

UČESTALOST I KARAKTERISTIKE DISPEPSIJE U BOLESNIKA S KORONARNOM BOLEŠĆU SRCA

FREQUENCY AND CHARACTERISTICS OF DYSPEPSIA IN CORONARY ARTERY DISEASE PATIENTS

DAMIR FABIJANIĆ, KSENIJA SLAVIČEK, DUŠKO KARDUM, MARKO BANIĆ,
ŽELJKO SUTLIĆ, BRANIMIR ANIĆ, IGOR RUDEŽ, DAMIR BONACIN,
DOBRILA KARLICA, MIROSLAV ŠIMUNIĆ*

Deskriptori: Koronarna bolest – komplikacije; Dispepsija – komplikacije, epidemiologija, dijagnoza; Želučana sluznica – patologija; Aspirin – štetno djelovanje

Sažetak. Cilj istraživanja bio je u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću procijeniti učestalost dispeptičnih tegoba, učestalost funkcionalne i organske dispepsije i moguće pretkazatelje organske dispepsije. U istraživanje je uključeno 150 bolesnika (109 muškaraca; prosječna dob 62,61±10,23 god.) sa stabilnom pektoralnom anginom koji su zbog signifikantne koronarne bolesti upućeni na operaciju aorto-koronarnog premoštenja. Dispepsija je zabilježena temeljem anamnestičkih podataka o postojanju: boli u žličici, napuhanosti, mučnine i povraćanja. Dispepsija praćena endoskopskim oštećenjima sluznice definirana je kao organska, a uz normalan endoskopski nalaz kao funkcionalna. Nezavisna korelacija niza kliničko-demografskih varijabla i organske dispepsije (zavisna varijabla) procijenjena je multivarijantnom analizom (logistička regresija). Sto trideset pet (90%) bolesnika imalo je barem jedan simptom dispepsije. U 85 (63 %) bolesnika zabilježena je organska dispepsija, a u 50 (37%) bolesnika funkcionalna dispepsija ($P<0,001$). Bolesnici s organskom dispepsijom imali su veći broj simptoma dispepsije od bolesnika s funkcionalnom dispepsijom ($1,92 \pm 0,88$ prema $1,38 \pm 0,87$, $P<0,001$). Veći broj simptoma dispepsije (≥ 3) korelirao je s težim oblicima gastroduodenalnih oštećenja ($r=0,267$, $P<0,0001$). Multivarijantnom analizom opažena je nezavisna povezanost primjene niskih doza acetilsalicilne kiseline ($\beta=11,701$, $P=0,004$), šećerne bolesti ($\beta=2,921$, $P=0,027$), pušenja ($\beta=2,910$, $P=0,037$) i mučnine ($\beta=3,620$, $P=0,015$) s organskom dispepsijom. Istraživanje je pokazalo visoku učestalost dispepsije u bolesnika s koronarnom bolešću. Tri i više simptoma dispepsije, kronična primjena niskih doza acetilsalicilne kiseline, pušenje, šećerna bolest i mučnina povećavaju vjerojatnost organske dispepsije, pa prisutnost navedenih parametara sugerira potrebu upućivanja bolesnika na ezofagogastroduodenoskopiju.

Descriptors: Coronary disease – complications; Dyspepsia – complications, epidemiology, diagnosis; Gastric mucosa – pathology; Aspirin – adverse effects

Summary. The aim of the study was to determine the frequency of functional and organic dyspepsia and possible predictors for organic dyspepsia in coronary artery disease (CAD) patients. The 150 patients (109 men; mean age 62.61±10.23 yr) undergoing coronary artery by-pass grafting because of stable pectoral angina due to significant CAD were enrolled in the study. Dyspepsia was determined by the existence of epigastralgia, heartburn, nausea and vomiting. Dyspepsia with endoscopic lesions was defined as organic, and dyspepsia with normal endoscopy was defined as functional. Multivariate analysis (logistic regression) was used to estimate predictive values of some independent clinical and demographic variables in relation to organic dyspepsia (dependent variable). One hundred thirty-five (90%) patients had at least one symptom of dyspepsia. Eighty five patients (63%) had organic dyspepsia, and 50 (37%) patients had functional dyspepsia ($P<0.001$). Patients with organic dyspepsia had more dyspeptic symptoms than patients with functional dyspepsia (1.92 ± 0.88 vs. 1.38 ± 0.87 , $P<0.001$). More dyspeptic symptoms correlated with heavy GD lesions ($r=0.267$; $P<0.0001$). Multivariate analysis revealed independent correlation of consuming low-dose aspirin (standardized coefficient $\beta=11.701$, $P=0.004$), diabetes ($\beta=2.921$, $P=0.027$), cigarette smoking ($\beta=2.910$, $P=0.037$) and nausea ($\beta=3.620$, $P=0.015$) with organic dyspepsia. The study showed high frequency of dyspepsia, especially organic dyspepsia, in CAD patients. Three or more dyspeptic symptoms, low-dose aspirin, cigarette smoking, diabetes and nausea, increased the probability of organic dyspepsia. Therefore, for patients with combination of dyspeptic symptoms and present risk factors the endoscopic examination should be considered.

