za funkciju zgloba, te se danas promatra kao bolest ili „zatajenje“ organa za kretanje.

Fizikalna terapija i promjena načina života najvažniji su nefarmakološki modaliteti liječenja. Hirurško liječenje OA koljena palijativnim zahvatima, aloartoplastikom i artrodezom rezervisano je za teške, uznapredovale slučajeve OA, rezistentne na konzervativnu terapiju. Brojni se fizikalni modaliteti koriste za liječenje OA koljena, a to su najčešće terapijski ultrazvuk, kriomasaža, interferentne struje, hidroterapija i kineziterapija. Vježbe su najvažnija i najdjelotvornija mjera fizikalne terapije u pacijenata sa OA koljena.

Ključne riječi: osteoarthritis, koljeno, fizikalna terapija

Abstract

Osteoarthritis (OA) is the most common osteo-muscular disease, and the knee is the most common localization of OA. It is a chronic, progressive and degenerative joint disease, most common occurring in the older age. The disease primarily affects the articular cartilage, but also all others the joint structures responsible for the function of the joint and are now regarded as a failure of motion apparatus.

Physical therapy and lifestyle changes are the most important non-pharmacological treatment modalities. Surgical treatment of a knee OA by palliative surgery, alo-arthroplasty and arthrodesis is reserved for severe, advanced OA cases, resistant to conservative therapy. Numerous physical modalities are used to treat knee OA, mainly therapeutic ultrasound, cryosurgery -massage, interfering currents, hydrotherapy and kinesiotherapy. Exercises are the most important and the most effective measure of physical therapy in patients with knee OA.

Keywords: osteoarthritis, knee, physical therapy

Uvod

Osteoarthritis (OA) je najčešća koštano-mišićna bolest, a koljeno njena najčešća lokalizacija. Radi se o hroničnoj, postupno progresivnoj, degenerativnoj bolesti zglobova, koja se najčešće javlja u starijoj životnoj dobi. Bolest prvenstveno zahvaća zglobnu hrskavicu, ali i sve druge zglobne

strukture odgovorne za funkciju zgloba, te se danas promatra kao bolest ili „zatajenje“ organa za kretanje. OA je posljedica mehaničkih i bioloških zbivanja u zglobovima koja narušavaju ravnotežu razgradnje i izgradnje zglobne hrskavice i subhondralne kosti, a zahvaća sva tkiva diartrodijalnih zglobova. Glavni simptomi OA su bol i gubitak funkcije zahvaćenog zgloba.

Dijagnoza OA postavlja se na temelju subjektivnih tegoba bolesnika i objektivnog kliničkog nalaza, a potvrđuje radiološkom pretragom koljena. Prema preporukama *NICE* (eng. National Institute for Care and Excellence) za liječenje OA, klinička dijagnoza OA bez ikakve druge obrade dozvoljena je ako osoba ima više od 45 godina, poteškoće s izvršenjem dnevnih radnji zbog boli u zglobu i jutarnju zakočenost kraću od 30 minuta ili je uopće nema.

Liječenje OA koljena je farmakološko i nefarmakološko. Nefarmakološko liječenje može biti konzervativno i hirurško. U nefarmakološko konzervativno liječenje uključujemo promjenu načina života i fizikalnu terapiju, a hirurško liječenje OA koljena podrazumijeva palijativne artroskopske i klasične hirurške zahvate - ugradnju endoproteza i artrodezu za uznapredovale slučajeve OA, rezistentne na konzervativnu terapiju.

Kada govorimo o OA, govorimo o najčešćoj koštano-mišićnoj bolesti zglobova. Za ovu bolest nekada je bio uvriježen naziv osteoartroza, no zbog postojanja i upalne komponente u etiopatogenezi, danas je prihvaćen izraz osteoartritis. Bolest je multifaktorske etiopatogeneze, no glavna uloga pripisuje se mehaničkim faktorima. Američki koledž za reumatologiju (*ACR*) definira OA kao heterogenu grupu stanja koja dovode do zglobnih simptoma i znakova koji su povezani sa poremećenim integritetom zglobne hrskavice, uz prisutne promjene priležeće kosti na rubovima zahvaćenih zglobova¹.

Dijagnoza OA koljena postavlja se na temelju subjektivnih tegoba bolesnika i objektivnog kliničkog nalaza, a potvrđuje radiološkim pregledom koljena. Prema preporukama Nacionalnog instituta za izvrsnost zdravstva i njege (*NICE*) za liječenje OA, klinička dijagnoza OA bez ikakve druge obrade dozvoljena je ako osoba ima više od 45 godina, poteškoće s izvršenjem dnevnih radnji zbog boli u

zglobu i jutarnju zakočenost kraću od 30 minuta ili je uopšte nema².

Pacijenti oboljeli od OA često se žale na bol, a često je prisutna i nemogućnost izvođenja svakodnevnih aktivnosti svojstvenih čovjeku. Iz nemogućnosti proizlazi nesposobnost na socijalnom nivou, odnosno poteškoće u socijalnoj integraciji i ekonomskoj nezavisnosti. Tada se to naziva hendikep. Neki autori navode da su radne sposobnosti u bolesnika sa artritismom 20%, a u bolesnica 25% niže u odnosu na one bez artritisa³.

Većina ljudi starijih od 60 godina imat će neke radiološke znakove OA koljena, međutim svega četvrtina će imati određene simptome bolesti. OA je rasprostranjen širom svijeta, no zanimljivo je koliko varira njegova rasna i spolna distribucija ovisno o tipu OA i dobi bolesnika. OA koljena je kod muškaraca češći u dobnoj grupi mlađoj od 45 godina, dok je češći u žena starijih od 55 godina. Za razliku od koljena, kuk je češće zahvaćen kod muškaraca između 45. i 64. godine života. OA koljena češći je u osoba crne i žute rase naspram bijele⁴, dok je kod OA kuka obrnuto⁵.

OA nije reverzibilna bolest, pa prevalencija raste s godinama. Postoje brojne studije o prevalenciji OA koljena koje su većinom provedene na području Sjedinjenih Američkih Država i Europe, dok su podaci o prevalenciji u drugim dijelovima svijeta vrlo šturi. Silman i Hovhberg⁶ su prikazali te rezultate; zanimljivo je istaknuti kako 10% svjetske populacije ima simptome koji se mogu pripisati OA. Zanimljivo je napomenuti i kako prevalencija OA u zemljama u razvoju varira od istraživanja do istraživanja. U nekim studijama prevalencija OA u zemljama u razvoju je niža, a u nekim viša od prevalencije u razvijenim zemljama.

Nekoliko studija ispitalo je incidencu OA. Dvije longitudinalne studije pokazale su da incidenca OA šake raste sa dužinom trajanja istraživanja, odnosno sa starenjem ispitanika, što daje naslutiti i kretanja incidence OA koljena^{7,8}. Oliveira i suradnici⁹

objavili su rezultate velike studije provedene na 130.000 ispitanika u Massachusettsu (USA), u kojoj su prikazali incidencu radiografski potvrđenog OA (stepen 2 ili više) po zahvaćenom zglobu, dobi i spolu. U prikazanim rezultatima može se uočiti da je u svim dobnim grupama, te u oba spola, incidenca OA koljena najviša, što ističe važnost ove bolesti. Autori također navode kako nema značajnog preklapanja ispitanika sa OA koljena i OA kuka⁹.

