LIJEČNIČKI VJESNIK 1/2 2024

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA / THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

UTEMELJEN 1877.

Liječ Vjesn God. / Vol. 146 (2024) Broj / Num. 1-2 Str./Pag. 1-76 Zagreb, Hrvatska / Croatia
UDK 61(061.231)=862=20 / CODEN LIVJA5 / ISSN 0024-3477 (TISAK) / ISSN 1849-2177 (ONLINE)

FOUNDED 1877



HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR 1874.-2024. sto pedeset godina

LIJEČNIČKI VJESNIK 1/2 2024

https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/
https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA / THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

Osnivač i izdavač
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

Za izdavača
ŽELJKO KRZNARIĆ

Glavni i odgovorni urednik
BRANIMIR ANIĆ

Tajnik uredničkog odbora
Željko Ferenčić

Tajnica redakcije
Draženka Kontek

Urednik web stranice
Alen Babacanli

Urednik suplemenata
Anko Antabak

Urednik smjernica
Mislav Planinc

Lektorica za hrvatski jezik
Silvija Brkić Midžić

Lektorica za engleski jezik
Mirjana Marečić

Deskriptori
Anamarija Laboš

Dizajn naslovnice
Ante Rašić, Studio Rašić

Tehnički urednik
Goran Vlahović

Slog
Gredice - Horvaćanska 67,
Zagreb, Hrvatska

Tisak
PRINTERA grupa - Položnica 2a,
Sveta Nedelja, Hrvatska

Naklada
4000 primjeraka

SAVJET

Predsjednik
Mladen Belicza

Članovi
Nada Čikeš (Zagreb) - Hedviga Hricak (New York) - Mirko Jung (Zürich) - Ivica Kostović (Zagreb) - Ante Padjen (Montreal) - Marko Pećina (Zagreb) - Dinko Podrug (New York) - Miljenko Pukanić (Sydney) - Smiljan Puljić (Upper Saddie River, New Jersey) - Berislav Tomac (Hagen) - Marko Turina (Zürich)

UREDNIČKI ODBOR
Branimir Anić (Zagreb) - Anko Antabak (Zagreb) - Branka Aukst Margetić (Zagreb) - Alen Babacanli (Zagreb) - Ivan Bojanić (Zagreb) - Boris Brkljačić (Zagreb) - Venija Cerovečki (Zagreb) - Mislav Čavka (Zagreb) - Željko Ferenčić (Zagreb) - Božo Krušlin (Zagreb) - Martin Kuhar (Zagreb) - Julije Meštrović (Split) - Mislav Planinc (Zagreb) - Dražen Pulanić (Zagreb) - Duje Rako (Zagreb) - Željko Reiner (Zagreb) - Zdenko Sonicki (Zagreb) - Davor Štimac (Rijeka) - Adriana Vince (Zagreb) - Miroslav Župčić (Rijeka)

MEĐUNARODNI UREDNIČKI ODBOR
Jurgen Deckert (Würzburg, Njemačka) - Patrick Erik Eppenberger (Zürich, Švicarska) - Michael Fuchsjäger (Graz, Austrija) - Primož Gradišek (Ljubljana, Slovenija) - Andrej Grajn (Manchester, UK) - Emir Q. Haxhija (Graz, Austrija) - Tomas Jovaisa (Kaunas, Litva) - Jamin Kashwa (London, Engleska) - Živko Steven Pavletić (Bethesda, SAD) - Semir Vranic (Doha, Katar)

Zagreb, 2024.

OPIS

Liječnički vjesnik je najstariji hrvatski medicinski časopis koji neprekidno izlazi od 1877. te redovito bilježi sva važna stručna i strukovna dostignuća u hrvatskoj i svjetskoj medicini.
U *Liječničkom vjesniku* objavljuju se uvodnici, stručni i znanstveni radovi, pregledni članci, prikazi bolesnika, lijekova i metoda, preliminarna znanstvena i stručna priopćenja, osvrti, pisma uredništvu, prikazi knjiga, referati iz literature i drugi prilozi. Svi rukopisi podvrgnuti su procesu recenzija.
Rukopis i svi članci šalju se *Uredništvu Liječničkog vjesnika*, Zagreb, Šubićeva ul. 9, teL (01) 46-93-300, e-pošta: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.
Članarina, pretplata i sve novčane pošiljke šalju se Hrvatskomu liječničkom zboru, Zagreb, Šubićeva ulica 9, na IBAN HR7423600001 101214818, OIB 60192951611. Članarina Hrvatskoga liječničkog zbora iznosi 30 eura; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 15 eura. Pretplata za *Liječnički vjesnik* je 42 eura (inozemstvo 84 eura). Radi redovitog primanja časopisa svaku promjenu adrese potrebno je javiti Uredništvu. Svaki član Hrvatskoga liječničkog zbora ima pravo besplatno objaviti članak u *Liječničkom vjesniku;* autori koji nisu članovi Zbora moraju platiti naknadu u iznosu od 27 eura + PDV.

Tiskano u Hrvatskoj

Autorska prava: Objava: Hrvatski liječnički zbor
Svi su članci slobodno dostupni pod uvjetima međunarodne licence *Creative Commons Anribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0.* Ova licenca dopušta drugima da preuzimaju djela i dijele ih s drugima dokle god ističu Vaše autorstvo, ali ih ni na koji način ne mogu mijenjati ili koristiti u komercijalne svrhe. https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode

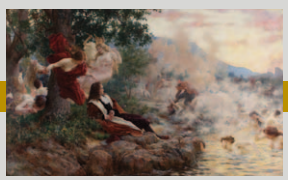
Na naslovnici: Vlaho Bukovac, *Gundulić zamišlja Osmana*, 1894.

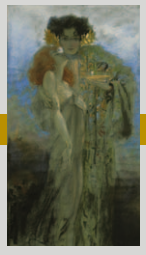
© Nacionalni muzej moderne umjetnosti Zagreb. Sva prava pridržana. Slike se ne mogu reproducirati bez odobrenja NMMU, Zagreb.

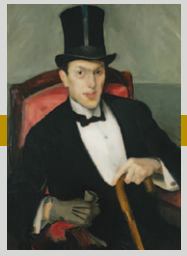
LIJEČNIČKI VJESNIK – POVODOM 150. OBLJETNICE HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA 1874.-2024.

Liječnički vjesnik povodom obilježavanja jubilarne sto pedesete obljetnice Hrvatskoga liječničkog zbora (1874-2024.), predstavlja se u 2024. godini s novim vizualima naslovnica čiji osnovni motiv čine ponajbolja umjetnička djela iz fundusa Nacionalnog muzeja moderne umjetnosti u Zagrebu.

Kroz šest dvobroja *Liječnički vjesnik* će predstaviti djela Vlahe Bukovca, Roberta Auera, Miroslava Kraljevića, Đure Sedera, Ede Murtića i Julija Knifera.
U prvom broju 1/2 reproducirano je Bukovčevo djelo s arkadijskim ambijentom ulja na platnu naslovljeno *Gundulić zamišlja Osmana* iz 1894., snoviđenje u funkciji simboličkog iščekivanja onoga što će se u svjetlu ilirizma oblikovati kao hrvatski modernitet. Taj naznačen imaginarij 20. stoljeća hrvatske kulturne povijesti donosi afirmaciju Hrvatskoga liječničkog zbora, jačanje njegove uloge i doprinosa vezanih uz institucionalizaciju, profesionalizaciju i modernizaciju medicine s jasnim ciljem promicanja zdravlja, medicinske znanosti i prakse.
Svojim djelovanjem kroz medicinu Zbor izrasta u nezaobilaznog činitelja društva simbolički prepoznatljivog i u sadržaju Auerove kompozicijske *Alegorije medicine* (broj 3/4) koja u suglasju sa slikarstvom bečke Secesije







UDK 61 (061.231)=862=20
Liječnički vjesnik citiraju: Scopus, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO, Hrčak, DOAJ, CROSSREF
Liječnički vjesnik tiskano izdanje ISSN 0024-3477 *Liječnički vjesnik* online izdanje ISSN 1894-2177

Founder and Publisher
CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

For Publisher
ŽELJKO KRZNARIĆ

Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ

Secretary of the Editorial Board
Željko Ferenčić

Secretary of the Editorial Office
Draženka Kontek

Website editor
Alen Babacanli

Editor of supplements
Anko Antabak

Guidelines Editor
Mislav Planinc

Croatian Language Revision
Silvija Brkić Midžić

English Language Revision
Mirjana Marečić

Descriptors
Anamarija Laboš

Front page
Ante Rašić, Studio Rašić

Technical Board
Goran Vlahović

Typesetting
Gredice - Horvaćanska 67,
Zagreb, Croatia

Printed by
PRINTERA grupa - Položnica 2a,
Sveta Nedelja, Croatia

Edition
4000 copies

ADVISORY BOARD

President
Mladen Belicza

Members
Nada Čikeš (Zagreb) - Hedviga Hricak (New York) - Mirko Jung (Zürich) - Ivica Kostović (Zagreb) - Ante Padjen (Montreal) - Marko Pećina (Zagreb) - Dinko Podrug (New York) - Miljenko Pukanić (Sydney) - Smiljan Puljić (Upper Saddie River, New Jersey) - Berislav Tomac (Hagen) - Marko Turina (Zürich)

EDITORIAL BOARD

Branimir Anić (Zagreb) - Anko Antabak (Zagreb) - Branka Aukst Margetić (Zagreb) - Alen Babacanli (Zagreb) - Ivan Bojanić (Zagreb) - Boris Brkljačić (Zagreb) - Venija Cerovečki (Zagreb) - Mislav Čavka (Zagreb) - Željko Ferenčić (Zagreb) - Božo Krušlin (Zagreb) - Martin Kuhar (Zagreb) - Julije Meštrović (Split) - Mislav Planinc (Zagreb) - Dražen Pulanić (Zagreb) - Duje Rako (Zagreb) - Željko Reiner (Zagreb) - Zdenko Sonicki (Zagreb) - Davor Štimac (Rijeka) - Adriana Vince (Zagreb) - Miroslav Župčić (Rijeka)

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Jurgen Deckert (Würzburg, Germany) - Patrick Erik Eppenberger (Zürich, Switzerland) - Michael Fuchsjager (Graz, Austria) - Primož Gradišek (Ljubljana, Slovenia) - Andrej Grajn (Manchester, UK) - Emir Q. Haxhija (Graz, Austria) - Tomas Jovaisa (Kaunas, Lithuania) - Jamin Kashwa (London, UK) - Živko Steven Pavletić (Bethesda, USA) - Semir Vranic (Doha, Qatar)
Zagreb 2023

Description
The Croatian Medical Association started publishing its professional journal *Liječnički Vjesnik* in 1877. *Liječnički Vjesnik* is one of only about a hundred international journals that were coming out in the late 19th century, maintained continuity during the 20th century, and then entered the 21st century. It is also the oldest Croatian medical journal and regularly captures all important achievements, professional and trade events. Editorials, professional and scientific papers, review articles, patient reviews, medications and methods, preliminary scientific and expert papers, reviews, letters to the editor, book reviews, literature papers and other contributions are published in the journal *Liječnički Vjesnik*. Through publishing original scientific and professional papers by local authors, *Liječnički Vjesnik* has contributed to the overall health care improvement. All manuscripts are subjected to a review process.
All articles should be addressed to the Croatian Medical Association, Office of *Liječnički Vjesnik*, Zagreb, Šubićeva 9, tel. (01) 46-93-300, e-mail: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.
MEMBERSHIP AND SUBSCRIPTION: Membership, subscription or any other cash dispatches should be sent to the Croatian Medical Association, Zagreb, Šubićeva 9, Croatia. Bank account HR7 4236000011012148l8, VAT number HR60192951611. The membership fee for the Croatian Medical Association is 30 euros. The membership feefor the family member is 15 euros. Subscription fee for *Liječnički Vjesnik* is 42 euros (84 euros). Members and other legal entities are advised to inform Croatian Medical Association - Editorial Board of *Liječnički Vjesnik* about any change of address in order to receive the journal regularly. Each member of the Croatian Medical Association is allowed to publish the article in the journal *Liječnički vjesnik* for free. Non-members are also allowed to publish the article with administration fee in amount of 27 euros + VAl.
Printed in Croatia
Author's. Published by: Croatian Medical Association.
All articles are freely available underthe terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 International Licence. This license allows others to download works and share them with others as long as they credit you, but they can't change them in any way or use them commercially. https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode

Sto pedeset godina za stalež i struku

i specifične simbolističke tipologije naglašava dihotomiju života i smrti, zdravlja i bolesti.

Kontekst različitih umjetničkih poetika i stilskih formi od alegorije nastavlja se nagovještajem novih mijena u prvoj polovici dvadesetog stoljeća djelom *Boem* Miroslava Kraljevića (5/6) prema avangardi i prati historiografski realitet aktivnosti staleške udruge: noseći obilježja i mijene, pojedine epohe slijedom odabranih djela *Pelivanima* Đure Sedera (7/8) lirskom apstrakcijom Ede Murtića *Ofenziva (broj 9/10)* i Kniferovim geometrijskom apstrakcijom *Kompozicija III*, zrcaleći pozitivističko-modernistički pokret u dodiru znanosti i umjetnosti.

U preplitanju mijena umjetnosti ogleda se simbolički tkanje društva unutar kojega *Hrvatski liječnički zbor* tijekom 150 godina svog opstanka gradi medicinu kao trajno razvijajuću praksu i umjetnost liječenja.

POPIS REPRODUCIRANIH DJELA IZ FUNDUSA NACIONALNOG MUZEJA MODERNE UMJETNOSTI ZAGREB

1/2. Vlaho Bukovac: Gundulić zamišlja Osmana, 1894.
ulje, platno; 185 x 308 cm
inv. br. MG-295

3/4. Robert Auer: Kompozicija (Alegorija medicine), 1914.
pastel, papir; 482 x 275 mm
inv. br. MG-6853

5/6. Miroslav Kraljević: Bonvivant (Portret Ante Masovčića), 1912.
ulje, platno; 91,5 x 65,5 cm
inv. br. MG-771

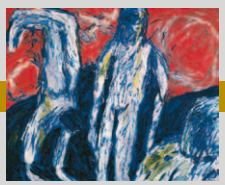
7/8. Đuro Seder: Pelivani, 1982.
ulje, platno; 160 x 130 cm
inv. br. MG-4277

9/10. Edo Murtić: Ofenziva, 1978.
ulje, platno; 195 x 390 cm
inv. br. MG-3999

11/12. Julije Knifer: Kompozicija III, 1960.
ulje, platno; 66,5 x 97 cm
inv. br. MG-2577

Foto: Goran Vranić
© Nacionalni muzej moderne umjetnosti Zagreb

7/8



9/10



11/12


150
1874.-2024.
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
150 GODINA

LIJEČNIČKI VJESNIK 1/2 2024
https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/
https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik
GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA / THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

SADRŽAJ / CONTENTS

IZVORNI RADOVI / ORIGINAL ARTICLES

RIZICI I OKOLNOSTI OZLJEĐIVANJA IZ REGISTRA OZLJEDA KOD DJECE I MLADIH U SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJI U RAZDOBLJU OD 1. SIJEČNJA 2017. DO 30. LIPNJA 2018. / RISKS AND CIRCUMSTANCES OF INJURIES COLLECTED FROM THE REGISTRY OF INJURIES AMONG CHILDREN AND ADOLESCENTS IN SPLIT AND DALMATIA COUNTY DURING THE PERIOD JANUARY 1, 2017 – JUNE 30, 2018
Ivana Bočina, Klaudio Pjer Milunović, Ljubica Marunica Oršolić, Julije Meštrović 1

DIJAGNOSTIKA POST-COVID-19 VESTIBULARNIH POREMEĆAJA: RETROSPEKTIVNA KOHORTNA STUDIJA / DIAGNOSTICS OF POST-COVID-19 VESTIBULAR DISORDERS: RETROSPECTIVE COHORT STUDY
Siniša Maslovara, Ivan Kristić, Silva Butković Soldo, Olivera Čejić, Tena Velki 8

USPJEŠNOST KIRURŠKOG LIJEČENJA PRIMARNOG HIPERPARATIREOIDIZMA UZ INTRAOPERATIVNO MJERENJE PTH – ISKUSTVO JEDNOG CENTRA / EFFICACY OF SURGICAL TREATMENT OF PRIMARY HYPERPARATHYREOIDISM USING INTRAOPERATIVE PTH MONITORING – ONE CENTER EXPERIENCE
Marija Pastorčić Grgić, Pavao Perše, Boris Stubljar, Ljiljana Mayer, Vesna Ramljak, Mihaela Gaće, Zvjezdana Špacir Prskalo, Sanja Langer 15

STRUČNO MIŠLJENJE O PARENTERALNOJ PRIMJENI ŽELJEZA U NEHEMATOLOŠKOJ KLINIČKOJ PRAKSI / EXPERT OPINION ON PARENTERAL IRON ADMINISTRATION IN NON-HEMATOLOGICAL CLINICAL PRACTICE
Dražen Pulanić, Berislav Barbalić, Marko Brinar, Diana Delić-Brkljačić, Ivo Darko Gabrić, Krunoslav Kuna, Dina Ljubas Kelečić, Alen Protić, Josipa Radić, Ivana Stojanović, Željko Krznarić 22

KLINIČKO ZAPAŽANJE / CLINICAL OBSERVATION

OPONAŠATELJI KLINIČKE SLIKE NASLJEDNOG (HEREDITARNOG) ANGIOEDEMA / MIMICS OF HEREDITARY ANGIOEDEMA
Marko Barešić, Boris Karanović, Ljiljana Smiljanić Tomičević, Branimir Anić 35

LIJEKOVI I METODE / DRUGS AND PROCEDURES

PRIKAZ NOVIH METODA INTERVENCIJSKOG LIJEČENJA U REFERENTNOM CENTRU ZA PEDIJATRIJSKU KARDIOLOGIJU REPUBLIKE HRVATSKE / NEW INTERVENTIONAL METHODS OF TREATMENT IN REFERENCE CENTER FOR PEDIATRIC CARDIOLOGY IN CROATIA
Daniel Dilber, Dalibor Šarić, Dorotea Bartoniček, Marina Mihalec, Matija Bakoš, Darko Anić, Dražen Belina, Željko Đurić, Mislav Planinc 39

PREGLED / REVIEW

POVEĆANI LIPOPROTEIN(A) – NEOVISNI ČIMBENIK KARDIOVASKULARNOG RIZIKA – PREPORUKE ZA ODREĐIVANJE I LIJEČENJE / ELEVATED LIPOPROTEIN (A) – AN INDEPENDENT RISK FACTOR FOR CARDIOVASCULAR DISEASE – RECOMMENDATIONS FOR MEASURING AND TREATMENT
Željko Reiner, Davor Miličić, Dunja Rogić, Šime Manola, Alen Ružić, Silvija Canecki-Varžić, Ivica Kristić, Bilić-Lidija Zulle, Lovorka Đerek, Vatroslav Šerić, Leida Tandara . . 49

ZDRAVSTVENA ZAŠTITA / HEALTH CARE

SESTRINSKA DOKUMENTACIJA KAO VAŽAN DIO MEDICINSKE DOKUMENTACIJE / NURSING DOCUMENTATION AS IMPORTANT PART OF THE MEDICAL DOCUMENTATION
Kristina Hanžek 62

PISMA UREDNIKU / LETTERS TO THE EDITOR

JEDNODNEVNA KIRURGIJA – POSTOJE LI GRANICE?
Anko Antabak, Hrvoje Silovski 67

ZAKLJUČCI SASTANKA *BOLNICA U OKOLNOSTIMA KATASTROFA: RAT, PANDEMIJE, POTRESI*
Josip Žunić, Miroslav Abramović, Edin Zujović, Ivan Medved, Bruno Škurla, Đurđica Brajdić, Silvija Desić Basarić, Bruno Baršić 68

***HARM REDUCTION*, KARIKA KOJA NEDOSTAJE, PRIMJENA KONCEPTA SMANJENJA ŠTETA PO ZDRAVLJE**
Ranko Stevanović 70

IN MEMORIAM / OBITUARIES

Prof. dr. sc. Miroslav Hromadko 75

VIJEST / NEWS

. . . . . 34, 72, 73

UPUTE AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

O ČASOPISU

Liječnički vjesnik (LV), službeni recenzirani časopis Hrvatskoga liječničkog zbora objavljuje uvodnike, stručne i znanstvene radove, preglede, prikaze bolesnika, lijekova i metoda, prethodna znanstvena i stručna priopćenja, osvrte, pisma uredništvu, prikaze knjiga i druge priloge uz uvjet da već nisu u istom obliku objavljeni u drugim časopisima ili knjigama. Časopis izlazi šest (6) puta godišnje.
Sadržaj iz časopisa *Liječnički vjesnik* smije se bez naknade koristiti u nastavne i istraživačke svrhe, uz potpuno navođenje izvora. Svaka druga uporaba zabranjena je bez izričitog pisanog dopuštenja izdavača.

PREDAJA RADA / OBJAVA RUKOPISA

Svi prilozi šalju se na adresu: Uredništvo *Liječničkog vjesnika*, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb. (Telefon +385 1 46 93 310)
LV se pridržava i upućuje autore na preporuke za pripremu rukopisa objavljene u tekstu Međunarodnog odbora urednika medicinskih časopisa (*International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE; http://icmje.org/icmje-recommendations.pdf) i Svjetske udruge medicinskih urednika (*World Association of Medical Editors* – WAME; http://www.wame.org), a etički standardi sukladni su onima Odbora publicističke etike (*Committee on Publication Ethics* – COPE; https://publicationethics.org/resources) i Vijeća znanstvenih urednika (*Council of Science Editors* – CSE; https://www.councilscienceeditors.org/wp-content/uploads/entire_whitepaper.pdf
Čitav rukopis, uključujući sve priloge, treba poslati u jednom tiskanom primjerku te na mail: (lijecnicki-vjesnik@hlz.hr). Mora se rabiti dvostruki prored, veličine slova 11 točaka, na jednoj strani lista. Svaki dio rukopisa treba započeti na novoj stranici. Uz rukopis je obavezno priložiti popratne dokumete koje možete naći na: https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr

1. podsjetnik autorima;
2. izjave o sukobu interesa;
3. izjave o autorstvu i prijenosu autorskih prava.

Rukopisi upućeni bez priloženih dokumenata neće biti razmatrani.
Radovi se ne objavljuju prema redoslijedu prispijeća rukopisa u uredništvo časopisa. Rukopisi i ostali dostavljeni materijali pošiljateljima se ne vraćaju.

AUTORSTVO

Osobe određene kao autori moraju se kvalificirati za autorstvo. Sukladno preporukama Međunarodnog odbora urednika medicinskih časopisa (*International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE) uz rukopis autori trebaju priložiti pisanu izjavu da su znatno sudjelovali u koncepciji ili nacrtu rada ili u prikupljanju, analizi i interpretaciji podataka i napisali prvu verziju rada ili su ga kritički revidirali u znatnom dijelu intelektualnog sadržaja i odobrili završnu verziju rada te su se složili da su odgovorni za sve značajke rada i jamče da će se pitanja koja se odnose na točnost i integritet bilo kojeg dijela rada prikladno istražiti i riješiti. (engl. *Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND Final approval of the version to be published; AND Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved*). Osobe koje nisu zadovoljile kriterije za autorstvo poput osoba koje su pružile intelektualnu pomoć (engl. *intellectual assistance*), tehničku pomoć (engl. *technical help*) ili osigurale specijalnu opremu i materijale (engl. *provided special equipment or materials*) treba navesti u dijelu Zahvale.
Uz rukopis treba priložiti pisanu izjavu da rad prethodno nije bio objavljen ili ponuđen/prihvaćen za objavu u nekom drugom časopisu, da su ga pročitali i odobrili svi autori te izjavu da ne postoji financijski ili bilo kakav drugi sukob interesa. Također, uz rukopis treba priložiti i izjavu o prijenosu autorskih prava na časopis.

PLAGIRANJE I POVLAČENJE RADA

Svi se radovi provjeravaju na originalnost i plagiranje, umnažanje, dupliciranje i prekomjernu prijavu/publikacije i teksta i slikovnih prikaza iz drugih izvora (s pomoću, na primjer, programa *Duplichecker, Plagiarism Checker, Plagium, PlagScan*). Plagirani ili na bilo koji drugi neetički način objavljeni radovi bit će povučeni u skladu s COPE-ovim Uputama o povlačenju radova (COPE – *Retraction Guidelines*; https://publicationethics.org/files/retraction%20guidelines.pdf).
Uredništvo preporučuje autorima da se registriraju kod ORCID-a (https://orcid.org) i prilikom prijave rada dostave ORCID-ov identifikacijski broj (ID), koji će radi bolje vidljivosti autorstva i publiciranja biti naveden u adresi za dopisivanje.
Svi koji su sudjelovali u radu, a nisu autori trebaju biti spomenuti u Zahvali.

KATEGORIZACIJA, FORMAT I OPSEG RADOVA

Liječnički vjesnik objavljuje ove vrste radova kod kojih je potrebna recenzija (engl. *peer-reviewed articles*): uvodnike, originalne znanstvene radove, stručne radove, kratka priopćenja, preliminarna izvješća, pregledne radove i dobro dokumentirane prikaze bolesnika.

Uvodnik ***(Editorial):*** maksimalno 1200 riječi; do 1 slike ili tablice; do 20 referencija; 3 – 6 ključnih riječi; nestrukturirani sažetak do 300 riječi (ako je primjenjivo).

Originalni rad ***(Original Research Article):*** maksimalno 6000 riječi; do 6 slika i 6 tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi (izuzetak su radovi iz povijesti medicine koji mogu imati nestrukturirani sažetak).

Stručni rad ***(Professional Article):*** maksimalno 5000 riječi; do 5 slika i 5 tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi (izuzetak su radovi iz povijesti medicine koji mogu imati nestrukturirani sažetak).

Pregledni rad ***(Review):*** maksimalno 10000 riječi; do 8 slika i 8 tablica, oblik znanstvenog rada, znanstveni je rad što sadrži izvoran, sažet i kritički prikaz jednog područja ili njegova dijela u kojemu autor aktivno djeluje. Mora biti istaknuta uloga autorova izvornog doprinosa u tom području s obzirom na već publicirane radove te pregled tih radova. Pregledni rad sadrži i najnovije informacije o trenutačnom stanju razvoja i usmjerenja (tzv. *state-of–the-art reviews*). Može ih pisati jedan ili skupina autora i obično se pišu na zamolbu urednika. Obavezna recenzija.informacije o trenutačnom stanju razvoja i usmjerenja (tzv. *state-of–the-art reviews*).

Kratko priopćenje ***(Short Communication, Brief Report):*** maksimalno 1200 riječi; do 3 slike ili tablice; do 15 referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi.

Prethodno priopćenje ***(Preliminary Communication):*** maksimalno 1200 riječi; do 3 slike ili tablice; do 15 referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi.

Prikaz bolesnika (s pregledom literature) ***(Case Report (with Review of the Literature))*** treba biti pisan prema smjernicama za prikaz bolesnika CARE case report guidelines: maksimalno 5000 riječi; do 5 slika ili tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; nestrukturirani sažetak do 300 riječi.

Pismo uredniku ***(Letter to the Editor):*** maksimalno 1000 riječi; do 7 referencija.

Ispravak ***(Erratum):*** omogućuje korekciju pogrješaka koje su se pojavile kod pisanja, printanja ili u procesu publikacije članaka. Šalje se na adresu: *Liječnički vjesnik*, Uredništvo, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb ili elektroničkom poštom na: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr

PRIPREMA RADA / RUKOPISA

Rukopis mora imati ovaj sadržaj:

1. ***Naslovnu stranicu*** s naslovom na hrvatskom i engleskom jeziku te imenima i prezimenima autora. Ispod toga treba navesti ustanove u kojima autori rade i nazive ustanova u kojima je rad napravljen te ponoviti ime i prezime svakog autora s akademskim stupnjem uz naziv ustanove u kojoj radi. Potrebno je posebno navesti

ABOUT THE JOURNAL

Liječnički vjesnik (LV), the official peer-reviewed journal of the Croatian Medical Association, publishes editorials, professional and research articles, review articles, case reports, drugs and methods reviews, preliminary scientific and professional communications, commentaries, letters to the editor, book reviews, and other contributions, provided they have not been published in the same format in another journal or book. The journal is published six times a year.
The contents of *Liječnički vjesnik* may be used free of charge for educational and research purposes, with full reference to the source. Any other use is prohibited without express permission by the publisher.

PAPER SUBMISSION / MANUSCRIPT PUBLICATION

All contributions should be mailed to: Uredništvo Liječničkog vjesnika, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb, Croatia. (telephone +385 1 46 93 310)
LV follows the instructions for the manuscript preparation published by the *International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE (http://icmje.org/icmje-recommendations.pdf) and the *World Association of Medical Editors* – WAME (http://www.wame.org), and recommends the same to authors. Ethical standards comply with those of the *Committee on Publication Ethics* – COPE (https://publicationethics.org/resources) and the *Council of Science Editors* – CSE (https://www.councilscienceeditors.org/wp-content/uploads/entire_whitepaper.pdf).
The complete manuscript, including all the supplements, should be sent in one printed copy, and submitted electronically to: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr. The text should be double-spaced, typed in 11-point font, printed on one side. Each section of the manuscript should begin on a new page. It is required to include with the manuscript the following documents (to be found at: https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr):

1. Checklist for Authors;
2. Conflict of Interest Statement;
3. Statement of Authorship and Copyright Transfer.

Manuscripts submitted without the above attachments will not be considered.
Manuscripts are not published in the order in which they are received by the editorial board. Manuscripts and other submitted material are not returned to senders.

AUTHORSHIP

Individuals designated as authors must meet the criteria for authorship. Following the recommendations of the *International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE, authors are required to include with the manuscript a written statement indicating that they have made substantial contributions to the conception or design of the work, or to the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; that they have drafted the work or revised it critically for important intellectual content; that they give final approval of the version to be published; and that they agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. Individuals who do not meet the criteria for authorship, e.g. persons who have provided intellectual assistance, technical help, or special equipment or materials, should be listed under Acknowledgements.
It is required to include with the manuscript a written statement indicating that the paper has not been previously published or submitted/accepted for publication in another journal, that all the authors have read it and approved, and the statement that there is no financial or any other conflict of interest. Also, it is required to include with the manuscript a statement that the authors of the paper agree to transfer their copyright to the journal.

PLAGIARISM AND RETRACTION OF PAPERS

All papers are screened for originality and plagiarism, copying, the duplicate and redundant submission/publication of texts and images from other sources (with checker tools such as Duplichecker, Plagiarism Checker, Plagium, PlagScan). Plagiarized papers or papers unethically published in any other way will be retracted following COPE's Retraction Guidelines (https://publicationethics.org/files/retraction%20guidelines.pdf).
The editorial board recommends authors to register with ORCID (https://orcid.org) and, when submitting a paper, to provide their ORCID ID number that will be shown in the mailing address to provide access to information on authorship and publications and to ensure better visibility.
All individuals who have participated in the paper and who are not authors should be mentioned under Acknowledgements.

CATEGORIZATION, FORMATTING AND WORD LIMIT FOR PAPERS

Liječnički vjesnik publishes the following peer-reviewed articles: editorials, original research articles, professional articles, short communications/brief reports, preliminary communications, review articles and well-documented case reports.

Editorial: 1200 words maximum; up to 1 figure or table; up to 20 references; 3 – 6 keywords; unstructured abstract up to 300 words (if applicable).

Original Research Article: 6,000 words maximum; up to 6 figures and 6 tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words (except for articles on the history of medicine that may have an unstructured abstract).

Professional Article: 5,000 words maximum; up to 5 figures and 5 tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words (except for articles on the history of medicine that may have an unstructured abstract).

Review paper (presentation): maximum 10,000 words; up to 8 figures and 8 tables, the form of a scientific paper, is a scientific paper that contains an original, concise and critical presentation of an area or part of it in which the author actively works. The role of the author's original contribution in the field must be emphasized, considering the already published works and the review of those works. The review contains the latest information on the current state of development and direction (so-called state-of-the-art reviews). They can be written by one or a group of authors and are usually written at the request of the editor. Mandatory review. information on the current state of development and direction (so-called state-of-the-art reviews).

Short Communication, Brief Report: 1,200 words maximum; up to 3 figures or tables; up to 15 references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words.

Preliminary Communication: 1,200 words maximum; up to 3 figures or tables; up to 15 references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words.

Case Report (with Review of the Literature): 5,000 words maximum; up to 5 figures or tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; unstructured abstract up to 300 words.
Sould be written according to the CARE case report guidelines

Letter to the Editor: 1,000 words maximum; up to 7 references.

Erratum: enables correction of errors made in writing, printing or in the process of publication of an article. To be sent to: *Liječnički vjesnik*, Uredništvo, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb, Croatia, or via email: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

ARTICLE / MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscript should include:

1. ***Title page*** with the title in Croatian and in English, and the names and surnames of the author(s). Below should follow the name of the author's/authors' affiliation(s), and the name of the institution(s) where the work was performed. The name and surname of each author should be repeated, with his/her academic degree, and the name of the institution where he/she works. It is required to include the address of the corresponding author whom the editorial board can contact. A short title of the article, that will be printed as current title, should be suggested at the bottom of the page.
2. ***Abstract and Keywords***

The second page should include a structured summary in Croatian and in English (up to 300 words), with the aim of the study/research, the material (participants) and methods, results and conclusions.

adresu autora s kojime se Uredнички odbor može dopisivati. Na dnu stranice potrebno je predložiti skraćeni naslov članka koji će se tiskati kao tekući naslov.

2. ***Sažetak i ključne riječi***

Druga stranica treba sadržavati strukturirani sažetak na hrvatskom i engleskom jeziku (do 300 riječi) u kojem su navedeni cilj studije/istraživanja, materijal (ispitanici) i metode, rezultati i zaključci.

Sažetak mora biti pisan u skaldu s preporukama ICMJE Recommendations.

U sažetku valja naglasiti nove i važne aspekte studije ili opservacije. Ispod sažetka autori trebaju navesti četiri do šest ključnih riječi ili kratkih pojmova na hrvatskom i engleskom jeziku koji će pomoći pri indeksiranju članka i mogu se objaviti uz sažetak. Za ključne riječi treba se koristiti pojmovima iz popisa *Medical Subject Headings* (MeSH) Indexa Medicusa. Općenite, pluralne i mnogostruke koncepte (primjerice uz uporabu „i", „ili") treba izbjegavati. Sažetak ne smije sadržavati navode referencija.

3. ***Uvod***

U uvodu se navodi svrha rada i razlog provođenja studije ili opservacije. Preporučuje se navesti samo relevantne referencije, bez podataka ili zaključaka iz rada.

4. ***Postupci (metode)***

Navodi se odabir i sve važne karakteristike ispitanika ili laboratorijskih životinja koje su studirane ili opservirane. Za lijekove i kemikalije moraju se rabiti generička imena. Sve veličine trebaju biti izražene u SI jedinicama. U tekstovima na hrvatskom jeziku koristi se decimalni zarez.

Postupci poznati iz literature opisuju se okvirno uz navođenje literaturnog podatka. Uređaje je potrebno imenovati, navodeći u zagradi naziv i adresu proizvođača. Statističke postupke potrebno je objasniti dovoljno detaljno da bi čitatelj iz izvornih rezultata mogao sam izračunati navedene vjerojatnosti. Ako je korištena računalna obrada podataka mora se navesti statistički program koji je korišten. Za istraživanje na ljudima potrebno je navesti sukladnost s etičkim načelima Deklaracije iz Helsinkija iz 2000. godine i njenim dopunama iz 2002. i 2004. godine. Isto tako treba navesti je li i koje etičko povjerenstvo dalo pristanak za provođenje istraživanja. Ne smiju se navoditi imena, inicijali ili matični brojevi bolesnika.

5. ***Rezultati***

Značajnost rezultata potrebno je statistički potkrijepiti. Treba se služiti SI jedinicama. Treba iscrpno opisati statističke metode da bi se educiranom čitatelju koji ima pristup izvornim podatcima dala mogućnost da potvrdi navedene rezultate. Gdje god je to moguće zaključke treba kvantificirati i prezentirati odgovarajućim indikatorima pogreške ili odstupanja od mjerenja.

Rezultati se izlažu logičnim slijedom u tekstu, tablicama i ilustracijama. U tekstu se ne ponavljaju svi podatci iz tablica ili ilustracija već se naglašavaju ili sažimaju samo bitna opažanja.

6. ***Rasprava***

Treba naglasiti nove i bitne aspekte studije te zaključke koji proistječu iz nje. Ne preporučuje se detaljno ponavljati podatke ni bilo koje druge materijale koji su navedeni u uvodnom dijelu ili u dijelu s rezultatima. U dijelu za raspravu treba objasniti važnost dobivenih rezultata i njihova ograničenja, uključujući i implikacije vezane uz buduća istraživanja, ali uz izbjegavanje izjava i zaključaka koji nisu potpuno potvrđeni dobivenim podatcima. Opažanja iz ove studije treba usporediti s ostalim relevantnim studijama. Kad je potrebno, mogu se navesti nove hipoteze uz jasno naglašavanje da su nove.