Liječ Vjesn 2010;132:222–227

Učestalost dispepsije u općoj populaciji iznosi 30–40%.^{1,2} Pritom se u oko 50% dispeptičnih bolesnika nalazi oštećenje gornjeg segmenta gastrointestinalnog trakta, najčešće erozivni gastritis ili peptički vried želuca i/ili dvanaesnika, dok se u preostalih bolesnika ne nalazi endoskopskih promjena.³ Ako se u dispeptičnog bolesnika zabilježe endoskopske promjene, govori se o organskoj ili ulkusnoj dispepsiji, u suprotnom se slučaju rabi termin funkcionalna ili neulkusna dispepsija.³

Kronična primjena nesteroidnih antireumatika (NSAR) uključujući i acetilsalicilnu kiselinu (ASK) i infekcija *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), prema današnjim su spozna-

* **Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (doc. dr. sc. Damir Fabijanić, dr. med.; Ksenija Slaviček, dr. med.; Damir Bonacin, dr. med.; prof. dr. sc. Miroslav Šimunić, dr. med.), **Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb** (dr. sc. Duško Kardum, dr. med.; prof. dr. sc. Marko Banić, dr. med.), **Odjel kardijalne kirurgije, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb** (prof. dr. sc. Željko Sutlić, dr. med.; dr. sc. Igor Rudež, dr. med.), **Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.), **Klinika za očne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (dr. sc. Dobri-la Karlica, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. D. Fabijanić, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Spinčićeva 1, 21 000 Split, e-mail: damir.fabijanic@st.t-com.hr

Primljeno 22. rujna 2009., prihvaćeno 11. svibnja 2010.

jama, najvažniji uzroci oštećenja gastroduodenalnog (GD) segmenta.⁴⁻⁷ Valja pretpostaviti da su koronarni bolesnici zbog kronične primjene malih doza ASK (≤ 325 mg/dan), nerijetko uz istodobnu primjenu drugih antiagregacijskih sredstava (primjerice klopido-grel) i čestu infekciju *Helicobacter pylori*, skloniji oštećenjima GD segmenta i dispeptičnim tegobama. Prema rezultatima objavljenih istraživanja značajan broj bolesnika s organskom dispepsijom koja je prouzročena primjenom NSAR/ASK zbog njihovih analgetskih učinaka nema dispeptične tegobe, dok, nasuprot tomu, u značajnom broju bolesnika s dispeptičnim tegobama unatoč primjeni NSAR/ASK i infekciji *H. pylori* endoskopski nisu zabilježena oštećenja GD sluznice.^{8,9}

Cilj ovog istraživanja je bio procijeniti učestalost i težinu organske i funkcionalne dispepsije te prediktivnost pojedinih kliničkih varijabla za postojanje endoskopskih oštećenja GD sluznice u bolesnika s koronarnom bolesti.

Ispitanici i metode

Istraživanje je provedeno na Odjelu kardiokirurgije i Zavodu za gastroenterologiju Kliničke bolnice Dubrava Zagreb te u Klinici za unutarnje bolesti Kliničkoga bolničkog centra Split, u razdoblju od 1. lipnja 2005. do 30. lipnja 2006. godine. U istraživanje je, prema redosljedu endoskopske pretrage, bilo uključeno 150 bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću u kojih je, prethodno učinjenom, dijagnostičkom koronarografijom potvrđena koronarna bolest srca. Bolesnici s akutnim koronarnim sindromom (nestabilna angina pectoris, infarkt miokarda s elevacijom i bez elevacije ST-segmenta) bili su isključeni iz istraživanja.

Svi su bolesnici bili podvrgnuti ezofagogastroduodenoskopiji s ciljem objektivnog određivanja postojanja i bilježenja oblika i težine oštećenja GD sluznice i/ili infekcije *H. pylori*. U svih bolesnika uključenih u istraživanje određeni su antropometrijski, klinički, laboratorijski i endoskopski parametri, opis kojih je dan u tekstu koji slijedi.

Kliničko-antropometrijski parametri. Bilježeni su podaci o spolu, dobi (u godinama), visini (u cm), tjelesnoj masi (u kg), indeksu tjelesne mase (ITM; kg/m^2), vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog tlaka (u mmHg) i liječenju do uključivanja u istraživanje (ASK, NSAR, antisekretorni i/ili antiulkusni lijekovi, hipolipemici). Kronična primjena NSAR je definirana kao primjena > 3 definirane dnevne doze (DDD) na tjedan, a kronična primjena ASK je definirana kao primjena > 350 mg na tjedan.

Definicija tradicionalnih čimbenika kardiovaskularnog rizika. Arterijska hipertenzija je definirana vrijednostima arterijskog tlaka $> 140/90$ mmHg zabilježenima u najmanje dva uzastopna mjerenja tijekom 2 dana ili primjenom antihipertenziva prilikom uključivanja u istraživanje; šećerna bolest definirana je glikemijom natašte $> 6,5$ mmol/L ili glikemijom > 11 mmol/L zabilježenom u bilo koje vrijeme, odnosno primjenom inzulina i/ili peroralnih hipoglikemika prilikom uključivanja u istraživanje; hiperlipidemija je definirana vrijednostima kolesterola > 5 mmol/L i/ili triglicerida > 2 mmol/L, i/ili primjenom hipolipemika prilikom uključivanja u istraživanje; pušenje je definirano kao dnevno konzumiranje duhanskih proizvoda dulje od 1 mjeseca prije uključivanja u istraživanje.

Ezofagogastroduodenoskopija je izvođena standardnom tehnikom, na uređaju Olympus FB 25 K, Olympus, Japan. U sklopu pripreme bolesnika za ezofagogastroduodenoskopiju primjenjivana je isključivo lokalna anestezija ždrijela ksilokainom u spreju (Xylocain sprej; Astra, Wedel, Njemačka). Tijekom postupka bilježene su akutne i kronične erozije

sluznice (definirane kao defekti sluznice promjera do 5 mm koji ne prodiru kroz muskularis mukoze) i peptični vrijed želuca i/ili duodenuma (definiran kao defekt sluznice veći od 5 mm u promjeru koji prodiru kroz muskularis mukoze).