Širok je spektar mehaničkih, metaboličkih, konstitucionalnih i genetskih poremećaja koji mogu oštetiti zglobni aparat i biti okidač za početak bolesti. Često uzrok ostaje nepoznat i tada govorimo o primarnom OA, no ponekad je taj okidač očit, kao na primjer trauma, pa tada govorimo o sekundarnom OA. Kako zglobni aparat čine brojne strukture koje su ovisne jedna o drugoj, kao kotačići u satnom mehanizmu, tako će oštećenje jedne zglobne strukture utjecati na ostale, te dovesti do nesklada u funkcioniranju čitavog zgloba. Patofiziološki proces kod OA uključuje razaranje i stvaranje novog tkiva, te remodeliranje oblika zgloba. Tom sporom procesu zglob se često pokušava prilagoditi svojim kompenzatornim mehanizmima, a to rezultira anatomski promijenjenom zglobo. Ako zglob ostane funkcionalan i bezbolan, tada se bolest naziva kompenziranim OA. Ponekad, međutim, zbog jačeg oštećenja ili defektnog reparativnog odgovora, dolazi do neadekvatne prilagodbe tom zglobnom procesu, što rezultira dekompenziranim OA. U dekompenziranom tipu dolazi do progresije oštećenja tkiva, pojave izraženijih simptoma te, naposljetku, do zatajenja zglobne funkcije. Zglobne promjene prezentiraju se na hrskavici, kosti, te ostalim zglobnim strukturama kao što su sinovijalna membrana, zglobna čahura i mišići.

OA koljena najčešća je forma te bolesti, a od rizičnih faktora za OA koljena prevladavaju ženski spol, godine, debljina, trauma i poslovi koji zahvaćaju savijanje

koljena odnosno čučanj. OA koljena češći je kod žena, a kako on nije reverzibilna bolest, prevalenca i incidenca mu rastu sa starosnom dobi. Studije su pokazale kako su pretilim osobama izgledi da obole od OA koljena 8 puta veći nego osobama umjerene tjelesne težine, a pretilost dokazano ubrzava napredak bolesti^{10,11}. Bitan rizični faktor nastanka OA koljena jeste trauma meniskalne hrskavice i ukrštenih ligamenata koljena. Zanimanja koja su pokazala povećani rizik nastanka OA koljena su rudari¹², lučki radnici¹³, farmeri¹⁴, te sva ostala zanimanja koja zahtijevaju rad savijenih koljena⁴.

Klinički nalaz kod OA koljena varira u odnosu na težinu bolesti, ali je obično u korelaciji sa oštećenjem zgloba¹⁵.

Bitno je još jednom napomenuti kako je OA koljena u srednjoj i starijoj životnoj dobi bolest većinom asimptomatske naravi, te kod pacijenata sa zglobnom simptomatologijom uvijek treba pomisliti i na druge zglobne bolesti. Tipične karakteristike boli, ukočenosti, te najčešći klinički nalaz kod OA, prikazani su u tabeli 1.

Najčešće korišteni klasifikacijski kriteriji za OA bazirani su na radiološkom nalazu zahvaćenog zgloba. Radiološki nalazi koji upućuju na OA jesu formacije osteofita, suženje zglobnog prostora, skleroza subhondralne kosti i nastanak koštanih cisti. Težina bolesti može se odrediti prema skali od 4 stepena koju su osmislili Kellgren and Lawrence¹⁶. Sistem stepenovanja temelji se na usporedbi radioloških snimaka zahvaćenog zgloba i referentnih snimaka zdravog zgloba. Ukoliko OA koljena klasificiramo isključivo prema radiološkom nalazu, postoji pet stepenova: (0) - nema OA; (1) - nesiguran OA; (2) - minimalan OA; (3) - umjeren OA; (4) - značajan OA. Za potvrdu OA, u studijama se uglavnom koriste stepeni 2, 3 i 4, ili samo 3 i 4, što rezultira značajnim razlikama u izračunu prevalencije. OA koljena je, tako, 4-17 puta češći ukoliko se za potvrdu koristi i stepen 2¹⁷. Tabela 2 prikazuje klasifikacijske kategorije OA koljena prema radiološkom nalazu.

Tabela 1 - Tipične karakteristike boli, ukočenosti te najčešći klinički nalaz kod OA¹⁵

BOL
<ul style="list-style-type: none"> • Dob >40 godina (često veća o 60) • Podmukli nastanak kroz mjesec ili godine • Varijabilna i intermitentna (dobri i loši dani) • Većinom povezana sa kretanjem i opterećenjem, popušta nakon odmora • Jedan ili nekoliko zglobova (multipla regionalna bol je rijetka)
UKOČENOST
<ul style="list-style-type: none"> • Kratka jutarnja ukočenost (kraća od 15 minuta) • Vrlo kratka bolna ukočenost nakon odmora (kraća od 1 minute)
KLINIČKI ZNAKOVI
<ul style="list-style-type: none"> • Ograničeno kretanje zbog zadebljanja zglobne čahure ili blokade pokreta od strane osteofita • Palpabilne, ponekad čujne, grube kreptacije zbog grubih zglobnih površina • Osteofiti oko zglobnih rubova • Deformiteti, obično bez nestabilnosti zgloba

Tabela 2 - Radiološki stepeni OA koljena (prema Kellgren, Lawrance: Osteoarthritis and disc degeneration in an urban population (16))

Stepen	Opis radiološkog nalaza
Stepen 1	Dvojbena suženja zglobnog prostora i moguće naznake osteofita
Stepen 2	Nedvojbena postojanja osteofita i moguće suženja zglobnog prostora
Stepen 3	Multipli osteofiti srednje veličine, nedvojbena suženja zglobnog prostora, koštana skleroza i mogući deformiteti koštanih krajeva
Stepen 4	Veliki osteofiti, značajno suženja zglobnog prostora, značajna skleroza i nedvojbena deformiteti koštanih krajeva

Liječenje

Vodeći princip liječenja OA jeste ublažavanje simptoma bolesti i nesposobnosti, a ne liječenje radiološkog nalaza jer, kao što već je spomenuto, simptomi bolesti i radiološki nalaz mogu biti nepodudarni. Edukacija pacijenata o naravi bolesti i njenim posljedicama može smanjiti bol i nesposobnost, te povećati saradnju sa ljekarom.

Liječenje OA koljena može se podijeliti na farmakološko i nefarmakološko, kon-

zervativno i hirurško liječenje. Osnova nefarmakološkog konzervativnog liječenja jeste promjena načina života i fizikalna terapija, s ciljem trajnog usvajanja navike vježbanja. Formalna fizikalna terapija pod nadzorom fizioterapeuta ima funkciju edukacije bolesnika. Mnogi pacijenti sa kliničkom dijagnozom OA liječe se kombinacijom farmakološkog i nefarmakološkog liječenja. Posljednje ACR preporuke za liječenje OA koljena objavljene su 2012. godine na temelju sistematskog pregleda

naučne literature, a radna grupa bila je sastavljena od renomiranih reumatologa, fizijatera, ljekara u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, ortopeda i ostalih zdravstvenih stručnjaka¹⁸. Na prvom mjestu izrazito preporučljivih terapijskih intervencija jesu vježbe i dijetetske mjere, a uslovno analgetici i topikalni nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL), paracetamol i peroralni NSAIL. Korištenje navedenih preporuka u kliničkoj praksi zahtjeva individualni pristup pacijentu jer nisu univerzalne već su predviđene kao vodič, baziran na kliničkim dokazima i mišljenjima eksperata.