7. ***Zaključci***

Zaključci se izvode na osnovi vlastitih rezultata, odvojeno nakon rasprave.

8. ***Statistička obrada***

U poglavlju "Metode" treba iscrpno opisati statističke metode da bi se educiranom čitatelju koji ima pristup izvornim podatcima dala mogućnost da potvrdi navedene rezultate. Gdje god je to moguće zaključke treba kvantificirati i prezentirati odgovarajućim indikatorima pogreške ili odstupanja od mjerenja. Treba navesti korišteni računalni program.

9. ***Etika i etički standardi***

U radovima koji se bave istraživanjima na ljudima jasno treba navesti da su postupci provedeni sukladno etičkim standardima institucijskog ili regionalnog odbora odgovornog za izvođenje istraživanja na ljudima te u skladu s Helsinškom deklaracijom iz 2000. godine, revidiranom 2002. i 2004. godine. Ne smije se navoditi ispitanikovo ime i/ili prezime, osobito u ilustrativnim materijalima. U radovima koji se bave istraživanjima na životinjama treba navesti da je poštovan institucionalni ili nacionalni pravilnik o brizi o laboratorijskim životinjama i njihovu korištenju.

**Etički standardi Odbora publicističke etike (Committee on Publication Ethics – COPE;* https://publicationethics.org/resources)

U slučaju sumnje na plagijat Uredнички odbor će nakon vlastite procjene problema materijal uputiti nadležnom etičkom povjerenstvu ili povjerenstvu za akademski integritet.

10. ***Kratice***

Treba rabiti samo standardne kratice. Puni pojam za koji se rabi kratica mora biti naveden pri prvom korištenju kratice u tekstu, osim ako je riječ o standardnim kraticama mjernih jedinica. Kratice treba izbjegavati u naslovu rada.

11. ***Simboli***

U tekstu se simboli moraju objasniti. U dodatku se može navesti iscrpan popis simbola.

12. ***Tablice***

Naslovi tablica i tekstualni dijelovi tablica moraju biti dvojezični, na hrvatskom i engleskom jeziku.

Tablice se pišu na posebnoj stranici. Ne smiju se slati kao fotografije. Svaka tablica mora imati naslov i redni broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu. Tablica mora biti pregledna i jednostavna. Legende tablica trebaju biti napisane ispod tablice, uz oznaku u tablici u superskriptu. Tablice ne bi trebale ponavljati rezultate koji su prezentirani bilo gdje drugdje u radu (npr., u slici). Tablice preuzete iz drugih izvora treba popratiti dopuštenjem za objavu njihovih izdavača/autora.

- Poželjno je da se tablice ne dostavljaju kao slike, nego se integriraju u tekst. Preporuča se oblikovati tablice što je jednostavnije moguće

13. ***Slike***

Opisi slika i tekstualni dio slike moraju biti dvojezični, na hrvatskom i engleskom jeziku.

Sve slike trebaju biti profesionalno nacrtane ili snimljene. Slova, brojevi i simboli moraju biti čitki i u smanjenom obliku u kojem će se objaviti. Svaka slika mora imati broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu, ime autora i označenu gornju stranu. Svaki crtež mora imati broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu i označenu gornju stranu. Crteži trebaju biti dovoljno kvalitetno izrađeni za objavu u tisku. Fotokopije slika ili fotografija nisu pogodne za reprodukciju. Fotografije osoba mogu se objavljivati samo uz pismeno dopuštenje osobe na fotografiji (ili skrbnika) ili osoba mora biti neprepoznatljiva (prekrivanje očiju, lica i sl.). Slike preuzete iz drugih izvora treba popratiti dopuštenjem za objavu njihova izdavača/autora.

Ako se dostavljaju u elektroničkom obliku, slike/ilustracije moraju biti u formatu TIFF ili JPEG visoke kvalitete, najmanje širine 1500 piksela. Slike/ilustracije u ostalim formatima mogu biti prihvaćene samo uz prethodni dogovor s uredništvom. Uredništvo pridržava pravo ne objaviti slike/ilustracije koje ne zadovoljavaju ove uvjete.

- Slike (fotografije, grafove, figure...) autori moraju dostavljati zasebno u što boljoj kvaliteti i što višoj rezoluciji (.tif,.png). Svaka lika u tekstu mora imati svoj generički naziv (slika 1.) uz svoj vlastiti naziv. Generički naziv treba sadržavati redni broj zapisan arapskim znamenkama po redu pojavljivanja u tekstu. Naziv slike i opis se smatraju sastavnim dijelom teksta, a ne slike, stoga se navode u tekstu, a ne na slici.

14. ***Popis literature***

LV u potpunosti prihvaća upute za citiranje literature prema *Vancouverskom načinu (International committee of medical journal editors Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical jornals: Sample references* http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Literatura se navodi rednim brojem, prema redoslijedu citiranja u tekstu (prva referencija nosi broj 1). Ako rad ima šest ili manje autora, treba ih navesti sve, a ako ih je sedam ili više, treba navesti prvih šest i dodati: i sur. Časopise treba prikazivati kraticom koju rabi *Index Medicus* (http://www.pubmed.gov)

Primjeri citiranja literature:

New and important aspects of the study or observation should be emphasized in the abstract. Below should be given four to six keywords or short terms in Croatian and in English, to assist in indexing the article and to be published with the abstract. Terms from the *Medical Subject Headings* (MeSH) list of Index Medicus should be used for keywords. General, plural and multi-word concepts (e.g. use of "and", "or") should be avoided. The abstract should not include references.

The abstract must be written in accordance with the ICMJE Recommendations.

3. ***Introduction***

The introduction provides the purpose and rationale for conducting the study or the research. It is recommended to cite only relevant references, without any data or conclusions.

4. ***Procedures (methods)***

The selection and all the important characteristics of the participants or laboratory animals studied or observed should be listed. Generic names should be used for drugs and chemicals. All measurements should be given in SI units. In Croatian language texts, a decimal comma should be used.

Procedures familiar from the literature should be described in general outline, providing full reference details. Devices should be identified, including the manufacturer's name and address in parentheses. Statistical procedures should be described in detail to enable the reader to calculate the stated probabilities from the original results. In the case of computer data processing, the statistical software used should be specified. Papers dealing with research involving human subjects should state that the research was conducted following the ethical standards as given in the Declaration of Helsinki of 2000, as amended in 2002 and 2004. The name of any ethical committee that has approved the conduct of the research should also be stated. Participants' names, initials or ID numbers should not be included.

5. ***Results***

Relevance of data should be statistically corroborated. SI units should be used. Statistical methods should be described in detail, to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. Where possible, findings should be quantified and presented with appropriate indicators of measurement error or uncertainty.

Results should be presented in a logical sequence in the text, tables, and illustrations. All the data in the tables or illustrations should not be repeated in the text, but rather only the most important observations should be emphasized or summarized.

6. ***Discussion***

New and important aspects of the study, and its results, should be emphasized. It is not recommended to repeat in detail data or any other material given in the Introduction or in the Results section. It is important to explain the significance of the results obtained, their limitations, and implications for future research, avoiding, however, making statements and drawing conclusions not completely confirmed by the obtained data. Observations from the study should be compared with other relevant studies. When necessary, new hypotheses may be given, but clearly labelled as such.

7. ***Conclusions***

The main conclusions are drawn based on the author's or authors' own results, separately after the discussion.

8. ***Statistics***

Statistical methods should be described in detail in the Methods section, to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. Where possible, findings should be quantified and presented with appropriate indicators of measurement error or uncertainty. The statistical software used should be specified.

9. ***Ethics and ethical standards***

Papers dealing with experiments involving human subjects should clearly state that the procedures were conducted following the ethical standards of an institutional or national committee responsible for experiments involving human subjects, and in accordance with the Declaration of Helsinki of 1975, as revised in 1983. Participants' names and/or surnames should not be published, particularly in illustrative materials. Papers dealing with experiments on animals should state that an institutional or national standard for the care and use of laboratory animals was followed.

If in doubt about plagiarism, and having assessed the problem, the editorial board will refer the material to a responsible ethics committee or to an academic integrity committee.

10. ***Abbreviations***

Only standard abbreviations should be used. The spelled-out abbreviation followed by the abbreviation in parentheses should be used at the first mention unless the abbreviation is a standard unit of measurement. Abbreviations should be avoided in the manuscript title.

11. ***Symbols***

Symbols used in the text should be explained. A detailed list of symbols may be given in an appendix.

12. ***Tables***

Table titles and text in tables should be bilingual, in Croatian and in English.

Tables should be presented on a separate page. They should not be submitted as photographs. Each table should have a title and be numbered consecutively in the order it appears in the text. Tables should be self-explanatory and simple. Table legends should be given below the table, and may include a reference to data in the table indicated by a superscript figure or letter. Results presented elsewhere in the article (e.g. in an illustration), should not be repeated in the table. If a table originating from other sources is used, permission for such publication should be obtained from the respective publisher/author.

- It is desirable that tables are not submitted as images, but integrated in the text. It is recommended to design tables as simply as possible.

13. ***Figures***

Figure descriptions and text in figures should be bilingual, in Croatian and in English.

All figures should be professionally drawn or photographed. Letters, numbers, and symbols on figures should be clear enough to remain legible when the figure is reduced for publication. Each figure should be numbered consecutively according to the order in which it appears in the text, have the author's name and a clear mark showing which is the upper side of the figure. Each illustration should be numbered consecutively according to the order in which it appears in the text, and a clear mark showing which is the upper side of the illustration. Illustrations should be made in a quality appropriate for print publication. Photocopied images or photographs are not suitable for reproduction. Photographs of individuals will be published only with the written consent of the person photographed (or his/her guardian), or the individual should be rendered unrecognizable (concealing the eyes, face, etc.). If a figure is taken from other sources, permission for such reproduction obtained from the respective editor/author should be submitted.

If submitted in electronic format, figures/illustrations should be in a high resolution TIFF or JPEG file format, a minimum of 1,500 pixels wide. Figures/illustrations submitted in other formats may be accepted only with the prior consent of the editorial board. The editorial board reserves the right not to publish any figures/illustrations that fail to meet the above requirements.

- Figures (photographs, graphs, images...) should be submitted separately, in as high a quality and resolution as possible (.tif,.png). Each figure in the text, in addition to its own title, should have a generic title (Figure 1). The generic title should include an ordinal number expressed as an Arabic numeral, numbered consecutively according to the order in which it appears in the text. Figure titles and descriptions are considered to be a part of the text, and not part of the figure/illustration. Therefore they should be included in the text, and not in the figure.

14. ***References***

LV strictly follows the Vancouver citation style *(International Committee of Medical Journal Editors – Uniform Requirements for Manuscripts submitted to biomedical journals: Sample references at:* http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). References are cited in ordinal numbers, according to the order in which it appears in the text (the first reference cited is number 1). In manuscripts with six or less authors, all the authors should be listed; if there are seven authors, or more, the first three should be listed, followed by "i sur.". Journals should be cited with abbreviations as used by *Index Medicus* (http://www.pubmed.gov).

Citing references – examples:

Journal article

Golubić D, Rapić D, Breitenfeld V. Neka klinička, dijagnostička i terapijska zapažanja o humanoj trihinelozi [Some clinical, diagnostic and therapeutic observations on human trichinellosis]. Lijec Vjesn. 1985;107:11–4. Croatian.

Članak u časopisu
Golubić D, Rapić D, Breintenfeld V. Neka klinička, dijagnostička i terapijska zapažanja o humanoj trihinelozi. Liječ Vjesn. 1985;107:11–4.
Suplement časopisa:
Lundstrom I, Nylander C. An electrostatic approach to membrane bound receptors. Period Biol. 1983; 85(Suppl 2):53–60.
Knjige i monografije
Autor(i) pojedinci
Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5. izd. New York: Harper and Row; 1974, str. 406.
Urednik
Dausset J, Colombani J, ur. Histocompatibility testing. Copenhagen: Munksgaard; 1973, str. 12–8.
Poglavlje u knjizi
Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA jr, Sodeman WA, ur. Pathogenic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974, str. 457–72.
Članak na internetu
Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002;102(6):[oko 3 str.]. Dostupno na: http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm. [Pristupljeno 12. kolovoza 2002.]

15. ***Popratno pismo***, mora sadržavati ime, adresu i telefonski broj (fiksni/mobilni) autora koji će komunicirati s Uredničkim odborom LV-a te preuzeti na sebe da s ostalim autorima dogovori potrebne izmjene. U pismu je potrebno navesti mišljenje o kojoj se vrsti članka radi. Uz pismo potrebno je priložiti ispunjeni podsjetnik, izjavu o autorstvu te izjavu o sukobu interesa (https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr). Bez ovih priloga rukopisi se neće niti razmatrati.

16. ***Mogući sukob interesa***
Svi izvori financiranja (privatni, javni, komercijalni) radova upućenih za objavljivanje, doprinos autora (koncepcija ili nacrt rada; prikupljanje, analiza i inerpretacija podataka; pisanje teksta; kritički revidirali u znatnom dijelu intelektualnog sadržaja) kao i mogući sukobi interesa autora (neformalni dogovori s privrednim subjektima, ugovori o konzultatntskim angažmanima, izvođenje sponzoriranih predavanja u ime proizvođača ili prodavača predmetnih materijala), trebaju se jasno objaviti na kraju teksta pod naslovom „Mogući sukob interesa".

17. ***Zahvale***
Pod „Zahvalama" se popisuju ljudi koji su pomogli u ostvarenju studije ili pripremi teksta, a nisu suautori.

Za više informacija, posjetite: http://www.icmje.org/ ethical_4conflicts.html

PROCES OCJENE RADA

Svaki će se rukopis tretirati kao strogo povjerljiv materijal, a proces ocjene rada provodi se anonimno. Prispjele rukopise najprije procijenjuje uredнički odbor te ih potom šalje najmanje dvojici recenzenata anonimno. Svaki upućeni rad dobiva svoj broj i oznaku (ID), a autori će biti obaviješteni o prijmu rada i njegovu broju. Autori su se dužni tim ID brojem koristiti u svakoj budućoj korespondenciji. Autor kojega su ostali autori imenovali za korespondenciju djeluje u ime ostalih u procesu vezanom za publikaciju rada. Rukopisi i ostali dostavljeni materijali ne vraćaju se pošiljateljima.
Nakon što uredнički odbor razmotri pristigle recenzije upućuje ih autoru/ima na uvid i popravak rukopisa. Ovisno o naravi recenzentskih primjebi popravljeni rukopis se može ponovno uputiti na recenziju istim recenzentima. Prihvaćeni radovi ne moraju se objavljivati onim redom kojim pristižu. Izneseni stavovi predstavljaju mišljenje autora.
Rukopisi se ne vraćaju, a svi tiskani prilozi vlasništvo su Hrvatskog liječničkog zbora. Sadržaj Liječničkog vjesnika može se reproducirati uz navod „preuzeto iz Liječničkog vjesnika
Svaki objavljeni članak dobiva svoj DOI *(Digital Object Identifier)* koji je jedinstven za svaki članak objavljen u *Liječničkom vjesniku*. Uredništvo će osigurati svakom autoru (ili autoru koji je zadužen za korespondenciju ako je grupa autora prijavila rad) jednu kopiju *Liječničkog vjesnika*.

- Preporuke za oblikovanje rada prilikom pisanja kako bi se kasnije iz postojećeg teksta što lakše kreirao XML

Journal supplement
Lundstrom I, Nylander C. An electrostatic approach to membrane bound receptors. Period Biol. 1983; 85(Suppl 2):53–60.
Books and monographs
Individual author(s)
Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row; 1974, str. 406.
Editor
Dausset J, Colombani J, editor. Histocompatibility testing. Copenhagen: Munksgaard; 1973, str. 12–8.
Chapter in a book
Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA jr, Sodeman WA, editor. Pathogenic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974, str. 457–72.
Article on the Internet
Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002;102(6):[about p. 3]. Dostupno na: http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm. [Pristupljeno 12. kolovoza 2002.]

15. ***Letter of submission***
The letter of submission should include the name, address and telephone number (landline and mobile) of the corresponding author who will communicate with the LV editorial board, and will be responsible for arranging the necessary amendments with other authors. The type of article should be stated in the letter. The filled-in Checklist for Authors, the Statement of Authorship, and the Conflict of Interest Statement must be enclosed with the letter (https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr). Manuscripts submitted without these enclosures will not be considered.

16. ***Possible conflict of interest***
All sources of funding (including private, public and commercial) of papers submitted for publication, as well as possible authors' conflict of interest (informal agreements with commercial companies, consultancy work. and sponsored lectures on behalf of manufacturers or dealers of pertaining materials) must be clearly disclosed at the end of manuscript under the heading „Possible conflict of interest". Financial and material support should also be listed.

17. ***Acknowledgements***
Individuals who helper in study or manuscript preparations and are not listed as coauthors should be listed under the heading "Acknowledgements".

For more information, please visit: http://www.icmje.org/ethical_4conflicts.html

REVIEW PROCESS

Each manuscript is treated as highly confidential material, and the review process is performed anonymously. The submitted manuscripts are firstly assessed by the editorial board, and then sent to a minimum of two reviewers for a double-blind peer review. Each submitted manuscript is assigned a number and an ID. The authors are informed that the manuscript has been received and a number assigned. The authors are obliged to use such an ID number in all correspondence. A corresponding author acts on behalf of the others in the process related to the manuscript's publication. Manuscripts and other submitted material are not returned to senders.
After all the submitted reviews have been considered by the editorial board, they are returned to the author(s) for checking and amendment. The amended manuscript may be resent for another revision to the same reviewers, depending on the nature of the reviewers' comments. Accepted manuscripts are not necessarily published in the order in which they are received. The views expressed are those of the author.
Manuscripts are not returned, and all printed contributions are owned by the Croatian Medical Association. The contents of *Liječnički vjesnik* may be reproduced providing the source is acknowledged in the form: "taken from Liječnički vjesnik".
Each published article is assigned a DOI (Digital Object Identifier), a unique identifier for every article published in *Liječnički vjesnik*. The editorial board provides one copy of *Liječnički vjesnik* for each author (or for a corresponding author, if the manuscript was submitted by a group of authors).

- Recommendations for formatting a manuscript to enable easier XML creation from the text.

UPUTE ZA PISANJE SAŽETAKA U SUPLEMENTIMA LIJEČNIČKOG VJESNIKA / INSTRUCTIONS FOR WRITING ABSTRACTS IN SUPPLEMENTS PUBLISHED IN THE "LIJEČNIČKI VJESNIK" JOURNAL

Liječnički vjesnik svake godine objavljuje ograničen broj suplemenata sa sažecima prezentacija održanih na stručnim ili znanstvenim skupovima. U pravilu riječ je o najviše 6 suplemenata godišnje (uz suplement studentske sekcije HLZ-a) bez obzira na to je li riječ o tiskanom i/ili e-obliku suplementa. U suplementima se objavljuju isključivo sažeci napisani prema pravilima Liječničkog vjesnika.
Svi koji su zainteresirani za izdavanje suplementa u Liječničkom vjesniku (stručna društva HLZ, organizatori stručnih/znanstvenih skupova) trebaju iskazati svoj interes za izdavanje suplementa najmanje 6 mjeseci prije željenog termina. Odluku o izdavanju suplementa donosi uredнički odbor Liječnikog vjesnika. Brigu o kvaliteti suplemenata vodi urednik za suplemente koji je ujedno član uredničkog odbora Liječničkog vjesnika. Troškove izdavanja suplementa podmiruje organizator skupa na kojem su prezentirani sažeci.
Sažetak mora biti pisan u skladu s preporukama ICMJE Recommendations.
U suplementu Liječničkog vjesnika moguće je objavljivanje sažetaka na hrvatskom ili engleskom jeziku. Sažetak namijenjen za suplement smije imati maksimalno 2700 znakova. Sažetak mora biti strukturiran što znači da mora imati barem sljedeće podnaslove: cilj, metode, rezultati, zaključci. Uz sažetak može biti priložena najviše jedna tablica. Sažetak ne smije sadržavati kratice niti reference.
Sažetak ovisno o jeziku na kojem je napisan mora imati naslov na istom jeziku, a ispod naslova treba navesti imena i prezimena autora. Ispod toga treba navesti ustanove u kojima autori rade označene odgovarajućom brojkom u superskriptu kako su označene uz prezimena te navesti adresu e-pošte autora za korespondenciju. Akademske titule autora se ne navode.
Ispod sažetka autori trebaju navesti četiri do šest ključnih riječi ili kratkih pojmova na hrvatskom i engleskom jeziku koji će pomoći pri pretraživanju i indeksiranju. Za ključne riječi treba se koristiti pojmovima iz popisa *Medical Subject Headings* (MeSH). Općenite, pluralne i mnogostruke koncepte (primjerice uz uporabu „i", „ili") treba izbjegavati.
Upute za pisanje sažetka jednako vrijede za pisanje sažetaka na hrvatskom i engleskom jeziku.
Nadalje, upute za pisanje sažetka jednako vrijede za pisanje sažetaka koji će biti objavljeni u tiskanom i/ili e-obliku. Za jezičnu ispravnost teksta odgovorni su autori sažetaka ako se drugačije ne dogovori s urednikom.

Every year, a limited number of supplements with abstracts of presentations held at professional or scientific meetings are published in the professional journal of the Croatian Medical Association, "Liječnički vjesnik". Generally, this includes a maximum of 6 supplements per year (in addition to the supplement of the Student Section of the Croatian Medical Association), regardless of whether the supplement is in printed or electronic form. Only abstracts written in accordance with the rules of the "Liječnički vjesnik" journal shall be published in the supplements.
All parties interested in publishing a supplement in the "Liječnički vjesnik" journal (professional societies of the Croatian Medical Association, organizers of professional/scientific meetings) should express their interest in publishing a supplement at least 6 months before the desired date. The final decision on whether a supplement will be published is made by the Editorial Board of the "Liječnički vjesnik" journal. The quality of supplements is assessed by the Editor for Supplements who is also a member of the Editorial Board of the "Liječnički vjesnik" journal. The costs of supplement publishing shall be covered by the organizer of the meeting at which the abstracts are presented.
The abstract must be written in accordance with the ICMJE Recommendations.
Abstracts written in Croatian or English can be published in the supplement of the "Liječnički vjesnik" journal. The abstract that is to be used in the supplement can contain a maximum of 2700 characters. The abstract must be structured, which means that it must include at least the following subheadings: objective, methods, results, conclusions. A maximum of one table can be attached to the abstract. The summary must not contain any abbreviations or references.
The title of the abstract must be in the same language as the language in which the abstract is written, and the names and surnames of the authors should be listed below the title. Below that part, the institutions where the authors work should be listed, marked with the appropriate number in superscript as indicated next to their surnames, as well as the e-mail addresses of the corresponding authors. The academic titles of the authors shall not be stated.
Below the abstract, authors should list four to six keywords or short terms in Croatian and English to assist in the searching and indexing. Terms from the Medical Subject Headings (MeSH) list should be used for keywords. General, plural and multi-word concepts (e.g. use of "and", "or") should be avoided.
The instructions for writing abstracts are equally valid for writing abstracts in Croatian and English.
Furthermore, the instructions for writing abstracts are equally valid for writing abstracts that will be published in printed and/or electronic form. The authors of the abstracts are responsible for the linguistic correctness of the manuscript, unless otherwise agreed with the Editor.

Saxenda® je prvi agonist GLP-1 receptora koji su odobrili EMA i FDA za kontrolu tjelesne težine[1,2]



Debljina je kronična bolest koja doprinosi mnogim drugim bolestima[3,4]

Pitajte svoje bolesnike o njihovoj težini i objasnite im kako dodavanje terapije lijekom Saxenda® pravilnoj prehrani i tjelovježbi može pomoći pri mršavljenju, zadržavanju postignute tjelesne težine i poboljšanju njihova općeg zdravstvenog stanja.

novo nordisk®

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE
Novo Nordisk Hrvatska d.o.o.
Ulica D.T. Gavrana 17 - 10020 Zagreb, Hrvatska
HR23SX00021
Datum sastavljanja: 10/2023.

Saxenda®
liraglutid

Skraćeni sažetak opisa svojstava lijeka

Naziv lijeka: Saxenda® 6 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici. **Međunarodni naziv djelatne tvari:** liraglutid. **Odobrene indikacije:** Saxenda® je indicirana kao dodatak dijeti sa smanjenim unosom kalorija i povećanoj fizičkoj aktivnosti za kontrolu tjelesne težine u odraslih bolesnika s početnim indeksom tjelesne mase od: ≥30 kg/m² (pretilost) ili ≥27 kg/m² do <30 kg/m² (prekomjerna tjelesna težina) uz prisutnost najmanje jednog komorbiditeta povezanog s tjelesnom težinom kao što je disglikemija (predijabetes ili šećerna bolest tipa 2), hipertenzija, dislipidemija ili opstruktivna apneja u snu. Liječenje lijekom Saxenda® potrebno je prekinuti nakon 12 tjedana na dozi od 3,0 mg/dan ako bolesnici ne izgube barem 5% svoje početne tjelesne težine. Saxenda® se može primjenjivati kao dodatak zdravoj prehrani i povećanoj fizičkoj aktivnosti za kontrolu tjelesne težine u adolescenata u dobi od 12 ili više godina s: pretilošću (ITM odgovara vrijednosti ≥30 kg/m2 u odraslih prema međunarodnim graničnim vrijednostima) itjelesnom težinom iznad 60 kg. Liječenje lijekom Saxenda® potrebno je prekinuti i ponovno procijeniti ako bolesnici ne izgube barem 4% ITMa ili zvrijednosti ITM-a nakon 12 tjedana liječenja dozom od 3,0 mg/dan ili maksimalnom podnošljivom dozom. **Kontraindikacije:** Preosjetljivost na liraglutid ili neku od pomoćnih tvari. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:** Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati. Nema kliničkog iskustva u bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem stupnja IV prema NYHA klasifikaciji pa se stoga primjena liraglutida ne preporučuje u tih bolesnika. Ne preporučuje se primjena u bolesnika: u dobi od 75 ili više godina, liječenih drugim lijekovima za kontrolu tjelesne težine, s pretilošću koja je sekundarna endokrinološkim poremećajima ili poremećajima prehrane ili liječenju lijekovima koji mogu uzrokovati porast tjelesne težine, s teškim oštećenjem bubrega ili jetre. Liraglutid je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre. Primjena liraglutida ne preporučuje se u bolesnika s upalnom bolešću crijeva i dijabetičkom gastroparezom. Ako se sumnja na pankreatitis, potrebno je prekinuti primjenu liraglutida; ako se potvrdi akutni pankreatitis, liječenje liraglutidom ne smije se ponovno započeti. U kliničkim ispitivanjima za kontrolu tjelesne težine zabilježena je viša stopa kolelitijaze i kolecistitisa kod bolesnika liječenih liraglutidom nego u bolesnika koji su dobivali placebo. Bolesnike je potrebno obavijestiti o karakterističnim simptomima kolelitijaze i kolecistitisa. Potreban je oprez kod primjene liraglutida u bolesnika s bolešću štitnjače. U kliničkim ispitivanjima zabilježen je porast srčane frekvencije prilikom primjene liraglutida. Srčanu frekvenciju potrebno je pratiti u redovitim razmacima u skladu s uobičajenom kliničkom praksom. Bolesnike je potrebno informirati o simptomima povećane srčane frekvencije (palpitacije ili osjećaj ubrzanih otkucaja srca tijekom mirovanja). Liječenje liraglutidom potrebno je prekinuti u bolesnika kod kojih je prisutan klinički značajan trajan porast srčane frekvencije tijekom mirovanja. Bolesnike liječene liraglutidom potrebno je upozoriti na mogući rizik od dehidracije zbog gastrointestinalnih nuspojava i na to da poduzmu mjere opreza kako bi izbjegli gubitak tekućine. U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 koji primaju liraglutid u kombinaciji s inzulinom i/ilisulfonilurejom moguć je povećani rizik od hipoglikemije, koji se može smanjiti snižavanjem doze inzulina i/ili sulfonilureje. Saxenda® se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću kao zamjena za inzulin. Dijabetička ketoacidoza prijavljena je u bolesnika ovisnih o inzulinu nakon brzog prekida ili smanjenja doze inzulina. Saxenda® sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. **Trudnoća i dojenje:** Liraglutid se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće. Ako bolesnica želi zatrudnjeti ili se trudnoća dogodi, liječenje liraglutidom potrebno je prekinuti. Saxenda® se ne smije primjenjivati tijekom dojenja. **Nuspojave u odraslih:** *Vrlo često:* glavobolja; mučnina, povraćanje, proljev, konstipacija; često: hipoglikemija; nesanica; omaglica, disgeuzija; suha usta, dispepsija, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolest, bolovi u gornjem dijelu abdomena, flatulencija, podrigivanje, distenzija abdomena; kolelitijaza; osip; reakcije na mjestu injiciranja, astenija, umor; povišena lipaza, povišena amilaza; *manje često*: dehidracija, tahikardija; pankreatitis, odgođeno pražnjenje želuca; kolecistitis; urtikarija; opće loše stanje; *rijetko:* anafilaktička reakcija; akutno zatajenje bubrega, oštećenje bubrega. Učestalost, tip i težina nuspojava u pretilih adolescenata usporedivi su s onima uočenim u odrasloj populaciji. Povraćanje se pojavilo s dvostruko višom učestalošću u adolescenata u usporedbi s odraslima. **Doziranje:** Početna doza je 0,6 mg jednom dnevno. Dozu je potrebno povećati do 3,0 mg jednom dnevno s povećanjima od 0,6 mg u najmanje jednotjednim intervalima kako bi se poboljšala gastrointestinalna podnošljivost lijeka. Ako bolesnik ne podnosi povećanje na sljedeću dozu tijekom dva uzastopna tjedna, potrebno je razmotriti prekid liječenja. Ne preporučuju se dnevne doze veće od 3,0 mg. U adolescenata u dobi od 12 do manje od 18 godina potrebno je primijeniti sličan raspored postupnog povećavanja doze kao i u odraslih. Dozu je potrebno povećati do 3,0 mg (doza održavanja) ili dok se ne dosegne maksimalna podnošljiva doza. Ne preporučuju se dnevne doze veće od 3,0 mg. Ako se doza propusti unutar 12 sati od kada se obično primjenjuje, bolesnik treba uzeti dozu što je prije moguće. Ako je do sljedeće doze ostalo manje od 12 sati, bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu i sa sljedećom planiranom dozom treba nastaviti uobičajeni režim primjene jedanput na dan. Ne smije se uzeti dodatna doza niti se doza smije povećati kako bi se nadoknadila propuštena doza. Saxenda® se ne smije upotrebljavati zajedno s drugim agonistom receptora GLP-1. Pri započinjanju liječenja lijekom Saxenda® potrebno je razmotriti smanjivanje doze istodobno primijenjenog inzulina ili inzulinskih sekretagoga (kao što je sulfonilureja) kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije. Nužna je samokontrola razine glukoze u krvi radi prilagođavanja doze inzulina ili inzulinskih sekretagoga. Nije potrebno prilagođavanje doze prema dobi. Terapijsko iskustvo u bolesnika u dobi ≥75 godina ograničeno je i ne preporučuje se primjena lijeka u tih bolesnika. Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≥30 ml/min). Primjena lijeka Saxenda® ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≤30 ml/min), uključujući bolesnike sa završnim stadijem bubrežne bolesti. Ne preporučuje se prilagođavanje doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre. Primjena lijeka Saxenda® ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem jetre te se treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre. Nije potrebno prilagođavanje doze u adolescenata u dobi od 12 i više godina. Sigurnost i djelotvornost lijeka Saxenda® u djece mlađe od 12 godina nisu ustanovljene. **Način primjene:** Saxenda® je namijenjena samo za supkutanu primjenu. Ne smije se primjenjivati intravenski ili intramuskularno. Saxenda® se primjenjuje jedanput na dan u bilo koje doba dana, neovisno o obrocima. Injicira se u abdomen, bedro ili nadlakticu. Mjesto i vrijeme injiciranja mogu se mijenjati bez prilagođavanja doze. Međutim, preporučljivo je da se Saxenda® injicira otprilike u isto doba dana u odabrano najprikladnije doba dana. **Nositelj odobrenja**: Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danska. **Broj odobrenja**: EU/1/15/992/002. **Način izdavanja**: na recept. **Datum revizije sažetka**: 07/2023.

Prije propisivanja lijeka Saxenda® obvezno proučite posljednji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka te posljednju odobrenu uputu o lijeku.

Saxenda® i Apis bik zaštićeni su žigovi *u vlasništvu društva Novo Nordisk A/S, Danska.*

novo nordisk®

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE
Novo Nordisk Hrvatska d.o.o.
Ulica D.T. Gavrana 17 - 10020 Zagreb, Hrvatska
HR23SX00021
Datum sastavljanja: 10/2023.

Saxenda®
liraglutid

Liječ Vjesn 2024;146:1–7
https://doi.org/10.26800/LV-146-1-2-1

Izvorni rad | Original article

Rizici i okolnosti ozljeđivanja iz Registra ozljeda kod djece i mladih u Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 30. lipnja 2018.

Risks and circumstances of injuries collected from the Registry of injuries among children and adolescents in Split and Dalmatia County during the period January 1, 2017 – June 30, 2018

Ivana Bočina[1]✉, Klaudio Pjer Milunović[2], Ljubica Marunica Oršolić[1], Julije Meštrović[2]

[1] Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije, Split
[2] Klinički bolnički centar Split

Deskriptori
RANE I OZLJEDE – epidemiologija, etiologija, prevencija; NEZGODE – statistički podatci; PREVENCIJA NEZGODA; REGISTRI; SPORTSKE OZLJEDE; PROMETNE NESREĆE; NEZGODE U KUĆI; NASILJE, DJECA; ADOLESCENTI; HRVATSKA – epidemiologija

SAŽETAK. *Cilj:* analizirati podatke o rizicima i okolnostima ozljeđivanja prikupljene anketom iz prvog pilot-projekta Registra ozljeda kod djece i mladih u Splitsko-dalmatinskoj županiji (SDŽ) u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 30. lipnja 2018. te na temelju nalaza ukazati na moguće mjere prevencije. *Ispitanici i metode:* Podatci o rizicima i okolnostima ozljeđivanja analizirani su za svu djecu i mlade s prebivalištem/boravištem/mjestom stanovanja na području SDŽ-a u dobi 0 – 18 godina koji su zbog ozljeda primljeni i liječeni u Kliničkom bolničkom centru Split (KBC Split) u navedenom razdoblju. *Rezultati:* Analizom podataka u navedenom razdoblju kod svih ispitanika utvrđeni su sljedeći rizici/okolnosti ozljeđivanja: muški spol, dobna skupina 7 – 14 godina kod oba spola, te kao najčešća mjesta ozljeđivanja: sportska dvorana/teretana i razred u zatvorenom prostoru, odnosno dvorišta i sportska/školska/dječja igrališta na otvorenom prostoru. Većina ozljeda bila je nenamjerna (96,78% u 2017. i 98,73% u 2018.). Ozlijeđeni su u trenutku nastanka ozljede najčešće bili pod nadzorom roditelja/skrbnika (48,36% u 2017. i 39,02% u 2018.), te odgajatelja/učitelja/trenera (35,42% u 2017. i 46,87% u 2018.). Samo manji dio ozljeda bio je povezan s nasiljem (0,21% u 2017. i 0,15% u 2018.) – najčešće vršnjačkim, te s već poznatom/dijagnosticiranom bolešću/stanjem (0,60% u 2017. i 0,39% u 2018.). Ozlijeđeni su najčešće dolazili u zdravstvenu ustanovu unutar jednog sata od nastanka ozljede (33,18% u 2017. i 27,93% u 2018.), a prva ustanova koja im je pružila zdravstvenu skrb većinom je bio KBC Split (43,54% u 2017. i 34,60% u 2018.). Kod svih ozlijeđenih u prometu (2,09% u 2017. i 1,42% u 2018.) utvrđeno je kako dio njih nije poštovao zakonsku obvezu nošenja kacige niti vezivanja sigurnosnog pojasa, a najčešće su stradavali kao biciklisti i pješaci. *Zaključak:* Analiza podataka iz Registra detektirala je najučestalije rizike i okolnosti ozljeđivanja, što bi moglo poslužiti kao prvi korak u razvijanju specifične strategije prevencije ozljeda na regionalnoj razini.