Težina oštećenja GD sluznice procjenjivana je na temelju bodovnog sustava prema Lanzi (Lanza gastric mucosal injury score):¹⁰ stupanj 0: bez erozija / krvarenja; stupanj 1: erozije i krvarenja lokalizirana u jednom segmentu želuca ili duodenuma; < 2 lezije; stupanj 2: erozije i krvarenja lokalizirana u jednom segmentu želuca ili duodenuma; 3–5 lezija; stupanj 3: erozije i krvarenja nastala u dva segmenta želuca ili duodenuma. Iako se u cijelom želucu ili duodenumu nalazi < 10 lezija, u jednom segmentu želuca ili duodenuma nalazi ih se > 6 ; stupanj 4: erozije i krvarenja nastaju u tri ili više segmenata želuca ili duodenuma; stupanj 5: vrijed želuca ili duodenuma.

Infekcija *H. pylori* je određivana histološkom obradom biopata sluznice, koji su uzimani iz antruma želuca (4 cm od pilorusa; dva uzorka) i korpusa želuca (dva uzorka). Biopati su potom fiksirani u pufiriranom formalinu i uklopljeni u parafin; rezovi su bojeni hematoksilinom i eozinom za histološku analizu te po Giemsi radi prikaza *H. pylori* ispod i u sluzi iznad epitela sluznice želuca.

Simptomi dispepsije i procjena težine dispepsije. Dispepsija je određena temeljem anamnestičkih podataka o postojanju: 1) mučnine, 2) epigastralgije (žgaravica / bol u žličici ili iza donje polovine prsne kosti), 3) napuhanosti i 4) povraćanja. Postojanje najmanje jednog od navedenih simptoma prihvaćeno je kao prisutnost dispepsije. Težina dispepsije određena je brojem simptoma, pri čemu je veći broj simptoma pretpostavljao teži oblik dispepsije. Dispepsija uz pozitivan endoskopski nalaz kategorizirana je kao organska, a uz normalan endoskopski nalaz kao funkcionalna dispepsija.

Statistička analiza. Kontinuirane varijable iskazane su kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija (SV \pm SD), a dihotomne varijable kao frekvencije i postotci, odnosno distribucija u određenoj podskupini. Statistička značajnost opaženih razlika za kontinuirane varijable izračunana je Studentovim t-testom i Mann-Whitneyevim U-testom, dok je za dihotomne varijable korišten χ^2 -test s Yatesovom korekcijom ili Fisherov egzaktan test. Razlike između grupa testirane su analizom varijance – ANOVA, a povezanost parametara Pearsonovim testom korelacije s izračunavanjem faktora korelacije r . Multivarijantna analiza (logistička regresija) korištena je za procjenu prediktivne vrijednosti niza varijabla (nezavisne varijable) u odnosu na pojavu organske dispepsije (zavisna varijabla). Rezultati multivarijantne analize iskazani su kao standardizirani koeficijent β i pripadajuća vrijednost P . Kao razina statističke značajnosti određen je $P < 0,05$. U obradi podataka korišten je statistički program SPSS Statistics (verzija 12.0, SPSS Inc, Chicago, SAD).

Rezultati

U istraživanje je uključeno 150 bolesnika s koronarografski potvrđenom koronarnom bolešću, 109 (72,7%) muškaraca i 41 (27,3%) žena, prosječne dobi $62,61 \pm 10,23$ god. U 88 (58,7%) bolesnika endoskopski je zabilježeno oštećenje GD sluznice. Oštećenja sluznice su se značajno češće prezentirala erozijama nego ulkusima (42,7% prema 16%), a bila su značajno češće zabilježena u želucu nego u duodenumu (53,3% prema 16,7%). Šezdeset dva posto bolesnika bilo je pozitivno na *H. pylori*.

Sto trideset pet (90%) bolesnika imalo je barem jedan simptom dispepsije – epigastralgiju, napuhanost, mučninu i

Tablica 1. Učestalost simptoma dispepsije u bolesnika s gastroduodenalnim oštećenjem i bez njega

Table 1. Frequency of dyspeptic symptoms in patients with and without gastroduodenal lesions

	Ukupno Total 150 (100)	Broj (%) bolesnika Number (%) of patients		P
		S oštećenjem With lesions 88 (58,7)	Bez oštećenja Without lesions 66 (41,3)	
svi simptomi all symptoms	135 (90)	85 (96,6)	50 (80,6)	0,002
epigastralgija epigastralgy	104 (69,3)	64 (75,3)	40 (80)	0,672
napuhanost heartburn	101 (67,3)	64 (75,3)	37 (74)	1
mučnina nausea	39 (26)	32 (37,6)	7 (14)	0,003
povraćanje vomiting	10 (6,7)	8 (9,4)	2 (4)	0,322

Tablica 2. Broj simptoma dispepsije u bolesnika s gastroduodenalnim oštećenjem i bez njega

Table 2. Number of dyspeptic symptoms in patients with and without gastroduodenal lesion

Broj simptoma Number of symptoms	Broj (%) bolesnika Number (%) of patients		P
	Organska / Organic 88 (58,7)	Funkcionalna / Functional 66 (41,3)	
1	24 (27,3)	18 (29)	0,004
2	43 (48,9)	28 (45,2)	
3	13 (14,8)	4 (6,5)	
4	5 (5,7)	0	

povraćanje (tablica 1). Simptomi dispepsije zabilježeni su češće u bolesnika s oštećenjem GD sluznice, tj. u bolesnika s organskom dispepsijom (85 [63 %]) nego u bolesnika bez oštećenja GD sluznice, odnosno u bolesnika s funkcionalnom dispepsijom (50 [37%], $P < 0,001$). Od preostalih 15 (10%) bolesnika koji nisu imali simptome dispepsije, u njih 3 (20% od broja bolesnika bez dispepsije, odnosno 2% od ukupnog broja ispitanika) zabilježena su oštećenja GD segmenta, u svih stupanj Lanza 1 (erozije i krvarenja lokalizirana u jednom segmentu želuca ili duodenuma; < 2 lezije). Pozitivna prediktivna vrijednost dispepsije procijenjena je na 62%, a negativna na 80%.