Prilikom farmakološkog liječenja OA koljena, potrebno je naći ravnotežu između dobrobiti i nuspojava lijekova. Prije početka korištenja NSAIL poželjna je primjena paracetamola kao perifernog neopioidnog analgetika. U slučaju neuspješne kontrole boli pri maksimalnoj dnevnoj dozi paracetamola od 4.000 mg, liječenje se nastavlja oralnim i topičkim NSAIL ili intraartikularnom primjenom glukokortikoida^{19,20}. Intraartikularne infiltracije pomažu kod bolnog zglobnog izljeva, no njihovo često ponavljanje treba izbjegavati. Kako je OA koljena bolest treće životne dobi, u bolesnika starijih od 75 godina potreban je oprez pri propisivanju NSAIL. Umjesto oralne primjene NSAIL preporučuje se njihova topička primjena, kao i primjena lijekova sa manje gastrointestinalnih (GI) nuspojava, kao što su tramadol i duloksetin, te intraartikularna aplikacija hijaluronske kiseline²¹. Uvjerljiv učinak vrlo popularnih hijaluronskih preparata nije klinički dokazan³.

Od nefarmakoloških konzervativnih metoda, ACR prvenstveno preporučuje kinetoterapiju, hidroterapiju i gubitak težine. Pacijenti si također mogu pomoći ulošcima za cipele, medijalno usmjerenim bandažiranjem patele ili olakšati svakodnevicu štapom za hodanje koji se uvijek koristi na zdravoj strani. Kao što je već spomenuto, depresija i anksioznost imaju velik utjecaj na nastanak boli i nesposobnosti, pa su psihosocijalne intervencije također od pomoći. Liječenje sa tradicionalnom kines-

kom akupunkturu može pomoći kod OA koljena, kao i transkutana elektrostimulacija (TENS). Preporučuju se kod pacijenata sa hroničnom umjerenom do jakom boli, koji su kandidati za totalnu artroplastiku koljena, ali ne žele ili se ne mogu podvrgnuti hirurškom liječenju^{3,18}.

Hirurške metode liječenja OA koljena rezervisane su za bolesnike kod kojih su iscrpljene sve konzervativne metode liječenja, a nije došlo do značajnog poboljšanja tegoba. Postoji više vrsta operativnih zahvata OA koljena, a uključuju palijativne zahvate, kauzalno liječenje, alo-artroplastiku i artrodezu. Ovisno o stadiju OA, životnoj dobi bolesnika, njegovom općem stanju i zanimanju, odabire se metoda koja najviše odgovara bolesniku i njegovim očekivanjima.

Fizikalna terapija kao metoda liječenja

Fizikalna terapija ili fizioterapija jeste grana medicine koja se bavi primjenom raznih oblika fizikalnih agensa u prevenciji, liječenju i rehabilitaciji bolesnika. Radi se o jednoj od najstarijih metoda liječenja u historiji čovječanstva. Primjena fizikalnih sredstava nekada se temeljila na iskustvu ljudi, no danas razumijemo mehanizam njezina djelovanja, a to nam omogućuje i selektivniju primjenu fizikalnih agensa.

Pod preventivnom fizikalnom terapijom podrazumijevamo korištenje fizijskih metoda kako bi se spriječio nastanak ili progresija neke bolesti ili komplikacija postojeće bolesti. Na primjeru OA koljena možemo istaknuti preventivne vježbe jačanja mišića kvadricepsa i obima pokreta koljena, kako bi se spriječila kontraktura i održala sposobnost kretanja. Neke bolesti i stanja liječe se samo fizikalnim postupcima (npr. hemipareza), dok je kod OA koljena fizikalna terapija osnova tretmana koji uključuje različite principe liječenja. U prilog tome govore Zhang i suradnici, koji ističu kako optimalno liječenje OA koljena zahtjeva kombinaciju farmakoloških i nefarmakoloških modaliteta liječenja²².

Prema vrsti fizikalnog agensa koji se koristi, fizioterapija može biti mehano-terapija, termoterapija, elektroterapija, fototerapija i terapija prirodnim faktorima. U mehanoterapiji se mehanika kineziterapije, hidroterapije, trakcije ili masaže primjenjuje u terapijske svrhe. Korištenje topline ili hladnoće vrste su termoterapije. One se dobivaju iz različitih izvora, a kod OA koljena najčešće se koriste terapijski ultrazvuk u svrhu zagrijavanja, te kriomasaža u svrhu hlađenja. Preporuka je da se kao priprema za kineziterapiju, u akutnim stadijima OA koljena, primjenjuje kriomasaža, a u hroničnom stadiju dubinska termoterapija. U elektroterapiji koriste se istosmjerna galvanska struja, niskofrekventna struja, srednjefrekventne i visokofrekventne struje (vrsta termoterapije), dok se kod OA koljena najčešće koriste interferentne struje. Fototerapija koristi svjetlosne zrake kao izvor energije, a u tu svrhu najčešće se koriste laser, ultraviolettne zrake i infracrvene zrake.

Liječenje disfunkcije nekog dijela sistema za kretanje i otklanjanje nesposobnosti osnovno je polje djelovanje fizikalne terapije. Liječenju se pristupa nakon dijagnoze disfunkcije tako da se na zahvaćenoj regiji lokomotornog sistema primjenjuju neki od navedenih postupaka bez direktnog sistemskog djelovanja. Kineziterapija je najvažnija metoda u planiranju liječenja pacijenata s bolestima lokomotornog sistema, a sve ostale metode fizikalne terapije priprema su za kineziterapiju, odnosno aktivan kontrolirani pokret koji zbog aktivacije cijelog kinematičkog lanca daje najveći doprinos u oporavku funkcije lokomotornog sistema²³.

Biomehanički faktori, poput smanjenja mišićne snage, imaju značajnu ulogu u začetku i progresiji OA koljena. Kako slabost mišića uzrokuje disfunkciju zgloba koja rezultira boli, nastaje začarani krug napredovanja bolesti, što implicira kako jačanje mišića treba biti od primarne važnosti u prevenciji i liječenju OA^{24,25}. Kod OA koljena, od izuzetne je važnosti jačanje mišića kvadricepsa, no postoje

dokazi kako pacijenti s OA koljena imaju i značajno smanjenu snagu mišića kuka²⁶. U prilog tome, studije su pokazale kako ciljane vježbe snaženja mišića kuka, a ne samo muskulature koljena, predstavlja učinkovit tretman za OA medijalnog dijela koljena, smanjujući simptome bolesti^{27,28}. Vježbe jačanja mišića mogu se podijeliti na izo-metričke, odnosno statičke, izotoničke, odnosno dinamičke i izokinetičke vježbe. Ma-da ne postoje dokazi da pojedine vježbe imaju više efekta u liječenju OA koljena, izometričke i izotoničke vježbe najčešće se prakticiraju²⁹.

Hidroterapija se u *ACR* smjernicama za liječenje OA koljena smatra izrazito preporučljivom fizijatrijskom metodom¹⁸. Koristi hidroterapije, odnosno izvođenja medicinske gimnastike u vodi, prepisuju se trima osnovnim svojstvima vode: visokom specifičnom toplinskom kapacitetu, sili uzgona i hidrostatskom tlaku.

Visok specifični toplinski kapacitet vode omogućuje vodi sposobnost prijenosa toplinske energije na tijelo, čime se postiže smanjenje boli i popuštanje mišićnog spazma. Sila uzgona dovodi do prividnog smanjenja težine, a to omogućuje izvođenje pokreta sa manjim mišićnim opterećenjem. Hidrostatski tlak vrši pritisak na afektirani zglob te tako prazni kapilarni bazen i smanjuje oteklinu koljena ukoliko je ona prisutna.