Descriptors
WOUNDS AND INJURIES – epidemiology, etiology, prevention and control; ACCIDENTS – statistics and numerical data; ACCIDENT PREVENTION; REGISTRIES; ATHLETIC INJURIES; ACCIDENTS, TRAFFIC; ACCIDENTS, HOME; VIOLENCE; CHILD; ADOLESCENT; CROATIA – epidemiology

SUMMARY. *Aim:* To analyze data on risks and circumstances of injuries collected from the first pilot project of the Registry of Injuries among Children and Adolescents in Split and Dalmatia County (SDC) in the period January 1st 2017 – June 30th 2018 and suggest possible prevention measures based on the determined findings. *Respondents and methods:* Data on risks and circumstances of the injuries were analyzed for all children and adolescents residing in SDC area aged 0–18 who were admitted and treated for injuries at the University Hospital Split (UHS) in the abovementioned period. *Results:* Data analysis identified the following injury risks: male gender, age 7–14 years in both genders, house/apartment, sports hall/gym and classroom as indoor injury sites and sports/school/children's playgrounds as outdoor sites. Most of the injuries were unintentional (96.78% in 2017 and 98.73% in 2018), and at the injury occurrence, the respondents were commonly supervised by parents/guardians (48.36% in 2017 and 39.02% in 2018) or educators/teachers/coaches (35.42% in 2017 and 46.87% in 2018). Only a small proportion of the injuries was related to violence (0.21% in 2017 and 0.15% in 2018), commonly by peers, and to an already known/diagnosed disease/condition (0.60% in 2017 and 0.39% in 2018). Injured respondents commonly visited a health facility within one hour of the injury occurrence (33.18% in 2017 and 27.93% in 2018), and the first facility providing healthcare was UHS (43.54% in 2017 and 34.60% in 2018). Among all traffic injured respondents (2.09% in 2017 and 1.42% in 2018), it was determined that legal obligation to wear a helmet or fasten a seat belt was not followed by a part of them, while the most common victims were cyclists and pedestrians. *Conclusion:* The analysis of the Registry data detected the most frequent risks and circumstances of injuries to be used as a basis for developing a specific injury prevention strategy at the regional level.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Mr. sc. Ivana Bočina, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-3868-0828, Nastavni zavod za javno zdravstvo SDŽ, Vukovarska 46, 21000 Split, e-pošta: drivana.bocina@gmail.com

Primljeno 15. lipnja 2023., prihvaćeno 30. kolovoza 2023.

Ozljede predstavljaju važan javnozdravstveni problem jer su značajan i rastući uzrok morbiditeta, mortaliteta i dizabiliteta u svim dobnim skupinama, osobito kod djece i adolescenata.

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) prema podatcima iz 2008. navodi kako u svijetu od ozljeda, slučajnih i uzrokovanih nasiljem, umire gotovo 4,4 milijuna osoba na godišnjoj razini, što čini približno 8% svih uzroka smrti u svijetu. Među umrlima od ozljeđivanja gotovo je 950.000 djece i adolescenata (u dobi do 18 godina), koji u 90% slučajeva stradavaju od nenamjerno nanesenih ozljeda. Ozljede su vodeći uzrok smrti u dobnoj skupini 10 – 19 godina.[1]

Breme ozljeđivanja djece i adolescenata najviše pogađa siromašne i srednje razvijene zemlje, gdje se evidentira 95% ukupnih smrti od ozljeda u navedenoj dobi.[2] Bremena ozljeđivanja nisu pošteđene ni razvijene zemlje poput članica Europske unije, gdje javnozdravstveni izazov predstavljaju ozljede djece u dobi 0 – 4 godine nastale kod kuće.[3] Osim ozljeda sa smrtnim posljedicama, bitne su i nefatalne ozljede kao značajni uzroci morbiditeta i dizabiliteta, jer desetci milijuna ozlijeđene djece i adolescenata u svijetu svake godine traži neki oblik zdravstvene skrbi i/ili bolničkog liječenja ili im je zbog posljedica ozljeđivanja privremeno ili trajno promijenjena kvaliteta života. SZO procjenjuje da su ozljede u dobnoj skupini 0 – 14 godina vodeći uzrok godina života prilagođenih dizabilitetu (*DALY*'s).[4,1]

Većina ozljeda tijekom djetinjstva i adolescencije može se prevenirati, što ih čini podložnim provođenju mjera primarne prevencije. SZO navodi kako izloženost ozljeđivanju, osobito u djetinjstvu, može povećati rizik razvoja mentalnih i kroničnih bolesti (bolesti srca, dijabetes, rak), rizik samoubojstva, pušenja, zlouporabe alkohola i droga te brojne socijalne probleme. Stoga prevencija ozljeda doprinosi unaprjeđenju i poboljšanju općeg zdravlja, kao i socijalnoj i ekonomskoj dobrobiti zajednice.[4]

Podatci o ozljeđivanju najčešće su rutinski javnozdravstveni statistički pokazatelji morbiditeta i mortaliteta, koji omogućavaju usporedbu podataka na regionalnoj, nacionalnoj i globalnoj razini, te ukazuju na breme ozljeđivanja. Navedeni pokazatelji nisu dostatni za uspostavu programa i strategija prevencije ozljeda te je potrebno razvijati detaljnije sustave monitoriranja ozljeda, poput populacijski utemeljenih registara koji bi pratili fatalne te nefatalne ozljede i njihove ishode.[5] U tome ključnu ulogu ima uspostava registara – organiziranih sustava koji koriste metode opservacijskih istraživanja kako bi prikupili jednoobrazne podatke i evaluirali specifične ishode za određenu populaciju koja je definirana specifičnim stanjem, u ovom slučaju ozljedama.[6]

Registar ozljeda kod djece i mladih u Splitsko-dalmatinskoj županiji (Registar) prvi je put uspostavljen u obliku pilot-projekta u ograničenom razdoblju od 1. siječnja 2017. do 30. lipnja 2018. i to kao regionalni populacijski i institucijski registar, odnosno središnja baza epidemioloških podataka za ozlijeđenu djecu i mlade u dobi 0 – 18 godina iz Splitsko-dalmatinske županije (SDŽ), koji su primljeni i liječeni u Kliničkom bolničkom centru Split (KBC Split) zbog uzroka iz skupine *Ozljede, otrovanja i drugi vanjski uzroci* (S00-T98, MKB-10).

Cilj uspostave Registra bio je osiguravanje longitudinalnog praćenja podataka o ozlijeđenoj djeci i mladima, te otkrivanje, praćenje i nadzor rizika i okolnosti ozljeđivanja, kao i detektiranje mogućih mjera prevencije.

Ispitanici i metode

Podatci za Registar ozljeda kod djece i mladih u Splitsko-dalmatinskoj županiji prikupljani su u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 30. lipnja 2018. kao opservacijska longitudinalna studija.

U Registru su evidentirana djeca i mladi s prebivalištem/boravištem/mjestom stanovanja na području SDŽ-a u dobi 0 – 18 godina koji su zbog uzroka iz skupine *Ozljede, otrovanja i drugi vanjski uzroci* (S00-T98, MKB-10) bili primljeni i liječeni u KBC-u Split. Registar je uspostavljen kao regionalni populacijski i institucijski registar. Podatci za Registar prikupljeni su putem anketnog upitnika u pisanoj formi, koji se sastojao se od tri cjeline: općih demografskih podataka, medicinskih podataka o ozljeđivanju (četiri pitanja koja su ispunjavali liječnici na prijamu KBC-a Split) te podataka o okolnostima ozljeđivanja (ukupno 14 pitanja koja su ispunjavali roditelji maloljetne ozlijeđene djece odnosno punoljetne ozlijeđene mlade osobe). Ovlašteni liječnici Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije (NZJZ SDŽ) unosili su podatke iz prikupljenih anketnih upitnika u elektroničku bazu podataka – elektroničku formu Registra.

U ovom radu analizirani su podatci prikupljeni iz anketnog upitnika: spol, dob i podatci o okolnostima ozljeđivanja (14 pitanja). Podatci su analizirani metodama deskriptivne epidemiologije kao apsolutni brojevi i udjeli. Anketni upitnik je ispunjen za ukupno 5.895 ozlijeđenih, od čega 3.626 (61,50%) muškog, a 2.269 (38,50%) ženskog spola. Anketiranje je odbilo ukupno 10 (0,17%) roditelja, a 7 (0,11%) upitnika je odbačeno jer su bili nepravilno ili nepotpuno ispunjeni. Iz rada je isključeno osmero smrtno stradalih u 2017. (jedan nastradali zbog pada, petero stradalih u prometnim nesrećama, jedan stradali zbog izloženosti dimu, vatri i plamenu i jedan stradali od slučajnog otrovanja) te četvero smrtno stradalih u 2018. (troje stradalih u prometnim nesrećama i jedan od uzroka iz skupine *Svi ostali vanjski uzroci*).

Za ispunjavanje ankete svih maloljetnika koji su evidentirani u Registru roditelji/staratelji/zastupnici dali

Tablica 1. Broj ozlijeđenih evidentiranih u Registru prema spolu i dobi, 1. 1. 2017. – 30. 6. 2018.
Table 1. Number of injured respondents from the Registry by gender and age, January 1, 2017 – June 30, 2018

Dobna skupina (Godine) Age group (Years)	2017. (1. 1. – 31.12. 2017.) January 1 – December 31, 2017		2018. (1. 1. – 30. 6. 2018.) January 1 – June 30 2018	
	Muški (Broj) Male (Number)	Ženski (Broj) Female (Number)	Muški (Broj) Male (Number)	Ženski (Broj) Female (Number)
0 – 4	415	274	78	46
5 – 9	699	494	156	126
10 – 14	1147	697	342	211
15 – 18	561	293	182	103
Nepoznato / Unknown	33	22	13	3
Ukupno / Total	2855	1780	771	489

su privolu (informirani pristanak) za korištenje podataka u svrhu registriranja i istraživanja ozljeda u skladu s odredbama Opće uredbe o zaštiti osobnih podataka. Navedenu privolu pod istim uvjetima dali su i svi punoljetnici evidentirani u Registru.

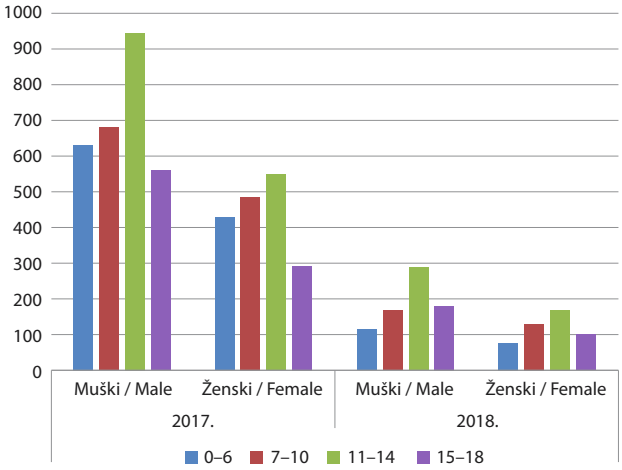
Etičko povjerenstvo KBC-a Split odobrilo je rad Registra i anketiranje kao osnovni istraživački alat rada Registra, a također je potpisan i Ugovor o međusobnoj suradnji na uspostavi Registra ozljeda kod djece i mladih u Splitsko-dalmatinskoj županiji između KBC-a Split i NZJZ SDŽ-a.

Rezultati

Anketa Registra ozljeda kod djece i mladih u Splitsko-dalmatinskoj županiji tijekom razdoblja od 1. siječnja 2017. do 30. lipnja 2018. ispunjena je za ukupno 5.895 ozlijeđenih, od čega 3.626 (61,50%) muškog, a 2.269 (38,50%) ženskog spola.

Tijekom 2017. anketa je ispunjena za 4.635 ozlijeđenih, od čega 2.855 (61,60%) muškog, a 1.780 (38,40%) ženskog spola. U prvoj polovici 2018. (razdoblje 1. siječnja – 30. lipnja 2018.) ispunjena je za ukupno 1.260 ozlijeđenih, od čega 771 (61,20%) muškog i 489 ženskog spola (38,80%) (tablica 1).

U 2017. raspodjelom ozlijeđenih po spolu i petogodišnjim dobnim skupinama utvrđen je isti redoslijed dobnih skupina za muški i ženski spol, naime najviše ozlijeđenih evidentirano je u dobi 10 – 14 godina (40,17% odnosno 44,35%), zatim u dobi 5 – 9 godina (24,28% odnosno 27,75%), potom u dobi 15 – 18 godina (19,65% odnosno 16,46%), te u dobi 0 – 4 godina (14,53% odnosno 15,40%) (tablica 1).



Graf 1. Broj ozlijeđenih evidentiranih u Registru prema spolu i dobnim skupinama, 1. 1. 2017. – 30. 6. 2018.
Graph 1. Number of injured respondents from the Registry by gender and age groups, January 1, 2017 – June 30, 2018

U promatranom razdoblju 2018. najviše muških ispitanika ozlijeđeno je u dobi 10 – 14 godina (44,35%), a slijedile su dobne skupine 15 – 18 godina (23,60%), 5 – 9 godina (20,23%) te 0 – 4 godine (10,11%). Kod ispitanica je također najviše ozlijeđenih zabilježeno u dobi 10 – 14 godina (43,15%), a slijedile su dobne skupine 5 – 9 godina (25,77%), 15 – 18 godina (21,06%) i 0 – 4 godina (9,40%) (tablica 1).

Raspodjelom ozlijeđenih po spolu i dobnim skupinama prema školskom uzrastu, najviše ozlijeđenih u 2017. zabilježeno je u dobnoj skupini 11 – 14 godina (viši razredi osnovne škole) i to s ukupno 1.496 ozlijeđenih, a slijedile su dobna skupina 7 – 10 godina (niži razredi osnovne škole) s ukupno 1.170 ozlijeđenih, zatim dobna skupina 0 – 6 godina (predškolska dob) s ukupno 1.060 ozlijeđenih i dobna skupina 15 – 18 godina (srednjoškolska dob) s ukupno 854 ozlijeđenih. Jednakom raspodjelom u 2018. također je zabilježeno najviše ozlijeđenih u dobnoj skupini 11 – 14 godina (ukupno 464), zatim u dobi 7 – 10 godina (ukupno 303), potom u dobi 15 – 18 godina (ukupno 285) i najmanje u dobi 0 – 6 godina (ukupno 192) (graf 1).

Analizom dobi prema godinama života ozlijeđenih utvrđeno je da se u predškolskoj dobi najviše dječaka tijekom 2017. ozlijedilo u u trećoj (134), a djevojčica u drugoj godini života (91), dok se tijekom promatranog razdoblja 2018. isto utvrdilo kod dječaka u četvrtoj (28), a djevojčica u petoj godini života (17) (tablica 1 i graf 1).

Tijekom 2017. i 2018. u školskoj dobi (7 – 14 godina) uočen je trend rasta broja ozlijeđenih dječaka od sedme godine života do vrhunca u trinaestoj godini (ukupno 284, odnosno 86), nakon čega je uslijedio pad broja ozlijeđenih. Kod djevojčica je broj ozlijeđenih

Tablica 2. Broj ozlijeđenih evidentiranih u Registru prema spolu i dobi te mjestu nastanka ozljede u zatvorenom prostoru, 1. 1. 2017. – 30. 6. 2018.
Table 2. The number of the injured respondents from the Registry by gender and age, and according to an indoor site of the injury occurrence, January 1, 2017 – June 30, 2018

Mjesto ozljeđivanja Site of the injury occurrence	2017. (1. 1. – 31. 12. 2017.) January 1 – December 31, 2017		2018. (1. 1. – 30. 6. 2018.) January 1 – June 30, 2018	
	Muški (Broj) Male (Number)	Ženski (Broj) Female (Number)	Muški (Broj) Male (Number)	Ženski (Broj) Female (Number)
Kuća/stan / House/ Apartment	511	427	122	90
Razred / Classroom	88	71	36	20
Sportska dvorana/ teretana / Sports hall/ gym	338	280	125	107
Automobil/ drugo vozilo / Car/other vehicle	22	27	9	9
Dječji vrtić/ igraonica / Kindergarten/ playroom	90	41	16	17
Stepenice / Stairs	37	41	1	8
Drugo / Other	54	44	16	9
Ukupno / Total	1140	931	325	260

Tablica 3. Broj ozlijeđenih evidentiranih u Registru prema spolu i dobi te mjestu nastanka ozljede na otvorenom prostoru, 1. 1. 2017. – 30. 6. 2018.
Table 3. Number of injured respondents from the Registry by gender and age, and according to an outdoor site of the injury occurrence, January 1, 2017 – June 30, 2018

Mjesto ozljeđivanja Site of the injury occurrence	2017. (1. 1. – 31. 12. 2017.) January 1 – December 31, 2017		2018. (1. 1. – 30. 6. 2018.) January 1 – June 30, 2018	
	Muški (Broj) Male (Number)	Ženski (Broj) Female (Number)	Muški (Broj) Male (Number)	Ženski (Broj) Female (Number)
Dvorište / Yard	492	285	112	71
Školsko igralište / School yard	275	115	88	40
Sportsko igralište / Sports Yard	363	85	114	22
Dječje igralište / Children´s playground	200	120	50	34
Cesta / Road	140	109	23	22
Plaža / Beach	86	55	7	2
Drugo / Other	95	60	21	20
Ukupno / Total	1651	829	415	211

rastao od sedme do vrhunca u jedanaestoj godini života (ukupno 158, odnosno 51) kad također počinje padati. U dobnoj skupini 15 –18 godina najviše je mladića ozlijeđeno u petnaestoj (ukupno 185 odnosno 61), a djevojaka u šesnaestoj godini života tijekom oba razdoblja (ukupno 90, odnosno 33) (tablica 1).

Prema mjestu ozljeđivanja, ukupno gledajući za oba spola, zabilježeno je više ozljeda nastalih na otvorenom prostoru (2.480 u 2017. i 626 u 2018.). Utvrđeno je kako se muški spol više ozljeđuje na otvorenom prostoru (59,15% u 2017. i 56,08% u 2018.), dok je kod ženskog spola više ozljeda nastalo u zatvorenom prostoru (52,90% u 2017. i 55,20% u 2018.) (tablica 2 i tablica 3).

Ukupno za oba spola, u zatvorenom prostoru kao mjesta ozljeđivanja u 2017. prednjače kuća/stan (45,29%), zatim sportska dvorana/teretana (29,84%) te razred (7,67%), dok je 2018. najviše ozljeda zabilježeno u sportskoj dvorani/teretani (39,65%), zatim u kući/stanu (36,24%) te u razredu (9,57%) (tablica 2).

Kod ozljeda na otvorenom prostoru, ukupno za oba spola, najviše je ozljeda zabilježeno istim redoslijedom u oba razdoblja: dvorište (31,33% u 2017. i 29,23% u 2018.), zatim sportsko igralište (18,06% u 2017. i 21,72% u 2018.), te školsko (15,72% u 2017. i 21,72% u 2018.) i dječje igralište (12,90% u 2017. i 13,41% u 2018.) (tablica 3).

U trenutku nastanka ozljede najviše ozlijeđenih bilo je pod nadzorom i to ukupno 3.331 (71,86%) u 2017. te 943 (74,84%) u 2018. godini.

U oba promatrana razdoblja, među ozlijeđenima koji su bili pod nadzorom u trenutku nastajanja ozljede većinom se radilo o nadzoru roditelja/skrbnika (48,36% u 2017. i 39,02% u 2018.), zatim odgajatelja/ učitelja/trenera (35,42% u 2017. i 46,87% u 2018.), te bake/djeda (5,34% u 2017. i 4,24% u 2017.).

Na pitanje je li bilo svjedoka trenutka nastanka ozljede najviše je ispitanika odgovorilo da su postojali svjedoci ozljeđivanja i to kod ukupno 3.795 (81,97%) ozlijeđenih u 2017. te kod 1.111 (88,17%) ozlijeđenih u 2018. godini.

Prema vremenu koje je proteklo od trenutka ozljeđivanja do dolaska u zdravstvenu ustanovu, najviše je

ozlijeđenih došlo u vremenu do jednog sata od nastanka ozljede i to njih ukupno 1.538 (33,18%) iz 2017. i 352 (27,93%) iz 2018. godine. Više sati je proteklo kod ukupno 986 (21,27%) ispitanika u 2017. i 294 (23,33%) u 2018., a slijedilo je vrijeme od jednog do dva sata kod ukupno 921 (19,87%) ispitanika u 2017. i 261 (20,71%) u 2018. godini (tablica 4).

Kao prvu zdravstvenu ustanovu u kojoj je ozlijeđenima pružena pomoć ispitanici su najčešće naveli KBC Split (43,54% u 2017. i 34,60% u 2018.), zatim Zavod za hitnu medicinu/hitnu pomoć Splitsko-dalmatinske županije (32,99% u 2017. i 29,60% u 2018.), potom liječničku ordinaciju (21,27% u 2017. i 27,22% u 2018.). Nešto drugo kao odgovor navelo je 0,35% ispitanika u 2017. i 0,56% u 2018., a podatak nije bio poznat kod 1,85% ispitanika u 2017. i 8,02% u 2018.

Kod ukupno 28 (0,60%) anketiranih u 2017. i ukupno pet (0,39%) u 2018. utvrdilo se da se ozljeda mogla povezati s nekom već poznatom i dijagnosticiranom bolešću/stanjem, od čega su sve navedene bolesti/stanja bile pojedinačni slučajevi poput epilepsije, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, *osteogenesis imperfecta*, pojasne mišićne distrofije, progresivne mišićne distrofije, ahondroplazije, hemipareze, Osgood-Schlatterove bolesti, bolesti kralježnice, dislokacije patele, juvenilne ciste te ostalog (22 slučaja).

Na pitanje o okolnostima samog ozljeđivanja, pokazalo se kako je najviše ozljeda nastalo slučajno (96,78% u 2017. i 98,73% u 2018.), dok je kod 82 (1,77%) ozlijeđena u 2017. i šestoro (0,48%) u 2018. bila riječ o namjerno izazvanoj ozljedi. Okolnosti ozljeđivanja još uvijek su se utvrđivale kod 31 (0,67%) ozlijeđenog u 2017. i troje (0,24%) u 2018., a na pitanje nije odgovorilo 36 (0,78%) ispitanika u 2017. i 7 (0,55%) ispitanika u 2018. godini.

Policija je bila obaviještena o ozljeđivanju djeteta/mlade osobe u 136 (2,93%) slučajeva tijekom 2017. i kod 18 (1,42%) slučajeva u 2018. godini.

Kod ozljeda nastalih u prometu (97 u 2017. i 18 u 2018.), najviše ozlijeđenih bili su vozači bicikla (46 u 2017. i 6 u 2018.), zatim pješaci (27 u 2017. i 5 u 2018.), putnici u automobilu/drugom prijevoznom sredstvu (16 u 2017. i 7 u 2018.), suvozači (6 u 2017.), te vozači motocikla i automobila (svaki po jedan slučaj u 2017.).

Kod ukupno 46 ozlijeđenih vozača bicikla u 2017. kacigu ih je nosilo 13 (27,66%), a u 2018. od šest vozača kacigu je nosilo četvoro (66,67%). Jedan vozač motocikla koji je ozlijeđen u prometu tijekom 2017. nosio je kacigu.

U prometnim nesrećama u kojima su ozlijeđeni sudjelovali kao putnici/vozači/suvozači u automobilu, sigurnosnim pojasom ih je bilo vezano 14 (60,87%) u 2017., te četvero (57,14%) u 2018.

Ozljeda koje su u Registru prijavljene kao rezultat nasilja/zlostavljanja bilo je ukupno deset (0,22%) u 2017. te dvije (0,16%) u 2018. godini. Odgovorni za nanošenje navedenih ozljeda najčešće su bili učenici/učenice iz razreda (kod pet ozlijeđenih u 2017. i dvoje u 2018.). Nepoznata odrasla osoba nanijela je ozljede kod troje ozlijeđenih u 2017., skupina osoba kod jednoga ozlijeđenog iste godine, dok je jedan ispitanik kao odgovor naveo „drugo".

Tablica 4. Broj ozlijeđenih evidentiranih u Registru prema vremenu koje je proteklo od trenutka nastanka ozljede do dolaska u zdravstvenu ustanovu, prema spolu i dobi, 1. 1. 2017. – 30. 6. 2018.

Table 4. Number of injured respondents from the Registry by gender and age, and according to the period from the injury occurrence to admission to the health facility, January 1, 2017 – June 30, 2018

Godina Year	2017. (1. 1. – 31. 12. 2017.) January 1 – December 31, 2017		2018. (1. 1. – 30. 6. 2018.) January 1 – June 30, 2018	
Vrijeme od nastanka ozljede do dolaska u zdravstvenu ustanovu Period from injury occurrence to admission to health facility	Muški (broj) Male (Number)	Ženski (broj) Female (Number)	Muški (broj) Male (Number)	Ženski (broj) Female (Number)
Do 1 sat / Up to one hour	978	560	224	128
1 – 2 sata / From one to two hours	597	324	156	105
Više sati / Several hours	610	376	182	112
Jedan dan / One day	395	286	140	87
Više od 1 dana / More than one day	221	194	57	47
Nepoznato / Unknown	54	40	12	10
Ukupno / Total	2855	1780	771	489

Rasprava

Javnozdravstvena važnost ozljeda kod djece i adolescenata temelji se na mogućnosti prevencije fatalnih ishoda, pobola i dizabiliteta u navedenim dobnim skupinama. Naime, većina ozljeda je izbježiva i može se prevenirati. Pritom je bitno osigurati što veći spektar podataka i informacija iz različitih izvora, osobito unutar zdravstvenog sustava. Dosad provedena istraživanja ukazala su na činjenicu da je uspostava kontinuiranog monitoringa ozljeda ključan čimbenik prevencije[7], kao i da unaprjeđenje zdravlja djece i adolescenata mora uključivati prevenciju ozljeda[8]. Uobičajeno prihvaćeni standardni pokazatelji mortaliteta i

morbiditeta od ozljeda ograničeni su i šturi, te sami ne mogu biti temelj razvijanja preventivnih programa. Uspostavljanjem registra ozljeda, kao još jednog izvora točnih i opširnijih zdravstvenih podataka i informacija o ozljedama, mogu se utvrditi rizici i okolnosti nastanka ozljeda koji su vrijedni i pomažu ne samo u identifikaciji prioritetnih preventivnih pristupa, već i u dizajniranju, razvijanju i implementaciji zdravstvenih strategija/politika prevencije ozljeda.

Podatci o okolnostima ozljeđivanja iz Registra ozljeda kod djece i mladih u Splitsko-dalmatinskoj županiji ukazali su na prioritetne skupine, kao i na činjenicu da određene okolnosti i rizici ozljeđivanja podliježu preventivnim mjerama. Tako se utvrdilo da su u Splitsko-dalmatinskoj županiji tijekom promatranog razdoblja muški spol i dobna skupina 7 – 14 godina imali veći rizik nastanka ozljeda. Navedeno potvrđuju i druga istraživanja koja su identificirala spol i dob kao čimbenike rizika nastanka ozljeda, osobito tijekom sporta i drugih fizičkih aktivnosti, uz rizična životna razdoblja puberteta i adolescencije kada dolazi do značajnih fizičkih i psihičkih promjena.[9]

Istraživanjem je utvrđeno da su ozljede češće nastajale na otvorenom (dvorište te sportsko, školsko i dječje igralište), nešto rjeđe u zatvorenom prostoru (kuća/stan, sportska dvorana/teretana i dječji vrtić/igraonica), a u oba slučaja pod nadzorom i to najčešće roditelja, zatim stručnih osoba (odgajatelji/učitelji/treneri) te djedova i baka. Navedeno daje mogućnost za provedbu prevencije u smislu bolje edukacije za sve tri navedene skupine: roditelje, stručne osobe te djedove i bake.[10] Prema dosad provedenim istraživanjima uloga roditelja je ključna jer oni mogu predvidjeti mogućnost ozljeđivanja i utjecati na promjenu ponašanja djeteta kako bi postalo opreznije u budućnosti[11], a ako imaju dostatna saznanja o rizicima ozljeđivanja mogu pravodobno intervenirati i spriječiti ponovno ozljeđivanje, što je važno kod djece i mladih s invaliditetom i/ili kroničnim bolestima[12]. Roditelji su osobito važni u prevenciji ozljeda nastalih kod kuće u djece mlađe od pet godina jer stvaranjem sigurne okoline, uklanjanjem opasnih predmeta, nadziranjem i poučavanjem djece mogu izrazito smanjiti rizik ozljeđivanja.[13,14,15,16] Usklađena kombinacija modificiranja okoline i ponašanja ključna je za razvijanje strategije prevencije nenamjernih ozljeda.[13]

Važno je istaknuti, s obzirom na velik broj ozljeda nastalih pod nadzorom stručnih osoba (odgajatelja/učitelja/trenera), kako bi navedenu skupinu trebalo osnažiti u smislu dodatne edukacije o prevenciji ozljeda kao i obnoviti/unaprijediti znanja i vještine pružanja prve pomoći, što daje kratkoročnu i dugoročnu dobrobit za zdravlje djece i mladih pod njihovim nadzorom.[17]

Iako su ozljede uzrokovane nasiljem zabilježene u Registru imale relativno mali udio (0,22% u 2017. i 0,16% u 2018.) među evidentiranim ozljedama, ipak su ukazale na postojeći problem, u ovom slučaju dominantno vršnjačkog nasilja. Ovi podatci prikupljeni Registrom zahtijevaju dodatnu i proširenu analizu, jer zasad još uvijek nema suficijentnih podataka o prevalenciji vršnjačkog nasilja koje rezultira tjelesnim ozljedama. Istraživanje vršnjačkog nasilja na temelju nekoliko studija provedenih u Bosni i Hercegovini i diljem svijeta pokazalo je da se taj raspon kreće od 15% do 50% ovisno o stupnju razvoja zemlje.[18] Također, istraživanja provedena među hospitaliziranom djecom u dobi 10 – 15 godina u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) ukazala su na činjenicu da su škole bile mjesta tjelesnog ozljeđivanja od strane vršnjaka u 14% slučajeva (Baltimore, 2019. – 2020.), odnosno da je udio ozljeđenih od strane vršnjaka i primljenih na Odjel za hitne slučajeve iznosio 19,2% (SAD, 2019. – 2020.).[19,20]

Vršnjačko nasilje u bilo kojem obliku, uključujući i tjelesno ozljeđivanje, predstavlja globalni javnozdravstveni izazov zbog izrazitog utjecaja na zdravlje djece i mladih. Prevencija nasilja prijeko je potrebna za postizanje punog zdravlja, a suradnja sa školama i školskim stručnjacima u smislu dodatnih edukacija i provedbe preventivnih intervencija suzbijanja vršnjačkog nasilja temelj je postizanja uspješnih ishoda.[21] Zdravlje djece i mladih globalni je javnozdravstveni prioritet, a najbolji način ostvarivanja tog cilja jest pronaći način osiguravanja sigurnog okruženja unutar obitelji, škole i zajednice.[22]

Pojedine informacije iz Registra koje su se odnosile na zdravstveni sustav (npr. vrijeme proteklo do pružanja medicinske pomoći, prva zdravstvena ustanova koja pruža pomoć) detektirale su slabe točke unutar zdravstvenog sustava, jer su ukazale na činjenicu „preskakanja" instancija primarne razine zdravstvene zaštite (ordinacije obiteljske/opće medicine i pedijatri u primarnoj zaštiti), što je uvelike opteretilo rad KBC-a Split u navedenom razdoblju.

Jednako tako, prikupljene informacije o provođenju mjera sigurnosti kod ozljeda u prometu (npr. nošenje kacige, vezanje sigurnosnog pojasa), unatoč zakonskoj obvezi, ukazale su na nedostatnu edukaciju u prometu koja se također može poboljšati, jer nevezivanje sigurnosnog pojasa u vožnji kao i nenošenje kacige kod biciklista i motocilista povećava vjerojatnost ne samo težih ozljeda, već i doživotnog invaliditeta i fatalnih ishoda.[23,24]

Zaključak

Prikupljanje podataka o ozljeđivanju djece i mladih uz utvrđivanje okolnosti i rizika koji utječu na ozljeđivanje ključno je u razvijanju prevencije ozljeda kao i minimiziranju nepoželjnih zdravstvenih ishoda. Osnovni podatci poput okolnosti i rizika ozljeđivanja ne mogu se dobiti iz rutinskih prikupljenih podataka; stoga bi se registri ozljeda koji sadrže navedene informacije trebali uspostaviti kao standard zdravstvene skrbi na lokalnoj, regionalnoj i nacionalnoj razini. Re-

gistri predstavljaju bazu vrijednih sociodemografskih i medicinskih informacija, koje ne samo da mogu unaprijediti učinkovitost i kvalitetu zdravstvene skrbi za ozlijeđene, već i poslužiti kao temelj razvijanja učinkovitih strategija prevencije ozljeđivanja. Iako uspostavljanje registra ozljeda zahtijeva kontinuirano ulaganje novca, vremena i truda svih uključenih, neosporna je njihova korisnost u ostvarivanju dobrobiti zdravlja djece i mladih, kao i društva u cjelini. Smanjivanje bremena ozljeđivanja djece i mladih iziskuje ulaganje u razvoj strategije prevencije ozljeda koju bi razvili zdravstveni stručnjaci uz suradnju predstavnika lokalne, regionalne i nacionalne uprave, a koja bi trebala uključivati kontinuirani monitoring i istraživanje ozljeda, edukaciju i informiranje javnosti, socijalni marketing, intersektorsku suradnju, multidisciplinarni pristup i političku potporu.

Zdravlje djece i mladih predstavlja javnozdravstveni prioritet i zalog za budućnost, a bez prevencije ozljeda taj cilj nije moguće ostvariti.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: IB, KPM, JM

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: IB, KPM, LJMO, JM

Pisanje prve verzije rada: IB

Kritička revizija: IB, JM

LITERATURA

1. *World Health Organization.* Child Injuries. [Internet]. 2023 May: [1 str.]. Dostupno na: https://www.emro.who.int/health-topics/child-injuries/index.html [Pristupljeno 13. svibnja 2023.]
2. *Mock C, Peden M, Hyder AA, Butchart A, Krug E.* Child injuries and violence: the new challenge for child health. Bull World Health Organ. 2008;86(6):420.
3. *Sengoelge M, Bauer R, Laflamme L.* Unintentional child home injury incidence and patterns in six countries in Europe. Int J Inj Contr Saf Promot. 2008;15:129–39.
4. *Peden M, Oyegbite K, Ozanne-Smith J, Hyder AA, Branche C, Rahman AKMF i sur.* World Report on Child Injury Prevention. Geneva: World Health Organization; 2008, str. 16–31.
5. *Peek-Asa C, Hyder A.* Injury prevention and control: the public health approach. U: Detels R, Gulliford M, Karim QA, Tan CC, ur. Oxford Textbook od Public Health. 6. izd. Oxford: Oxford University Press; 2015, str. 1264–7.
6. *Van Staa TP, Smeeth L.* Information systems in support of public health in high income countries. U: Detels R, Gulliford M, Karim QA, Tan CC, ur. Oxford Textbook od Public Health. 6. izd. Oxford: Oxford University Press; 2015, str. 368.
7. *Krug EG.* Injury surveillance is key to preventing injuries. Lancet. 2004;364(9445):1563–6.
8. *Hyder AA, Peden M, Krug E.* Child health must include injury prevention. Lancet. 2009;373(9658):102–3.
9. *Peden AE, Franklin RC.* Child Injury Prevention: It Is Time to Address the Determinants of Health. Children (Basel). 2021; 8(1):46.
10. *Stralczynská BL, Chroustová K, Skřehot P, Chytrý V, Bílek M, Marádová E.* Childhood Injuries and Their Sustainable Prevention from the Perspective of Parents and Grandparents. Sustainability. 2022;14:10592.
11. *O'Neal EE, Plumert JM, Peterson C.* Parent-Child Injury Prevention Conversations Following a Trip to the Emergency Department. J Pediatr Psychol. 2016;41(2):256–64.
12. *Ishikawa T, Mâsse LC, Brussoni M.* Changes in parents' perceived injury risk after a medically-attended injury to their child. Prev Med Rep. 2018;13:146–52.
13. *Jullien S.* Prevention of unintentional injuries in children under five years. BMC Pediatr. 2021;21(Suppl 1):311.
14. *Ablewhite J, McDaid L, Hawkins A, Peel I, Goodenough T, Deave T i sur.* Approaches used by parents to keep their children safe at home: a qualitative study to explore the perspectives of parents with children aged under five years. BMC Public Health. 2015;15:983.
15. *Kendrick D, Ablewhite J, Achana F, Benford P, Clacy R, Coffey F i sur.* Keeping Children Safe: a multicentre programme of research to increase the evidence base for preventing unintentional injuries in the home in the under-fives. Southampton (UK): NIHR Journals Library. [Internet]. 2017 Jul.: [oko 2 str.]. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK447053/ [Pristupljeno 13. svibnja 2023.].
16. *Roberts KJ, McAdams RJ, McKenzie LB.* Stay-at-home, Safe at Home? A survey of parental home safety practices before and during the COVID-19 pandemic. Inj Epidemiol. 2022;9 (Suppl 1):43.
17. *Li F, Sheng X, Zhang J, Jiang F, Shen X.* Effects of pediatric first aid training on preschool teachers: a longitudinal cohort study in China. BMC Pediatr. 2014;14:209.
18. *Bjelošević E, Bjelošević S, Hadžikapetanović H.* Peer violence as a problem of the modern society. Psychiatr Danub [Internet]. 2020;32(suppl. 3):371–7. Dostupno na: https://hrcak.srce.hr/262575 [Pristupljeno13. svibnja 2023.].
19. *Walter C, Miller M, Jones V, Ryan LM.* Emergency Department-Attended Injuries Resulting from School-Based Violence in Baltimore Adolescents, 2019–2020. J Sch Health. 2023;93(3):219–25.
20. *Ryan LM, Irvin N, Miller M, Walter C, Jones V.* Characteristics of pediatric emergency department visits for youth 10–15 years old with injuries due to interpersonal violence. Int J Inj Contr Saf Promot. 2022;29(1):23–8.
21. *Armitage R.* Bullying in children: impact on child health. BMJ Paediatr Open. [Internet]. 2021;5(1):[oko 4 str.]. Dostupno na: https://bmjpaedsopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjpo-2020-000939 [Pristupljeno 13. svibnja 2023.].
22. *Hong JS, Espelage DL, Rose CA.* Bullying, peer victimization, and child and adolescent health: an introduction to the special issue. J Child Fam Stud [Internet]. 2019;28(9):2329–34. Dostupno na: https://link.springer.com/10.1007/s10826-019-01502-9 [Pristupljeno 13. svibnja 2023.].
23. *Bradbury A, Robertson C.* Prospective audit of the pattern, severity and circumstances of injury sustained by vehicle occupants as a result of road traffic accidents. Arch Emerg Med. 1993;10(1):15–23.
24. *Strotmeyer SJ, Behr C, Fabio A, Gaines BA.* Bike helmets prevent pediatric head injury in serious bicycle crashes with motor vehicles. Inj Epidemiol. 2020;7(Suppl 1):24.