U obje skupine bolesnika najčešće su zabilježeni epigastralgijski i napuhanost, potom mučnina i povraćanje. Statistički značajna razlika u učestalosti pojedinih simptoma između skupina opažena je samo za mučninu, koja je zabilježena u 32 (37,6%) bolesnika s organskom i 7 (14%) bolesnika s funkcionalnom dispepsijom ($P = 0,003$). Učestalost ostalih simptoma između navedenih skupina bolesnika nije se statistički razlikovala (tablica 1).

Bolesnici s organskom dispepsijom imali su u prosjeku veći broj simptoma dispepsije od bolesnika s funkcionalnom dispepsijom ($1,92 \pm 0,88$ prema $1,38 \pm 0,87$, $P < 0,001$). Najveći broj bolesnika, njih 71 (47,3%) imao je istodobno po 2 simptoma dispepsije, 42 bolesnika (28%) imala su po 1 simptom, a značajno manji broj bolesnika imao je istodobno po 3 (17 [17,3%] bolesnika) ili 4 simptoma dispepsije (5 [3,3%] bolesnika; tablica 2).

Pearsonovim testom korelacije opažen je pozitivan odnos između broja simptoma dispepsije i oblika i težine GD

Tablica 3. Karakteristike bolesnika s organskom i funkcionalnom dispepsijom

Table 3. Characteristics of patients with organic and functional dyspepsia

	Broj (%) bolesnika Number (%) of patients		P
	Organska / Organic 85 (62,9)	Funkcionalna / Functional 50 (37,1)	
dob (godine; S \pm SD) age (years; M \pm SD)	61,88 \pm 10,91	63,94 \pm 9,06	0,263
muškarci / males pušenje / smoking	67 (67)	33 (33)	0,109
sistolčki tlak (mmHg; S \pm SD) systolic blood pressure (mmHg; M \pm SD)	128,47 \pm 13,38	128,90 \pm 20,36	0,883
dijastolički tlak (mmHg; S \pm SD) diastolic blood pressure (mmHg; M \pm SD)	76,29 \pm 9,88	77,80 \pm 13,25	0,454
indeks tjelesne mase (kg/m ² ; S \pm SD) body mass index (kg/m ² ; M \pm SD)	27,74 \pm 3,44	28,74 \pm 3,60	0,110
arterijska hipertenzija arterial hypertension	65 (59,1)	45 (40,9)	0,066
hiperkolesterolemija hypercholesterolemia	56 (58,9)	39 (41,1)	0,173
šećerna bolest / diabetes mellitus	29 (74,4)	10 (25,6)	0,115
acetilsalicilna kiselina acetylsalicylic acid	83 (66,4)	42 (33,6)	0,005
srednja doza ASK (mg/d; M \pm SD) mean dose of ASA (mg/d; M \pm SD)	96,47 \pm 21,53	84,00 \pm 37,03	0,015
ASK+klopidogrel ASA+clopidogrel	16 (53,3)	14 (46,7)	0,284
varfarin / warfarin	8 (61,5)	5 (38,5)	1,000
nesteroidni protuupalni lijekovi nonsteroidal antiinflammatory drugs	5 (83,3)	1 (16,7)	0,412
inhibitori protonske crpke proton pump inhibitors	36 (73,5)	13 (26,5)	0,065
antagonisti H ₂ -receptora H ₂ -receptors antagonists	8 (66,7)	4 (33,3)	1,000
Infekcija <i>H. pylori</i> <i>H. pylori</i> infection	53 (63,9)	30 (36,1)	0,855

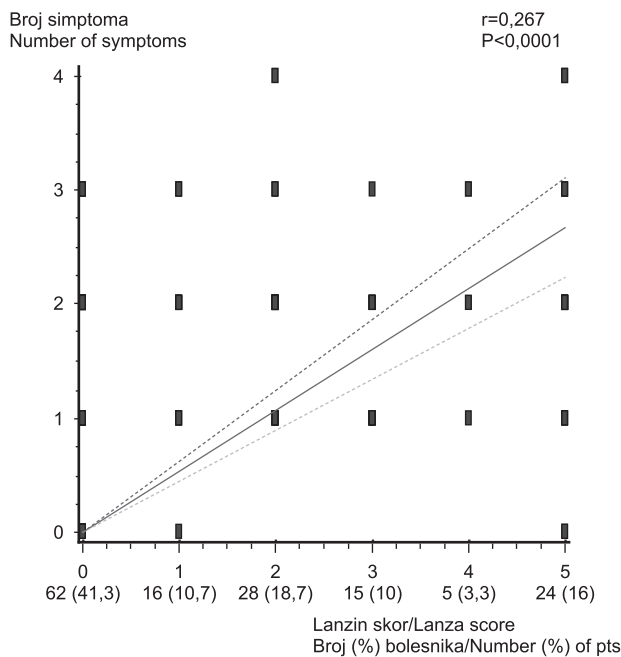
ASK – acetilsalicilna kiselina; ASA – acetylsalicylic acid