Elektroterapija je vrsta fizikalne terapije koja koristi električnu energiju za zagrijavanje tkiva (konverzivna termoterapija), analgeziju, ubrzanje cijeljenja tkiva i poboljšavanje lokalne cirkulacije. Iontoforeza je tip elektroterapije gdje se istosmjerna struja (galvanska) koristi za aplikaciju lijekova kao što su antireumatici i anestetici u 1-2% otopini. Postoji mnogo oblika elektroterapije, a kod OA koljena najčešće se koriste svojstva interferentne struje.

Zaključak

OA je najčešća mišićnokoštana bolest koja bitno narušava funkcionalnu sposobnost velikog broja oboljelih, a koljeno je najčešća lokalizacija OA. Radi se o hroničnoj, progresivnoj, degenerativnoj bolesti, a postupci koji se koriste u liječenju OA koljena mogu se podijeliti na farmakološke i nefarmakološke, konzervativne i hirurške. Fizikalna terapija i promjena načina života najvažnije su nefarmakološke intervencije. Hirurško liječenje OA koljena palijativnim zahvatima, aloartoplastikom i artrodezom, rezervirano je za teške, uznapredovale slučajeve OA, rezistentne na konzervativnu terapiju.

Brojni se fizikalni modaliteti koriste za liječenje OA koljena, a to su najčešće terapijski ultrazvuk, kriomasaža, interferentne struje, hidroterapija i kineziterapija. Vježbe su najvažnija i najdjelotvornija mjera fizikalne terapije u pacijenata sa OA koljena. Također, treba naglasiti edukaciju bolesnika kojom se postiže pravilno izvo-

đenje vježbi, te dosljednost i upornost vježbanja što je izuzetno bitno za uspješan ishod fizikalne terapije. Pravilnom izvođenju vježbi, također, može pomoći izvođenje fizikalne terapije pod stručnim nadzorom u primjerenoj ustanovi. Nakon što pacijent osvoji principe vježbanja, te se uvjeri u njihovu efikasnost, fizikalnu terapiju nastavlja kod kuće.

Ostali pasivni modaliteti fizikalne terapije koriste se kao adjuvantni postupci u fizikalnoj terapiji OA koljena te služe za pripremu zgloba za pokret. Terapija interferentnim strujama dokazano smanjuje bol, a UZV je konverzivna dubinska metoda termoterapije kojom se zagrijavaju dublje smještena tkiva. Iontoforoza i sonoforeza su metode za aplikaciju topički nanesenog lijeka, obično kortikosteroida, anestetika ili analgetika, koji na taj način prodiru dublje.

Dugoročni cilj liječenja OA koljena je očuvanje funkcije koljena, a sustavno i ustrajno vježbanje, te promjena načina života, za sada, jedini su načini ostvarenja tog cilja.

Literatura

1. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*, 1986; 29(8):1039-1049.
2. NICE (National institute for Health and Care excellence): NICE clinical guideline 177, issued in February 2014.
3. Kumar P, Clark ML. *Clinical medicine*. 7th Ed. Saunders WB Co Ltd, 2009.
4. Anderson JJ, Felson DT. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the First National Health and Nutrition Examination Survey: evidence for an association with overweight, race and physical demands of work. *Am J Epidemiol*, 1988; 128:179-189.

5. Tepper S, Hochberg MC. Factors associated with hip osteoarthritis: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-I). *Am J Epidemiol*, 1993; 137(10):1081-1088.
6. Silman AJ, Hochberg MC. *Epidemiology of the rheumatic diseases*. Oxford: Oxford University Press, 1993.
7. Plato CC, Norris AH. Osteoarthritis of the hand: longitudinal studies. *Am J Epidemiol*, 1979; 110:740-746.
8. Sowers M, Zobel D, Weissfeld L, Hawthorne VM, Carman W. Progression of osteoarthritis of the hand and metacarpal bone loss: a twenty year following of incident cases. *Arthritis Rheum*, 1991; 34:36-42.
9. Oliveira SA, Felson DT, Reed JI, Cirillo PA, Walker AM. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance orga-

- nization. *Arthritis Rheum*, 1995; 38(8):-1134-1141.
10. Davis MA, Neuhaus JM, Ettinger WH, Muller WH. Body fat distribution and osteoarthritis. *Am J Epidemiol*, 1990; 132:701-707.
11. Dougados M, Gueguen A, Nguyen MQ, Thiesse A, Lustrat V, Jacob L. Longitudinal radiological evaluation of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1992; 19:378-384.
12. Kellgren JH, Lawrence JS. Rheumatism in Coal Miners II: XRay Study. *Br J Ind Med*, 1952; 9:197-207.
13. Partridge REH, Duthie JJR. Rheumatism in dockers and civil servants: a comparison of heavy manual and sedentary workers. *Ann Rheum Dis*, 1968; 27:559-568.
14. Croft P, Coggon D, Cruddas M, Cooper C. Osteoarthritis of the hip: an occupational disease in farmers. *Brit Med J*, 1992; 304:1269-1272.
15. Colledge NR, Walker BR, Ralston SH (Editors). *Davidson's Principles and Practice of Medicine*, 21st Ed. London: Churchill Livingstone, Elsevier, 2011.
16. Kellgren JH, Lawrence JS. Osteoarthritis and disk degeneration in an urban population. *Ann Rheum Dis*, 1958; 17:388-397.
17. Lawrence RC, Hochberg MC, Kelsey JL. Estimates of the prevalence of selected arthritis and musculoskeletal diseases in the United States. *J Rheumatol*, 1989; 16:427.
18. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012: Recommendations for the Use of Non-pharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012; 64(4):465-474.
19. American College of Rheumatology Ad Hoc Group on Use of Selective and Nonselective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. Recommendations for use of selective and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs: an American College of Rheumatology white paper. *Arthritis Rheum*, 2008; 59:1058-1073.
20. Chou R, Helfand M, Peterson K, Dana T, Roberts C. Comparative effectiveness and safety of analgesics for osteoarthritis: comparative effectiveness review no 4. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2006.
21. American Geriatrics Society Panel of the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc*, 2009; 57:1331-1346.
22. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, Bierma Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008; 16:137-162.
23. Fransen M, McConnell S, Bell M. Exercise for osteoarthritis of the hip or knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD004286.
24. Bennell K, Hinman R. Exercise as a treatment for osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2005; 17:634-640.
25. O'Reilly S, Jones A, Doherty M. Muscle weakness in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 1997; 9:259-262.
26. Hinman RS, Hunt MA, Creaby MW, Wrigley TV, McManus FJ, Bennell KL. Hip muscle weakness in individuals with medial knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010; 62:1190-1193.
27. Thorp LE, Wimmer MA, Foucher KC, Sumner DR, Shakoob N, Block JA. The biomechanical effects of focused muscle training on medial knee loads in OA of the knee: a pilot, proof of concept study. *J Musculoskeletal Neuronal Interact*, 2010; 10:166-173.
28. Bennell KL, Hunt MA, Wrigley TV, Hunter DJ, McManus FJ, Hodges PW, Li L, Hinman RS. Hip strengthening reduces symptoms but not knee load in people with medial knee osteoarthritis and varus

malalignment: a randomised controlled trial. Osteoarthritis Cartilage, 2010; 18:621-628.

29. Pelland L, Brosseau L, Wells G, et al. Efficacy of strengthening exercises for osteoarthritis (Part I): a meta-analysis. Physical Therapy Reviews, 2004; 9:77-108.