Liječ Vjesn 2024;146:8–14
https://doi.org/10.26800/LV-146-1-2-2

Izvorni rad | Original article

Dijagnostika post-COVID-19 vestibularnih poremećaja: retrospektivna kohortna studija

Diagnostics of Post-COVID-19 vestibular disorders: retrospective cohort study

Siniša Maslovara[1,2]✉, Ivan Kristić[2], Silva Butković Soldo[3,4], Olivera Čejić[2], Tena Velki[5]

[1] Fakultet za dentalnu medicinu Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
[2] ORL poliklinika Nacionalne memorijalne bolnice „Dr. Juraj Njavro" Vukovar
[3] Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
[4] Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Osijek
[5] Odsjek za društvene znanosti Fakulteta za odgojne i obrazovne znanosti Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Deskriptori
POST- COVID-19 SINDROM;
VESTIBULARNI POREMEĆAJI – dijagnoza;
DOBROĆUDNA PAROKSIZMALNA POLOŽAJNA VRTOGLAVICA – dijagnoza;
VESTIBULARNI FUNKCIONALNI TESTOVI – metode;
TOPLINSKI TESTOVI -metode;
PREDVORJE LABIRINTA;
RETROSPEKTIVNA ISTRAŽIVANJA

SAŽETAK. *Pozadina i cilj:* Premda je COVID-19 dominantno respiratorna bolest, često je praćen i brojnim neurološkim simptomima. U sklopu sindroma post-COVID-19 bilježimo pojavu različitih simptoma, među njima i vrtoglavice, na koje treba obratiti posebnu pozornost u današnjoj otoneurološkoj dijagnostici, jer post-COVID-19 vrtoglavice čine ne mali udio od 12,66% u ukupnom broju pacijenata oboljelih od poremećaja ravnoteže. *Ispitanici i metode:* U studiji smo obuhvatili 40 pacijenata s vrtoglavicom, razvijenom u sklopu kroničnog sindroma COVID-19, koji su se na pregled javili nakon prosječno oko dva mjeseca od završetka infekcije SARS-CoV-2. Prikazali smo utjecaj bolesti na rezultate laboratorijskih pretraga vestibularnog sustava, među njima na videonistagmografiju (VNG), *video head impulse* test (vHIT) i vestibularne evocirane mišićne potencijale (VEMP). *Rezultati:* Među pacijentima je očekivano bila najveća skupina onih s akutnom jednostranom perifernom vestibulopatijom (AUPVP). Značajan udio činili su pacijenti s benignom paroksizmalnom položajnom vrtoglavicom (BPPV), a zabilježeni su i slučajevi vestibularne migrene i Ménièreove bolesti. Laboratorijska vestibulološka dijagnostika pokazala je značajno veći udio patoloških nalaza u dvotoplinskom testu prema Fitzgerald-Hallpikeu učinjenom u sklopu VNG baterije testova, u odnosu na nalaze vHIT i VEMP. *Zaključak:* Pokazalo se da kalorički test prema Fitzgerald-Hallpikeu koji ispituje vestibularnu funkciju u najnižim dijelovima vestibularnoga frekvencijskog spektra najbolje korelira s različitim oblicima akutnih i kroničnih vestibularnih lezija post-COVID-19, u odnosu na vHIT i VEMP pretrage. Ovo upućuje na zaključak da se u dijagnostici post-COVID-19 vrtoglavica možemo osloniti na Fitzgerald-Hallpikeov kalorički test kao na najpouzdaniji izvor podataka o stanju vestibularnog osjetila.

Descriptors
POST-ACUTE COVID-19 SYNDROME;
VESTIBULAR DISEASES – diagnosis;
BENIGN PAROXYSMAL POSITIONAL VERTIGO – diagnosis; VESTIBULAR FUNCTION TESTS- methods;
CALORIC TESTS- methods;
VESTIBULE, LABYRINTH;
RETROSPECTIVE STUDIES

SUMMARY. *Background and Objective:* Although COVID-19 is predominantly a respiratory disease, it is often accompanied by numerous neurological symptoms. As a part of the post-COVID-19 syndrome, we note the appearance of various symptoms, among them dizziness, which should be paid special attention to in today's otoneurological diagnostics, because the post-COVID-19 dizziness accounts for a significant share of 12.66% in the total number of patients suffering from balance disorders. *Patients and Methods:* Our study involved 40 patients suffering from vertigo, which has developed as a part of a chronic COVID-19 outbreak. On average, the aforementioned patients were appointed for an examination approximately two months subsequent to the end of the SARS-CoV-2 infection. We examined the impact of the disease on the results of laboratory tests of the vestibular system, including VNG (videonystagmography), video HIT (head impulse test), and VEMP (vestibular evoked myogenic potential). *Results:* As expected, the largest patient group was the one comprising those with an acute unilateral peripheral vestibulopathy (AUPVP). A significant proportion of patients, those suffering from benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) was detected, as were the cases of vestibular migraine and Ménière's disease. Laboratory-based diagnostics demonstrated the largest share of pathological findings in the Fitzgerald-Hallpike bithermal caloric test, performed as a part of the VNG battery of tests. *Conclusion:* It has been shown that the bithermal caloric test, which corresponds to the lowest part of the frequency spectrum, correlates best with various forms of acute and chronic post-COVID-19 vestibular lesions compared to video HIT and VEMP examinations. This signifies that in the diagnosis of post-COVID-19 dizziness, we can rely on the Fitzgerald-Hallpike test as the most reliable source of data pertaining to the condition of a vestibular sense.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Izv. prof. dr. sc. Siniša Maslovara, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-6480-8146
Nacionalna memorijalna bolnica „Dr. Juraj Njavro" Vukovar, Županijska 35, 32000 Vukovar, e-pošta: sinisamaslovara@yahoo.com

Primljeno 22. lipnja 2023., prihvaćeno 6. studenoga 2023.

Nakon što je prvi put opisan i prijavljen u prosincu 2019. u gradu Wuhan u provinciji Hubei u Kini, jaki akutni respiratorni sindrom izazvan virusom SARS-CoV-2 (COVID-19) brzo se proširio svijetom. U ožujka 2020. godine Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*, WHO) proglasila je pandemiju koronavirusa – COVID-19.[1] Virus je identificiran kao uzročnik upale pluća koji se radiološki predstavlja bilateralnim infiltratima, površnim i otežanim disanjem, kašljem i vrućicom. Premda dominiraju respiratorni simptomi, infekcija također može utjecati i na središnji živčani sustav, dovodeći do pojave simptoma kao što su glavobolja, poremećaji okusa i mirisa, parestezije i vrtoglavice, na početku bolesti ili kasnije kako infekcija napreduje.[2] Prijavljeni su i teži oblici zahvaćenosti središnjega živčanog sustava koji se odnose na manifestacije poput encefalopatije, delirija, hipoksičnih ozljeda mozga, cerebrovaskularnih incidenata, epileptičkih i neepileptičkih napadaja.[3] Ne mogu se sa sigurnošću potvrditi neurološke manifestacije kao posljedica izravne virusne infekcije ili rezultat upalnog odgovora posredovanog citokinskom olujom.[4]

Neurološki simptomi pa tako i vrtoglavice, premda ne tako rijetki, nisu dominantni tijekom akutne faze bolesti. Nasuprot tomu, poremećaji ravnoteže su česta pojava nakon akutne faze bolesti, u sklopu sindroma post-COVID-19 (koji u literaturi još nazivaju i *chronic COVID-19* ili *long COVID*), koji je općenito dosta široko definiran, s procjenama prevalencije i trajanja koje poprilično variraju.[5] Oko 10 – 40% pacijenata oboljelih od umjerene infekcije SARS-CoV-2 u kasnijem periodu izvješćuje o zaostalim ili novim simptomima bolesti, a kad je riječ o hospitaliziranim bolesnicima ovaj postotak se penje i do 80%.[6] Prema nedavnoj studiji opća prevalencija simptoma nakon COVID-19 bila je 43%, a kod bolesnika nakon hospitalizacije 54%.[7]

Patofiziološki mehanizam nastanka post-COVID vrtoglavica je nepoznat i kao u slučaju ostalih neuroloških manifestacija kroničnog COVID-19 sindroma na razini je različitih, dosad nepotvrđenih hipoteza. Najčešće se kao mehanizam nastanka navodi celularna autoimuna reakcija posredovana T-limfocitima i citokinima, posebice interleukinima IL-6, IL-10 te proteinom 10 induciranim interferonom γ (IP-10). Drugi, vrlo izvjestan način prodiranja virusa u SŽS jest putem receptora angiotenzin-konvertirajućeg enzima 2 smještenih u kapilarnom endotelu krvno-moždane barijere,[8] na koje se virus veže svojim *spike* proteinima.

Vrtoglavice se općenito prema načinu javljanja i duljini trajanja manifestiraju kroz tri različita klinička vestibularna sindroma: akutni, povratni i kronični. Najveći dio bolesnika s post-COVID-19 vrtoglavicama imao je akutnu jednostranu perifernu vestibulopatiju (engl. *acute unilateral peripheral vestibulopathy*, AUPVP), što je i razumljivo, s obzirom na to da je od ranije poznato kako je virusna infekcija najčešće odgovorna za njezin nastanak.

Pojavom VEMP-a etablirana je nova dijagnoza – parcijalna upala donjeg dijela vestibularnog živca (lat. *neuronitis vestibularis partis inferioris*), koju je moguće potvrditi izoliranim patološkim nalazom cervikalnog VEMP-a (cVEMP), dok su okularni VEMP (oVEMP) i kalorički test po Fitzgerald-Hallpikeu potpuno uredni. Danas ovaj novi entitet možemo dodatno potvrditi i nalazom vHIT-a, koji pokazuje oslabljenu funkciju kupularnog osjetila stražnjega polukružnog kanala, dok je funkcija svih preostalih kupularnih osjetila intaktna. Ovaj oblik vestibularnog neuronitisa obično je praćen i okomito usmjerenim nistagmusom, koji je inače osobina središnjih poremećaja pa ga uvijek treba razlikovati od mogućih središnjih uzroka akutnoga vestibularnog sindroma (AVS). Danas znamo da AUPVP može izazvati ne samo *herpes simplex* 1, već isto tako i brojni drugi virusi, među kojima je i trenutačno aktualni i pandemični SARS-CoV-2, a poznato je također da može biti i posljedica autoimunih i metaboličkih poremećaja. U slučaju rijetke obostrane akutne labirintne lezije (engl. *acute bilateral vestibulopathy* – ABVP) treba također pomisliti na moguću virusnu infekciju, ponajprije virusom mumpsa ili Epstein-Barrinim virusom (EBV).

Sve akutne periferne vestibularne poremećaje najvažnije je razlikovati od onih središnjih, koji ponekad imaju vrlo sličnu kliničku sliku, ali nažalost puno ozbiljniji tok i prognozu pa ponekad čak i fatalan ishod. Od najveće je važnosti brzo i točno postavljanje dijagnoze, kako bi se moglo promptno reagirati, osobito u slučaju središnjih poremećaja, kod kojih je brzina primijenjene terapije ključni čimbenik oporavka. Kako se u slučaju središnjih uzroka AVS-a u ogromnoj većini slučajeva (96%) radi o ishemijskom moždanom udaru u opskrbnom području stražnje donje arterije malog mozga (engl. *posterior inferior cerebellar artery*, PICA), krucijalni je moment što ranije postavljanje dijagnoze i zatim promptna primjena trombolize ili, u novije vrijeme, trombektomije. Odnedavno nam je to omogućeno HINTS-om[9] i kasnije dopunjenim HINTS plus protokolom (engl. *Head Impulse; Nystagmus, Test of Skew, Finger Rubbing, Head Shake*) kojim možemo tijekom prvih 48 sati pouzdano razlikovati periferne od središnjih oblika AVS-a, bez upotrebe bilo kakve dodatne laboratorijske ili slikovne dijagnostike, posebice CT-a i MR-a.[10]

Klinička slika tipičnog AUPVP-a odgovara vestibularnom neuronitisu i obilježava je jaka vrtoglavica, najčešće, ali ne isključivo kružnog tipa, nesigurnost i nestabilnost pri hodu i stajanju, praćena jednosmjer-

nim horizontalnim ili horizontalno-kružnim nistagmusom usmjerenim prema zdravijoj strani i vrlo izraženim vegetativnim simptomima u obliku mučnine, povraćanja, preznojavanja i slično te značajnim stupnjem hendikepiranosti.

Klinička slika izoliranoga središnjeg akutnog vestibularnog poremećaja može biti vrlo slična kliničkoj prezentaciji AUPVP-a i ponekad se može manifestirati isključivo vrtoglavicom, bez ijednoga drugog neurološkog simptoma. Čak i nistagmus može oponašati periferni i imati sve njegove osobine, pa se ovakav oblik akutne vrtoglavice često u žargonu naziva i „pseudoneuronitisom". Upravo zbog toga uz klasične HINTS pretrage potrebne su nam i dodatne HINTS plus pretrage (engl. *Finger rub* i *Head Shake* test), a poželjno je uključiti i neurološku procjenu rizika od moždanog udara (engl. *ABCD2 Score*).[11]

Među povratnim oblicima vrtoglavice u sklopu kroničnog COVID sindroma, ne tako rijetko bilježimo i pojavu benigne paroksizmalne položajne vrtoglavice (BPPV). Patofiziološki mehanizam njezina nastanka nije potpuno rasvijetljen, ali se smatra da u ovom slučaju kao i kod drugih virusnih uzročnika nastaje bilo neposrednim djelovanjem virusne upale, bilo posredno, negativnim djelovanjem virusa na vrlo osjetljivu mikrocirkulaciju unutrašnjeg uha, što za posljedicu ima slabljenje adhezivnih sila koje drže otolite na okupu u otolitičkoj ploči.

Pacijenti i metode

U ovoj retrospektivnoj kliničkoj kohortnoj studiji prikupili smo i obradili podatke 40 pacijenata, koji su se u našu sekundarnu bolničku ustanovu javili u razdoblju od 1. prosinca 2020. do 1. veljače 2022. godine zbog bilo kakvih poremećaja ravnoteže nastalih u okviru sindroma post-COVID. Prosječna dob pacijenata bila je 58 godina. Od pregledanih 40 pacijenata bilo je 28 (70%) žena i 12 (30%) muškaraca. Ostali kriteriji za uključivanje u studiju bili su: prethodna povijest COVID-19, s dva uzastopna negativna RT-PCR testa na uzorcima nazofaringealnih obrisaka, učinjena s razmakom od najmanje 48 sati, kao i pristanak informiranog pacijenta. Iz studije smo isključili pacijente s funkcionalnim poremećajima ravnoteže, jer se njihova dijagnoza postavlja na osnovi kliničkih kriterija, a rezultati laboratorijske dijagnostičke obrade uglavnom su uredni i nisu prikladni za interpretaciju i usporedbu s rezultatima pacijenata oboljelih od strukturnih vestibularnih poremećaja.

Svim je pacijentima nakon podrobno uzetih anamnestičkih podataka učinjen detaljan klinički pregled koji je obuhvaćao: test spontanog i poglednog nistagmusa, Dix-Hallpikeov[12] i Pagnini-McClure[13,14] položavajući test, *head impulse* test[15], test naizmjeničnog pokrivanja[16], test dinamičke oštrine vida[17], Rombergov test na mekoj podlozi[18] i test vibracijske osjetljivosti[19]. Učinjena je i laboratorijska vestibulološka obrada koja se sastojala od videonistagmografije (VNG), cervikalnih i okularnih vestibularnih evociranih mišićnih potencijala (VEMP) [20,21] te *video Head Impulse* pretrage. Videonistagmografski uređaj korišten u studiji bio je VN-15, proizvođača *Interacoustics*, Danska. U VNG testu proveli smo sljedeće postupke: test spontanog nistagmusa, okulomotorne testove (horizontalno glatko slijeđenje, horizontalne sakade i optokinetički test), Dix-Hallpikeov položavajući test, položajni test i dvotoplinski test po Fitzgerald-Hallpikeu. Ovi testovi potvrdili su ili isključili prisutnost perifernoga ili središnjega vestibularnog poremećaja. Vrijednosti koje smo uspoređivali bile su sljedeće: jednostrana slabost (engl. *Unilateral weaknes*, UW) i vestibularna pretega smjera (engl. *vestibular preponderance*, VP), u obje skupine bolesnika, izračunate prema Jongkeesovoj formuli[22], kao i odnos ovih parametara između testiranih skupina. Uređaj korišten tijekom oVEMP i cVEMP testova bio je *Eclipse Platform* tvrtke *Interacoustics*, Assens, Danska, komercijalni elektromiografski (EMG) sustav *Otoaccess*™, EP15 i EP25, verzija softvera 3.03., Assens, Danska. Zvuk je primijenjen monoauralno putem usadnih slušalica ABR 3A tvrtke *Interacoustics*, Assens, Danska, s čepićima za uši 3m *Auditory Systems*, Indianapolis, IN, SAD. Za slušni podražaj koristili smo *Tone burst*, prema preporuci proizvođača, ali i prema našim prethodnim iskustvima i studijama. Usporedili smo vrijednosti interauralnog omjera *peak-to-peak* amplituda u obje skupine bolesnika, kao i u ispitivanim skupinama. *Video Head Impulse* test učinjen je uređajem *EyeSeeCam vHIT* tvrtke *Interacoustics*, Assens, Danska. Usporedili smo vrijednosti prinosa vestibulo-okularnog refleksa (VOR) 60 ms nakon podražaja horizontalnim trzajem glave, za kupularna osjetila bočnih kanala.

Etičko povjerenstvo naše ustanove odobrilo je ovu studiju pod brojem protokola EP-5/2021 (510-05/21) u skladu s etičkim standardima institucionalnih i nacionalnih istraživačkih odbora, Helsinškom deklaracijom iz 1964. i njezinim kasnijim amandmanima. Svi uključeni pacijenti bili su adekvatno informirani o metodama i ciljevima ovog istraživanja. Oni su dobrovoljno prihvatili sudjelovanje u istraživanju, a informirani pristanak dobiven je od svih sudionika uključenih u istraživanje.

Statistička obrada

Statističke analize rađene su na poduzorku pacijenta s post-COVID-19 vrtoglavicama, N=40. Podatci su obrađeni u SPSS programu v24. Primijenjena je neparametrijska statistika. U odnosu na rezultate laboratorijske analize (VNG, vHIT, VEMP) pacijenti su podijeljeni u tri skupine: s urednim nalazom, s graničnim

(manji stupanj patologije) te značajnim patološkim nalazom (tablica 1).

Kruskal-Wallis testom provjerene su razlike u broju pacijenata s urednim nalazom, graničnim te značajnim patološkim nalazom u odnosu na vrijeme proteklo od bolesti COVID-19 pa do dolaska u našu ustanovu. Z-testom proporcija provjerene su razlike u broju pacijenata s pozitivnim nalazom u odnosu na korišteni laboratorijski test, odnosno koji je vestibulološki laboratorijski test najosjetljiviji pri dijagnosticiranju pacijenta s post-COVID-19 vrtoglavicama. Povezanost između postavljenih različitih dijagnoza (N=23 za UVH svi oblici, N=7 za BPPV svi oblici, N=10 za ostale dijagnoze) i komorbiditeta (N=14 pacijenta s komorbiditetom, N=26 pacijenata bez komorbiditeta) s rezultatima na vestibulološkim testovima (VNG, VEMP i vHIT) provjerena je pomoću Fisherovog egzaktnog testa.

Rezultati

Ukupan broj pacijenata oboljelih od poremećaja ravnoteže obrađenih u ovom istraživanju u promatranom periodu bio je 316, tako da su pacijenti s post-COVID-19 vrtoglavicama među njima činili udio od 12,66%.

Vrijeme proteklo od bolesti COVID-19 pa do dolaska u našu ustanovu prosječno je iznosilo oko dva mjeseca (1,97), u rasponu od tjedan dana pa do šest mjeseci i nije se pokazalo kao statistički značajan parametar niti za jednu laboratorijsku dijagnostičku pretragu: VNG (Kruskal-Wallis χ^2=1,24, p=0,54), *video Head Impulse* test (Kruskal-Wallis χ^2=5,46, p=0,07), oVEMP (Kruskal-Wallis χ^2=0,02, p=0,99) i cVEMP (Kruskal-Wallis χ^2=2,38, p=0,30).

Među pacijentima je bio daleko najveći broj onih s AUPVP-om, njih 23. Među njima je podjednak broj zahvaćenog desnog (10) ili lijevog labirinta (13). Od toga je po jedan pacijent imao izoliranu leziju lijevoga, odnosno desnoga donjeg dijela vestibularnog živca. Obostrana hipofunkcija labirinta (engl. *bilateral vestibulopathy*, BVP), zabilježena je kod četiri pacijenta. Troje pacijenata je imalo jednostranu hipofunkciju labirinta na razini kljenuti i to dvoje lijevog, a jedan desnog, dok je kod jednog pacijenta zabilježena obostrana kljenut labirinta. Dobar dio pacijenata razvio je post-COVID položavajuću vrtoglavicu (BPPV) (7), a među njima je očekivano najveći dio (5) bio sa zahvaćenim stražnjim (PC-BPPV) te dvoje sa zahvaćenim bočnim kanalom (HC-BPPV).

Zabilježena su i dva slučaja vestibularne migrene (engl. *vestibular migraine*, VM), kao i jedan slučaj Ménièreove bolesti (engl. *Ménière's disease*, MD), dok je kod dvoje pacijenata nađen komorbiditet dvaju vertiginoznih entiteta: u prvom slučaju AUPVP-a i VM-a, dok je u drugog nađena kljenut lijevog labirinta i HC-BPPV desno.

Gotovo kod polovine pacijenata uključenih u studiju (14) zabilježena je bar jedna kronična bolest kao komorbiditet (14 pacijenata s arterijskom hipertenzijom, 10 s hiperlipidemijom, 6 s bolestima lokomotornog sustava, po dvoje pacijenata oboljelih od hipotireoze, tahikardije, dijabetesa, depresije i migrene, a jedan od anksioznosti, GERB astme i kardiomiopatije), ali one nisu značajno utjecale na rezultate laboratorijskih pretraga učinjenih testom VNG (F=3,34, p=0,192), testom oVEMP (F=2,91, p=0,249) i cVEMP testom (F=3,65, p=0,157). Međutim, Fisherov egzaktni test pokazao je povezanost između komorbiditeta i pozitivnih rezultata na *video Head Impulse* testu (F=7,14, p=0,020), pri čemu je jačina te povezanosti bila jaka (Kramerov V=0,44, p<0,05). *Post hoc* analiza standardiziranih reziduala pokazala je statički značajno veći broj pacijenta s patološkim rezultatom na *video Head Impulse* testu (z=2,3, p<0,01) kod onih koji su imali komorbiditet u odnosu na pacijente bez komorbiditeta.

Dvotoplinskim kaloričkim testom u sklopu VNG-a bilježi se patološki nalaz u statistički značajno većem broju pacijenata (tablica 2) u odnosu na *video Head Impulse* test (tablica 3) (z=2,93, p=0,003), oVEMP (tablica 4) (z=2,65, p=0,008) i cVEMP (tablica 5) (z=4,13, p=0,000). Između rezultata *video Head Impulse* testa i oVEMP-a nema statistički značajne razlike u broju lezija (odnosno patološkog nalaza, z=0,30, p=0,764), kao ni između rezultata *video Head Impulse* testa i cVEMP-a (z=1,40, p=0,136) te između rezultata oVEMP i cVEMP testa (z=1,77, p=0,077). Statistički se značajno više graničnih slučajeva (veći broj pacijenata) bilježi VNG testom u odnosu na *video Head Impulse* test (z=3,75, p=0,000), oVEMP (z=2,50, p=0,012) i cVEMP (z=3,42, p=0,001). Između rezultata *video Head Impulse* i oVEMP testa nema statistički značajne razlike u broju graničnih nalaza (z=1,49, p=0,136), a isto tako niti između rezultata *video Head Impulse* i cVEMP testa (z=0,46, p=0,646) te između rezultata oVEMP i cVEMP testa (z=1,06, p=0,289). Statistički značajno više osoba s urednim nalazom bilježi se *video Head Impulse* (z=5,61, p=0,000), oVEMP (4,56, p=0,000) i cVEMP (6,26, p=0,000) testom u odnosu na VNG. Između rezultata na *video Head Impulse* testu i oVEMP-u nema statistički značajne razlike u broju osoba s urednim nalazom (z=1,23, p=0,214), kao ni između rezultata na *video Head Impulse* testu i cVEMP-u (z=0,86, p=0,399) te između rezultata na oVEMP i cVEMP testu (z=2,07, p=0,038). Kod pacijenta s post-COVID-19 vrtoglavicama, VNG se pokazao kao osjetljiviji test u odnosu na *video Head Impulse*, oVEMP i cVEMP testove, jer bilježi statistički značajno veći broj patoloških nalaza.

Fisherov egzaktni test pokazao je povezanost između postavljenih različitih dijagnoza (N=23 za UVH svi

Tablica 1. Raspodjela pacijenata prema rezultatima laboratorijskih pretraga
Table 1. Distribution of patients according to the results of laboratory tests

Laboratorijski testovi / Laboratory tests	VNG		vHIT		oVEMP		cVEMP	
	f	%	f	%	f	%	f	%
uredno / normal	6	15,0	31	77,5	26	65,0	34	85,0
granično / borderline	16	40,0	2	5,0	6	15,0	3	7,5
značajna patologija / significant pathology	18	45,0	6	15,0	7	17,5	2	5,0

Tablica 2. Rezultati vestibularne nesumjerenosti (UW – jednostrane slabosti) u dvotoplinskom kaloričkom testu
Table 2. Results of unilateral weakness (UW) in the bicaloric test

Jednostrana slabost / Unilateral weakness (UW)	f	%
ne bilježi se / not recorded	6	15,0
0 – 25%	16	40,0
patološki / pathological (≥ 26%)	18	45,0
Ukupno / Total	40	100,0

Tablica 3. Rezultati vestibularnog prinosa (*gain*) za kupularna osjetila bočnih polukružnih kanala u testu *Video Head Impulse*
Table 3. Results of vestibular gain for the cupular senses of the lateral semicircular canals in the Video Head Impulse Test

Vestibularni prinos / vestibular gain (vHIT)	f	%
uredno / normal	31	77,5
granično / borderline (0,7)	2	5,0
patološki / pathological (<0,69)	6	15,0
nedostaje podatak / data is missing	1	2,5
Ukupno / Total	40	100,0

Tablica 4. Rezultati interauralnog omjera amplituda (AR) u okularnom testu VEMP
Table 4. Results of the interaural amplitude ratio (AR) of the ocular VEMP test

AR (oVEMP)	f	%
uredan / normal	26	65,0
patološki u manjoj mjeri / pathological to a lesser extent	6	15,0
patološki (ne bilježi se) / pathological (not recorded)	7	17,5
nedostaje podatak / data is missing	1	2,5
Ukupno / Total	40	100,0

Tablica 5. Rezultati interauralnog omjera amplituda (AR) u testu cVEMP
Table 5. Results of the interaural amplitude ratio (AR) of the cVEMP test

AR (cVEMP)	f	%
uredan / normal	34	85,0
patološki u manjoj mjeri / pathological to a lesser extent	3	5,0
patološki (ne bilježi se) / pathological (not recorded)	2	7,5
nedostaje podatak / data is missing	1	2,5
Ukupno / Total	40	100,0

oblici, N=7 za BPPV svi oblici, N=10 za ostale dijagnoze) i pozitivnih rezultata VNG pretraga (F=14,89, p=0,002), pri čemu je jačina te povezanosti bila jaka (Kramerov V=0,45, p<0,01). Za testove *video Head Impulse* (F=1,59, p=0,945), oVEMP (F=5,61, p=0,184) i cVEMP (F=2,40, p=0,852) nije utvrđena povezanost s postavljenim dijagnozama. *Post hoc* analiza standardiziranih reziduala pokazala je značajnu razliku unutar skupine pacijenata s UVH-om, gdje ima statistički značajno veći broj pacijenta s patološkim rezultatom VNG pretrage (z=3,0, p<0,01), te unutar BPPV-a, gdje ima statistički značajno veći broj pacijenta s graničnim rezultatom na VNG (z=2,7, p<0,01).

Diskusija

U novijoj medicinskoj literaturi vrtoglavica se sve češće spominje kao neurološka manifestacija COVID-19.[6,7,23,24] Međutim, većina istraživanja audiovestibularnog sustava u periodu post-COVID-19 fokusirana je uglavnom na lezije sluha i *tinnitus*, a ne toliko na poremećaje ravnoteže.[25–28] Pregledom dosad objavljenih studija na temu vrtoglavica vezanih uz post-COVID-19 sindrom, ne nalazimo niti jednu koja bi detaljno prikazala rezultate laboratorijske vestibularne dijagnostike i njihovu povezanost s infekcijom SARS-CoV-2. U jednoj od studija kao jedine laboratorijske pretrage ravnoteže učinjeni su vHIT i njemu alternativni i komplementarni *Suppression Head Impul-*

se (SHIMP) test. Najveći dio od 48 ispitanika koji su preboljeli infekciju SARS-CoV-2, tijekom koje su imali simptome vrtoglavice i neravnoteže, bilo je u periodu post-COVID-19 bez simptoma i pokazao potpuno uredan nalaz, koji se nije razlikovao od nalaza kontrolne zdrave skupine.[29] Ovakva laboratorijska dijagnostika potpuno je nedostatna, s obzirom na obuhvaćenost samo manjeg dijela visokih vestibularnih frekvencija, a osim toga istraživanje se odnosi samo na asimptomatske pacijente u periodu post-COVID-19, a ne one sa simptomima vrtoglavice, kao što je slučaj u našoj studiji, pa im rezultati nisu pogodni za usporedbu.

Udio post-COVID-19 vrtoglavica među ostalim uzrocima vrtoglavica varira prema različitim izvorima u dostupnoj medicinskoj literaturi, ali može se reći da se naši podatci (12,66%) podudaraju s većinom navoda u literaturi (prevalencije između 0,03% i 20% za nestabilnost te između 0,004% i 12% za vrtoglavice u svim uključenim radovima i kohortnim studijama).[30,31]

Gledajući vrijeme proteklo od prestanka COVID-19 pa do javljanja u našu polikliniku, ono je u velikom rasponu, s prosjekom od oko dva mjeseca, međutim to ne utječe značajno na rezultate laboratorijske dijagnostike.

Što se tiče učestalosti pojedinih vertiginoznih entiteta zabilježenih u sklopu kroničnog korona sindroma u ovoj studiji, pada u oči činjenica da su daleko najčešći AUPVP i kronične slabosti jednog ili oba labirinta, ponekad samo djelomične, a ponekad i na razini kljenuti, dok su na drugom mjestu različiti oblici položajne vrtoglavice. U novijoj literaturi zabilježeni su sporadični slučajevi trajnih vestibularnih lezija potaknutih vakcinacijom protiv SARS-CoV-2. Prevladavajući uzroci dugotrajnih vestibularnih smetnji nakon aplikacije vakcine za SARS-CoV-2 bili su funkcionalni vestibularni poremećaji i vestibularna migrena, potaknuti povećanim stresom, dugotrajnom društvenom izolacijom, pojačanom anksioznošću i depresivnošću zbog pandemije COVID-19.[32]

Gotovo kod polovine pacijenata uključenih u studiju zabilježena je bar jedna kronična bolest kao komorbiditet, međutim one su statistički značajno utjecale jedino na rezultate pretraga video HIT, ali ne i na rezultate VNG i VEMP.

Ako promatramo kako virus djeluje na vestibularno osjetilo, uzimajući u obzir da je učinjenim pretragama ispitana funkcija svih vestibularnih osjetila i to na posve različitim frekvencijama, razvidno je da se najveći dio lezija bilježi u nižim frekvencijama, dvotoplinskim kaloričkim testom prema Fitzgerald-Hallpikeu, dok je razina patoloških nalaza u višim frekvencijama koje bilježe dvije preostale pretrage statistički značajno niža.

Rezultati laboratorijske dijagnostike pokazuju statistički puno više patoloških rezultata zabilježenih VNG pretragama nego video HIT i VEMP-om. Također, zabilježen je statistički značajno veći broj pacijenata s urednim nalazom u video HIT i VEMP pretragama u odnosu na VNG. Pored toga, utvrđena je jasna statistička povezanost skupina s različitim dijagnozama i rezultatima testiranja VNG, dok ovakva povezanost u slučaju preostala dva učinjena testa izostaje. To znači da je najveći broj vestibularnih lezija zabilježen na nižim frekvencijskim razinama koje ispituje dvotoplinski test prema Fitzgerald-Hallpikeu kao dio baterije testova VNG. Razlog tomu najvjerojatnije leži u činjenici da su se pacijenti javljali na pregled u vrlo velikom vremenskom rasponu od dva tjedna do šest mjeseci.

Zaključak

U post-COVID periodu bilježimo značajan udio vrtoglavica koje su dio kroničnog post-COVID-19 sindroma, kako akutnih tako i povratnih oblika pa na njih u svakodnevnoj otoneurološkoj praksi treba obratiti dostojnu pozornost, jer se radi o jednom potpuno novom entitetu. Rezultati naše studije pokazuju da se u vestibularnoj laboratorijskoj dijagnostici, učinjenoj nakon pomno uzetih anamnestičkih podataka i korektno učinjenoga kliničkog otoneurološkog pregleda, možemo s velikim pouzdanjem osloniti na rezultate dvotoplinskoga kaloričkog testa prema Fitzgerald-Hallpikeu, u sklopu baterije VNG-testova, jer se pokazalo da on puno bolje korelira s post-COVID-19 vrtoglavicama nego pretrage video HIT i VEMP. Posljedica je to različitoga vremenskog raspona u dolasku pojedinih pacijenata, jer dvotoplinski kalorički test koji bilježi lezije labirinta u vrlo niskim frekvencijama puno bolje korelira s akutnim i kroničnim vestibularnim lezijama u odnosu na pretrage video HIT i VEMP.