Tablica 4. Prediktori organske dispepsije – multivarijatna analiza
Table 4. Predictors of organic dyspepsia – multivariate analysis

Varijable Variables	Standardizirani koeficijent β Standardized coefficient β	P
acetilsalicilna kiselina acetylsalicylic acid	11,701	0,004
mučnina nausea	3,620	0,015
šećerna bolest diabetes mellitus	2,921	0,027
pušenje smoking	2,910	0,037

Varijable uključene u analizu: spol, indeks tjelesne mase, acetilsalicilna kiselina, klopidogrel, nesteroidni protuupalni lijekovi, inhibitori protonske crpke, statini, hipertenzija, dijabetes, pušenje, infekcija *H. pylori* / Variables included in analysis: gender, body mass index, acetylsalicylic acid, clopidogrel, nonsteroidal antiinflammatory drugs, proton pump inhibitors, statins, hypertension, diabetes, smoking, *H. pylori* infection

oštećenja iskazanog skoriranjem prema Lanzi. Veći broj simptoma dispepsije korelirao je s težim oblicima GD oštećenja ($r = 0,267$, $P < 0,0001$; slika 1). Nije opažena pozitivna korelacija između broja dispeptičnih simptoma i pozitivnosti na *H. pylori* ($r = 0,154$, $P = 0,059$).



Slika 1. Korelacija broja simptoma dispepsije s oblikom i težinom gastroduodenalnog oštećenja skoriranog prema Lanzi

Figure 1. Correlation between number of dyspeptic symptoms and gastroduodenal lesion severity scored according to Lanza

U bolesnika s organskom dispepsijom zabilježena je statistički značajno veća učestalost pušača, veći postotak korisnika niskih doza ASK te veća srednja doza ASK u odnosu na skupinu bolesnika s funkcionalnom dispepsijom (tablica 3).

Multivarijatnom analizom opažena je nezavisna povezanost kronične primjene malih doza ASK, šećerne bolesti, pušenja i mučnine s organskom dispepsijom (tablica 4).

Rasprava

Osnovna opažanja našeg istraživanja su: 1) dispepsija je značajno učestalija u bolesnika s koronarnom bolešću srca nego u općoj populaciji, 2) oštećenja GD sluznice nalaze se u gotovo 2/3 koronarnih bolesnika s dispeptičnim tegobama, 3) veći broj simptoma dispepsije i prisutnost određenih kliničkih parametara povećavaju vjerojatnost postojanja GD oštećenja u koronarnih bolesnika sa simptomima dispepsije.

Prema rezultatima ranijih istraživanja dispepsija se u općoj populaciji javlja učestalošću od 30 do 40%,^{1,2} a u svojem smo je istraživanju zabilježili u 90% koronarnih bolesnika. Pritom je u 63% dispeptičnih bolesnika endoskopski zabilježeno oštećenje GD sluznice, odnosno organska dispepsija, a u 37% bolesnika zabilježena je funkcionalna dispepsija, koja nije bila praćena endoskopskim oštećenjima GD sluznice. Važnost prikazanih rezultata naglašava činjenica da sustavnim pretraživanjem MEDLINE-a (korištenjem ključnih riječi: dyspepsia; coronary artery disease; gastroduodenal lesion; ulcer, peptic) nismo našli nijedno istraživanje o učestalosti i karakteristikama dispepsije u populaciji koronarnih bolesnika, kao i činjenica da je pravodobnim prepoznavanjem oštećenja GD segmenta moguće prevenirati njihovo napredovanje do kompliciranih i potencijalno smrtonosnih oblika, osobito krvarenja ili perforacije želučanog ili duodenalnog peptičnog vrieda. Svojim ranijim istraživanjima pokazali smo značajnu učestalost GD ošte-

ćenja u koronarnih bolesnika i upozorili na važnost njihove detekcije u bolesnika koji će biti podvrgnuti kirurgiji aortokoronarnog premoštenja, u svrhu smanjenja učestalosti potencijalno smrtonosnih perioperativnih komplikacija.^{11,12} Upozorili smo, također, na mogućnost da oštećenja GD sluznice potenciraju nastajanje C-reaktivnog proteina te na taj način pridonose procesu aterogeneze i povećanom kardiovaskularnom riziku.¹³

U prethodnim istraživanjima u kojima je istraživana učestalost dispepsije u općoj populaciji, endoskopska oštećenja GD segmenta zabilježena su u oko 50% bolesnika s dispepsijom, a ostali su bolesnici svrstavani u kategoriju bolesnika s funkcionalnom dispepsijom.^{3,4} Upravo je visoki postotak bolesnika s funkcionalnom dispepsijom prihvaćen kao jedan od osnovnih razloga slabe prediktivne vrijednosti dispepsije u otkrivanju bolesnika s GD oštećenjem. Podudarno s navedenim, i u našem je istraživanju, unatoč činjenici da je veći broj bolesnika imao organsku nego funkcionalnu dispepsiju, pozitivna prediktivna vrijednost dispepsije u otkrivanju GD oštećenja procijenjena na tek 62%. Stoga se temeljem prikazanih rezultata, sukladno ranijim iskustvima, sama prisutnost dispepsije ne može prihvatiti kao dobar pretkazatelj oštećenja GD sluznice u bolesnika s koronarnom bolešću srca.^{3,4}