*Koresponding autor
Emir Smailhodžić,
Univerzitet u Travniku,
Farmaceutsko-zdravstveni fakultet,
Travnik,
Bosna i Hercegovina,
E-mail: emir.smailhodzic@fzf.edu.ba*

Indikacijska područja upotrebe kanabinoida

Indications for Cannabinoid Use

Ranka Prerad, Jasminka Asotić

Univerzitet u Travniku, Farmaceutsko-zdravstveni fakultet, Travnik, Bosna i Hercegovina

Sažetak

Danas, terapijski učinci kanabinoida predstavljaju predmet proučavanja u mnogim znanstvenim ustanovama. Farmakološko djelovanje kanabinoida može se podijeliti na dva dijela: djelovanje na centralni nervni sustav i djelovanje na ostale stanice, tkiva i organe.

Najveći dio znanstvenih publikacija posvećen je učinku kanabinoida kod sprječavanja boli, ublažavanju problema kod multiple skleroze, moždanog udara, Alzheimerove, Parkinsonove i Hantingtonove bolesti, kod diskinezije i distonije, kao i kod simptoma oboljenja od raka.

Ključne riječi: kanabinoidi, liječenje; preventiva

Abstract

Today, the therapeutic effects of cannabinoids are a subject of many studies. The pharmacological effects of cannabinoids can be divided into two parts: the effect on the central nervous system and the other effects on cells, tissues and organs.

Most of scientific publications are devoted to study cannabinoid effects in prevention of pain, alleviation of problems in multiple sclerosis, stroke, Alzheimer, Parkinson and Samuel Huntington diseases, dystonia and dyskinesia, as well as alleviation symptoms of cancer disease.

Keywords: cannabinoids, treatment; prevention

Uvod

Zahvaljujući otkriću endokanabinoida i endokanabinoidnog sustava, promjeni legislative u mnogim zemljama, došlo je i do promjene stava u pogledu terapijskih učinaka, kao i same primjene kanabinoida u tretiranju određenih bolesti ili ublažavanja simptoma i pratećih pojava koje se javljaju kod istih. U članku je napravljen kraći pregled samo jednog dijela njihove primjene, gdje je indicirana primjena kanabinoida, kako fito-kanabinoida tako i sintetičkih kanabinoidnih preparata, koji su u većini slučajeva mimetici agonista kanabinoidnih CB₁ i CB₂ receptora.

Multipla skleroza je neurološka bolest nepoznatog uzroka, čiji je najčešći poremećaj spazmičnost kao posljedica propadanja mijelinske ovojnice. Kod liječenja, koriste se mišićni relaksanti koji ne iskazuju zadovoljavajući učinak. Prije više od sto godina ustanovljeno je da ekstrakti iz kanabisa smanjuju stupanj spazmičnosti kod multiple skleroze. Nakon otkrića da su CBD i THC odgovorni za pozitivne učinke, 1996. godine, počelo se sa klasičnim kliničkim testiranjima u cilju upotrebe standardiziranih preparata kanabisa¹. Na osnovu pozitivnih kliničkih ispitivanja, GW Pharmaceuticals je, oktobra 2003. godine, dobila patent (US patent br. 6630507) za upotrebu prirodnih kanabinoida za sma-

njivanje spazmičnosti kod multiple skleroze.

Obimna randomizirana klinička studija, koja je obuhvatila 189 pacijenata sa razvijenom multiplom sklerozom, završena je 2007. godine, u kojoj je statistički dokazana učinkovitost standardiziranog tekućeg ekstrakta iz cvijeta kanabisa koji je imao 2,5 mg CBD i 2,7 mg THC u smjesi etanola i propilenglikola u svakoj pojedinačnoj dozi. Studija je bila dizajnirana kao randomizirana, dvostruko slijepa, multicentrična studija koja je izvedena u 8 kliničkih centara Velike Britanije i 4 centra u Rumuniji. U studiji, 124 pacijenta su primili ekstakt, a 64 ispitanika su primili placebo. Nakon šest tjedana studije i statističke obrade dobijenih podataka, dokazana je učinkovitost ekstrakta u odnosu na placebo. Na osnovu tih rezultata, Američka agencija za lijekove i hranu (FDA), kao i Evropska agencija za lijekove (EMA), 2010. godine, odobrile su promet lijeka sa standardiziranim ekstraktom kanabisa koji sadrži CBD i THC².

Poremećaji u prehrani, kao što su kaheksija i anoreksija, kao i kod onkoloških bolesti, još jedno su područje primjene kanabinoida zbog njihovog poznatog učinka na stimulaciju apetita. Povećanje apetita je posljedica stimulacije receptora CB₁, što je dokazano vezivanjem endokanabinoida anandamida, kao i antagonista CB₁ receptora rimonabanta koji smanjuje apetit. Upravo rimonabant je bio u Europskoj Uniji (EU) do 2008. godine registriran kao lijek za smanjivanje pretilosti, odnosno sprječavanje metaboličkog sindroma, ali su ga zbog izazivanja povećanog stupnja depresije i potencijalne suicidnosti povukli s tržišta.

Multicentrična klinička studija o upotrebi kanabinoida za ublažavanje simptoma kod anoreksije pokrenuta je 2016. godine. Upravo kod anoreksije, važan je psihološki učinak kanabinoida, jer gubitak tjelesne težine predstavlja samo

vanjsku manifestaciju narušene psihičke ravnoteže³.

Jedna od najpoznatijih indikacija za upotrebu ekstrakta dobijenog iz ženskih cvjetova indijske konoplje jeste antiemetičko djelovanje prirodnih kanabinoida. Mnogobrojnim studijama koje su izvođene na životinjskim modelima, znanstvenici su dokazali da je za antiemetičko djelovanje važna aktivacija receptora CB₁ jer antagonist rimonabant povećava stupanj mučnine i povraćanja.

Antiemetičko djelovanje izaziva i kanabidiol (CBD) koji se ne veže na receptore CB₁ nego na vaniloidne receptore, što ukazuje na kompleksnost mehanizma prevencije mučnine.

Trenutno, za prevenciju mučnine kod pacijenata nakon kemoterapije, zračenja ili kirurških zahvata, koriste se antagonisti serotoninских receptora 5HT₃, na primjer ondasetron, koji izkazuje više neželjenih učinaka nego kanabinoidi. Iskustva su pokazala (Onkološki Institut Ljubljana) da se najbolji učinci postižu kombinacijom klasičnih antiemetika i kanabinoida⁴.

Moždani udar označava naglo nastali neurološki poremećaj uzrokovan poremećajem moždane cirkulacije. Poremećaj cirkulacije dovodi do nedovoljne opskrbe određenih dijelova mozga kisikom i hranljivim tvarima, odnosno do hipoksije. Posljedica ishemije su smetnje u radu i prenosu živčanih signala, kao i manja ili veća nekrotička lezija. Nakon reperfuzije i oporavka, na području lezije nastane velik broj medijatora upale, kao i kisikovih radikala. Zato je potrebno, pored sprječavanja nastanka novih krvnih ugrušaka, što je moguće više smanjiti područje upale i pokušati odstraniti uzroke moždanog udara.

Kanabinoidi su se, u kontroliranim eksperimentalnim uvjetima na životinjskim modelima, pokazali kao učinkoviti aktivatori receptora CB₁, što vodi inhibiciji otpuštanja glutamata i upalnih citokina, smanjenju koncentracije intracelularnog kalcija (koji kod moždanog udara veoma naraste),

kao i aktivaciji hipotermije, što dodatno povoljno utječe na regeneraciju lezija u mozgu.