Zahvala

Zahvaljujemo prof. dr. sc. Tihomiru Živiću na pomoći pri lektoriranju teksta na engleskom jeziku.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: SM, IK, SBS, OČ, TV

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: SM, IK, SBS, OČ, TV

Pisanje prve verzije rada: SM, IK, TV

Kritička revizija: SM, IK, SBS, OČ, TV

LITERATURA

1. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report -45 SITUATION IN NUMBERS total and new cases in last 24 hours. 2020. Dostupno na: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200305-sitrep-45-covid-19.pdf. [Pristupljeno 2. ožujka 2023.]
2. *Harapan BN, Yoo HJ.* Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). J Neurol. 2021;268(9):3059–71.
3. *Pinna P, Grewal P, Hall JP, Tavarez T, Dafer RM, Garg R i sur.* Neurological manifestations and COVID-19: Experiences from a tertiary care center at the Frontline. J Neurol Sci. 2020; 15;415:116969. Dostupno na: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X20303063?dgcid=api_sd_search-api-endpoint. [Pristupljeno: 4. ožujka 2023.]
4. *Malayala SV, Raza A.* A Case of COVID-19-Induced Vestibular Neuritis. Cureus. 2020;12(6):e8918.
5. *Whitaker M, Elliott J, Chadeau-Hyam M, Riley S, Darzi A, Cooke G i sur.* Persistent COVID-19 symptoms in a community study of 606,434 people in England. Nat Commun. 2022; 12;13(1):1957. Dostupno na: https://www.nature.com/articles/s41467-022-29521-z#ref-CR2%202. [Pristupljeno: 15. ožujka 2023.]
6. *Rajan S, Khunti K, Alwan N, Steves C, MacDermott N, Morsella A i sur.* In the wake of the pandemic: Preparing for Long COVID. PubMed. Copenhagen (Denmark): European Observatory on Health Systems and Policies; 2021. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33877759/. [Pristupljeno: 15. ožujka 2023.]
7. *Chen C, Haupert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B.* Global Prevalence of Post COVID-19 Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. J Infect Dis. 2022;226(9):1593–1607.
8. *Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H.* Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. ACS Chem Neurosci. 2020;11(7):995–8.
9. *Kattah JC, Talkad AV, Wang DZ, Hsieh YH, Newman-Toker DE.* HINTS to Diagnose Stroke in the Acute Vestibular Syndrome. Stroke. 2009;40(11):3504–10.
10. *Kattah JC.* Update on HINTS Plus, With Discussion of Pitfalls and Pearls. J Neurol Phys Ther. 2019;43:S42–5.
11. *Newman-Toker DE, Kerber KA, Hsieh YH, Pula JH, Omron R, Saber Tehrani AS i sur.* HINTS Outperforms ABCD2 to Screen for Stroke in Acute Continuous Vertigo and Dizziness. Goldstein JN. Acad Emerg Med. 2013;20(10):986–96.
12. *Dix M, Hallpike C.* The Pathology, Symptomatology and Diagnosis of Certain Common Disorders of the Vestibular System. Ann Oto Rhinol Laryn. 1952;61:987–1016.
13. *McClure JA.* Horizontal canal BPV. J Otolaryngol. 1985;14 (1):30–5.
14. *Pagnini P, Nuti D, Vannucchi P.* Benign paroxysmal vertigo of the horizontal canal. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 1989;51:161–70.
15. *Halmagyi GM, Curthoys IS.* A clinical sign of canal paresis. Arch Neurol. 1988;45:737–9.
16. *Rainey BB, Schroeder TL, Goss DA, Grosvenor TP.* Inter-examiner repeatability of heterophoria tests. Optom Vis Sci. 1998; 75:719–26.
17. *Demer JL, Honrubia V, Baloh R.* Dynamic visual acuity: a test for oscillopsia and vestibulo-ocular reflex function. Am J Otol. 1994;15:340–7.
18. *Shumway-Cook A, Horak FB.* Assessing the influence of sensory interaction of balance. Suggestion from the field. Phys Ther. 1986;66:1548–50.
19. *Dyck PJ, Bushek W, Spring EM.* Vibratory and cooling detection thresholds compared with other tests in diagnosing and staging diabetic neuropathy. Diabetes Care. 1987;10:432–40.
20. *Colebatch JG, Halmagyi GM.* Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation. Neurology. 1992;42:1635–1636.
21. *Todd NP, Rosengren SM, Aw ST, Colebatch JG.* Ocular vestibular evoked myogenic potentials (OVEMPs) produced by air- and bone-conducted sound. Clin Neurophysiol. 2007;118: 381–390.
22. *Jongkees LB, Maas J, Philipszoon A.* Clinical electronystagmography: A detailed study of electronystagmography in 341 patients with vertigo. Pract Otorhinolaryngol. 1962;24:65–93.
23. *Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q i sur.* Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurology. 2020;10; 77(6).
24. *Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y i sur.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. 2020;395(10223):497–506.
25. *Bhatta S, Sharma S, Sharma D, Maharjan L, Bhattachan S, Sah MK i sur.* Study of Hearing Status in COVID-19 Patients: A Multicentered Review. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2022;74(Suppl 2):3036–42.
26. *Thrane JF, Britze A, Fjaeldstad AW.* Incidence and duration of self-reported hearing loss and tinnitus in a cohort of COVID-19 patients with sudden chemosensory loss: A STROBE observational study. Eur Ann Otorhinolar. 2022; 139(3):125–8.
27. *Dror AA, Kassis-Karayanni N, Oved A, Daoud A, Eisenbach N, Mizrachi M i sur.* Auditory Performance in Recovered SARS-COV-2 Patients. Otol Neurotol. 2021;42(5):666–70.
28. *Fancello V, Hatzopoulos S, Corazzi V, Bianchini C, Skarżyńska MB, Pelucchi S i sur.* SARS-CoV-2 (COVID-19) and audiovestibular disorders. Int J Immunopath Pharmacol 2021;35: 205873842110273.
29. *Gallus R, Melis A, Rizzo D, Piras A, De Luca LM, Tramaloni P i sur.* Audiovestibular symptoms and sequelae in COVID-19 patients. J Vestibul Res-Equil. 2021;31(5):381–7.
30. *Viola P, Ralli M, Pisani D, Malanga D, Sculco D, Messina L i sur.* Tinnitus and equilibrium disorders in COVID-19 patients: preliminary results. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021; 278(10):3725–30.
31. *Korres G, Kitsos DK, Kaski D, Tsogka A, Giannopoulos S, Giannopapas V i sur.* The Prevalence of Dizziness and Vertigo in COVID-19 Patients: A Systematic Review. Brain Sci. 2022; 12(7):948.
32. *Gerb J, Becker Bense S, Zwergal A, Huppert D.* Vestibular syndromes after COVID 19 vaccination: A prospective cohort study. Eur J Neurol. 2022;29(12):3693–700.

Liječ Vjesn 2024;146:15–21
https://doi.org/10.26800/LV-146-1-2-3

Izvorni rad | Original article

Uspješnost kirurškog liječenja primarnog hiperparatireoidizma uz intraoperativno mjerenje PTH – iskustvo jednog centra

Efficacy of surgical treatment of primary hyperparathyreoidism using intraoperative PTH monitoring – one center experience

Marija Pastorčić Grgić[1]✉, Pavao Perše[2], Boris Stubljar[2], Ljiljana Mayer[3], Vesna Ramljak[4], Mihaela Gaće[3], Zvjezdana Špacir Prskalo[3], Sanja Langer[3]

[1] Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice"
[2] Odjel kirurgije glave i vrata, Zavod za kiruršku onkologiju, Klinika za tumore, Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice"
[3] Odjel za medicinsku biokemiju, Klinika za tumore, Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice"
[4] Odjel za onkološku patologiju i kliničku citologiju Kliničkog zavoda za patologiju i citologiju „Ljudevit Jurak", Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice"

Deskriptori
PRIMARNI HIPERPARATIREOIDIZAM – kirurgija;
PARATIREOIDEKTOMIJA;
PARATIREOIDNI HORMON – u krvi;
INTRAOPERACIJSKO PRAĆENJE;
KALCIJ – u krvi; ISHOD LIJEČENJA

SAŽETAK. *Uvod:* Primarni hiperparatireoidizam liječi se kirurški. Opseg i uspješnost operacije ovise o točnosti prepoznavanja lokalizacije patološki promijenjene žlijezde dijagnostičkim pretragama prije operacije te o intraoperativnoj potvrdi uklanjanja izvora povišene koncentracije PTH. *Materijali i metode:* Učinjena je retrospektivna analiza bolesnika s dijagnozom primarnog hiperparatireoidizma liječenih u Klinici za tumore u periodu od 2012. do 2019. Godine. Uključena su 54 bolesnika s dijagnozom primarnog hiperparatireoidizma, jedna bolesnica operirana je dva puta. Raspon normalnih koncentracija intaktnog PTH je 15 – 65 pg/mL, a ukupnog kalcija 2,14 – 2,53 mmol/L. Preoperativna koncentracija PTH mjerena je nakon uvoda u opću anesteziju. Intraoperativna koncentracija PTH mjerena je 15 minuta nakon vađenja žlijezde koju smo smatrali zahvaćenom. Kriterij uspješno učinjene operacije bio je pad koncentracije PTH veći od 50% u odnosu na početnu vrijednost. U slučaju izostanka pada koncentracije PTH, prema odluci kirurga, a ovisno o intraoperativnoj situaciji, operacija je produljena traženjem zahvaćene žlijezde, te ponavljanim mjerenjem. *Rezultati:* Prosječna koncentracija PTH prije operacije bila je 117,4 (39,6 – 305,4) pg/mL, a ukupnog kalcija 2,75 (2,45 – 3,15) mmol/L. Prosječna koncentracija intraoperativnog PTH bila je 35,6 (8,1 – 198,6) pg/mL. Intraoperativne vrijednosti bile su 67,6% manje u odnosu na preoperativne. Kod 44 bolesnika bilo je dovoljno jedno intraoperativno mjerenje koncentracije PTH, dok je kod 11 bolesnika bilo potrebno više mjerenja. Prosječna koncentracija ukupnog kalcija šest mjeseci nakon operacije bila je 2,39 (1,96 – 2,7) mmol/L. Primjenom intraoperativnog određivanja PTH postignuta je uspješnost operacije kod 53 bolesnika (98,14%). Određivanje intraoperativnog pada koncentracije PTH ima visoku osjetljivost 88,7% i pozitivnu prediktivnu vrijednost 97,9%. *Zaključak:* Intraoperativna potvrda pada koncentracije PTH povećava uspjeh kirurškog liječenja primarnog hiperparatireoidizma, posebno u skupini bolesnika s multiglandularnom bolesti. Zaključak je temeljen na skupini bolesnika kod kojih je bilo potrebno više od jednog određivanja intraoperativnog PTH.

Descriptors
HYPERPARATHYROIDISM, PRIMARY – surgery;
PARATHYROIDECTOMY;
PARATHYROID HORMONE – blood;
MONITORING, INTRAOPERATIVE;
CALCIUM – blood; TREATMENT OUTCOME

SUMMARY. *Introduction:* Primary hyperparathyreoidism is treated surgically. The extent and efficacy of surgery depend on the precision of preoperative diagnostic localization and intraoperative confirmation of high PTH source removal. *Materials and methods:* Retrospective analysis was performed. We included patients treated in the University Hospital for Tumors between 2012 and 2019. Fifty-four patients with primary hyperparathyroidism were included, of whom one patient had two surgeries. Normal range for intact PTH is 15–65 pg/mL, and for calcium 2.14–2.53 mmol/L. Preoperative PTH was measured after general anesthesia induction. Intraoperative PTH was measured 15 minutes after the suspected gland removal. PTH decrease more than 50% of the initial value was considered a proof of sufficient surgery. In cases of persistent PTH levels, according to surgeons' decision, based on the intraoperative finding, surgery was extended to find the altered gland and to repeat intact PTH level measuring. *Results:* Average preoperative PTH value was 117.4 (39.6–305.4) pg/mL and calcium 2.75 (2.45–3.15) mmol/L. Average intraoperative PTH value was 35.6 (8.1–198.6) pg/mL. Intraoperative value was 67.6% lower than preoperative. In 44 patients one intraoperative PTH measurement was sufficient, and in 11 patients more than one measurement was needed. Average calcium value six months after surgery was 2.39 (1.96–2.7) mmol/L. Surgery with intraoperative PTH monitoring was successful in 53 patients (98.14%). Intraoperative PTH decrease has high sensitivity (88.7%) and positive predictive value (97.9%). *Conclusion:* Intraoperative PTH monitoring increases the efficacy of surgical treatment of primary hyperparathyreoidism, especially in the group of patients with multiglandular disease. The conclusion is based on the group of patients with more than one intraoperative PTH measurement.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. dr. sc. Marija Pastorčić Grgić, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-3405-3675
Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice", Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb, e-pošta: marija_pastgrgic@yahoo.com

Primljeno 2. svibnja 2023., prihvaćeno 27.studenoga 2023.

Primarni hiperparatireoidizam je autonomno pojačano stvaranje i izlučivanje paratireoidnog hormona (PTH) u patološki promijenjenoj doštitnoj žlijezdi. Radi se o bolesti koja je česta, ali je zbog nespecifične kliničke manifestacije nedovoljno prepoznata i liječena. Incidencija u Europi je 20 na 100.000 stanovnika godišnje, a prevalencija 21/1.000 kod žena u dobi između 55 i 75 godina.[1]

Jedini konačni način liječenja jest operativno odstranjenje patološki promijenjene doštitne žlijezde. Brojni su čimbenici o kojima ovisi uspješnost operacije: varijabilnost u broju i poziciji žlijezda, stanja koja imaju slične laboratorijske nalaze, interpretacija lokalizacijskih dijagnostičkih metoda, različite kirurške tehnike, rizik postojanja multiglandularne bolesti, sličnost različitih promjena u patohistološkoj slici te interpretacija postoperativnih nalaza.

Osnovna je osobina bolesti hiperkalcemija uz povišenu koncentraciju PTH.[2,3] Dijagnoza se postavlja temeljem laboratorijskih nalaza. U obradu je važno uključiti denzitometriju kostiju i pretrage mokraćnog sustava, kako bismo prepoznali bolesnike sa sistemskim posljedicama bolesti.[2,3]

Operacija je indicirana kod svih simptomatskih bolesnika. Kod asimptomatskih bolesnika indicirana je za mlađe od 50 godina, s vrijednostima ukupnog Ca > 2,85 mmol/L te utvrđenim posljedicama u koštanom i mokraćnom sustavu.[4]

Kontinuirano praćenje povišenih vrijednosti PTH i ukupnog kalcija (Ca) i nakon operacije znači neuspjeh, što je posljedica ili neprepoznavanja zahvaćene žlijezde intraoperativno ili neprepoznate multiglandularne bolesti. Komplikacijom, ali i neuspjehom smatra se i postoperativni hipoparatireoidizam, što je posljedica odstranjivanja svih žlijezda ili disfunkcije jedine žlijezde ostavljene kod multiglandularne bolesti.

U kirurškom pristupu danas prevladava ciljana ili minimalno invazivna operacija u odnosu na bilateralnu eksploraciju vrata, sukladno većoj učestalosti bolesti jedne žlijezde u odnosu na multiglandularnu zahvaćenost.[5]

Za planiranje minimalno invazivne operacije neophodne su lokalizacijske pretrage. Osnovne su ultrazvuk vrata i scintigrafija sestamibijem. Podudarnost nalaza ultrazvuka i scintigrafije ima pozitivnu prediktivnu vrijednost od 97% u određivanju strane zahvaćene žlijezde.[6] Ultrazvučni pregled može se nadopuniti punkcijom s citološkom analizom i/ili mjerenjem koncentracije PTH u punktatu. Punkciji pod kontrolom ultrazvuka dostupne su samo povećane, odnosno patološki promijenjene žlijezde. U standardno obojenom citološkom preparatu važno je razlikovati stanice doštitne žlijezde od stanica štitne žlijezde. Poseban problem predstavljaju doštitne žlijezde smještene unutar režnja štitnjače. Za prepoznavanje stanica doštitne žlijezde koriste se tehnike identifikacije neurosekretornih granula. Stanice doštitne žlijezde pokazuju pozitivnu imunocitokemijsku reakciju na PTH ili kromogranin A, a negativnu na tireoglobulin i kalcitonin. Morfološke karakteristike lezije doštitne žlijezde jesu gusti nuklearni kromatin i gubitak uobičajene arhitekture u staničnim grupama te odsutnost karakterističnih odlika tkiva štitnjače kao što su koloid, makrofagi i folikularne strukture.[7] Prema literaturi samo ponekad je moguće razlikovati adenome, kod kojih se u razmazu nalaze stanice s izraženim polimorfizmom, anizocitozom i poikilocitozom stanica i jezgara od hiperplazije, gdje prevladava monomorfna slika.[7]

Multiglandularnu bolest teško je prepoznati prije operacije. Prediktori postojanja multiglandularne bolesti indirektni su, a uključuju negativan nalaz scintigrafije sestamibijem, prisutnost dijabetesa te povišene vrijednosti osteokalcina.[8]

Kako bi se povećala uspješnost minimalno invazivnih operacija razvijene su metode za potvrđivanje odstranjenja patološki promijenjene žlijezde. Jedna je od takvih metoda intraoperativno mjerenje intaktnog PTH. Poluživot PTH u cirkulaciji je oko četiri minute, što ga čini idealnim mjerljivim pokazateljem uspješnosti operacije. Koncentracija PTH mjeri se na početku operacije te 15 minuta nakon vađenja zahvaćene žlijezde. Ako se koncentracija PTH smanji za više od 50% u odnosu na prvo mjerenje smatramo da je uklonjen izvor povišenog PTH, a ako ne dođe očekivanog smanjenja vrijednosti PTH sumnja se na ostatnu bolest.[9]

Dugoročni rizik perzistentnoga ili recidivnoga primarnog hiperparatireoidizma jest oko 5%.[10] Ako hiperkalcemija postoji šest mjeseci nakon operacije radi se o perzistentnom primarnom hiperparatireoidizmu. Recidivni primarni hiperparatireoidizam ponovna je pojava povišenih vrijednosti PTH i Ca više od šest mjeseci nakon operacije. Uvođenje preciznih prijeoperacijskih lokalizacijskih pretraga i intraoperativne potvrde učinkovitog odstranjenja zahvaćene žlijezde omogućilo je smanjenje opsega operacije, bez povećanja rizika perzistentnog i recidivnog hiperparatireoidizma.[11]

U centrima s velikim brojem operacija uspješnost ciljanih operacija je 95 – 98% uz stopu komplikacija 1 – 3%.[12]

Materijali i metode

Proveli smo retrospektivno istraživanje. Uključeni su bolesnici operirani zbog primarnog hiperparatireoidizma kod kojih smo koristili metodu intraoperativnog određivanja intaktnog PTH. Svi bolesnici operirani su u Klinici za tumore u periodu od 2012. do 2019. godine. Uvjeti za uključivanje bili su dijagnoza primarnog hiperparatireoidizma, dostupnost podata-

ka o učinjenim lokalizacijskim pretragama, dostupnost nalaza PTH i Ca prije operacije, intraoperativnog PTH te Ca šest mjeseci nakon operacije.

Učinjene lokalizacijske pretrage bile su UZV, punkcija pod kontrolom UZV-a (citološka analiza i analiza PTH u punktatu) i scintigrafija sestamibijem. Za svakog bolesnika evidentiran je broj učinjenih lokalizacijskih pretraga s jednoznačnim nalazom (0 – 4).

Početna (preoperativna) koncentracija PTH mjerena je neposredno po uvodu u opću anesteziju. Intraoperativni PTH određivan je 15 minuta nakon vađenja žlijezde koju smo smatrali zahvaćenom. Za oba mjerenja korištena je ista metoda. Pad PTH veći od 50% u odnosu na početnu vrijednost smatran je potvrdom učinkovito učinjene operacije. Prema odluci kirurga, a ovisno o intraoperativnoj situaciji, u slučaju izostanka pada vrijednosti PTH operacija je produljena traženjem zahvaćene žlijezde te ponavljanim vađenjem krvi i određivanjem koncentracije PTH.

Uzorak za mjerenje intaktnog PTH jest puna periferna venska krv izvađena u epruvete koje kao protuzgrušavajući aditiv sadrže K2 EDTA. Predanalitičko vrijeme je reducirano centrifugiranjem na 10.000 okretaja u minuti u trajanju od svega dvije minute. Nakon toga se izuzima supernatant plazme u kojoj se mjeri koncentracija PTH na imunokemijskom analizatoru. Intaktni PTH određen je metodom elektrokemoiluminescencije na imunokemijskom analizatoru *Cobase411* tvrtke *Roche* koristeći reagense, kalibratore i kontrolne uzorke proizvođača. Pritom se koriste streptavidinom obložene mikropartikle i monoklonsko protutijelo (s biotinom) na koje se veže kompleks s rutenijem u sekundarnoj indikatorskoj reakciji. Intenzitet elektrokemiluminiscencije stvorenog kompleksa izravno je proporcionalan koncentraciji PTH u uzorku. Ukupni kalcij mjeren je standardnom preporučenom metodom na automatskom analizatoru. Laboratorij kontinuirano koristi dva neovisna sustava kontrole kvalitete: *CroQalm* (Hrvatsko društvo medicinske biokemije i laboratorijske medicine) i *Labquality* (Helsinki, Finska). Raspon normalnih koncentracija našeg laboratorija za PTH je 15 – 65 pg/mL, a za Ca 2,14 – 2,53 mmol/L.

Ukupno vrijeme od vađenja zahvaćene žlijezde do nalaza intraoperativnog PTH jest oko trideset minuta. Prvih petnaest minuta je čekanje do trenutka vađenja krvi, pet minuta za transport uzorka do laboratorija i deset minuta za izradu nalaza. Svako ponavljanje intraoperativnog PTH produljuje operaciju za trideset minuta.

Svi prikupljeni podatci obrađeni su deskriptivnim statističkim metodama. Testirana je razlika u broju učinjenih određivanja intraoperativnog PTH između skupine bolesnika bez nedvosmislene lokalizacijske pretrage ili samo s jednom i skupine bolesnika s jednoznačnim nalazima dviju i više lokalizacijskih pretraga, X^2 testom, te je ispitana osjetljivost i specifičnost testa.

Rezultati

Uključena su 54 bolesnika s dijagnozom primarnog hiperparatireoidizma. Jedna bolesnica operirana je dva puta. Svi bolesnici operirani su uz korištenje metode intraoperativnog određivanja PTH.

Prosječna dob bolesnika bila je 55 godina, raspon od 34 do 88 godina. Bilo je 48 (87,3%) žena i 7 (12,7%) muškaraca.

Kod svih bolesnika prije operacije određivane su koncentarcije PTH i Ca. Prosječna koncentracija PTH prije operacije bila je 117,4 (39,6 – 305,4) pg/mL, a Ca 2,75 (2,45 – 3,15) mmol/L.

Za svakog bolesnika određen je broj učinjenih lokalizacijskih pretraga prije operacije.

Kod šestero bolesnika nije bila poznata lokalizacija zahvaćene žlijezde prije operacije. Kod petero bolesnika bila je indicirana operacija štitnjače, preoperativno je laboratorijski postavljena dijagnoza primarnog hiperparatireoidizma, a ultrazvučno nije bila jasna lokalizacija zahvaćene žlijezde. Kod jedne bolesnice učinjeni su i UZV i scintigrafija sestamibijem, ali nije bilo moguće lokalizirati zahvaćenu žlijezdu, te je učinjena obostrana eksploracija.

Kod dvadeset bolesnika, kod kojih je dijagnoza bila potvrđena povišenim vrijednostima PTH i Ca, imali smo jednoznačan nalaz ili ultrazvučno ili na scintigrafiji sestamibijem.

Kod 21 bolesnika imali smo dva nedvosmislena nalaza pretrage ili UZV s punkcijom (ili citološka analiza ili PTH u punktatu) ili UZV (bez punkcije) i scintigrafiju sestamibijem.

Sedmero bolesnika imalo je jasnu lokalizaciju s trima pretragama: UZV s punkcijom (ili citološka analiza ili PTH u punktatu) i scintigrafija sestamibijem.

Samo jedna bolesnica imala je lokalizaciju zahvaćene žlijezde točno opisanu svim dostupnim pretragama: UZV-om s punkcijom (citološka analiza i PTH u punktatu) i scintigrafijom sestamibijem.

Kod 22 bolesnika bila je prisutna i bolest štitnjače, te je u istoj operaciji učinjena i potrebna operacija štitnjače.

Prosječna koncentracija intraoperativnoga intaktnog PTH bila je 35,6 (8,1 – 198,6) pg/mL. Intraoperativne vrijednosti bile su 67,6% manje u odnosu na preoperativne. Kod 44 bolesnika PTH je intraoperativno određen samo jednom, kod desetero bolesnika bila su potrebna dva određivanja, a kod jednog tri. Visoku intraoperativnu koncentraciju PTH (198,6 pg/mL) zabilježili smo kod bolesnice s adenomom veličine 40 mm, smještenim iza jednjaka. Prvoga postoperativnog dana koncentracija PTH bila je 10,24 pg/mL.

U ovoj skupini bolesnika nije zabilježen slučaj jatrogenog hipoparatireoidizma.

Prosječna koncentracija PTH 24 – 48 sati nakon operacije bila je 30,8 (3,7 – 98,9) pg/mL. Postoperativne vrijednosti bile su 68,6% manje u odnosu na preoperativne. Perzistentno visoku koncentraciju PTH prvoga postoperativnog dana (98,9 pg/mL) zabilježili smo kod bolesnice koja je imala dva adenoma. Nakon vađenja prvog adenoma došlo je do pada PTH za 52,1%, te je operacija završena. Patohistološki je potvrđena dijagnoza adenoma doštitne žlijezde. Bolesnica je ponovno operirana tri godine kasnije, jedina je u ovoj skupini operirana dva puta. U drugoj operaciji odstranjen je i drugi adenom doštitne žlijezde te su postignute uredne vrijednosti PTH i Ca.

Tablica 1. Prikaz koncentracija (aritmetička sredina i raspon vrijednosti) PTH i Ca prije, tijekom i nakon operacije kod 54 bolesnika (55 slučaja, jedna bolesnica operirana dva puta)

Table 1. PTH and Ca values (average and range) before, during and after surgery in 54 patients (55 cases, 1 patient had 2 surgeries)

	PTH, pg/mL	Ca, mmol/L
Prije operacije / Preoperative	117,4 (39,6 – 305,4)	2,75 (2,45 – 3,15)
Intraoperativno / Intraoperative	35,6 (8,1 – 198,6)	/
24–48 h nakon operacije / 24–48 hrs after surgery	30,8 (3,7 – 98,9)	2,40 (2,08 – 2,76)
6 mjeseci nakon operacije / 6 months after surgery	/	2,39 (1,96 – 2,7)

Prosječna koncentracija Ca 24 – 48 sati nakon operacije bila je 2,40 (2,08 – 2,76) mmol/L. Prosječna koncentracija Ca šest mjeseci nakon operacije bila je 2,39 (1,96 – 2,7) mmol/L. Normalne vrijednosti Ca nađene su kod 51 (92,7%) bolesnika. Vrijednosti Ca bile su 13% manje u odnosu na preoperativne, i 24 – 48 sati nakon operacije i nakon šest mjeseci. Perzistentnu hiperkalcemiju, uzrokovanu adenomom paratireoidne žlijezde, riješena je drugom operacijom kod bolesnice s dva adenoma. Kod dva bolesnika radi se o slučajnim nalazima povišenih vrijednosti Ca, bolesnici u dugotrajnijem praćenju imaju uredne vrijednosti PTH i Ca. Jedna bolesnica s perzistentnom hiperkalcemijom imala je i porast PTH u dugotrajnom praćenju, patohistološki je potvrđena hiperplazija doštitnih žlijezda, te se vjerojatno radilo o recidivu bolesti. Uzimajući u obzir navedeno uspješno je izliječeno 53 bolesnika, a kod jedne bolesnice bile su potrebne dvije operacije.

Rezultati mjerenja PTH i Ca zbirno su prikazani u tablici 1.

Ispitali smo ovisi li broj intraoperativnih određivanja PTH o broju preoperativnih lokalizacijskih pre-

Tablica 2. Usporedba skupina bolesnika ovisno o broju jednoznačnih lokalizacijskih pretraga i broju intraoperativnog mjerenja PTH. Jedna bolesnica je operirana dva puta. Za usporedbu je korišten hi kvadrat test.

Table 2. Group comparison according to localization diagnostic methods and number of intraoperative PTH measurements. One patient was operated twice. Chi square test was used for comparison.

	Broj bolesnika / Number of patients	Broj lokalizacijskih pretraga / Number of localisation diagnostic methods	Dovoljno jedno intraoperativno mjerenje PTH / One intraoperative PTH measurement sufficient	Potrebno više intraoperativnih mjerenja PTH / More intraoperative PTH measurements needed
Skupina I / Group I	26	0 – 1	18	8
Skupina II / Group II	29	2 – 4	26	3
Ukupno / Total	55		44	11
Hi kvadrat test / Chi square test		X^2=3,5743, df=1, p=0,059		

Tablica 3. Intraoperativno snižavanje koncentracije PTH u odnosu na normokalcemiju šest mjeseci nakon operacije. Brojevi predstavljaju broj bolesnika. Jedna bolesnica je operirana dva puta.

Table 3. Intraoperative PTH decrease and eucalcemia šest months after surgery. Numbers represent number of patients. One patient was operated twice.

	Normokalcemija / Eucalcemia	Hiperkalcemija / Hypercalcemia	Ukupno / Total
Intraoperativni pad PTH >50% / Intraoperative PTH decrease >50%	47	1	48
Intraoperativni pad PTH <50% / Intraoperative PTH decrease <50%	6	1	7
Ukupno / Total	53	2	55

Osjetljivost / Sensitivity 88,7%
Specifičnost / Specificity 25%
Pozitivna prediktivna vrijednost / Positive predictive value 97,9%
Negativna prediktivna vrijednost / Negative predicitve value 14,3%.

traga s jednoznačnim nalazom. Bolesnici su podijeljeni u skupine ovisno o broju lokalizacijskih pretraga (tablica 2). Bolesnika bez lokalizacijske pretrage ili samo s jednom bilo je 26 (47,3%). Kod 18/26 (69,3%) bolesnika bilo je dovoljno jedno intraoperativno mjerenje PTH, dok je kod 8/26 (30,7%) PTH bilo potrebno odrediti više puta. Prosječni broj intraoperativnih određivanja PTH u ovoj skupini bio je 1,35. U drugoj skupini bilo je 29 bolesnika (52,7%) s učinjene 2 – 4 lokalizacijske pretrage. Kod 26/29 (89,6%) bolesnika bilo je dovoljno jedno intraoperativno mjerenje PTH, dok je kod 3/29 (10,3%) PTH bilo potrebno odrediti više puta. Prosječni broj intraoperativnih određivanja PTH u ovoj skupini bio je 1,1. U skupini s većim brojem lokalizacijskih pretraga bilo je potrebno manje intraoperativnih određivanja PTH, razlika između skupina nije dosegla statističku značajnost (X^2=3,5743, df=1, p=0,059).

Ispitali smo kolika je osjetljivost i specifičnost određivanja intraoperativnog PTH prema konačnom ishodu liječenja, odnosno normokalcemije u operiranih bolesnika šest mjeseci nakon operacije (tablica 3). Intraoperativno snižavanje koncentracije PTH veće od 50% zabilježeno je kod 48 bolesnika, od kojih je 47 ostalo normokalcemično kroz prvih šest mjeseci praćenja. Kod sedmero bolesnika nije zabilježeno intraoperativno snižavanje koncentracije PTH veće od 50%. Kod tri bolesnika pad PTH bio je 30 – 50%, odstranjena je promijenjena žlijezda, te donesena odluka o završetku operacije. Kod dva bolesnika radilo se o tranzitornom porastu, te potom padu koji nije zadovoljio kriterij od 50%. Kod dva bolesnika radilo se o hiperplaziji doštitnih žlijezda, odstranjene su dvije žlijezde uz dva određivanja PTH, te završena operacija s padom PTH manjim od 50%. Ukupno je šest bolesnika ostalo normokalcemično kroz prvih šest mjeseci praćenja.

U analiziranoj skupini mjerenje intraoperativne koncentracije PTH ima visoku osjetljivost 47/53 = 88,7%, nisku specifičnost 1/2 = 25%, visoku pozitivnu prediktivnu vrijednost 47/48 = 97,9% te nisku negativnu prediktivnu vrijednost 1/7 = 14,3%.

U konačnom patohistološkom nalazu kod četiri bolesnika (7,4%) nije pronađena patološki izmijenjena doštitna žlijezda. Kod 33 bolesnika (61,1%) radilo se o adenomu koji je zahvatio samo jednu žlijezdu. Kod 17 bolesnika (31,5%) bolest je bila multiglandularna. Troje bolesnika imalo je multiple adenome, petero bolesnika imalo je adenom jedne žlijezde te hiperplaziju jedne ili više ostalih. Jedan bolesnik imao je adenom jedne i cistu druge doštitne žlijezde. Osmero bolesnika imalo je hiperplaziju koja je zahvaćala više od jedne žlijezde.

Primjenom intraoperativnog određivanja PTH postignuta je uspješnost operacije kod 53 bolesnika (98,14%).

Češće su bile zahvaćene donje žlijezde (60%). Prosječna veličina adenoma bila je 17,2 mm, dok su žlijezde zahvaćene hiperplazijom bile u prosjeku gotovo upola manje: 9,4 mm. Dva adenoma bila su lokalizirana intratiroidno. Kod jednog bolesnika paratiroidne stanice dokazane su imunohistokemijski unutar režnja štitnjače, bez formirane doštitne žlijezde.

Rasprava

Incidencija primarnog hiperparatireoidizma najviša je u zemljama u kojima se rutinski određuje vrijednost Ca, te se bolest češće otkriva u blažem simptomatskom ili asimptomatskom obliku.[2,3] Očekivana prevalencija u europskim zemljama je oko 21/1.000 žena između 55 i 75 godina života.[1]

Prema literaturi omjer oboljelih žena i muškaraca je 3 – 4:1, a u našoj skupini udio žena je gotovo dvostruko veći (6,8 : 1); vjerojatno je ovo odstupanje posljedica male ispitivane skupine bolesnika.[2,3]

Većina objavljenih studija ima slične udjele različitih uzroka primarnog hiperparatireoidizma: oko 80% oboljelih ima solitarni adenom, 15% hiperplaziju, 4% dvostruke adenome te 1% karcinom.[2,3] U našoj skupini gotovo trećina bolesnika imala je multiglandularnu bolest.

Većina bolesnika s primarnim hiperparatireoidizmom koji zadovoljavaju kriterije za operativno liječenje ima jasne nalaze lokalizacijskih pretraga. Kod većine bolesnika koje smo uključili u ovo istraživanje imali smo barem jedan jednoznačan lokalizacijski nalaz prije operacije te smo operaciju započinjali ciljano. Manji dio bolesnika zadovoljiti će kriterije za operaciju, a pretrage neće dati informaciju o lokalizaciji te je važno posumnjati na multiglandularnu bolest.[8]

Prema literaturi više od 50% bolesnika ima i bolest štitnjače.[13] Poseban problem predstavljaju bolesnici s kroničnim tireoiditisom, jer su lokalizacijske pretrage u ovoj skupini bolesnika manje precizne.[14] U našoj skupini udio bolesnika s istovremenom bolesti štitnjače bio je nešto manji od 50%.

Od prvih radova u kojima je opisana metoda intraoperativnog određivanja PTH do danas traje rasprava o optimalnom trenutku vađenja krvi nakon odstranjenja patološki promijenjene žlijezde te o padu koncentracije PTH koji je dovoljan za odluku o dovršetku operacije ili postavljanju sumnje na multiglandularnu bolest.[15,16] Većina autora smatra da je pad koncentracije PTH veći od 50% dovoljan kako bi dovršili operaciju. Prema radu Foley i suradnika za isključenje multiglandularne bolesti pad bi morao biti veći od 72%.[17] Autori Khan i suradnici predlažu dodatno mjerenje koncentracije PTH dvadeset minuta nakon vađenja žlijezde u slučaju pada manjeg od 50%, kako bi izbjegli nepotrebnu bilateralnu eksploraciju.[18] U našoj skupini

koristili smo mjerenje petnaest minuta nakon vađenja žlijezde, te smo uočili prosječni pad koncentracije PTH za 67,6%. Sve je više radova koji govore u prilog pada koncentracije većeg od 50%, ali s vađenjem krvi deset minuta nakon vađenja žlijezde.[15] Prema Rissu i suradnicima kod više od 70% bolesnika pad PTH veći od 50% događa se već pet minuta nakon vađenja izvora povišenog PTH.[19] Alternativno se može kao kriterij za završetak operacije postaviti i vrijednost PTH <40 pg/mL.[20] Problem predstavljaju bolesnici s inicijalno nižim vrijednostima PTH i Ca kod kojih je potrebno više vremena za pad PTH.[21]

Neki autori predlažu odustajanje od intraoperativnog određivanja PTH kod bolesnika s jasnim nalazima lokalizacijskih pretraga.[22,23] Drugi naglašavaju da i u ovoj skupini bolesnika imamo do 20% neočekivanih lokalizacija patološki promijenjenih doštitnih žlijezda, te je operaciju potrebno nastaviti daljnjom eksploracijom.[24,25] U našoj skupini dobili smo slične rezultate: kod jedanaest od 54 bolesnika nakon prvoga intraoperativnog određivanja PTH bila je potrebna daljnja eksploracija i ponovno mjerenje PTH. Bez intaroperativnog određivanja PTH kod jedanaest bolesnika bila bi učinjena nepotrebna opsežnija operacija ili bi imali ostatnu bolest.