Koronarni su bolesnici zbog kronične primjene niskih doza ASK, nerijetko dvostruke antiagregacijske terapije (kombinacija ASK i tienopiridina) i visoke prevalencije *H. pylori* (u našem istraživanju infekcija *H. pylori* dokazana je u 62% bolesnika) značajno rizičniji za pojavu GD oštećenja od opće populacije. Međutim, značajna su ranija opažanja o velikom broju bolesnika s organskom dispepsijom prouzročenom primjenom NSAR/ASK koji zbog analgetskih učinaka nemaju dispeptične tegobe i, nasuprot tomu, mogućnost da značajan broj bolesnika s dispeptičnim tegobama unatoč primjeni NSAR/ASK i infekciji *H. pylori* nema organskih oštećenja GD sluznice.^{8,9} Naime, dugotrajnu primjenu NSAR/ASK često prate mikroskopske promjene antruma želuca klasificirane kao C-tip gastritisa koji karakterizira epitelna, endotelna i muskularna hiperplazija.^{13,14} Unatoč pretpostavci da navedene mikroskopske promjene mogu biti uzrok dispeptičnih tegoba, do danas nema čvrstih dokaza o povezanosti C-gastritisa s određenim kliničkim simptomima.^{14,15} U navedenom kontekstu naše je istraživanje pokazalo da je oštećenje GD segmenta koje nije bilo praćeno simptomima dispepsije zabilježeno u samo 2% bolesnika uključenih u istraživanje. Valja istaknuti da su pritom ponajprije zabilježena blaga oštećenja klasificirana kao stupanj 1 prema Lanzinu klasifikacijskom sustavu (erozije i krvarenja lokalizirana u jednom segmentu želuca ili duodenuma; < 2 lezije).

Rezultati našeg istraživanja prema kojima mučnina, primjena ASK, pušenje i šećerna bolest nezavisno koreliraju s organskom dispepsijom, upućuju na mogućnost da se na temelju postojanja navedenih karakteristika u koronarnih bolesnika s većom sigurnošću izdvoji skupina bolesnika s potencijalnim oštećenjima GD sluznice. Značajno je, nadalje, da veći broj simptoma u navedenoj podskupini dispeptičnih bolesnika upućuje na vjerojatnost težih GD oštećenja. Na temelju tog opažanja čini se klinički opravdanim bolesnike s navedenim karakteristikama uputiti na endoskopsku pretragu.

Većina epidemioloških, opservacijskih i prospektivnih istraživanja kontroliranih placeboom, pokazala je da je kronična primjena ASK u dnevnoj dozi ≤325 mg praćena 2–4 puta

većim rizikom od gastrointestinalnih komplikacija u odnosu na primjenu placeba.¹⁵⁻¹⁷ Sukladno činjenici da doza ASK korelira s opsegom i učestalošću GD oštećenja, napose krvarenja iz ulkusa, u nekim je istraživanjima opaženo da i vrlo niske doze ASK djeluju štetno na GD sluznicu. Naime, primjena ASK već u dnevnoj dozi od 10 mg smanjuje razinu prostaglandina u sluznici želuca za 60% i uzrokuje pojavu ulkusa.¹⁸ Jednako tako, ako se ASK primjenjuje svaki treći dan u dozi od 81 mg, stvaranje prostaglandina u želučanoj sluznici suprimira se tijekom najmanje 5 dana od posljednje primjene ASK.¹⁹ Razvidno je da ne postoji dnevna doza ASK bez potencijalno štetnog djelovanja na GD sluznicu. U tom je kontekstu moguće promatrati rezultate našeg istraživanja prema kojima je primjena ASK najznačajnije korelirala s organskom dispepsijom te da su bolesnici s GD oštećenjima primjenjivali u prosjeku više doze ASK od bolesnika s funkcionalnom dispepsijom. Potrebno je ponovno naglasiti da sniženje doze ASK ne isključuje njezin štetan učinak na GD sluznicu, a istodobno može biti praćeno rizikom od antiagregacijske neučinkovitosti, stoga i povećanjem rizika od ponovnog kardiovaskularnog događaja.²⁰

Rezultati našeg istraživanja prema kojima je pušenje jedan od nezavisnih prediktora GD oštećenja podudarno je s rezultatima niza prethodnih istraživanja prema kojima je pušenje cigareta označeno kao značajan čimbenik u nastajanju GD oštećenja, ponajprije duodenalnih ulkusa.^{21,22} Dokazano je da, slabeći zaštitne mehanizme GD sluznice, pušenje usporava cijeljenje i potencira ponovnu pojavu ulkusa nakon njegova uspješnog zacjeljenja.^{21,22} Pušenje smanjuje izlučivanje sluzi i stvaranje prostaglandina u sluznici, smanjuje protok krvi u sluznici, koči lučenje faktora rasta iz slinovnica te naposljetku koči lučenje bikarbonata iz gušterače i GD sluznice.²¹⁻²³

Opazanje da šećerna bolest nezavisno korelira s pojavom organske dispepsije može se tumačiti vjerojatnošću da potenciranjem generaliziranog aterosklerotskog procesa šećerna bolest pridonosi ishemijski GD sluznice koja, slabeći obrambene mehanizme, može pridonijeti nastajanju GD oštećenja.²⁴ Dakako, moguće je pretpostaviti da nastajanju oštećenja pridonosi i slabija motorika gornjeg gastrointestinalnog segmenta uzrokovana dijabetičnom neuropatijom, zbog zadržavanja i produženog kontakta GD sluznice i potencijalno štetnih tvari, primjerice antiagregacijskih sredstava.²⁵ U tom kontekstu moguće je promatrati podudarnost naših rezultata s rezultatima Boehmea i suradnika, koji su zabilježili veću učestalost oštećenja GD sluznice u dijabetičara u odnosu na kontrolnu skupinu nedijabetičnih bolesnika.²⁶