Upravo farmakološki izazvana hipotermija na životinjskim modelima pokazala je velik potencijal pri sprječavanju sekundarnih žarišta kapi, odnosno bržeg vraćanja u osnovno fiziološko stanje kod manjih oblika moždanog udara.

Također, postoje studije u kojima su istraživači primjetili da se, sa inhibicijom CB₁ receptora, smanjuje opseg, što je potpuno suprotno od rezultata ostalih istraživačkih skupina. Uzrok vjerovatno leži u tome što su u studijama korišteni nestandardizirani ekstrakti sa vrlo različitim sastavom kanabinoida, koji su aktivirali različite kanabinoidne receptore^{5,6}.

Epilepsija je bolest koja danas u svijetu pogađa više od 50 miliona stanovnika i to, prije svega, mladu populaciju. Na osnovu dosad izvedenih istraživanja, kako predkliničkih tako i kliničkih, smatra se da kanabinoidi predstavljaju veliki potencijal za sprječavanje epileptičkih napada. U nekim državama SAD već su na raspolaganju galenski i magistralni preparati koje ljekari prepisuju pacijentima oboljelim od epilepsije. Mnogobrojnim studijama je dokazan značajan napredak epileptičkog statusa nakon upotrebe kombinacije kanabinoida THC i CBD⁷.

Distonija i diskinezija, takođe predstavljaju područje korisne primjene kanabinoida. Naime, endokanabinoidni receptori CB₁R i CB₂R veoma su zastupljeni u bazalnim ganglijama, što govori o važnosti njihove uloge kod normalnih motoričkih funkcija. Zato je moguće da kanabinoidi, koji su agonisti oba tipa receptora, ublažavaju simptome motoričkih smetnji. Receptori CB₁ su prekomjerno izraženi u GABA neuronima u striatumu, presinaptičkim završecima globusa palidusa, masi negri, a istovremeno su izraženi i u putevima prenosa

signala prema kori mozga, kao i iz mozga i u subtalničke nukleuse. Primjećeno je da se po peroralnoj aplikaciji egzogenih kanabinoida, u obliku ulja dobijenog iz ženskih cvjetova indijske konoplje, sa dodatkom ulja iz industrijske konoplje, smanjuje učestalost i jačina nekontroliranih pokreta (tikova). Pored kanabinoida koji se vežu na receptore CB₁, važni su i kanabinoidi CBD, koji se vežu na vaniloidni tip kanabinoidnih receptora (zato je i potrebna kombinacija oba ulja iz ženskih cvjetova). Istovremeno sa smanjivanjem psihoaktivnih kanabinoida, prije svega THC, smanjuju se i neželjeni učinci. Istraživači su konstatalirali da se učestalost nekontroliranih pokreta koji se nazivaju Tourettov sindrom smanji za 30% po peroralnoj ili inhalacijskoj aplikaciji preparata od kanabinoida⁸.

Kronična bol je bol koja traje duže od 3 mjeseca ili se ponavlja, traje duže od mjesec dana nakon prolaska akutne ozljede tkiva ili je vezana uz oštećenje koje ne može zacijeliti. Tu spadaju kronične bolesti (npr. karcinom, artritis, dijabetes) i ozljede (npr. hernijacija diska, oštećenje ligamenata). Liječi se farmakoterapijom i psihološkim metodama.

Od neuropatskih bolova, bolova u mišićima, kao i kronične glavobolje trpi svaki treći odrasli pacijent u Europi, koji si olakšava bolove sa nesteroidnim analgeticima a često se koriste i nelegalni preparati od kanabinoida. Prema rezultatima istraživanja koje su proveli liječnici u Americi, 38 miliona ljudi pati od jakih kroničnih bolova od čega njih 10 miliona si pomaže koristeći ekstrakte indijske konoplje u obliku oralnih pripravaka ili sa inhalacijom, a dva miliona koristi sintetičke kanabinoidne analoge. S otkrićem kanabinoidnog receptora CB₁ na površini nekih stanica, 1988. godine, mehanizam ublažavanja boli postao je razumljiviji. Godine 1993. otkriven je i drugi tip kanabinoidnih receptora - CB₂. Receptor CB₁ je posebno izražen u okolici nociceptivnog živčanog

sustava u mozgu i leđnoj moždini, kao i u perifernom živčanom sustavu. Za razliku od CB₁ receptora, receptori CB₂ su predominantno izraženi u imunskom sustavu; zato je i lakše razumljivo da mješavica kanabinoida ima analgetičko i anti-inflamatorno djelovanje.

S otkrićem endokanabinoida, molekularni mehanizam kanabinoidnog sustava dobio je novu dimenziju. Endokanabinoidni sustav u nizu točaka podudara se sinergistički sa endorfinsko-enkefalinskim sustavom.

Analgetički učinci prirodnih fito-kanabinoida dokazani su u mnogim

kliničkim studijama Adams i suradnici su, 2007. godine, izveli studiju na 50 bolesnika od HIV-a i dokazali 30% učinkovitosti u smanjivanju bola i hiperalgezije. U kliničkim studijama su istraživači koristili smjese kanabinoida, kao i pojedinačne kanabinoide prirodnog ili sintetičkog porijekla. Najviše studija je izvedeno sa registriranim lijekom koji sadrži 2,7 mg THC i 2,5 mg CBD u svakoj dozi (tabela). Konstatirano je poboljšanje kod postoperativne boli, reumatizma, neuropatskih bolova i bolova nepoznatog uzroka⁹.

Tabela. Najčešće upotrebljavani kanabinoidi za ublažavanje bola⁹

NAJČEŠĆE KORIŠTENI KANABINOIDI ZA LIJEČENJE BOLOVA					
Kanabinoid	Farm. oblik	Indikacija	Doza	Interval doziranja	Komentar
Dronabinol Sintetički THC	Kapsule 2,5, 5 i 10 mg	Slabost, povraćanje, anoreksija	2,5 do 5 mg dnevno, max 20 mg	Početak djelovanja 30 do 60 min. Vrijeme djelovanja 4 do 6h	Ublažava i kronične bolove
Nibelon Sintetički analog THC	Kapsule 0,25, 0,5 i 1 mg	Slabost, povraćanje	0,25 do 2 mg/ 12 sati	Početak djelovanja 60 do 90 min. Vrijeme djelovanja 8 do 12h	Ublažava i kronične bolove
Nabiximols Kombinacija THC i CBD	Sprej (100 ml = 2,7 mg THC i 2,5 mg CBD)	Terapija spazmičnosti rezistentne na druge lijekove	1 udah na 4 sata. Max 16 udaha na dan	Početak djelovanja od 15 do 40 min. Vrijeme djelovanja od 2 do 4 sata.	Ublažava i bolova kod multiple skleroze i karcinoma
Kanabis	Pušenje ili inhalacija	Nema indikacije	Individualno 1 do 3 g na dan	Početak djelovanja 5 min. Vrijeme djelovanja 2 do 4 sata.	Nema zvanične indikacije - upotreba tamo gdje je legalna

Antitumorsko djelovanje je, dugogodišnjim istraživanjima, dokazano kod nekih vrsta tumora - gliomi, rak dojke, rak prostate, rak debelog crijeva i rektuma i dr. jer ovi tumori vrlo često imaju prekomjerno izražene receptore CB₁ i CB₂ u odnosu na zdrava tkiva. Istraživanja *in vitro* i na životinjama pokazuju da aktivacijom kanabinoidnih receptora na tumorskim stanicama može: imati anti-

proliferativno djelovanje, inducirati apoptozu kod stanica raka, spriječavati neovaskularizaciju, inhibirati vaskularni endotelijski faktor rasta (VEGF) i smanjivati metastatske aktivnosti.