Visoku intraoperativnu, a prvoga postoperativnog dana nisku koncentraciju PTH zabilježili smo kod bolesnice s velikim adenomom na neuobičajenoj lokalizaciji. Manipulacija žlijezdom može dovesti do tranzitornog porasta koncentracije i PTH.[26]

Uspjeh operacije definiran je kao normokalcemija šest mjeseci nakon operacije, zbog brojnih čimbenika koji utječu na koncentraciju PTH nakon operacije primarnog hiperparatireoidizma.[27]

Watchel i suradnici u skupini od 2.185 bolesnika dosegli su osjetljivost intraoperativnog PTH u predikciji normokalcemije šest mjeseci nakon operacije 93,7% uz specifičnost 40%.[28] Naše rezultate s obzirom na veličinu skupine možemo smatrati usporedivima.

U našoj skupini bolesnika postigli smo uspješnost operacije usporedivu sa svjetskim centrima, bez zabilježenih komplikacija.[11] Prema nedavno objavljenoj analizi baze podataka u Velikoj Britaniji intraoperativno mjerenje PTH značajno doprinosi postoperativnoj normokalcemiji.[29]

Patohistološku dijagnozu adenoma ili hiperplazije doštitnih žlijezda nije uvijek moguće postaviti temeljem makroskopskih i mikroskopskih osobina odstranjene žlijezde, nego i temeljem podatka o broju zahvaćenih žlijezda.[30] Hiperplaziju je diferencijalno dijagnostički potrebno razlikovati od adenoma, a sigurno možemo postaviti dijagnozu adenoma ako pet godina nakon operacije nije došlo do ponovne bolesti doštitnih žlijezda.[31]

Zaključak

Učinjena retrospektivna analiza naših podataka potvrđuje vrijednost intraoperativnog mjerenja PTH u povećanju uspjeha kirurškog liječenja primarnog hiperparatireoidizma. Uz ograničenja koja sve retrospektivne analize imaju loša je strana primjene intraperativnog mjerenja koncentracije PTH produljenje vremena operacije. Jednoznačni nalazi lokalizacijskih dijagnostičkih metoda povećavaju vjerojatnost pronalaženja patološki promijenjene žlijezde, ali imaju ograničenu vrijednost u skupini bolesnika s multiglandularnom bolesti. Primjenom intraoperativnog mjerenja koncentracije PTH u skupini bolesnika kod kojih je bilo potrebno više od jednog mjerenja postigli smo normalizaciju nalaza i izliječenje primarnog hiperparatireoidizma, što bez primjene ove metode ne bi bilo moguće.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: MPG, PP, BS, LJM, VR

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: MPG, PP, BS, LJM, VR, MG, SŠP, SL

Pisanje prve verzije rada: MPG

Kritička revizija: MPG, PP, BS, LJM, VR

LITERATURA

1. *Adami S, Marcocci C, Gatti D.* Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. J Bone Miner Res. 2002; (17 Suppl 2):N18–23.
2. *Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE.* Hyperparathyroidism. Lancet. 2018;391(10116):168–78.
3. *Bilezikian JP.* Primary Hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(11):3993–4004.
4. *Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C i sur.* Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(10):3561–9.
5. *Udelsman R, Åkerström G, Biagini C, Duh QY, Miccoli P, Niederle B i sur.* The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(10): 3595–606.
6. *Lew JI, Solorzano CC.* Surgical management of primary hyperparathyroidism: state of the art. Surg Clin North Am. 2009;89(5):1205–25.
7. *Buley ID.* Other endocrine organs. U: Gray W, Kocjan G, ur. Diagnostic Cytopathology. [s. l.]: Churchill Livingstone; 2020, str. 513–27.

8. *Thier M, Daudi S, Bergenfelz A, Almquist M.* Predictors of multiglandular disease in primary hyperparathyroidism. Langenbecks Arch Surg. 2018;403(1):103–9.
9. *Hathaway TD, Jones G, Stechman M, Scott-Coombes D.* The value of intraoperative PTH measurements in patients with mild primary hyperparathyroidism. Langenbecks Arch Surg. 2013;398(5):723–7.
10. *Hedbäck G, Odén A.* Recurrence of hyperparathyroidism; a long-term follow-up after surgery for primary hyperparathyroidism. Eur J Endocrinol. 2003;148(4):413–21.
11. *Brasso K, Karstrup S, Lundby CM, Kristensen LO, Holm HH.* Surgical treatment of primary hyperparathyroidism. Dan Med Bull. 1994;41(5):585–8.
12. *Kunstman JW, Kirsch JD, Mahajan A, Udelsman R.* Clinical review: Parathyroid localization and implications for clinical management. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(3):902–12.
13. *Beck AC, Kashyap AK, Lal G, Howe JR, Weigel RJ, Graham MM i sur.* Discordant findings on preoperative imaging for primary hyperparathyroidism and thyroid disease: Choosing the path to follow. Surgery. 2019;166(4):678–85.
14. *Foster T, Dy B, Rocco R, Mckenzie T, Thompson G, Wermers R i sur.* Routine Use of Preoperative Neck Ultrasound in Primary Hyperparathyroidism Identifies Coexisting Thyroid Disease and Improves Parathyroid Localization. Am Surg. 2021:3134821991991.
15. *Mak NTJJ, Li J, Vasilyeva E, Hiebert J, Guo M, Lustig D, Holmes D i sur.* Intraoperative parathyroid hormone measurement during parathyroidectomy for treatment of primary hyperparathyroidism: When should you end the operation? Am J Surg. 2020;219(5):785–9.
16. *Shawky MS, Sakr MF, Nabawi AS, Abdel-Aziz TE, De Jong MC, García VR i sur.* Influence of common clinical variables on intraoperative parathyroid hormone monitoring during surgery for primary hyperparathyroidism. J Endocrinol Invest. 2020;43(9):1205–12.
17. *Foley CS, Moore EC, Milas M, Berber E, Shin J, Siperstein AE.* Receiver operating characteristic analysis of intraoperative parathyroid hormone monitoring to determine optimum sensitivity and specificity: analysis of 896 cases. Endocr Pract. 2019;25(11):1117–26.
18. *Khan ZF, Picado O, Marcadis AR, Farrá JC, Lew JI.* Additional 20-Minute Intraoperative Parathormone Measurement Can Minimize Unnecessary Bilateral Neck Exploration. J Surg Res. 2019;235:264–9.
19. *Riss P, Dunkler D, Selberherr A, Brammen L, Heidtmann J, Scheuba C.* Evaluating a shortened interpretation criterion for intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with primary hyperparathyroidism: 5-minutes criterion in primary hyperparathyroidism and intraoperative algorithm. Head Neck. 2018;40(12):2664–9.
20. *Rajaei MH, Bentz AM, Schneider DF, Sippel RS, Chen H, Oltmann SC.* Justified follow-up: a final intraoperative parathyroid hormone (ioPTH) Over 40 pg/mL is associated with an increased risk of persistence and recurrence in primary hyperparathyroidism. Ann Surg Oncol. 2015;22(2):454–9.
21. *Bhutiani N, Graffree B, Martin RCG 2nd, Quillo AR.* Factors Influencing Time to Decrease in Intraoperative Parathyroid Hormone (ioPTH) Levels in Patients Undergoing Focused Parathyroidectomy (FP). Am Surg. 2018;84(6):772–5.
22. *Sartori PV, Saibene AM, Leopaldi E, Boniardi M, Beretta E, Colombo S i sur.* Intraoperative parathyroid hormone testing in primary hyperparathyroidism surgery: time for giving up? Eur Arch Otorhinolaryngol. 2019;276(1):267–72.
23. *Thielmann A, Kerr P.* Validation of selective use of intraoperative PTH monitoring in parathyroidectomy. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2017;46(1):10.
24. *Bobanga ID, McHenry CR.* Is intraoperative parathyroid hormone monitoring necessary for primary hyperparathyroidism with concordant preoperative imaging? Am J Surg. 2017;213(3):484–8.
25. *Naik AH, Wani MA, Wani KA, Laway BA, Malik AA, Shah ZA.* Intraoperative Parathyroid Hormone Monitoring in Guiding Adequate Parathyroidectomy. Indian J Endocrinol Metab. 2018;22(3):410–6.
26. *Riss P, Asari R, Scheuba C, Bieglmayer C, Niederle B.* PTH secretion of "manipulated" parathyroid adenomas. Langenbecks Arch Surg. 2009;394(5):891–5.
27. *Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY i sur.* The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. JAMA Surg. 2016;151(10):959–68.
28. *Wachtel H, Cerullo I, Bartlett EK, Kelz RR, Karakousis GC, Fraker DL.* What Can We Learn from Intraoperative Parathyroid Hormone Levels that Do Not Drop Appropriately? Ann Surg Oncol. 2015;22(6):1781–8.
29. *Ishii H, Stechman MJ, Watkinson JC, Aspinall S, Kim DS.* A Review of Parathyroid Surgery for Primary Hyperparathyroidism from the United Kingdom Registry of Endocrine and Thyroid Surgery (UKRETS). World J Surg. 2021;45(3):782–9.
30. *Guilmette J, Sadow PM.* Parathyroid Pathology. Surg Pathol Clin. 2019;12(4):1007–19.
31. *Roychowdhury M.* Parathyroid gland hyperplasia. PathologyOutlines.com website. Dostupno na: https://www.pathologyoutlines.com/topic/parathyroidpthhyper.html. [Pristupljeno 4. ožujka 2021.]

LIJEČNIČKI VJESNIK

Čitajte nas na web stranici:

https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr

Liječ Vjesn 2024;146:22–34
https://doi.org/10.26800/LV-146-1-2-4

Izvorni rad | Original article

Stručno mišljenje o parenteralnoj primjeni željeza u nehematološkoj kliničkoj praksi

Expert opinion on parenteral iron administration in non-hematological clinical practice

Dražen Pulanić[1,2], Berislav Barbalić[3], Marko Brinar[2,4], Diana Delić-Brkljačić[2,5], Ivo Darko Gabrić[5,6], Krunoslav Kuna[7,8], Dina Ljubas Kelečić[9], Alen Protić[3,10], Josipa Radić[11,12], Ivana Stojanović[7], Željko Krznarić[2,4]

[1] Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[3] Klinika za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli, KBC Rijeka
[4] Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb
[5] Klinika za bolesti srca i krvnih žila, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
[6] Medicinski fakultet, Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb
[7] Klinka za ženske bolesti i porodništvo, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
[8] Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[9] Odjel za kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb
[10] Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
[11] Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Split
[12] Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Deskriptori
SIDEROPENIČNA ANEMIJA – dijagnoza, etiologija, farmakoterapija; SIDEROPENIJA – dijagnoza, etiologija, farmakoterapija; ŽELJEZO – terapijska uporaba, način uporabe; UPALNE BOLESTI CRIJEVA – farmakoterapija, komplikacije; HEMATOLOŠKE KOMPLIKACIJE U TRUDNOĆI – farmakoterapija; KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST – farmakoterapija, komplikacije; ZATAJIVANJE SRCA – farmakoterapija, komplikacije

SAŽETAK. Anemija zbog manjka željeza ili sideropenična anemija najčešći je oblik anemije u populaciji. Sideropenična anemija može nastati uslijed gastrointestinalnih bolesti, ginekoloških i drugih kroničnih krvarenja, može biti dio kliničke slike nefroloških i drugih bolesti i stanja, može doprinositi srčanom zatajenju u kardioloških bolesnika te pogoršavati ishode operativnih zahvata. Zbog navedenoga potreban je timski rad u liječenju sideropenične anemije, važno je otkriti i liječiti uzrok koji je doveo do gubitka željeza te liječiti anemiju nadoknadom željeza. Cilj je ovog rada prikazati pregled literature i klinička iskustva različitih nehematoloških specijalističkih usmjerenja u liječenju sideropenične anemije parenteralnim pripravcima željeza u različitim tercijarnim centrima u Hrvatskoj. U radu su opisani pristupi i postupnici u zbrinjavanju sideropenije i sideropenične anemije parenteralnim željezom iz aspekta gastroenterologa, ginekologa, nefrologa, kardiologa te anesteziologa, sa specifičnostima pojedinih bolesti i pristupa njihovom liječenju. U zaključku, novi visokodozni pripravci parenteralnog željeza unaprijedili su mogućnosti liječenja sideropenične anemije i primjenjuju se sve više u dnevnim bolnicama i odjelima različitih struka u Hrvatskoj, a ne samo u hematološkim dnevnim bolnicama ili odjelima.

Descriptors
ANEMIA, IRON-DEFICIENCY – diagnosis, drug therapy, etiology; IRON DEFICIENCIES – diagnosis, drug therapy, etiology; IRON –administration and dosage, therapeutic use; INFLAMMATORY BOWEL DISEASES – complications, drug therapy; PREGNANCY COMPLICATIONS, HEMATOLOGIC – drug therapy; KIDNEY FAILURE, CHRONIC – complications, drug therapy; HEART FAILURE – complications, drug therapy

SUMMARY. Iron deficiency anemia (IDA) is the most frequent anemia globally. IDA can occur as a result of gastrointestinal diseases, gynecological and other chronic bleedings, could be part of clinical manifestations of nephrological and other diseases and conditions, it can cause worsening of heart failure in cardiac patients, and may worsen the outcomes of surgery. Therefore, teamwork is needed in the management of IDA, because it is mandatory to diagnose and treat the underlying cause of IDA and to treat anemia with iron supplementation. The aim of this work is to present the review of literature and clinical experiences of different non-hematological specialist areas in the treatment of IDA with parenteral iron preparations in different tertiary centers in Croatia. The work describes approaches and procedures in treating iron deficiency and IDA with parenteral iron from the perspective of gastroenterologists, gynecologists, nephrologists, cardiologists, and anesthesiologists, with specific characteristics of particular diseases and approaches to their treatment. In conclusion, the new high-dose preparations of parenteral iron improved treatment options for IDA and are increasingly being used in day hospitals and departments of various specialty in Croatia, not only in hematological day hospitals or departments.

Nedostatak željeza (sideropenija) najčešće je prepoznati manjak mikronutrijenata, a sideropenična anemija koja nastaje kao posljedica nedostatka željeza najčešći je oblik anemije i značajan javnozdravstveni problem.[1] Hrvatsko društvo za hematologiju Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti Krohem objavili su smjernice za

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. prim. dr. sc. Dražen Pulanić, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-1177-8921
Odjel za hemostazu i trombozu te benigne bolesti krvotvornog sustava,
Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti,
Klinički bolnički centar Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: drazen.pulanic@kbc-zagreb.hr

Primljeno 11. rujna 2023., prihvaćeno 10. siječnja 2024.

zbrinjavanje anemije uzrokovane manjkom željeza 2019. godine[2] koje su dopunjene 2021. godine,[3] s ciljem da se postojeće smjernice prilagode ponajviše liječnicima obiteljske medicine, kao i drugim liječnicima koji nisu hematolozi.[3] Naime, analize Krohema pokazale su da je anemija općenito najzastupljenija među svim uputnim dijagnozama prvih pregleda u hematološkim ordinacijama i dnevnim bolnicama u Hrvatskoj (29% uputnih dijagnoza prvih pregleda), od čega je najčešća upravo anemija uslijed manjka željeza (76% bolesnika s uputnom dijagnozom anemije).[4,5] Prema navedenoj analizi, liječnici obiteljske medicine su oni koji najčešće upućuju bolesnike s anemijom na prvi pregled u hematološke ambulante i dnevne bolnice (u 82% slučajeva), a slijede ih ginekolozi, gastroenterolozi, kardiolozi te liječnici drugih specijalnosti.[4,5]

Liječenje sideropenične anemije zahtijeva timski rad jer je važno pravodobno otkriti i liječiti uzrok koji je doveo do gubitka željeza te liječiti anemiju nadoknadom željeza koje može biti oralnim ili parenteralnim putem. Novi visokodozni pripravci parenteralnog željeza (željezova karboksimaltoza i željezova derizomaltoza) unaprijedili su mogućnosti liječenja anemije uslijed nedostatka željeza. Primjenjuju se jednokratno ili u maksimalno dvije primjene, za razliku od prijašnjih intravenskih pripravaka koji su se aplicirali u višednevnim aplikacijama.[3] I dalje se u Hrvatskoj parenteralno željezo u pravilu ne primjenjuje u primarnoj zdravstvenoj zaštiti iako postoje pozitivna iskustva s primjenom parenteralnog željeza u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u drugim državama,[6–8] dok se vrlo često primjenjuje u hematološkim dnevnim bolnicama ili odjelima, ali sve više i u dnevnim bolnicama i odjelima drugih specijalnosti. Upravo zbog navedenoga, ovaj rad prikazuje pregled literature i klinička iskustva različitih nehematoloških specijalističkih usmjerenja u liječenju sideropenične anemije parenteralnim pripravcima željeza u različitim tercijarnim centrima u Hrvatskoj.

Definicija i dijagnoza anemije uzrokovane manjkom željeza

Definicija anemije Svjetske zdravstvene organizacije određuje anemiju kao vrijednost hemoglobina manju od 130 g/L za muškarce, manju od 120 g/L za žene koje nisu trudne i manju od 110 g/L za trudnice.[9,10] Manjak željeza može biti apsolutan i funkcionalan (tablica 1).[2,3,11,12]

Apsolutni manjak željeza uključuje sniženu razinu serumskog željeza (Fe), povišen nezasićeni kapacitet vezanja željeza (engl. *unsaturated iron binding capacity*, UIBC), sniženu zasićenost transferina (sniženi omjer Fe i ukupnog kapaciteta vezanja željeza [engl. *total iron binding capacity*, TIBC]) te sniženi feritin. Najosjetljiviji i najpouzdaniji test za detekciju nedostatka željeza i zaliha željeza u tijelu jest feritin. Iako različiti radovi navode različite donje granice normalne razine serumskog feritina, najčešće je feritin <30 µg/L dijagnostički pokazatelj apsolutnog manjka željeza, a neke smjernice navode i još nižu razinu serumskog feritina, <12 µg/L, kao pokazatelja nepostojanja zaliha željeza.[2,3,11,12]

Funkcionalni manjak željeza nastaje zbog neadekvatne dopreme željeza u koštanu srž usprkos dostatnim rezervama (uredan ili povišen feritin) kod bolesnika s anemijom kronične bolesti (npr. kod reumatoidnog artritisa, sistemskog lupusa, upalne bolesti crijeva), u srčanom popuštanju ili u kroničnoj bubrežnoj bolesti. Karakterizira ga nedovoljno iskorištavanje te manjak bioraspoloživog željeza. Ova anemija najčešće je normocitna (uredan srednji volumen eritrocita [MCV, engl. *mean corpuscular volume*]) te blaga do umjerena. Feritin je uglavnom iznad 100 µg/L, često 100 – 300 µg/L, rijetko iznad 500 µg/L, a zasićenost transferina manja je od 20%.[2,3,10–12] Iako nema jasnih preporuka temeljenih na dokazima iznad koje se vrijednosti feritina ne preporučuje intravenska nadoknada željeza, većina međunarodnih smjernica koristi gornju granicu feritina od >500 µg/L, pa čak i >800 µg/L u specifičnoj populaciji bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti koji primaju stimulator eritropoeze.[12] Tablica 1 prikazuje razlike između apsolutnog i funkcionalnog manjka željeza.

Tablica 1. Karakteristike apsolutnog i funkcionalnog manjka željeza[2,3,11,12]

Table 1. Characteristics of absolute and functional iron deficiency[2,3,11,12]

Apsolutni manjak željeza / Absolute iron deficiency	• Sniženo serumsko željezo (Fe) <10 umol/L **i** povišen UIBC **i** zasićenost transferina (Fe x 100/TIBC) <20% / Decreased serum iron (Fe) <10 umol/L **and** increased UIBC **and** transferrin saturation (Fe x 100/TIBC) <20% • **ili** nizak feritin <30 ug/L / **or** low ferritin <30 ug/L
Funkcionalni manjak željeza / Functional iron deficiency	• Feritin >100 (ili 100 – 300 *) µg/L **i** zasićenost transferina (Fe x 100/TIBC) <20% / Ferritin >100 (or 100 – 300 *) µg/L **and** transferrin saturation (Fe x 100/TIBC) <20% * Feritin u funkcionalnom manjku željeza kod malignih bolesti i bolesnika na hemodijalizi može biti do 500 µg/L / * Ferritin can be in functional iron deficiency in malignant diseases and in patients on hemodyalisis up to 500 µg/L

UIBC = nezasićeni kapacitet vezanja željeza / UIBC = Unsaturated Iron Binding Capacity, TIBC = ukupni kapacitet vezanja željeza / TIBC = Total Iron Binding Capacity

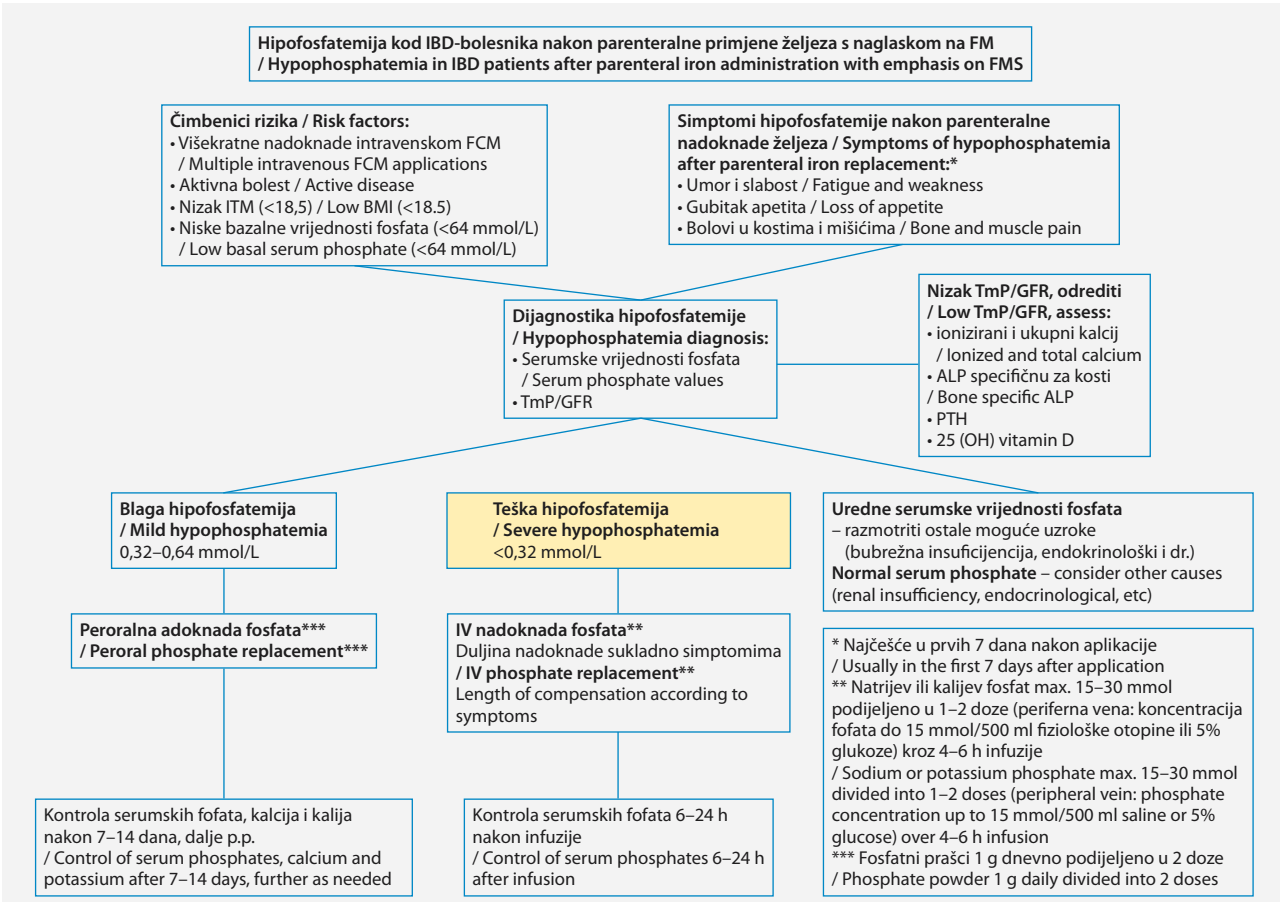
Gastroenterološka klinička iskustva s parenteralnim željezom

Anemija je vrlo česta komplikacija upalnih bolesti crijeva (engl. *inflammatory bowel disease*, IBD), u koje

ubrajamo ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest.[13,14] Očekivano, prevalencija anemije mnogo je viša u hospitaliziranih bolesnika te se u ovoj subpopulaciji anemija otkriva u gotovo 70% bolesnika.[15,16] Međutim, anemija je česta i u ambulantnih bolesnika s IBD-om s prevalencijom anemije oko 20%.[15,16] Iako anemija u bolesnika s IBD-om može imati više uzroka, poput anemije kronične bolesti, manjka vitamina B12 i/ili folne kiseline te anemije kao posljedice uzimanja određenih lijekova, najčešći uzrok anemije u bolesnika s IBD-om ipak je sideropenična anemija, vrlo često udružena s istovremenom pojavom anemije kronične bolesti.[15,16] Uzroci sideropenije u ovih su bolesnika višestruki te ona nastaje kao posljedica združenih učinaka smanjenog unosa hrane, maldigestije i malapsorpcije te kroničnog gubitka krvi iz upalno promijenjene sluznice probavnog sustava.[17] Značaj ovako visoke prevalencije anemije u bolesnika s IBD-om jest u činjenici da prisutnost anemije ima značajan negativan utjecaj na gotovo sve aspekte kvalitete života bolesnika.[17] Nadalje, značajan utjecaj na kvalitetu života postoji i u onih bolesnika koji nemaju klasične simptome anemije.[17] Konačno, od velike je važnosti činjenica da liječenjem anemije, neovisno o aktivnosti same upalne bolesti crijeva, dolazi do značajnog poboljšanja kvalitete života.[18]

Važnost anemije u bolesnika s IBD-om prepoznata je i od strane Europskog udruženja za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis (engl. *European Crohns and Colitis Organisation*, ECCO) koje je 2015. godine izdalo smjernice za dijagnostiku i liječenje anemije u ove skupine bolesnika.[13] S obzirom na učestalost anemije u ovih bolesnika te na velik učinak anemije na sniženje kvalitete života, preporučuje se redovito provođenje laboratorijskih testova za otkrivanje anemije. Budući da je prevalencija anemije viša u bolesnika s aktivnom bolešću, u te skupine bolesnika preporučuje se probir učiniti svaka tri mjeseca, dok se u bolesnika u remisiji upalne bolesti crijeva probir preporučuje učiniti svakih šest do dvanaest mjeseci.[13] Ako se u bolesnika detektira sideropenična anemija preporučuje se njeno liječenje s ciljem normalizacije vrijednosti hemoglobina i zaliha željeza. Pritom se za izračun deficita željeza ne koristi klasična Ganzonijeva formula (tjelesna težina bolesnika u kilogramima x [ciljni Hb – trenutni Hb u g/L] x 2,4 + 500)[13], već se koristi bitno jednostavniji način određivanja deficita željeza koristeći tjelesnu težinu bolesnika i vrijednost hemoglobina (primjerice u žena s Hb 100 – 120 g/L odnosno u muškaraca s Hb 100 – 130 g/L i tjelesne težine ≥70 kg potrebno je 1500 mg željeza, a kod Hb 70 – 100 g/L i kod tjelesne težine težine ≥70 kg potrebno je 2000 mg željeza).[13] Prvi izbor u liječenju sideropenične anemije u bolesnika s IBD-om jest intravenska nadoknada željeza.[13] Intravenska primjena željeza u ove skupine bolesnika siguran je, brz i učinkovit način nadoknade željeza te se preferira u odnosu na peroralne preparate željeza. Dodatno, parenteralna primjena visokodoznih preparata željeza omogućava nadoknadu željeza u jednoj do dvije aplikacije uz vrlo dobar sigurnosni profil.[19,20] S druge strane, peroralna primjena željeza ima ograničenu ulogu u ovih bolesnika iz nekoliko razloga. Naime, u bolesnika s aktivnim IBD-om, zbog povišenih razina hepcidina uzrokovanih upalom, smanjena je apsorpcija željeza iz probavnog sustava. Nadalje, količina apsorbiranog željeza može biti nedostatna da nadoknadi gubitke u aktivnoj bolesti. Također, budući da se apsorbira svega 10 – 20% od ukupne količine željeza unesenog peroralno, neapsorbirano željezo dolazi u kontakt s ulceriranim područjima intestinalne sluznice, što je u eksperimentalnih životinja dovelo do pogoršanja upalne aktivnosti.[13] Konačno, peroralni preparati željeza imaju visoku stopu gastrointestinalnih nuspojava koje dovode do prekida terapije u više od 20% bolesnika.[15] Iz navedenih razloga peroralna nadoknada željeza preporučuje se samo u bolesnika u remisiji IBD-a s blagom sideropeničnom anemijom.[13] Bolesnici s IBD-om karakterizirani su ponovnom pojavom sideropenične anemije nakon provedene nadoknade. Tako se recidiv anemije može očekivati u do 40% bolesnika u periodu od deset mjeseci nakon provedene nadoknade.[21] Iz navedenog razloga, nakon provedene supstitucije željeza, savjetuje se praćenje recidiva anemije svaka tri mjeseca kroz godinu dana te potom svakih šest do dvanaest mjeseci.[13] U slučaju detekcije anemije ili nalaza vrijednosti feritina <100 μg/L preporučuje se ponovno provođenje intravenske nadoknade željeza.[13]

U Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju KBC-a Zagreb, Referentnom centru za upalne bolesti crijeva Republike Hrvatske, dio svakodnevne skrbi za bolesnike predstavlja i detekcija te liječenje sideropenične anemije. Sukladno smjernicama, liječenje anemije provodi se intravenskom primjenom visokodoznog preparata željeza uz doziranje temeljeno na vrijednosti hemoglobina i tjelesnoj težini. Sama nadoknada željeza provodi se gotovo isključivo kroz Dnevnu bolnicu Zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju uz nadzor liječnika i sestara educiranih za zbrinjavanje eventualnih komplikacija tijekom primjene. Visokodozni preparati željeza pokazali su se vrlo učinkovitima u korekciji anemije te sigurnima u primjeni, s rijetkom pojavom ranih komplikacija, primarno u vidu reakcija slobodnog željeza, koje su većinom bile blage do umjerene težine. S druge strane, hipofosfatemija je dobro poznata kasna komplikacija intravenske primjene željeza koja se javlja s različitom učestalošću ovisno o vrsti primijenjenoga visokodoznog preparata željeza. U većini slučajeva radi se o blagoj do umjereno teškoj hipofosfatemiji, no opisani su i slučajevi teške te dugotrajne hipofosfatemije s relevantnim kliničkim posljedicama poput osteomalacije, osteoporoze ili po-



IBD – upalne bolesti crijeva / inflammatory bowel disease; ITM – indeks tjelesne mase / body mass index; FCM – željezo-karboksimaltoza / ferric carboxymaltose; TmP/GFR – omjer maksimalne tubularne reapsorpcije fosfata i brzine glomerularne filtracije / maximal tubular phosphate reabsorption and glomerulal filtration speed ratio

Slika 1. Algoritam za dijagnostiku i liječenje hipofosfatemije nakon intravenske primjene željeza kod bolesnika s IBD-om[21]

Figure 1. Algorithm for diagnosis and treatment of hypophosphatemia after intravenous iron administration in IBD patients[21]

višenog rizika prijeloma. Budući da bolesnici s upalnim bolestima crijeva vrlo često imaju recidiv anemije pa samim time često i potrebu za ponavljanjem intravenske nadoknade željeza, jasno je da imaju i povećani rizik za nastanak ove komplikacije. Stoga je pravodobna detekcija, praćenje i liječenje hipofosfatemije posebno važna u bolesnika s IBD-om kako bi se izbjegle klinički važne posljedice hipofosfatemije. Iz navedenog razloga, u Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju KBC-a Zagreb razvijena je i publicirana strategija i algoritam pravodobnog prepoznavanja i adekvatnog liječenja hipofosfatemije nakon parenteralnog primanja visokodoznog željeza (slika 1).[22]

Osim u bolesnika s IBD-om, i druge gastroenterološke bolesti koje otežavaju apsorpciju željeza i/ili dovode do kroničnog gubitka krvi (infekcija s *H. pylori*, celijakija, stanje nakon gastrektomije, gastritis, ulkusna bolest, dobroćudni i zloćudni tumori, angiodisplazije, hemoroidi, infestacije parazitima) dovode do sideropenije i sideropenične anemije te zahtijevaju nadoknadu željeza, bilo oralnom bilo intravenskom primjenom željeza.[2,3]

Zaključno, anemija je najčešća komplikacija IBD-a, a sideropenična anemija najčešći je uzrok anemije u ovih bolesnika. Intravenska nadoknada željeza prvi je izbor u liječenju anemije u bolesnika s IBD-om. Intravenska primjena visokodoznih pripravaka željeza brz je, učinkovit i siguran način liječenja sideropenične anemije uz nisku stopu ranih komplikacija. Pravodobno otkrivanje i liječenje hipofosfatemije osobito je važno u ove skupine bolesnika, a posebice u bolesnika kod kojih postoji potreba za učestalim ponavljanjem intravenske nadoknade željeza.

Ginekološka klinička iskustva s parenteralnim željezom

Trudnoća je stanje fiziološke dilucijske anemije, pri čemu se ukupni volumen plazme povećava 40 – 50%,

dok se masa eritrocita povećava do 25%.[23] Kako je već uvodno napomenuto, Svjetska zdravstvena organizacija definira anemiju u trudnoći koncentracijom hemoglobina < 110 g/L.[9] Britanske smjernice pak definiraju anemiju u trudnoći koncentracijom hemoglobina u prvom tromjesečju <110 g/L, u drugom i trećem tromjesečju trudnoće < 105 g/L, a postpartalno < 100 g/L.[24]

Manjak željeza je najznačajniji uzrok anemije u trudnoći. Potrebe za željezom povećavaju se zbog povećanog volumena krvi majke (500 mg željeza) i proizvodnje fetalnih eritrocita, tj. fetoplacentalnog rasta (300 – 350 mg željeza).[25] Porodom se gubi oko 250 mg željeza.[25,26] U prvom tromjesečju trudnoće potrebe za željezom su slične kao kod ostale populacije i iznose oko 1 – 2 mg željeza dnevno, dok u drugom tromjesečju potrebe rastu i iznose 4 – 5 mg/dan, a u trećem tromjesečju trudnoće potrebe su oko 6 mg željeza dnevno. Rutinske kontrole crvene krvne slike rade se u prvom tromjesečju trudnoće i u 24. – 28. tjednu te se po potrebi određuje razina feritina u krvi.[24] Povećani rizik za anemiju zbog manjka željeza imaju višerotke koje su rodile prije manje od šest mjeseci, vegetarijanke, trudnice koje boluju od dijabetesa, pretilosti, pothranjenosti, puše cigarete ili su ranije imale abnormalno krvarenje iz maternice.