Opazanja o sudjelovanju infekcije *H. pylori* u riziku od nastanka GD oštećenja potaknutog primjenom NSAR/ASK još su uvijek kontradiktorna. Naime, pokazano je da infekcija *H. pylori* ima sinergistični učinak u nastajanju GD oštećenja samo u bolesnika koji kronično primjenjuju niske doze ASK, no isti učinak se ne nalazi u bolesnika koji primjenjuju neaspirinske NSAR.²⁶ Podudarno s nekim od ranijih istraživanja, naše istraživanje nije pokazalo značajan utjecaj infekcije *H. pylori* u nastajanju organske, kao niti funkcionalne dispepsije u koronarnih bolesnika, unatoč istodobnoj kroničnoj primjeni niskih doza ASK.²⁷ Unatoč tomu, suglasni smo s preporukama da je eradikaciju *H. pylori* potrebno provesti u svih bolesnika s izraženim dispeptičnim tegobama, a osobito u bolesnika s endoskopski potvrđenim oštećenjima GD segmenta.²⁸

Dva su potencijalna nedostatka istraživanja: 1) postojanje dispepsije je definirano već prisutnošću 1 simptoma dispepsije i 2) kategoriju bolesnika s organskom dispepsijom činila je prema ezofagogastroduodenoskopskim nalazima heterogena skupina, od minimalnih, klinički neznčajnih, do najtežih oblika GD oštećenja – peptičnog vrieda želuca i dvanaesnika. Navedene smo nedostatke prevladali u analizi podataka u kojoj smo korelirali broj simptoma dispepsije u odnosu na postojanje i težinu oštećenja GD sluznice kategoriziranih prema Lanzi.

Zaključak

Naše je istraživanje pokazalo visoku učestalost dispepsije u bolesnika s koronarnom bolešću srca. Pritom gotovo 2/3 bolesnika s dispepsijom ima endoskopska oštećenja GD segmenta. Postojanje ≥ 3 simptoma dispepsije, kronična primjena niskih doza ASK, pušenje, šećerna bolest i mučnina povećavaju vjerojatnost GD oštećenja i opravdavaju primjenu ezofagogastroduodenoskopije u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti koji se pripremaju za operaciju aorto-koronarnog premoštenja.

Zahvala

Istraživanje je provedeno kao dio projekta Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske pod naslovom »C-reaktivni protein i gastroduodenalno oštećenje u koronarnih bolesnika« br. 198-000000-3103.

Zahvaljujemo prof. dr. sc. Anti Rozgi na pomoći prilikom statističke obrade podataka.

LITERATURA

1. Wallander MA, Johansson S, Ruigómez A, García Rodríguez LA, Jones R. Dyspepsia in general practice: incidence, risk factors, comorbidity and mortality. *Fam Pract* 2007;24:403-11.
2. Musana AK, Yale SH, Lang KA. Managing dyspepsia in a primary care setting. *Clin Med Res* 2006;4:337-42.
3. Nakao H, Konishi H, Mitsufuji S i sur. Comparison of clinical features and patient background in functional dyspepsia and peptic ulcer. *Dig Dis Sci* 2007;52:2152-8.
4. Lanza FL. A review of gastric ulcer and gastroduodenal injury in normal volunteers receiving aspirin and other non-steroidal antiinflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24:24-31.
5. Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1996;6:489-504.
6. Louw JA, Marks IN. Peptic ulcer disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2004;20:533-7.
7. Huang J-Q, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease. *Lancet* 2002;359:14-22.
8. Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD, Graham DY. Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 1987;82:1153-8.
9. Holvoet J, Terriere L, Van Hee W, Verbist L, Fierens E, Hautekeete ML. Relation of upper gastrointestinal bleeding to non-steroidal anti-inflammatory drugs and aspirin: a case control study. *Gut* 1991;32:730-4.
10. Lanza FL, Royer GL, Nelson RS. Endoscopic evaluation of the effects of aspirin, buffered aspirin, and enteric-coated aspirin on gastric and duodenal mucosa. *N Engl J Med* 1980;303:136-8.
11. Fabijanić D, Banić M, Kardum D i sur. Gastroduodenal lesions in coronary artery disease patients. Frequency, endoscopic characteristics and risk factors. *Saudi Med J* 2007;28:1137-9.
12. Banić M, Sutlić Ž, Biočina B i sur. Peptic ulcer disease in dyspeptic patients with ischemic heart disease: search and treat? *Z Gastroenterol* 2005; 43: 581-6.
13. Fabijanić D, Banić M, Kardum D i sur. The association between upper gastrointestinal lesions and high-sensitivity C-reactive protein in coronary artery disease patients. *Med Sci Mon* 2009; 15:CR45-50.
14. Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1996;6:489-504.
15. Lanza FL. A review of gastric ulcer and gastroduodenal injury in normal volunteers receiving aspirin and other non-steroidal antiinflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24:24-31.
16. O'Laughlin JC, Hofsteezer JW, Ivey KJ. Effect of aspirin on the human stomach in normals: endoscopic comparison of damage produced one