U vezi sa antiitumorskim djelovanjem kanabinoida, treba istaći i da se pokazao sinergizam sa nekim standardnim citostaticima^{10,11}.

Zaključak

U svjetlu dokazanih pozitivnih učinaka kanabisa za određene bolesti, posljednja istraživanja (2016/2017) usmjerena su ka poučavanju prevencije (koristeći kanabis) od tih istih bolesti. Važno je napomenuti da se mnogi od preventivnih učinaka kanabisa javljaju nakon korišćenja manjih doza, ali da političko stajalište oko biljke komplicira determiniranje termina niskih doza.

Većina dosadašnjih studija rađene su na životinjskim modelima ali, s obzirom na dobijene pozitivne rezultate, počinju da se rade studije i na ljudima, naročito u segmentu snižavanja krvnog tlaka, jer je

poznato da spojevi u kanabisu djeluju vazodilatatorno. Studija je rađena na Univerzitetu u Nottinghamu u Velikoj Britaniji.

Ogroman broj studija dokazuje potencijal da kanabis ima terapijske i preventivne učinke. Još uvijek se vodi mnogo rasprava o tome da li je kanabis zdrav za konzumiranje i koje će doze pomoći prevenciji bolesti. Bez obzira na svu skepsu koja postoji, većina znanstvenih krugova se slaže sa činjenicom da kanabis ima medicinsku vrijednost, određeni terapijski potencijal i da je potrebno redovno obavljati sistematizaciju s obzirom na činjenicu da se radi o preparatu biljnog porijekla^{11,12}.

Literatura

1. Bloom JC, Wolfson T, Gamst A, Jin S, Marcotte TD, Bentley HBA, Ben Gouaux BA. Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *CMAJ*, 2012. (<http://www.cmaj.ca/content/184/10/1143.full.pdf+html>) (24.12.2017.)
2. Hao SZ, Avraham Y, Mechoulam R, et al. Low dose anandamide affects food intake, cognitive function, neurotransmitter and corticosterone levels in diet-restricted mice. *Eur J Pharmacol* 2000; 392:147-156.
3. Štrukelj B. Potencijalni učinci kanabinoidov. *Farmaceutski vestnik*, 2016; No 2-3: 69-73
4. Červek JA, Červek M. Uporaba kanabinoidov v onkologiji. *Farmaceutski vestnik*. 2016; No 2-3:80-84.
5. Sommer C, Pavon FJ. Neuroprotective cannabinoid receptor antagonist SRI141716A prevents downregulation of excitotoxic NMDA receptors in the ischemic penumbra. *Acta Neuropath* 2006; 112:277-286.
6. Zhang M, Martin BR, Adler MW, Razdan RJ, Kong W, Ganea D, Tuma RF. Modulation of Cannabinoid Receptor Activation as a Neuroprotective Strategy for EAE and Stroke. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2009; 4(2):249-259.
7. Blair R, Deshpande LS, De Lorenzo RJ. Cannabinoids: is there a potential treatment role in epilepsy? (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4845642/>)
8. Koppel BS. Cannabis in the treatment of Dystonia, Dyskinesias and Tics. *Neurotherapeutica*, 2015. DOI: 10.1007/s13311-015-0376-4. Dostupno na: https://www.researchgate.net/publication/281056992_Cannabis_in_the_Treatment_of_Dystonia_Dyskinesias_and_Tics. (24.12.2017.)
9. Požlep G, Vintar N. Uporaba kanabinoidov pri bolečini. *Farmaceutski vestnik*, 2016; No 2-3.
10. National Cancer Institute https://www.cancer.gov/aboutcancer/treatment/cam/patient/cannabis-pdq_May2016 100+ scientific studies

*from the National Institute of Health:
Cannabis kills tumor.*

11. <http://herb.co/2016/03/11/10-reasons-why-marijuana-is-the-ultimate-preventive-medicine/> (24.12.2017).

12. [www. leafscience. com](http://www.leafscience.com) (25.12.2017).

*Koresponding autor
Ranka Prerad
Farmaceutsko-zdravstveni fakultet
Travnik,
BiH*

Postupak registracije/notifikacije preparata biljnoga porijekla u EU/SLO u odnosu na zakonodavstvo Bosne i Hercegovine, Republike Hrvatske i Republike Srbije

EU/SLO Registration & Notification Procedure for Preparations Derived out of Plant Origin in Respect of Legislation in Bosnia and Herzegovina, Republic of Croatia and Republic of Serbia

Ranka Prerad

Univerzitet u Travniku, Farmaceutsko-zdravstveni fakultet, Travnik, Bosna i Hercegovina

Sažetak

Ulaskom u Europsku Uniju (EU) 2004. godine, Republika Slovenija je preuzela i uskladila nacionalno zakonodavstvo i na području registracije lijekova, lijekova biljnoga porijekla, kao i prehrambenih dodataka, sa zakonodavstvom Europske Unije za područje farmacije (*Eudralex*)^{1,2}. Republika Hrvatska ima jednako zakonodavstvo kao i Republika Slovenija. Bosna i Hercegovina se trenutno nalazi u postupku harmonizacije legislative s EU, a u Republici Srbiji za registraciju preparata na biljnoj osnovi/prehrambenih dodataka na snazi je Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti dijetetskih proizvoda/prehrambenih dodataka iz jula mjeseca 2010. godine.

Ključne riječi: biljni preparati, registracija, legislativa

Abstract

By joining the European Union (EU) in the year 2005, Republic of Slovenia accepted and harmonized national legislation in the field of registration of pharmaceutical drugs, drugs of plant origin as well as nutritional food supplements in accordance with EU legislation in the field of pharmacy (*Eudralex*)^{1,2}. Republic of Croatia applied the same legislation as Republic of Slovenia. Bosnia and Herzegovina is currently in a process of harmonization of legislation as it is applied in the EU and in Republic of Serbia, registration of preparations derived out of plant origin is still submitted to health regulations (dated July, 2010) for dietetic products and nutritive supplements.

Keywords: drugs of plant origin, registration, legislation

Uvod

Kad govorimo o preparatima biljnoga porijekla, moramo ih razlikovati od lijekova biljnog porijekla, za koje važi jednak postupak registracije kao i za druge lijekove. Za razliku od lijekova koji moraju zadovoljiti, pored ostalih, tri osnovna parametra (sigurnost, kvalitet i učinak/efikasnost), kod biljnih preparata koji se uvrštavaju u kategoriju prehrambene dopune, ti zahtjevi se odnose na bezbjednost

i kvalitet proizvoda, ali ne i na njihovu efikasnost.

Do ulaska u Evropsku Uniju (EU), u **Republici Sloveniji**, praktično nije bio poznat termin „prehrambena dopuna“. Preparati na biljnoj osnovi bili su uvršteni u „C“ kategoriju - lijekova za prodaju u apoteci bez recepta i u specijaliziranim trgovinama. Postupak registracije se vodio pred Agencijom za zdravlje in medicinske pripomočke Republike Slovenije. Proizvođač ili prodavac bio je dužan dostaviti: izvještaj o laboratorijskim, farmakološ-

kim/toksikološkim testovima, a koje je vršio za to ovlašten laboratorij od strane Ministarstva zdravlja Republike Slovenije. Jedinu razliku je predstavljalo to što za prodaju lijekova bez recepta nije bilo potrebno dostaviti rezultate kliničkih studija.