Manjak željeza u trudnoći ima brojne štetne učinke na majku kao što su učestalija abrupcija posteljice, prijevremeni porod, eklampsija, antenatalna i postnatalna sepsa, učestalije kardiovaskularne bolesti, značajno poslijeporođajno krvarenje s potrebom za transfuzijom krvi i mogućim razvojem šoka, te smrt majke. Mogući su štetni učinci na dijete niža porođajna težina, mrtvorođenost, slabiji kognitivni razvoj, febrilne konvulzije, poremećaji iz spektra autizma i mnogi drugi.[27–29] Svim trudnicama preventivno se preporučuju preparati s 27 do 30 mg željeza dnevno, što je sadržaj većine prenatalnih preparata na tržištu.[23]

Nakon postavljanja dijagnoze anemije uzrokovane manjkom željeza potrebno je započeti terapiju oralnim ili intravenskim nadomjescima željeza, a vrlo rijetko transfuzijom krvi. Većinu trudnica s nedostatkom željeza liječimo oralnim preparatima željeza. Oralno željezo je sigurno, jeftino, lako dostupno i u većini slučajeva učinkovito. Preporučene doze oralnog željeza u Klinici za ženske bolesti i porodništvo KBC-a Sestre milosrdnice jesu 350 – 700 mg/dan željezovog (II) fumarata tijekom cijele trudnoće i babinja, odnosno 200 – 300 mg/dan željezovog (III) hidroksida s polimaltozom (dekstriferon) do postizanja referentnih vrijednosti hemoglobina, potom 100 mg/dan željezovog (III) hidroksida s polimaltozom (dekstriferon) doza održavanja do kraja babinja. Kod bolesnica koje uzimaju oralno željezo provjeravamo razinu hemoglobina i broj retikulocita dva do tri tjedna nakon početka terapije. Ako je došlo do očekivanog odgovora i dobra je podnošljivost peroralnog željeza, nastavlja se s primjenom tijekom cijele trudnoće i u postporođajnom razdoblju. Najčešća su nuspojava oralnih pripravaka željeza gastrointestinalni poremećaji.[24]

Intravensko željezo primjenjuje se kod teških anemija, u bolesnica kod kojih je potrebna brza korekcija anemije, u bolesnica koje ne podnose oralno željezo ili se oralno željezo nije pokazalo učinkovitim.[24] Intravensko željezo dokazano brže podiže razine hemoglobina u krvi u odnosu na uzimanje oralnih preparata željeza.[30,31] Nuspojave u trudnica, kao i kod ostale populacije, rjeđe su kod primjene intravenskog željeza.[31]

Intravensko željezo se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće.[31] Intravenski preparati željeza koji sadrže benzilni alkohol ne daju se u trudnoći zbog mogućeg štetnog učinka na plod.[32]

U Klinici za ženske bolesti i porodništvo KBC-a Sestre milosrdnice intravensko željezo se primjenjuje uglavnom kod bolesnica s postpartalnom anemijom uzrokovanom manjkom željeza i to u jednokratnoj dozi od 1000 mg željezove karboksimaltoze ili 1000 mg željezove derizomaltoze. Dva tjedna nakon primljene intravenske terapije preporučujemo nastavak peroralne terapije. Četiri tjedna poslije primjene intravenskog željeza potrebno je učiniti kontrolu krvne slike. Nakon što hemoglobin dosegne normalnu razinu, oralna nadoknada željeza trebala bi se nastaviti tri mjeseca, odnosno najmanje šest tjedana nakon poroda. Očekivani odgovor na nadoknadu željeza jest porast eritrocita, tj. retikulocitoza nakon otprilike tjedan dana, povećanje razine hemoglobina od najmanje 10 g/L unutar dva do tri tjedna i povećanje serumskog feritina unutar tri tjedna.[33,34] Nakon poroda na anemiju najčešće posumnjamo na temelju simptoma kao što su umor, depresivno raspoloženje, nepodnošljivost napora, bljedilo, stalne lohije, ili iz anamnestičkih podataka nekorigirane anemije tijekom antenatalnog razdoblja ili značajnog gubitka krvi tijekom poroda (>500 ml).

Anemija zbog manjka željeza u žena koje nisu trudne uglavnom je povezana s prekomjernim (>80 ml po ciklusu) ili produljenim (>8 dana) menstrualnim krvarenjem te povećanim intraoperativnim gubitkom krvi (češće kod velikih operativnih zahvata zloćudnih bolesti ženskog spolnog sustava i miomatoznih maternica). Podsjetimo još jednom da je hemoglobin kod anemičnih žena koje nisu trudne niži od 120 g/L. Žene u reproduktivnoj dobi imaju dnevne potrebe oko 18 mg/dan željeza zbog menstrualnog krvarenja.[35,36]

Kod dokazane sideropenije uzrokovane prekomjernim ili produljenim menstrualnim krvarenjem preporučene doze oralnog željeza u Klinici za ženske bolesti i porodništvo KBC-a Sestre milosrdnice jesu 700 mg/dan željezovog (II) fumarata do postizanja referentnih vrijednosti hemoglobina, potom 350 mg/dan doza održavanja, odnosno 200 – 300 mg/dan željezovog

(III) hidroksida s polimaltozom (dekstriferon) do postizanja referentnih vrijednosti hemoglobina, potom 100 mg/dan željezovog (III) hidroksida s polimaltozom (dekstriferon) doza održavanja. Nadoknada željeza preporučena je do uklanjanja uzroka prekomjernoga ili preobilnoga menstrualnog krvarenja, odnosno do popunjavanja zaliha željeza nakon uklanjanja uzroka sideropenije. U slučaju slabog odgovora na peroralnu terapiju ili nepodnošenja peroralne terapije preporučuje se intravensko željezo.

U Klinici za ženske bolesti i porodništvo KBC-a Sestre milosrdnice intravensko željezo za ginekološke bolesnice primjenjuje se u dozama kao za rodilje u postpartumu.

Nefrološka klinička iskustva s parenteralnim željezom u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti neovisnom o dijalizi

Anemija je česta u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti (KBB) i javlja se već kada je razina procijenjene glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) manja ili jednaka 60 ml/min/1,73 m^2.[37] Učestalost anemije u bolesnika s KBB-om povećava se s pogoršanjem bubrežne funkcije, a pri istoj razini eGFR-a anemija je učestalija u bolesnika koji uz KBB imaju i šećernu bolest.[38] Anemija u bolesnika s KBB-om povezana je s pobolijevanjem i smrtnosti.[39,40]

Etiologija nastanka anemije u bolesnika s KBB-om je multifaktorijalna, a najčešći uzrok je relativni nedostatak eritropoetina. Također, drugi važni čimbenici pridonose nastanku anemije te smanjenoj osjetljivosti na eritropoetin, poput kroničnog manjka željeza i učestalih infekcija. Nedostatak željeza u bolesnika s KBB-om čest je i izlječiv uzrok anemije.[41] Nadalje, nedostatak željeza u bolesnika s KBB-om može biti apsolutan ili funkcionalan, kako je navedeno u uvodu. Metabolizam željeza reguliran je hepcidinom,[42] peptidnim hormonom koji se dominantno sintetizira u jetri i regulira ulaz željeza putem gastrointestinalnog sustava kao i oslobađanje željeza pohranjenog u skladištima.[43] Sekrecija hepcidina stimulirana je povećanim unosom željeza, kroničnom upalom i infekcijama, a suprimirana je u stanjima manjka željeza i hipoksije.[42,44] Razina hepcidina povišena je u bolesnika s KBB-om[45] kao kombinacija smanjenog klirensa cirkulirajućeg hepcidina zbog smanjenja bubrežne funkcije te povišene sekrecije hepcidina potaknute sistemskom kroničnom upalom. Povišena razina hepcidina blokira apsorpciju željeza iz crijeva te oslobađanje uskladištenog željeza (iz makrofaga i hepatocita) u bolesnika s KBB-om. Posljedica navedenoga je smanjena dostupnost željeza za učinkovitu eritropoezu, što dovodi do nastanka anemije.[46–48] Hepcidinom inducirana blokada apsorpcije željeza iz gastrointestinalnog sustava objašnjava smanjenu učinkovitost peroralnih preparata željeza u bolesnika s KBB-om te iskazuje potrebu za nadomjesnom terapijom intravenskim preparatima željeza, tj. formulacijama koje zaobilaze probavni sustav u bolesnika s KBB-om neovisnom o dijalizi.

Kliničke praktične preporuke (engl. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*, KDIGO) sugeriraju potrebu detekcije manjka željeza kod bolesnika s KBB-om i anemijom.[49] Zlatni standard u procjeni statusa željeza jest određivanje zasićenosti transferina i feritina kao glavnih laboratorijskih parametara za dijagnozu manjka željeza u bolesnika s KBB-om.

Za postavljenje dijagnoze anemije zbog manjka željeza u bolesnika s KBB-om definirana je razina feritina <100 μg/L ili zasićenost transferina <20%.[50,51] Probir na anemiju zbog manjka željeza potrebno je provoditi svaka tri mjeseca u bolesnika s KBB-om neovisnom o dijalizi.[51]

Nadoknada željeza često je nužna u bolesnika s KBB-om radi liječenja anemije koja je posljedica manjka željeza i za postizanje maksimalnog učinka eritropoetina. Danas su u nefrološkoj kliničkoj praksi dostupni različiti peroralni i intravenski preparati željeza za liječenje manjka željeza kod bolesnika s KBB-om neovisnom o dijalizi i s dokazanim manjkom željeza. Smjernice KDIGO iz 2012. godine preporučuju kako bi se odabir načina aplikacije željeza (peroralno ili intravenski) za bolesnike koji imaju KBB neovisnu o dijalizi trebao temeljiti na sljedećim parametrima: stupnju nedostatka željeza, dostupnosti venskog puta, prethodnom odgovoru na peroralno primijenjene preparate željeza, nuspojavama na prethodnu peroralnu ili intravensku aplikaciju preparata željeza, suradljivosti bolesnika te troškovima liječenja.[49] Sukladno navedenim parametrima u svakodnevnoj kliničkoj praksi procjenjujemo kada anemiju zbog manjka željeza u bolesnika s KBB-om neovisnom o dijalizi liječimo peroralnim ili parenteralnim preparatima željeza.

Preporuke KDIGO, KDOQI (engl. *National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) i ERBP (engl. *European Renal Best Practice*) preporučuju liječenje preparatima željeza u bolesnika s KBB-om i anemijom uz apsolutni ili funkcionalni manjak željeza. Iako su različite granične vrijednosti feritina i zasićenosti transferina za početak liječenja željezom u navedenim preporukama, sve preporuke slažu se oko intravenske primjene željeza u bolesnika s KBB-om liječenih dijalizom (KBB stadij 5) te s intravenskom ili peroralnom primjenom preparata željeza u bolesnika s KBB-om neovisnom o dijalizi (KBB stadij 3 – 5).[49,52,53] Ako nakon jednog do tri mjeseca peroralne primjene željeza u bolesnika s KBB-om neovisnom o dijalizi nije postignuta željena učinkovitost, tada je potrebno procijeniti suradljivost bolesnika te učestalost doziranja peroralnog preparata željeza. Ako

je peroralni preparat neučinkovit u korekciji anemije, tada je potrebno razmisliti o intravenskom preparatu željeza.[54]

U liječenju anemije zbog manjka željeza u bolesnika s KBB-om neovisnom o dijalizi dostupni su različiti peroralni i intravenski preparati željeza. Od novijih peroralnih preparata željeza za liječenje anemije u ove populacije bolesnika dostupno je sukrosomijalno željezo koje je sigurna i učinkovita alternativa intravenskom preparatu željeza u korekciji anemije.[55] Navedeni preparat se dobro tolerira, a nedostatak u kliničkoj praksi je cijena.

Također, od novih intravenskih formulacija željeza za liječenje anemije u bolesnika s KBB-om neovisnom o dijalizi dostupni su i preparati visokodoznog željeza (željezova karboksimaltoza i željezova derizomaltoza) koji se danas često primjenjuju u liječenju anemije zbog manjka željeza u ove populacije bolesnika. Rezultati multicentričnog istraživanja FIND – CKD pokazali su učinkovitost željezove karboksimaltoze u liječenju anemije zbog manjka željeza u bolesnika s KBB-om neovisnom o dijalizi. Nije zabilježena nefrotoksičnost niti razlika u kardiovaskularnim ili infektivnim događajima.[56] Jednokratna doza željezovog izomaltozida u usporedbi s multiplim dozama željezove sukroze učinkovita je u liječenju anemije uz usporedivo manje reakcija preosjetljivosti te značajno manju učestalost kompozitnih kardiovaskularnih neželjenih ishoda u liječenju anemije zbog manjka željeza u bolesnika s KBB-om neovisnom o dijalizi.[57]

Rezultati opservacijskih analiza govore u prilog uključivanju intravenskih preparata željeza u liječenju anemije u predijaliznoj fazi bolesnika s KBB-om neovisnom o dijalizi.[58] Također, određeni autori navode kako prednosti intravenske primjene željeza nadilaze potencijalne rizike u bolesnika s KBB-om neovisnom o dijalizi te kako bi intravenska aplikacija trebala biti poželjan put aplikacije željeza.[59] Opservacije iz stručne literature zamijetili smo i u svakodnevnoj kliničkoj praksi te prema ranije navedenim preporukama svakodnevno procjenjujemo koji su bolesnici s KBB-om neovisnom o dijalizi i anemijom zbog manjka željeza kandidati za intravensku primjenu željeza.

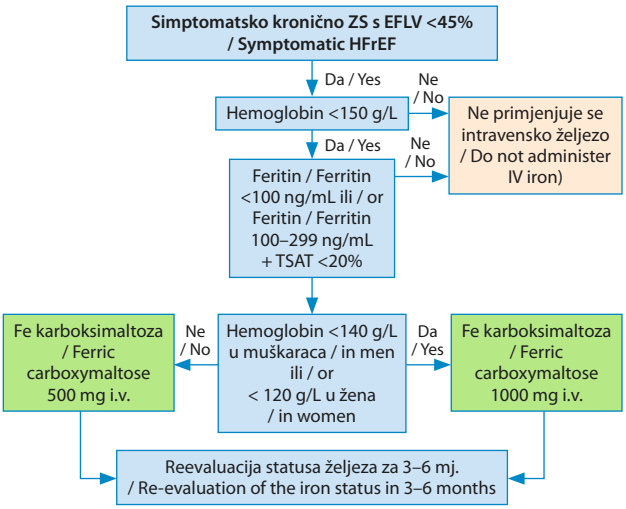
Kardiološka klinička iskustva s parenteralnim željezom

Iako je tek unazad dvadesetak godina prepoznata važnost anemije kao neovisnoga rizičnog čimbenika u kardiovaskularnim (KV) bolestima,[60,61] u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkoga bolničkog centra Sestre milosrdnice imamo višegodišnje iskustvo u njenom prepoznavanju i liječenju. Posljednjih 25 godina svim bolesnicima koji su hospitalizirani zbog zatajivanja srca (ZS) rutinski se određuju serumske razine feritina, vitamina B12, folne kiseline kao i saturacija transferina. U korekciji anemije prema indikacijama se primjenjuje transfuzijsko liječenje, parenteralno i peroralno liječenje željezom, folnom kiselinom i vitaminom B12.[62] Time se značajno poboljšao funkcionalni stadij bolesnika sa ZS-om i smanjio broj ponovnih hospitalizacija.[63]

Smjernice za zatajivanje srca Europskoga kardiološkog društva iz 2016. istaknule su nedostatak željeza, neovisno o anemiji, kao značajan nepovoljan čimbenik u bolesnika sa ZS-om i sniženom ejekcijskom frakcijom lijevog ventrikula (EFLV <45%).[64–66] U bolesnika sa ZS-om nedostatak željeza je čest (u oko 55% bolesnika s kroničnim i do 80% u onih s akutnim ZS-om),[67] a povezan je s pogoršanjem funkcionalnog kapaciteta, ponavljajućim hospitalizacijama zbog ZS-a, povišenim kardiovaskularnim rizikom, kao i ukupnom smrtnosti.[68] Nedostatak željeza u bolesnika sa ZS-om vjerojatno je uzrokovan povećanim gubitkom, smanjenim unosom ili apsorpcijom (uslijed pothranjenosti ili kongestije crijeva) i/ili promijenjenim metabolizmom željeza uzrokovanim kroničnom upalom u ZS-u.[69,70]

Na temelju randomiziranih kliničkih pokusa u smjernice je uvršteno da je u bolesnika sa ZS-om s reduciranim EFLV-om i nedostatkom željeza jedino parenteralna primjena visokodozne željezove karboksimaltoze dovela do statistički značajnog poboljšanja simptoma, funkcionalnog kapaciteta i kvalitete života u usporedbi s placebom.[71,72] Metaanalize kontroliranih kliničkih studija također su pokazale smanjenje rizika od kombiniranoga krajnjeg ishoda: smrti iz bilo kojeg uzroka ili KV hospitalizacije, KV smrti ili hospitalizacije zbog zatajivanja srca, KV smrti ili ponavljajuće hospitalizacije zbog KV uzroka ili zatajivanja srca.[73,74] Povoljni učinci dodatka željeza bili su neovisni o postojanju anemije.[75] S druge strane, studije s primjenom visokih doza peroralnog željeza[76] kao i s drugim oblicima parenteralnog željeza nisu pokazale značajne rezultate u poboljšanju funkcionalnog kapaciteta i smanjenja hospitalizacija u bolesnika sa srčanom insuficijencijom.[77] Slično ni primjena darbepoetina-alfa u bolesnika sa ZS-om i blagom do umjerenom anemijom nije uspjela postići smanjenje smrtnosti bilo kojeg uzroka ili učestalost hospitalizacija zbog KV bolesti, a povećala je rizik od tromboembolijskih događaja.[78] Kao rezultat toga, analozi eritropoetina nisu indicirani za liječenje anemije u ZS-u.

I u recentnim Smjernicama Europskoga kardiološkog društva za ZS iz 2021. liječenje željezovom karboksimaltozom navodi se kao jedino dokazano liječenje nedostatka željeza koje dovodi do simptomatskog poboljšanja, poboljšanja funkcionalnog statusa i kvalitete života u bolesnika s kroničnim ZS-om i EFLV-om <45%.[79] Njegovu primjenu također bi trebalo razmotriti za smanjenje ponovnih hospitalizacija u bolesnika s EFLV-om <50% koji su nedavno bili hospitalizirani



Slika 2. Shematski prikaz protokola primjene parenteralnog željeza u bolesnika sa zatajivanjem srca sa smanjenom ejekcijskom frakcijom lijevog ventrikula i nedostatkom željeza. Protokol se primjenjuje u Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Sestre milosrdnice, a modificiran je iz Smjernica za zatajivanje srca i Ekspertnog konsenzusa Europskoga kardiološkog društva.

Figure 2. Diagnostic algorithm for treatment of iron deficiency in patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. The protocol is used in the Clinic for Cardiovascular Diseases of UHC 'Sestre milosrdnice' and is modified from the Heart Failure Guidelines and the Expert Consensus of the European Society of Cardiology.

zbog pogoršanja srčanog popuštanja. Intravenska primjena željezove karboskimaltoze ima određene povoljne učinke i u akutnom ZS-u. Tako su u kliničkom pokusu AFFIRM-AHF bolesnici hospitalizirani zbog akutnog ZS-a s EFLV-om <50% i s istodobnim nedostatkom željeza randomizirani na terapiju intravenskom željezovom karboksimaltozom ili placebom. Željezo je davano u intervalima od šest te zatim dvanaest tjedana, ovisno o indikacijama prema ponovljenim analizama željeza. Primjena željezove karboksimaltoze nakon 52 tjedna nije značajno smanjila primarni kompozitni ishod ukupnih hospitalizacija zbog srčanog zatajivanja i KV smrti. Međutim, smanjen je kombinirani krajnji ishod prve hospitalizacije zbog srčanog zatajivanja ili KV smrti i ukupne hospitalizacije zbog ZS-a.[80] Očekuje se da će studije koje su u tijeku pružiti više dokaza o tome kakvi su učinci željezove karboksimaltoze u liječenju bolesnika sa ZS-om i očuvanom sistoličkom funkcijom lijevog ventrikula.[81]

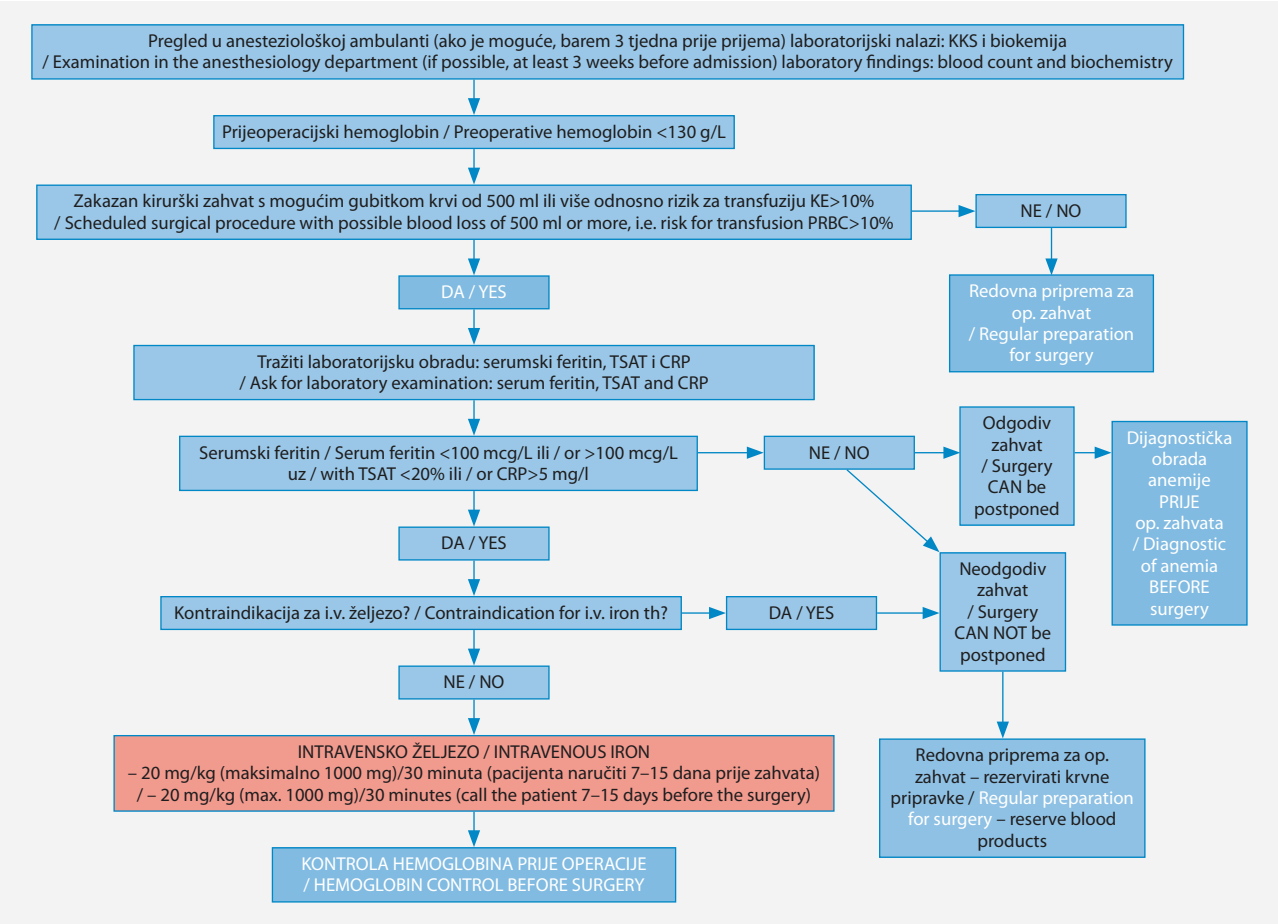
Sukladno smjernicama, od 2018. u Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Sestre milosrdnice primjenjujemo novi protokol liječenja bolesnika s nedostatkom željeza i ZS-a sa sniženom EFLV (slika 2). Preporučuje se redovito, a barem svakih šest mjesesci kontrola krvne slike, koncentracije serumskog feritina i saturacije transferina u bolesnika sa ZS-om kako bi se na vrijeme dijagnosticirala anemija i/ili nedostatak željeza. Ako se anemija i/ili nedostatak željeza otkriju, mora se provesti dijagnostički postupak da se utvrdi njihov uzrok. U liječenju se primjenjuje visokodozna intravenska željezova karboksimaltoza u obliku kratkotrajnih infuzija (u 100 ml fiziološke otopine) kroz oko jedan sat, a doza se određuje ovisno o tome ima li bolesnik sideropeničnu anemiju ili samo nedostatak željeza bez anemije. U bolesnika s anemijom primjenjuje se 1000 mg, a u onih bez anemije, a s apsolutnim ili relativnim nedostatkom željeza 500 mg (slika 2). Infuzije se većinom primjenjuju za vrijeme hospitalizacije u Dnevnoj bolnici, ali i na zavodima Klinike. Primjena je sigurna,[75] a i iz vlastitoga višegodišnjeg iskustva nije zabilježen značajan broj ozbiljnjih nepovoljnih reakcija na lijek. Uglavnom se radilo o lokalnoj reakciji na infuziju te asimptomatskoj ili oligosimptomatskoj hipofosfatemiji. Bolesnicima se nakon terapije značano poboljšava funkcionalni kapacitet, što povoljno djeluje na kvalitetu života tako da su sami bolesnici izrazito motivirani za redovite kontrole i parenteralnu terapiju željezovom karboksimaltozom.

Anesteziološka prijeoperativna i poslijeoperativna klinička iskustva s parenteralnim željezom

U kirurškoj populaciji anemija je povezana s povećanim mortalitetom i morbiditetom, pogotovo u bolesnika koji pristupaju opsežnijim kirurškim zahvatima, povezanim s povećanim gubitkom krvi i to dvojako – povećanjem komplikacija vezanih uz transfuziju krvi, a čini se da i sama po sebi negativno utječe na preživljenje (iako to još uvijek nije nedvosmisleno potvrđeno). Pokazalo se da pad koncentracije hemoglobina već od 10 g/L u kardijalnim zahvatima predstavlja neovisan prediktor lošijeg ishoda za bolesnika.[82] Nažalost, u velikog dijela ovih bolesnika liječenje anemije svodi se na čekanje dok se koncentracija hemoglobina u krvi ne snizi na unaprijed dogovoreni prag za transfuziju, kada se primjenjuje transfuzija eritrocita.

Prag hemoglobina od 120 g/L pokazao se nedostatnim u kirurških bolesnica. Pokazalo se da žene, s obzirom na manji broj cirkulirajućih eritrocita, imaju dvostruko veći rizik od primanja krvnih pripravaka tijekom zahvata u odnosu na muškarce te novije smjernice predlažu univerzalni prag odnosno cilj hemoglobina od 130 g/L i za muškarce i za žene koji pristupaju velikim kirurškim zahvatima (kardijalnim i nekardijalnim).[83] Dakle, cilj prijeoperacijske obrade bolesnika morao bi biti postići razinu prijeoperacijskog hemoglobina od 130 g/L, uz obnovu zaliha željeza.

Svi bolesnici koji pristupaju zahvatima gdje je očekivani gubitak krvi veći od 500 mL, odnosno gdje postoji vjerojatnost veća od 10% za transfuzijsku primjenu pripravaka eritrocita moraju biti obrađeni u smislu



Slika 3. Korekcija anemije u bolesnika s rizikom većeg gubitka krvi tijekom elektivnoga kirurškog zahvata
Figure 3. Correction of anemia in patient at risk of greater blood loss during elective surgery

isključenja prijeoperacijske anemije, odnosno manjka željeza. Prijeoperativne pretrage minimalno moraju uključivati kompletnu krvnu sliku, serumski feritin, zasićenost transferina, opći upalni parametar (C-reaktivni protein, CRP) te parametar bubrežne funkcije (serumski kreatinin) kako bi se moglo započeti s pravovremenom korekcijom anemije prije kirurškog zahvata. Bolesnici na pregled u anesteziološku ambulantu moraju doći s navedenim nalazima, iz čega proizlazi nužnost suradnje s liječnicima obiteljske medicine, kao i kirurzima u ranoj obradi (slika 3).

Za kvalitetno liječenje prijeoperacijskog manjka željeza važno je liječenje započeti što ranije. Kod započinjanja terapije treba uzeti u obzir da je za učinkovitu peroralnu nadoknadu željeza potrebno minimalno dva mjeseca, a da se procjena učinkovitosti terapije kontrolira nakon četiri tjedna. Isto tako, treba uzeti u obzir da kod određenog broja bolesnika peroralni nadomjestak željeza neće biti učinkovit. Terapiju intravenskim željezom trebalo bi započeti minimalno dva tjedna, a ako je moguće četiri tjedna prije zahvata, uz procjenu učinkovitosti terapije nakon jednog do dva tjedna ili pred sam kirurški zahvat.

Početak intravenske terapije željezom kod bolesnika koji su naručeni na zahvat jedan do tri dana nakon pregleda također se pokazao učinkovitim u smanjenju transfuzijskih potreba i bržem oporavku od anemije poslije operacije.[84]

Neispravljena prijeoperacijska anemija rizični je čimbenik lošeg ishoda operacijskog liječenja. Nadoknada manjka željeza smanjuje potrebu za transfuzijom i može skratiti boravak u bolnici. Međutim, nije nedvojbeno dokazano da poboljšava ishod. Problematika bi se mogla podijeliti u bolesnike koji pristupaju liječenju benignih i malignih bolesti. U velikim zahvatima zbog benignih bolesti, posebice ako je predmnijevani gubitak krvi 500 mL ili veći, bolesnike bi trebalo upozoriti o odnosu između anemije, morbiditeta i mortaliteta i trebali bi imati priliku odgoditi svoje liječenje do dijagnostičke i terapijske obrade anemije. Odgodu zahvata za minimalno četiri tjedna kako bi se anemija adekvatno odgodila preporučuje nekoliko međunarodnih i nacionalnih smjernica.[85–88]

U bolesnika koji pristupaju liječenju zbog malignih bolesti nije uputno odgađati zahvat, međutim u svakom slučaju valja razmisliti o primjeni adjuvantne te-

rapije prije zahvata koja se pokazala korisnom u smislu smanjenja transfuzijskog liječenja i skraćenja boravka u bolnici poslije operacije.

Poslijeoperacijska anemija prisutna je u oko 90% bolesnika u neposrednom poslijeoperacijskom razdoblju poslije velikih zahvata. Glavni uzroci su prisutnost prijeoperacijske anemije, perioperacijski gubitak krvi, loš nutricijski unos poslije zahvata i učestalo uzorkovanje krvi poslije operacije. Valja uzeti u obzir upalnu reakciju koja se javlja kao posljedica kirurške traume, a inhibira apsorpciju željeza iz crijeva. Trenutno je na snazi restriktivni transfuzijski režim (prag za transfuziju od 70 g/L kod inače zdravih kirurških bolesnika koji aktivno ne krvare, odnosno 80 g/L kod kardijalnih bolesnika). Ovakav režim dovodi i do otpuštanja velikog postotka bolesnika s anemijom. Korištenje intravenskih pripravaka željeza u poslijeoperacijskom periodu pokazalo se korisnim u liječenju poslijeoperacijske anemije zbog manjka željeza.[89–91]

Zaključak

Sideropenična anemija najčešća je anemija na svijetu i može biti dio kliničke slike različitih bolesti i stanja. Najvažnije je provesti prvenstveno etiološko liječenje, odnosno dijagnosticirati i liječiti uzrok manjka željeza, uz peroralnu ili parenteralnu nadoknadu željeza; stoga liječenje sideropenične anemije često zahtijeva timski rad. Novi visokodozni parenteralni pripravci željeza vrlo se često primjenjuju u hematološkim dnevnim bolnicama i odjelima, ali danas sve više i u različitim nehematološkim specijalističkim službama, kako je i opisano u ovom radu, sa specifičnostima pojedinih bolesti i pristupa njihovom liječenju. Moguće je da će se daljnjim stjecanjima kliničkih iskustava u liječenju parenteralnim pripravcima željeza s vremenom i u Hrvatskoj parenteralno željezo početi primjenjivati i u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, kako već postoji u drugim državama,[6–8] čime će se dalje unaprijediti zbrinjavanje bolesnika s anemijom uslijed manjka željeza.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: DP, BB, MB, DDB, IDG, KK, DLJK, AP, JR, IS, ŽK

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: DP, BB, MB, DDB, IDG, KK, DLJK, AP, JR, IS, ŽK

Pisanje prve verzije rada: DP, BB, MB, DDB, IDG, KK, DLJK, AP, JR, IS, ŽK

Kritička revizija: DP, BB, MB, DDB, IDG, KK, DLJK, AP, JR, IS, ŽK

LITERATURA

1. *Pulanić D, Vodanović M.* Patogeneza i liječenje sideropenične anemije – najčešće anemije u općoj populaciji i posebnim skupinama bolesnika. Medix. 2019;136/137:112–9.
2. *Radman I, Vodanović M, Mandac-Rogulj I, Roganović J, Petranović D, Valković T i sur.* Smjernice Hrvatskog društva za hematologiju HLZ-a i KROHEM-a za zbrinjavanje anemije uzrokovane manjkom željeza. Liječ Vjesn. 2019;141:1–13.
3. *Vodanović M, Radman I, Pulanić D, Mandac Smoljanović I, Radić-Krišto D, Petranović D i sur.* Nadopuna smjernica za dijagnostiku i liječenje anemije uzrokovane manjkom željeza. Bilten Krohema. 2021;13(1):46–9.
4. *Vodanović M, Mandac Rogulj I, Krečak I, Holik H, Babok-Flegarić R, Gutt-Nuk R i sur.* Opservacijska studija Krohema o prvim pregledima anemija u hematološkim ambulantama. Bilten Krohema. 2019;11(1):26–7.
5. *Vodanović M, Pulanić D, Krečak I, Gverić Krečak V, Holik H, Flegarić-Babok R i sur.* Rezultati presječne studije Krohem-a o prvim pregledima anemija u hematološkim ambulantama. Liječn Vjesn. 2020;142(Suppl 3):15–16.
6. *Naim M, Hunter J.* Intravenous iron replacement – management in general practice. Aust Fam Physician. 2010;39(11): 839–41.
7. *Kuster M, Meli DN.* Treatment of iron deficiency with intravenous ferric carboxymaltose in general practice: a retrospective database study. J Clin Med Res. 2015;7(1):37–40.
8. *Meier R, Keizer E, Rosemann T, Markun S.* Indications and associated factors for prescribing intravenous iron supplementation in Swiss general practice: a retrospective observational study. Swiss Med Wkly. 2019;149:w20127.
9. *World Health Organisation.* Worldwide Prevalence of Anaemia. 1993–2005. Ženeva: WHO; 2008.
10. *Girelli D, Ugolini S, Busti F, Marchi G, Castagna A.* Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. Int J Hematol. 2018;107:16–30.
11. *Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB.* Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. Gut. 2011; 60:1309–16.
12. *Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I; British Committee for Standards in Haematology.* Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. Br J Haematol. 2013;161(5):639–48.
13. *Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP i sur.* European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. J Crohns Colitis. 2015;9(3):211–22.
14. *Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM i sur.* The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2016;10(3):239–54.
15. *Kulnigg S, Gasche C.* Systematic review: Managing anaemia in Crohn's diease. Aliment Pharmacol Ther. 2006;24:1507–23.
16. *Wilson A, Reyes E, Ofman J.* Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. Am J Med. 2004;116(S7A):44S–49S.

17. *Gomollon F, Gisbert JP.* Anemia and inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol. 2009;15(37):4659–65.
18. *Wells CW, Lewis S, Barton JR, Corbett S.* Effects of changes in hemoglobin levels on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. Inflamm Bowel Dis. 2006;12:123–30.
19. *Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, Dudar LV, Karnafel W, Garcia LC i sur.* A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. Am J Gastroenterol. 2008;103(5):1182–92.
20. *Reinisch W, Staun M, Tandon RK, Altorjay I, Thillainayagam A, Gratzer C i sur.* A randomized, open-label, noninferiority study of iron isomaltoside 1,000 [Monofer] compared with oral iron for teatment of anemia in IBD. Am J Gastroenterol. 2013;108:1877–88.
21. *Evstatiev R, Alexeeva O, Bokemeyer B, Chopey I, Felder M, Gudehus M i sur.* Ferric carboxymaltose prevents recurrence of anemia in patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11:269–77.
22. *Ljubas Kelečić D, Jelaković M, Barišić A, Brinar M, Karas I, Vranešić Bender D i sur.* Hipofosfatemija kod bolesnika s upalnim bolestima crijeva nakon parenteralne nadoknade željeza: prikaz serije slučajeva. Liječ Vjesn. 2022;144:374–80.
23. *American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics.* Anemia in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 233. Obstetr Gynecol. 2021; 138(2):e55–e64.
24. *Pavord S, Daru J, Prasannan N, Robinson S, Stanworth S, Girling J; BSH Committee.* UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. Br J Haematol. 2020;188 (6):819–30.
25. *Scholl TO.* Maternal iron status: relation to fetal growth, length of gestation, and iron endowment of the neonate. Nutr Rev. 2011;69(Suppl 1):S23–9.
26. *Bothwell TH.* Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. Am J Clin Nutr. 2000;72(Suppl 1):257S–264S.
27. *Shi H, Chen L, Wang Y, Sun M, Guo Y, Ma S i sur.* Severity of Anemia During Pregnancy and Adverse Maternal and Fetal Outcomes. JAMA Netw Open. 2022;5(2):e2147046.
28. *Harrison RK, Lauhon SR, Colvin ZA, McIntosh JJ.* Maternal anemia and severe maternal morbidity in a US cohort. Am J Obstetr Gynecol MFM. 2021;3(5):100395.
29. *Tunkyi K, Moodley J.* Anemia and pregnancy outcomes: a longitudinal study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018;31(19): 2594–8.
30. *Govindappagari S, Burwick RM.* Treatment of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy with Intravenous versus Oral Iron: Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Perinatol. 2019;36 (4):366–76.
31. *Lewkowitz AK, Gupta A, Simon L, Sabol BA, Stoll C, Cooke E i sur.* Intravenous compared with oral iron for the treatment of iron-deficiency anemia in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. J Perinatol. 2019;39(4):519–32.
32. *Hiller JL, Benda GI, Rahatzad M, Allen JR, Culver DH, Carlson CV i sur.* Benzyl alcohol toxicity: impact on mortality and intraventricular hemorrhage among very low birth weight infants. Pediatrics. 1986;77(4):500–6.
33. *Christoph P, Schuller C, Studer H, Irion O, De Tejada BM, Surbek D.* Intravenous iron treatment in pregnancy: comparison of high-dose ferric carboxymaltose vs. iron sucrose. J Perinat Med. 2012;40(5):469–74.
34. *Perewusnyk G, Huch R, Huch A, Breymann C.* Parenteral iron therapy in obstetrics: 8 years experience with iron-sucrose complex. Br J Nutr. 2002;88(1):3–10.
35. *Warner PE, Critchley HO, Lumsden MA, Campbell-Brown M, Douglas A, Murray GD.* Menorrhagia I: measured blood loss, clinical features, and outcome in women with heavy periods: a survey with follow-up data. Am J Obstetr Gynecol. 2004; 190(5):1216–23.
36. *Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients.* Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington (DC): National Academies Press; 2001. 9, Iron. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222309/ [Pristupljeno 14. kolovoza 2023.].
37. *Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC.* Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. J Am Soc Nephrol. 2002;13: 504–10.
38. *El-Achkar TM, Ohmit SE, McCullough PA, Crook ED, Brown WW, Grimm R i sur.* Kidney Early Evaluation Program. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: The Kidney Early Evaluation Program. Kidney Int. 2005;67:1483–8.
39. *Kovesdy CP, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Anderson JE.* Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease. Kidney Int. 2006;69: 560–4.
40. *Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Aronovitz J i sur.* Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2006;17:1181–91.
41. *Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, Kovesdy CP, Jalal DI.* Iron Deficiency in Chronic Kidney Disease: Updates on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. J Am Soc Nephrol. 2020;31:456–68.
42. *Ganz T.* Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. Blood. 2003;102:783–8.
43. *Panwar B, Gutiérrez OM.* Disorders of Iron Metabolism and Anemia in Chronic Kidney Disease. Semin Nephrol. 2016;36: 252–61.
44. *Basseri RJ, Nemeth E, Vassilaki ME, Basseri B, Enayati P, Shaye O i sur.* Hepcidin is a key mediator of anemia of inflammation in Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2013;7:e286–91.
45. *Zaritsky J, Young B, Wang HJ, Westerman M, Olbina G, Nemeth E i sur.* Hepcidin – a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4:1051–6.
46. *Nemeth E.* Anti-hepcidin therapy for iron-restricted anemias. Blood. 2013;122:2929–31.
47. *Cooke KS, Hinkle B, Salimi-Moosavi H, Foltz I, King C, Rathanaswami P i sur.* A fully human anti-hepcidin antibody modulates iron metabolism in both mice and nonhuman primates. Blood. 2013;122:3054–61.
48. *Sasu BJ, Cooke KS, Arvedson TL, Plewa C, Ellison AR, Sheng J i sur.* Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia. Blood. 2010;115(17):3616–24.
49. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in*

Chronic Kidney Disease. Chapter 1: diagnosis and evaluation of anemia in CKD. Kidney Int Suppl. 2012;2:288–91.