- hour, 24 hours, and 2 weeks after administration. *Scand J Gastroenterol* 1981;16:211–4.
17. *Fabijanić D, Kardum D, Banić M, Fabijanić A.* Nesteroidni protuupalni lijekovi i ozbiljne gastrointestinalne nuspojave. *Liječ Vjesn* 2007;129:205–13.
 18. *Cryer B, Feldman M.* Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury. *Gastroenterology* 1999;117:17–25.
 19. *Feldman M, Shewmake K, Cryer B.* Time course inhibition of gastric and platelet COX activity vs acetylsalicylic acid in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 272:G113–G120.
 20. *Andersen K, Hurlen M, Arnesen H, Seljefot I.* Aspirin non-responsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease. *Thromb Res* 2002;108:37–42.
 21. *Korman MG, Hansky J, Eaves ER, Schmidt GT.* Influence of cigarette smoking on healing and relapse in duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1983;85:871–4.
 22. *Eastwood GL.* Is smoking still important in the pathogenesis of peptic ulcer disease? *J Clin Gastroenterol* 1997;25(Suppl. 1):1–7.
 23. *Borody TJ, George LL, Brandl S i sur.* Smoking does not contribute to duodenal ulcer relapse after *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1390–3.
 24. *Banić M, Fabijanić D, Kardum D i sur.* Oštećenje gastroduodenalne sluznice i težina koronarne ateroskleroze u bolesnika s koronarnom bolešću srca. *Liječ Vjesn* 2008;130:228–33.
 25. *Boehme MW, Autschbach F, Ell C, Raeth U.* Prevalence of silent gastric ulcer, erosions or severe acute gastritis in patients with type 2 diabetes mellitus – a cross-sectional study. *Hepatogastroenterology* 2007;54:643–8.
 26. *Chan FKL, Chung SCS, Suen BY i sur.* Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001;344:967–73.
 27. *Hawkey CJ, Tuilliasay Z, Szczepanski L.* *Helicobacter pylori* eradication in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs: the HELP NSAIDs study. *Lancet* 1998;352:1016–21.
 28. *Horvat D, Včev A, Soldo I i sur.* The results of *Helicobacter pylori* eradication on repeated bleeding in patients with stomach ulcer. *Coll Antropol* 2005;29:139–42.

UČESTALOST RECIDIVA KONVULZIJA POSILIJE PRVOGA FEBRILNOG NAPADAJA: REZULTATI DVOGODIŠNJEG PROMATRANJA

FREQUENCY OF RECURRENT CONVULSIONS AFTER A FIRST FEBRILE SEIZURE: TWO-YEAR OBSERVATION RESULTS

NEVZETA MUSTAFIĆ, HUSREF TAHIROVIĆ, JASMINA TRNOVČEVIĆ*

Deskriptori: Febrilne konvulzije – farmakoterapija, prevencija; Antikonvulzivi – terapijska uporaba; Recidiv – prevencija

Sažetak. Febrilne konvulzije najčešći su neurološki poremećaj ranog djetinjstva. Trećina djece s febrilnim konvulzijama imat će recidiv, a samo kod malog broja razvit će se afebrilni napadaji s varijantom epilepsije. Cilj rada bio je da se retrospektivnom studijom utvrdi učestalost recidiva konvulzija u odnosu na dob, vrstu recidiva te primijenjenu vrstu profilakse u djece u Tuzlanskom kantonu u dvogodišnjem periodu nakon prvoga febrilnog napadaja. Od 716 ispitanika recidiv je imalo 21,9%. Recidiv po tipu jednostavnih febrilnih konvulzija imala su 124 (78,9%), složeni 18 (11,5%), a afebrilni napadaj imalo je 14 (9,8%) ispitanika. Nije bilo statistički značajne razlike u pojavi recidiva između ispitanika koji su primali kontinuiranu i diskontinuiranu profilaksu, kao ni u odnosu na vrstu kontinuirane profilakse. Poznavanje učestalosti pojave recidiva po dobnim skupinama otvara mogućnost prevencije recidiva adekvatnim terapijskim mjerama, osobito u kućnim uvjetima. Dobra edukacija roditelja bila bi prvi korak u prevenciji recidiva.

Descriptors: Seizures, febrile – drug therapy, prevention and control; Anticonvulsants – therapeutic use; Recurrence – prevention and control

Summary. Febrile convulsions are the most frequent neurological disorder of early childhood. One third of children with febrile convulsions will have a recurrence, and only a small number will develop afebrile convulsions with epilepsy variation. The aim of the work was to establish the frequency of convulsion recurrence through the retrospective study with regard to age, type of recurrence, and applied prophylaxis in children in Tuzla Canton in a two-year period after the first febrile convulsion. Amongst 716 patients, 21.9% had a recurrence. Recurrence of simple febrile convulsions occurred in 124 (78.9%), complex in 18 (11.5%), and 14 (9.8%) patients had afebrile convulsions. There was no statistically significant difference in recurrence appearance between patients who received continuous and intermittent prophylaxis or different type of continuous prophylaxis. Knowledge of recurrence frequency according to age groups opens the possibility of recurrence prevention with adequate therapeutic measures, especially in home care conditions. Good parent education would represent the first step in recurrence prevention.

Liječ Vjesn 2010;132:227–231

Febrilne konvulzije (FK), kao najučestaliji neurološki poremećaj ranog djetinjstva,¹ važne su zbog velike učestalosti, dramatične kliničke slike, čestih recidiva, diferencijalnodijagnostički mogućeg meningoencefalitisa,² te u usporedbi s djecom koja nisu imala FK u ranom djetinjstvu, većim rizikom od pojave epilepsije u kasnijoj životnoj dobi.³ Inter-

* **Klinika za dječije bolesti, Univerzitetski klinički centar Tuzla, Bosna i Hercegovina** (mr. sc. Nevzeta Mustafić, dr. med.; prof. dr. sc. Husref Tahirović, dr. med.; prim. Jasmina Trnovčević, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. N. Mustafić, Klinika za dječije bolesti, Univerzitetski klinički centar, 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina, e-mail: nevzeta_mustafic@yahoo.com

Primljeno 2. srpnja 2008., prihvaćeno 3. svibnja 2010.