Pojednostavljenje postupka registracije preparata biljnog porijekla/prehrambene dopune najbolje ilustrira podatak da je, do 2003. godine (kada je počela harmonizacija zakonodavstva Slovenije sa EU za oblast farmacije), bilo prijavljenih 24, a 2010. godine 2131 proizvod koji su uvršteni u prehrambenu dopunu (Uradni list RS št.82/03 - Zakon o zdravilih).

Postupak registracije biljnih preparata, koji mogu biti u obliku kapsula, pastila, tableta, prašaka u vrećicama, rastvora u flašicama s kapaljkom ili u drugim farmaceutskim oblicima i pakiranjima, vodi se pred Ministrstvom za zdravje Republike Slovenije. Prehrambeni dodaci koji sadrže biljke ili ekstrakte biljaka moraju biti u skladu s propisom koji se odnosi na razvrstavanje ljekovitog bilja^{1,2}. Više podataka može se dobiti na strani Uradnega lista Republike Slovenije³.

Proizvodjač ili distibuter koji prvi put daje u promet preparat prehrambene dopune na području Republike Slovenije mora o tome obavjestiti Ministarstvo za zdravlje s dopisom i dokumentacijom koja obuhvata:

- originalnu ambalažu, ako proizvod nije proizveden u Republici Sloveniji, ili proizvodnu specifikaciju, ako je proizveden u Republici Sloveniji;
- prijedlog ambalaže na slovenačkom jeziku koja je u skladu s pravilnikom, uključujući sve informacije o preparatu (ime, podaci o sastavu preparata, količinu, preporučenu dnevnu dozu). Oznake moraju biti u skladu sa Uredbom Savjeta Evrope br. 1924/2006, koje su promjenjene 9.2.2010. godine u skladu sa Uredbom Komisije EU br.116/2010⁵.

Važno poglavlje regulative predstavljaju oznake koje se nalaze na ambalaži:

- izjava da je proizvod prehrambena dopuna;
- preporučena dnevna količina ili doza;
- upozorenje da se preporučena dnevna količina ili doza ne smiju prekoračiti;
- izjava da prehrambena dopuna ne nadomještava uravnoteženu i raznovrsnu prehranu;
- pri reklamiranju proizvoda ne smiju se navoditi tvrdnje da preparat sprječava, liječi ili izliječuje bolesti kod ljudi^{4,5}.

Ministarstvo zdravlja Republike Slovenije, ako postoje neka nova saznanja da prehrambena dopuna koja se nalazi u prometu može predstavljati opasnost za ljude, privremeno zabranjuje ili ograničava promet dopune i o tome je dužno obavjestiti Evropsku komisiju i države članice EU.

U **BiH**, postupak registracije prehrambenih dodataka, a time i biljnih preparata, vrši se pred Agencijom za sigurnost hrane Mostar. Do donošenja novog pravilnika (izrada je u toku), koji će biti harmoniziran sa *Eudrexlex*, primjenjuje se Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti dijetetskih namirnica (Službeni list SFRJ 4/85, 70/86, 69/91 i Službeni glasnik Republike Srpske 35/2008). Prije podnošenja zahtjeva Agenciji za hranu, potrebno je da Agencija za lijekove Bosne i Hercegovine, sa sjedištem u Banjaluci, izvrši klasifikaciju proizvoda odnosno potvrdi da se ne radi o lijeku (Službeni glasnik BiH 58/8). Postupak je jedinstven za cijelu Bosnu i Hercegovinu, s tim što je za Federalni dio BiH potrebno izvršiti notifikaciju kod nadležnog Ministarstva zdravlja. Trenutno je obustavljen postupak registracije zbog promjene zakonodavstva (informacija od strane Agencije za hranu 20.4.2014)⁶.

U **Republici Hrvatskoj**, zakonodavstvo na području registracije/notifikacije prehrambenih dodataka je u potpunosti usklađeno sa zakonodavstvom

EU i postupak je jednak kao u Republici Sloveniji. Zahtjev za notifikaciju se podnosi Ministarstvu zdravlja i socijalne skrbi. Više podataka može se dobiti u Pravilniku o dodacima prehrani⁷.

U julu mjesecu 2010. godine, u Republici Srbiji donesen je novi Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti dijetetskih proizvoda/prehrambenih dodataka (Sl. glasnik 45/3, jul 2010. godine). Do donošenja ovog Pravilnika, ALIMS (Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije) je obavljala klasifikaciju proizvoda tako što su podnosiocima zahtjeva za klasifikaciju izdavana mišljenja da neki proizvod „nije lijek“. Mišljenja su se donosila na osnovu gornje bezbjednosne granice unosa vitamina, minerala i biljnih sirovina (Zakon o bezbednosti hrane: Pravilnik o dijetetskim proizvodima iz 2005. godine).

Donošenjem novog pravilnika, zaoštreni su uvjeti, kao i potrebna dokumentacija, za postupak notifikacije koji se vodi pred Ministarstvom zdravlja Republike Srbije. Pored ostale dokumentacije, potrebno je priložiti i stručno miš-

ljenje Fakulteta za farmaciju u Beogradu (postupak kategorizacije) i analitički izvještaj o zdravstvenoj ispravnosti Instituta za zdravlje Srbije. Kad govorimo o registraciji preparata biljnog porijekla, određene su dozvoljene dnevne količine, kao i zabrana da preparati sadrže biljke ili dijelove biljki koji imaju jake farmakološke aktivnosti (čl. od 84-88). Postupak je komplikovaniji i sa puno više potrebne dokumentacije nego u Republici Sloveniji. Više podataka može se dobiti u Pravilniku o zdravstvenoj ispravnosti dijetetskih proizvoda⁸.

Zaključak

Republika Slovenija i Republika Hrvatska imaju harmonizirano zakonodavstvo/legislativu sa *Eudralex* na području prehrambenih dopuna - preparata biljnoga porijekla. BiH se trenutno nalaze u postupku usklađivanja s EU legislativom, a Republika Srbija će to morati u dogledno vrijeme napraviti s obzirom na težnju ulaska u EU.

Literatura

1. Dostupno na: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm (16.6.2012)
2. Dostupno na: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/cd-intro/pharmaceuticals-coveredcd_v24.pdf (16.6.2012).
3. Uradni list Republike Slovenije. Dostupno na <http://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?urlid=2003133&stevilka=5717> (17.6.2012).
4. Ministarstvo za zdravlje Republike Slovenije. Dostupno na http://www.mz.gov.si/si/delovna_podrocja/javno_zdravlje/sektor_za_varnost_in_zdravstveno_ustreznost_hrane/postopek

5. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:037:0016:0018:EN:PDF> (16.6.2012).
6. Agencija za bezbjednost hrane Dr. Ante Starčevića bb Mostar (dopis 26.6.2012).
7. Pravilnik o dodacima prehrani. Dostupno na http://hidra.srce.hr/arhiva/263/69875/narodnenovine.nm.hr/clanci/sluzbeni/2011_04_46_1066.html (21.6.2012).
8. Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti dijetetskih proizvoda. Dostupno na http://www.ats.rs/upload/dl/OSTALI_ZA_KONI_I_PROPISI/Pravilnikozdravispravdijetetskihproizvoda.pdf (24. 6. 2012).

Koresponding autor

Ranka Prerad

Farmaceutsko-zdravstveni fakultet Travnik, BiH