50. *Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS i sur.* IRON CORE Group. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. Am J Hematol. 2017;92:1068–78.
51. *National Institute for Health and Care Excellence.* Chronic kidney disease: managing anaemia. NICE guideline [NG8]. Dostupno na: https://www.nice.org.uk/guidance/ng8 [Pristupljeno 4. srpnja 2023.].
52. *Locatelli F, Bárány P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D i sur.* ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. Nephrol Dial Transplant. 2013;28:1346–59.
53. *KDIGO.* KDIGO Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. Am J Kidney Dis. 2007;50(3):471–530.
54. *Agarwal R.* Iron deficiency anemia in chronic kidney disease: Uncertainties and cautions. Hemodial Int. 2017;21(Suppl 1): S78–S82.
55. *Pisani A, Riccio E, Sabbatini M, Andreucci M, Del Rio A, Visciano B.* Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: a randomized trial. Nephrol Dial Transplant. 2015;30:645–52.
56. *Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, Eckardt KU, Gaillard C, Van Wyck D i sur.* FIND-CKD Study Investigators. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. Nephrol Dial Transplant. 2014; 29:2075–84.
57. *Bhandari S, Kalra PA, Berkowitz M, Belo D, Thomsen LL, Wolf M.* Safety and efficacy of iron isomaltoside 1000/ferric derisomaltose versus iron sucrose in patients with chronic kidney disease: the FERWON-NEPHRO randomized, open-label, comparative trial. Nephrol Dial Transplant. 2021;36:111–20.
58. *Kuo KL, Hung SC, Liu JS, Chang YK, Hsu CC, Tarng DC.* Iron supplementation associates with low mortality in pre-dialyzed advanced chronic kidney disease patients receiving erythropoiesis-stimulating agents: a nationwide database analysis. Nephrol Dial Transplant. 2015;30:1518–25.
59. *Gafter-Gvili A, Schechter A, Rozen-Zvi B.* Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. Acta Haematol. 2019; 142:44–50.
60. *Schunkert H, Hense HW: A heart price to pay for anaemia.* Nephrol Dial Transplant. 2001:16:445–8.
61. *Pereira AA, Sarnak MJ.* Anemia as a risk factor for cardiovascular disease. Kidney Int Suppl. 2003;(87):S32–9.
62. *Gabrić ID, Planinc-Peraica A, Planinc D, Vrkić N, Lukinac Lj, Trbusić M i sur.* Treatment with folic acid and vitamin B12 reduce NT-proBNP level in patients with severe chronic heart failure and anemia. 2nd Dubrovnik Cardiology Highlights (an ESC update programme in cardiology). Dubrovnik; 2011.
63. *Gabrić ID, Tomašić I, Golubić K, Trbušić M, Čerkez Habek J, Delić-Brkljačić D.* Utjecaj anemije na ponovne hospitalizacije bolesnika sa zatajivanjem srca i sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke. Cardiol Croat. 2018;13(11–12):354.
64. *Stugiewicz M, Tkaczyszyn M, Kasztura M, Banasiak W, Ponikowski P, Jankowska EA.* The influence of iron deficiency on the functioning of skeletal muscles: experimental evidence and clinical implications. Eur J Heart Fail. 2016;18:762–73.
65. *von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Anker SD.* Iron deficiency and cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. 2015;12:659–69.
66. *Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS i sur.* 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2016;69(12):1167.
67. *Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B i sur.* Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. Eur Heart J. 2010; 31:1872–80.
68. *Anand IS, Gupta P.* Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies. Circulation. 2018;138:8098.
69. *Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W i sur.* Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. Am Heart J. 2013;165:575–582.e3.
70. *Rocha BML, Cunha GJL, Falcao Menezes LF.* The burden of iron deficiency in heart failure: therapeutic approach. J Am Coll Cardiol. 2018;71:7827.
71. *Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H i sur.* FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med. 2009;361:2436–48.
72. *Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V i sur.* CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J. 2015;36:657–68.
73. *Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W i sur.* Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Heart Fail. 2016;18:786–95.
74. *Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F i sur.* Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2018;20:125–33.
75. *Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, Dickstein K, Luscher TF, Willenheimer R i sur.* Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. Eur J Heart Fail. 2013;15:1267–76.
76. *Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM i sur; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network.* Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial. JAMA. 2017;317:1958–66.
77. *Rocha BML, Cunha GJL, Falcao Menezes LF.* The burden of iron deficiency in heart failure: therapeutic approach. J Am Coll Cardiol. 2018;71:7827.
78. *Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R i sur; RED-HF Committees, RED-HF Investigators.* Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. N Engl J Med. 2013;368:1210–19.

79. *McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M i sur; ESC Scientific Document Group.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2022;24(1):4–131.
80. *Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozdz J i sur.* AFFIRMAHF Investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. Lancet. 2020;396:1895–904.
81. *von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD.* Iron deficiency in heart failure: an overview. JACC Heart Fail. 2019;7:36–46.
82. *Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM.* Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. Brit J Surg. 2015;102(11): 1314–24.
83. *Rosencher N, Kerkkamp HE, Macheras G, Munuera LM, Menichella G, Barton DM i sur.* OSTHEO Investigation. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. Transfusion. 2003;43(4):459–69.
84. *Spahn DR, Schoenrath F, Spahn GH, Seifert B, Stein P, Theusinger OM i sur.* Effect of ultra-short-term treatment of patients with iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery: a prospective randomised trial. Lancet. 2019;393 (10187):2201–12.
85. *Beris P, Muñoz M, García-Erce JA, Thomas D, Maniatis A, Van der Linden P.* Perioperative anaemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. Br J Anaesth. 2008; 100(5):599–604.
86. *Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, Benoni G, Beris P, Bisbe E i sur.* Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. Br J Anaesth. 2011;106(1):13–22.
87. *Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, García-Erce JA, Llau JV i sur; Spanish Expert Panel on Alternatives to Allogeneic Blood Transfusion.* Spanish Consensus Statement on alternatives to allogeneic blood transfusion: the 2013 update of the "Seville Document". Blood Transfus. 2013;11(4):585–610.
88. *Kotzé A, Harris A, Baker C, Iqbal T, Lavies N, Richards T i sur.* British Committee for Standards in Haematology Guidelines on the Identification and Management of Pre-Operative Anaemia. Br J Haematol. 2015;171(3):322–31.
89. *Muñoz M, Auerbach M.* Postoperative intravenous iron: a simple strategy to improve outcomes. Lancet Haematol. 2016; 3(9):e401–2.
90. *Khalafallah AA, Yan C, Al-Badri R, Robinson E, Kirkby BE, Ingram E i sur.* Intravenous ferric carboxymaltose versus standard care in the management of postoperative anaemia: a prospective, open-label, randomised controlled trial. Lancet Haematol. 2016;3(9):e415–25.
91. *Laso-Morales MJ, Vives R, Gómez-Ramírez S, Pallisera-Lloveras A, Pontes C.* Intravenous iron administration for postoperative anaemia management after colorectal cancer surgery in clinical practice: a single-centre, retrospective study. Blood Transfus. 2018;16(4):338–42.

Vijest | News

Pratite nas i na portalu *Liječnički vjesnik*

Hrvatski liječnički zbor pokrenuo je 2017. godine portal *Liječnički vjesnik* koji se čita na poveznici: https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr

Liječnički vjesnik (LV), službeni recenzirani časopis Hrvatskoga liječničkog zbora objavljuje uvodnike, stručne i znanstvene radove, preglede, prikaze bolesnika, lijekova i metoda, prethodna znanstvena i stručna priopćenja, osvrte, pisma uredništvu, prikaze knjiga i druge priloge.

Na portalu u bazi nalaze se svi radovi od 2003. godine nadalje koji se mogu pretraživati po naslovu, autoru, godini ili rubrici.

Čitajte nas na web stranici:

https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr



Liječ Vjesn 2024;146:35–38
https://doi.org/10.26800/LV-146-1-2-5

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Oponašatelji kliničke slike nasljednog (hereditarnog) angioedema

Mimics of hereditary angioedema

Marko Barešić[1], Boris Karanović[1]✉, Ljiljana Smiljanić Tomičević[1], Branimir Anić[1]

[1] Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

Deskriptori
NASLJEDNI ANGIOEDEM – dijagnoza, etiologija, farmakoterapija; ANGIOEDEM – dijagnoza, etiologija, imunologija; INHIBITOR C1 ESTERAZE – genetika, terapijska uporaba; BRADIKININ – metabolizam; ACE INHIBITORI – nuspojave; IMUNOGLOBULIN E – imunologija

SAŽETAK. Nasljedni (hereditarni) angioedem je bolest karakterizirana periodičnim, nepredvidivim oticanjima mekih tkiva različitih lokalizacija i intenziteta s najčešće samoograničavajućim tijekom trajanja, te je u pravilu posredovan bradikininom. Bolest može uzrokovati blagi, estetski ili funkcionalni poremećaj, ali može dovesti i do smrtnog ishoda u slučaju zahvaćanja gornjih dišnih putova i gušenja. Postoje stanja koja oponašaju kliničku sliku hereditarnog angioedema, a mogu biti posredovana različitim molekulama (bradikininom, histaminom i sl.), odnosno uzrokovana drugim mehanizmima nastanka. Cilj je ovog članka na temelju ilustrativnih primjera upozoriti na najčešće oponašatelje kliničke slike hereditarnog angioedema s kojima se susreću liječnici različitih specijalnosti, posebice u radu u hitnoj službi.

Descriptors
ANGIOEDEMAS, HEREDITARY – diagnosis, etiology, drug therapy; ANDGIOEDEMA – etiology, drug therapy, immunology; COMPLEMENT C1 INHIBITOR PROTEIN – genetics, therapeutic use; BRADYKININ – metabolism; ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS – adverse effects; IMMUNOGLOBULIN E – immunology

SUMMARY. Hereditary angioedema is a disease characterized by periodic, unpredictable soft tissue swellings of different localization and intensity, is usually self-limiting and in most cases mediated by bradykinin. The disease can cause only a mild esthetic or functional disorder, but can also lead to death in case of upper respiratory tract affection and asphyxia. There are several states that resemble hereditary angioedema, that can be mediated by different molecules (bradykinin, histamine) or different pathophysiological mechanisms. The aim of the article is to address the most frequent mimics of hereditary angioedema that might be encountered in different medical specialties, especially in the emergency department, through illustrative examples from clinical practice.

Angioedem nastaje kao posljedica pojačane permeabilnosti krvnih žila s posljedičnim izlaskom tekućine u područje dubokog dermisa i potkožnog tkiva. Karakteriziran je oteklinom različite veličine i lokalizacije, a može biti posredovan različitim mehanizmima nastanka.[1,2] Urtika je kožna promjena s centralnim oticanjem površinskog dijela kože s okolnim eritemom različitih veličina i intenziteta koja je obično popraćena svrbežom.[3]

Nasljedni (hereditarni) angioedem (HAE) je bolest koja se nasljeđuje autosomno dominantno te se vrlo često susreće kod nekoliko članova iste obitelji. Oko 20% pacijenata ima *de novo* mutaciju pa izostanak simptoma kod članova obitelji ne isključuje postojanje bolesti. Hereditarni angioedem uzrokovan je deficitom inhibitora esteraze C1 (tip 1) ili narušenom funkcijom istog enzima (tip 2), što za posljedicu ima oslobađanje vazoaktivnog amina bradikinina. Oba oblika bolesti uzrokovana su mutacijom gena SERPING1 na kromosomu 11 koji kodira inhibitor esteraze C1.[4,5] HAE s urednom razinom esteraze inhibitora C1 (prethodno zvan HAE tip 3) uzrokovan je mutacijama u za sada šest identificiranih gena. Prezentirajući simptomi ne razlikuju se od onih kod tipa 1 i 2, što predstavlja dijagnostički problem s obzirom na urednu razinu i funkciju esteraze inhibitora C1.[6] Klinička slika svih oblika HAE-a uključuje pojavu oteklina – angioedema na različitim dijelovima tijela (licu, trupu, ekstremitetima, genitalnoj regiji). Također mogu biti zahvaćeni unutarnji organi (crijeva) te larinks, što predstavlja najproblematičnije očitovanje bolesti.[7] Pojava urtika nije karakteristična za HAE, a njihovo pojavljivanje prvenstveno upućuje na patološka stanja posredovana histaminom i imunoglobulinom E (IgE).[3] Liječenje HAE-a ovisi o učestalosti i ozbiljnosti epizodnih napadaja angioedema. Liječenje uključuje nadomjesnu primjenu inhibitora esteraze C1 (rekombinantnog [konestat-alfa] ili proizvedenog iz ljudske plazme), selektivni kompetitivni antagonist bradikininskog receptora tipa 2 (ikatibant), atenuirane androgene, traneksamičnu kiselinu, inhibitore plazmatskog kalikreina (monoklonsko protutijelo lanadelumab i peroralni berotralstat).[8–10] Brojni novi lijekovi i metode liječenja u različitim su fazama istraživanja.[11]

Prikaz slučajeva

Slučaj 1 (**slika 1a**): Muškarac u dobi od 69 godina pregledan je u hitnom otorinolaringološkom prijmu zbog oteklina lica, usnica i vjeđa, a bez otekline jezika i bez otekline larinksa. Liječen je višim dozama metilprednizolona i antihistaminika bez značajnijeg učin-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Boris Karanović, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-5884-1190
Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju,
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb,
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: boris.karanovic@gmail.com

Primljeno 11. listopada 2023., prihvaćeno 10. siječnja 2024.



Slika 1. Angioedem lica u trojice pacijenata (a-c) te nalaz CT-a pacijentice sa sindromom gornje šuplje vene kao kliničkim oponašateljem angioedema (d)

Figure 1. Facial angioedema in three patients (a-c) and CT scan of a patient with superior vena cava syndrome (d)

ka. Zbog progresije oteklina intubiran je te potom hospitaliziran u jedinici intenzivnog liječenja. Primio je ikatibant te kasnije i dozu inhibitora esteraze C1 uz ostalu suportivnu terapiju. Postupno je došlo do smirivanja oteklina. Naknadno se saznaje da je liječio arterijsku hipertenziju inhibitorom enzima koji konvertira angiotenzin (engl. *angiotension converting enzyme inhibitor*, ACEI) lizinoprilom i hidroklorotiazidom. Uzrok angioedema: ACEI.

Slučaj 2: Žena u dobi od 33 godine javila se u hitni prijam zbog oteklina lica, usnica, otežanog disanja i promuklosti te pojave utrikarije i svrbeža. Ordinirana je terapija parenteralnim antihistaminikom i metilprednizolonom uz povoljan učinak. Tijekom opservacije došlo je do potpune regresije tegoba. Naknadno se saznaje da pacijentica jela odrezak od tune te vrlo brzo razvila angioedeme s urtikarijom. Uzrok angioedema: alergijska reakcija posredovana IgE-om.

Slučaj 3 (slika 1b): Muškarac u dobi od 62 godine javio se u hitni prijam zbog otekline jezika i lica. Liječen je metilprednizolonom i antihistaminikom bez značajnijeg učinka. Uz konestat-alfa oticanje se smanjilo. Uzimao je perindopril zbog arterijske hipertenzije. Uzrok angioedema: ACEI.

Slučaj 4 (slika 1c): Muškarac u dobi od 62 godine hospitaliziran je zbog asimetričnih oteklina lica i otežanog disanja. Metilprednizolon u visokim dozama i antihistaminici nisu bili učinkoviti, dok je ikatibant bio tek djelomično učinkovit. Uz prekid perindoprila postupno dolazi do regresije oteklina. Tijekom hospitalizacije razvija simptome progresivne mišićne slabosti te se nakon neurološke obrade utvrdi mijastenija gravis. Uzrok angioedema: ACEI.

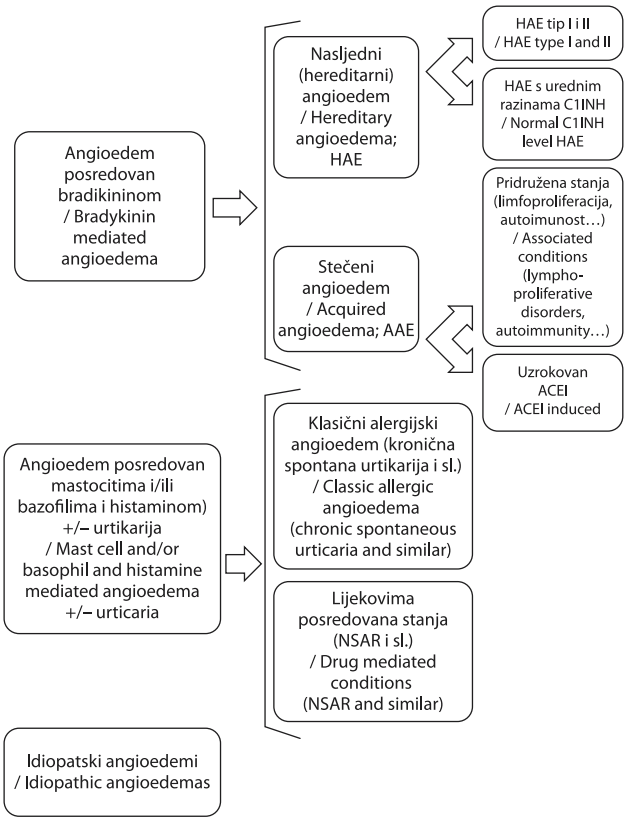
Slučaj 5 (slika 1d): Žena u dobi od 63 godine pregledana je u hitnoj ORL ambulanti zbog progresivnog oticanja lica, vrata i uvule. Od lijekova je uzimala ramipril u liječenju arterijske hipertenzije. S obzirom na kliničku sliku postavljena je sumnja na angioedem uzrokovan primjenom ACEI. No, s obzirom na to da je oticanje počelo prije više od mjesec dana i postupno progrediralo, zatražena je daljnja obrada. Radiološkom obradom utvrđen je tumorski proces medijastinuma koji je svojom veličinom uzrokovao sindrom gornje šuplje vene. Kasnijom bolničkom obradom dijagnosticira se disemi-

nirani sitnostanični neuroendokrini karcinom. Uzrok edema: sindrom gornje šuplje vene.

Rasprava

Klinička slika angioedema u većini je slučajeva vrlo slična bez obzira na etiologiju, što stvara poteškoće i probleme prilikom dijagnosticiranja osnovne bolesti u pozadini tegoba.[7] U svakodnevnoj rutinskoj praksi važno je razlikovati HAE od angioedema koji nastaju kao posljedica alergijske reakcije.[3] Hereditarni angioedem i angioedem uzrokovan primjenom ACEI posredovani su bradikininom.[13,14] Alergijski angioedemi koji su znatno češći posredovani su prvenstveno histaminom i drugim vazoaktivnim aminima iz mastocita i/ili bazofila te imunoglobulinom E. Gotovo u pravilu uz ovakve alergijske reakcije posredovane IgE-om pojavljuju se i urtike te pruritus, što nije karakteristično za HAE.[3] Treba također razlikovati i stečene angioedeme koji su mogu javiti uz limfoproliferativne i sustavne bolesti vezivnog tkiva.[12] Rijetko se utvrde i različita stanja ili bolesti koja mogu uzrokovati otekline u području lica i stazu krvi (kompresivni vaskularni sindromi), a koja nisu uzrokovana povećanom permeabilnošću tekućine iz krvnih žila (angioedemom).

Angioedemi koji su posredovani bradikininom, a ne ubrajaju se u HAE, mogu biti uzrokovani često korištenim lijekovima za liječenje arterijske hipertenzije. Tako ACEI, osim svog povoljnog učinka na arterijsku hipertenziju, imaju za posljedicu i akumulaciju bradikinina. Bradikinin je potentni vazoaktivni amin-vazodilatator koji dovodi do povećane permeabilnosti krvnih žila i kliničke slike oteklina mekih tkiva, tj. angioedema. ACEI su kontraindicirani u pacijenata kod kojih je dokazan HAE, s obzirom na to da mogu dovesti do češćih i ozbiljnijih epizoda oticanja. U slučaju epizode angioedema kod pacijenata koji uzimaju ACEI kao antihipertenziv svakako treba prekinuti liječenje i ACEI zamijeniti antihipertenzivom drugog mehanizma djelovanja. Angioedem uz ACEI može se pojaviti kod tek započetog, ali i kod dugotrajnog liječenja ACEI-jem.[13,14] Što se tiče vrlo slične skupine antihipertenziva – inhibitora receptora angiotenzina II (engl. *angiotensin II receptor blockers*, ARB) postoje različiti podatci u literaturi. Prema nekim autorima kontraindicirani su u pacijenata s HAE-om i u onih s epizodama angioedema uz ACEI, dok ih dio autora preporuča kao zamjenu za ACEI u pacijenata kod kojih su se pojavio angioedem.[15] Od ostalih lijekova koji bi se trebali izbjegavati u pacijenata s angioedemom lijekovi su koji sadrže estrogen, inhibitori mTOR-a (engl. *mammalian target of rapamycin)* (sirolimus i everolimus), inhibitori enkefalinaze, vrlo aktualni inhibitori dipeptidil peptidaze 4 i slično. Konačno, treba imati na umu i polipragmaziju u primjeni lijekova koja može dovesti do razvoja neželjenih interakcija u vidu angioedema.[14] Dijelu angioedema ne može se odrediti jasan uzrok pa se nazivaju idiopatskima. Klasifikacija angioedema prikazana je shematski na slici 2.



Slika 2. Klasifikacija angioedema (prilagođeno prema referenciji 2)
Figure 2. Classification of angioedema (modified according to reference 2)

Pacijenti s angioedemom nerijetko se mogu susresti u ordinacijama liječnika obiteljske medicine, a kod izrazitih oticanja mekih tkiva (najčešće jezika) u hitnim prijamima medicinskih ustanova. To pogotovo vrijedi za pacijente s angioedemima uzrokovanima ACEI-jem, uzimajući u obzir široku primjenu ACEI-ja u učestaloj bolesti kao što je arterijska hipertenzija. Prema određenim istraživanjima učestalost nuspojave suhog kašlja iznosi 5 – 35%, dok nuspojave angioedema između 0,5% i 0,10 – 0,12% liječenih pacijenata.[16,17]

Svi pacijenti prikazani u ovom tekstu inicijalno su pregledani u hitnoj službi bolnice i zahtijevali su hitnu obradu i liječenje. Pacijenti koji imaju potvrđenu dijagnozu HAE-a, a koji se javljaju u hitnu službu s epizodom angioedema, zahtijevaju promptnu primjenu lijeka za liječenje HAE-a i ne bi trebali biti dijagnostički i terapijski problem. Oni pacijenti koji imaju kompromitiran dišni put svakako trebaju hitnu primjenu lijekova s ciljem zaustavljanja gušenja. Što ranija primjena terapije omogućuje brže zaustavljanje oticanja mekih tkiva. Problematični pacijenti su oni koji još nemaju točnu etiološku dijagnozu angioedema (tj. dokazan uzrok angioedema), a prezentiraju se oteklinama u hitnoj službi. Takve pacijente treba što prije obraditi te ustanoviti postoji li zahvaćanje dišnih struktura i/ili jezika. Inicijalna primjena glukokortikoida i antihista-

minika preporučljiva je s obzirom na to da je većina angioedema posredovana histaminom te bi trebala reagirati na primijenjenu terapiju. Prisutnost urtikarije samo potvrđuje opravdanost primjene antihistaminika i glukokortikoida. Svakog pacijenta s angioedemom, bez obzira na uzrok, trebalo bi opservirati nakon primijenjene terapije bilo u ambulantnim bilo u bolničkim uvjetima do potpune stabilizacije općeg stanja. Nakon zbrinjavanja akutnog stanja i stabilizacije, pacijenta treba uputiti na obradu odgovarajućem specijalistu (kliničkom farmakologu, dermatologu, alergologu ili kliničkom imunologu).

Troje od pet pacijenata koristilo je ACEI za liječenje arterijske hipertenzije te je kod njih potvrđen angioedem induciran ACEI-jem uz urednu koncentraciju i funkciju inhibitora esteraze C1. Time je isključen HAE tip 1 i 2. Preporučen im je antihipertenziv drugog mehanizma djelovanja. Pacijentica s angioedemom i urtikarijom imala je tipičnu kliničku sliku alergijske reakcije posredovane IgE-om uz dobar učinak glukokortikoida i antihistaminika, stoga daljnja obrada u smjeru HAE-a nije bila indicirana. Klinička slika pacijentice s agresivnim karcinomom medijastinuma oponašala je kliničku sliku HAE-a, no zapravo je bila riječ o sindromu gornje šuplje vene.

Zaključak

Uzroci kliničke slike angioedema mogu biti raznovrsni, prvenstveno su posredovani IgE-om i histaminom te u manjoj mjeri bradikininom i drugim uzrocima. Pacijenti s angioedemom relativno se često javljaju u hitne službe medicinskih ustanova. Među njima treba prepoznati pacijente s hereditarnim angioedemom i epizodnim oticanjima u sklopu njihove osnovne bolesti te ih liječiti u skladu s time. Pojava urtika uz angioedem nije karakteristična za HAE te govori u prilog alergijske reakcije posredovane IgE-om. Određeni broj pacijenata može imati angioedem kao nuspojavu ACEI-ja te se svakako naglasak stavlja na dobro uzimanje anamnestičkih podataka o prethodnim osobnim i obiteljskim bolestima, uzimanju lijekova (novouvedenih ili onih koje kronično uzima) i medicinskih preparata, trajanju simptoma, izloženosti različitim okidačima bolesti i slično. Otkrivanje uzroka angioedema bitno je radi primjene odgovarajuće terapije u akutnom napadaju (često u hitnoj službi), modifikacije kronične medikamentozne terapije i upućivanja pacijenta odgovarajućem specijalistu radi daljnjih praćenja. U slučaju da pacijent s angioedemom koristi ACEI, taj lijek treba zamijeniti lijekom drugog mehanizma djelovanja.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: MB, BK, BA

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: MB, BK, LJST

Pisanje prve verzije rada: MB, BK

Kritička revizija: MB, BK, LJST, BA

LITERATURA

1. *Ciaccio CE.* Angioedema: an overview and update. Mo Med. 2011;108(5):354–7.
2. *Giavina-Bianchi P, Aun MV, Motta AA, Kalil J, Castells M.* Classification of angioedema by endotypes. Clin Exp Allergy. 2015;45(6):1142–3.
3. *Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D i sur.* The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy. 2022;77 (3):734–66.
4. *Marković AS, Rozmanić V, Anić B, Aberle N, Racić G, Novak S i sur.* Smjernice za dijagnostiku i liječenje hereditarnog angioedema. Liječ Vjesn. 2014;136(5–6):117–29.
5. *Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E i sur.* The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2021 revision and update. Allergy. 2022;77(7):1961–90.
6. *Zuraw BL.* Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting. J Allergy Clin Immunol. 2018; 141(3):884–5.
7. *Rosi-Schumacher M, Shah SJ, Craig T, Goyal N.* Clinical manifestations of hereditary angioedema and a systematic review of treatment options. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2021;6(3):394–403.
8. *Caballero T.* Treatment of Hereditary Angioedema. J Investig Allergol Clin Immunol. 2021;31(1):1–16.
9. *Perković D, Barešić M, Ražov Radas M, Jureković I, Novak S, Anić B i sur.* Dugoročna profilaksa hereditarnog angioedema. Liječ Vjesn. 2022;144:411–5.
10. *Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL i sur; HELP Investigators.* Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018; 320(20):2108–21. doi: 10.1001/jama.2018.16773. Erratum in: JAMA. 2019 Apr 23;321(16):1636.
11. *Fijen LM, Bork K, Cohn DM.* Current and Prospective Targets of Pharmacologic Treatment of Hereditary Angioedema Types 1 and 2. Clin Rev Allergy Immunol. 2021;61(1):66–76.
12. *Shi Y, Wang C.* Where we are with acquired angioedema due to C1 inhibitor deficiency: A systematic literature review. Clin Immunol. 2021;230:108819.
13. *Smolinska S, Antolín-Amérigo D, Popescu FD.* Bradykinin Metabolism and Drug-Induced Angioedema. Int J Mol Sci. 2023; 24(14):11649.
14. *Lochbaum R, Hoffmann TK, Greve J, Hahn J.* Concomitant medication in patients with bradykinin-mediated angioedema – there's more than ACE inhibitors. J Dtsch Dermatol Ges. 2023;21(11):1283–9.
15. *Rasmussen ER, Pottegård A, Bygum A, von Buchwald C, Homøe P, Hallas J.* Angiotensin II receptor blockers are safe in patients with prior angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors – a nationwide registry-based cohort study. J Intern Med. 2019;285(5):553–61.
16. *Bezalel S, Mahlab-Guri K, Asher I, Werner B, Sthoeger ZM.* Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. Am J Med. 2015;128(2):120–5.
17. *Banerji A, Blumenthal KG, Lai KH, Zhou L.* Epidemiology of ACE Inhibitor Angioedema Utilizing a Large Electronic Health Record. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(3):744–9.

Liječ Vjesn 2024;146:39–48
https://doi.org/10.26800/LV-146-1-2-6

Lijekovi i metode | Drugs and procedures

Prikaz novih metoda intervencijskog liječenja u Referentnom centru za pedijatrijsku kardiologiju Republike Hrvatske

New interventional methods of treatment in Reference Center for Pediatric Cardiology in Croatia

Daniel Dilber[1]✉, Dalibor Šarić[1], Dorotea Bartoniček[1], Marina Mihalec[1], Matija Bakoš[1], Darko Anić[2], Dražen Belina[2], Željko Đurić[2], Mislav Planinc[2]

[1] Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Referentni centar za pedijatrijsku kardiologiju RH, Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb
[2] Odjel za kardijalnu kirurgiju djece, Referentni centar za pedijatrijsku kardiologiju RH, Klinika za kardijalnu kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

Deskriptori
PRIROĐENE SRČANE GREŠKE – kirurgija;
KARDIOKIRURŠKI ZAHVATI – metode;
KATETERIZACIJA SRCA ;
KOARKTACIJA AORTE – kirurgija;
STENOZA PLUĆNE ARTERIJE – kirurgija;
IMPLANTACIJA VASKULARNE PROTEZE – metode;
IMPLANTACIJA PROTEZE SRČANOG ZALISKA – metode;
ZALISTAK PLUĆNE ARTERIJE;
DISFUNKCIJA DESNE KLIJETKE – kirurgija;
SINDROM HIPOPLASTIČNOG LIJEVOG SRCA – kirurgija;
UNIVENTRIKULARNO SRCE; KOLATERALNA CIRKULACIJA;
STENT; ISHOD LIJEČENJA

SAŽETAK. *Cilj rada:* prikazati nove metode intervencijskog liječenja u Referentnom centru. *Bolesnici i metode:* Prikazani su slučajevi od 1. srpnja 2018. do 1. srpnja 2022. u kojih je učinjena nova procedura, neovisno o dobi i spolu. U analizu su uključeni svi pacijenti kojima je učinjena nova metoda intervencijskog liječenja s prikazom podležeće anatomske/hemodinamske patologije te prikazom nove metode. *Rezultati:* U navedenom periodu uvedeno je pet novih perkutanih metoda, učinjenih u ukupno 34 pacijenta. Učinjeno je trinaest intervencija umetanja stenta u trinaest pacijenata s koarktacijom aorte. Srednja dob pacijenata kojima je učinjen perkutani zahvat umetanja stenta u koarktaciju aorte jest 13,4 godine. U navedenom periodu u šestero pacijenata stenoza pulmonalne grane liječena je umetanjem stenta. Od toga je troje pacijenata bilo dojenačke dobi, jedno u dobi od šesnaest mjeseci, jedno u dobi od četiri godine te jedna pacijentica u dobi od petnaest godina. U tri bolesnika učinjeno je perkutano umetanje zalistka *Melody* (kravlja jugularna vena integrirana u prekriveni stent), srednje dobi kod zahvata 17,3 godine. Metodom dilatacije stenta, zbog razvoja restenoze, liječili smo deset pacijenata, kod čega sedam dilatacijom prethodno umetnutog stenta u rekoarktaciju aorte, dva pacijenta dilatacijom stenta umetnutog na poziciji restenoze pulmonalnih grana te jednog dilatacijom stenta u stenotičnoj gornjoj šupljoj veni. Peta metoda koje je uvedena jest zatvaranje aortopulmonalnih kolaterala u djece s univentrikulskom cirkulacijom. Učinjena je u dvoje djece, dojenčeta u dobi od četiri mjeseca i pacijentice u dobi od tri i pol godine, a koji boluju od sindroma hipoplastičnoga lijevog srca. Svi su zahvati učinjeni uz povoljan hemodinamski rezultat, bez akutnih uz zahvat vezanih komplikacija. *Zaključak:* Uvođenjem novih metoda stekli smo nova znanja, poboljšali razinu dostupne skrbi u Republici Hrvatskoj (RH) te u konačnici i utjecali na smanjenje slanja složenih bolesnika u inozemstvo te tako reducirali troškove.

Descriptors
HEART DEFECTS, CONGENITAL – surgery;
CARDIAC SURGICAL PROCEDURES – methods;
CARDIAC CATHETERIZATION;
AORTIC COARCTATION – surgery;
STENOSIS, PULMONARY ARTERY- kirurgija;
BLOOD VESSEL PROSTHESIS IMPLANTATION – methods;
HEART VALVE PROSTHESIS IMPLANTATION- methods;
PULMONARY VALVE;
VENTRICULAR DYSFUNCTION, RIGHT – surgery;
HYPOPLASTIC LEFT HEART SYNDROME – surgery;
UNIVENTRICULAR HEART; COLLATERAL CIRCULATION;
STENTS; TREATMENT OUTCOME

SUMMARY. *The aim:* To present new methods of interventional treatment in the Reference Center. *Patients and methods:* Cases from July 1, 2018 to July 1, 2022 in which a new procedure was performed, regardless of age and gender, are presented. The analysis included all patients who underwent a new method of interventional treatment with a description of the underlying anatomical/hemodynamic pathology and a description of the new method. *Results:* In the mentioned period, five new percutaneous methods were introduced in a total of 34 patients. Thirteen stent insertion interventions were performed in 13 patients with coarctation of the aorta. The median age of patients who underwent percutaneous stent insertion in coarctation of the aorta was 13.4 years. During the mentioned period, in six patients, stenosis of the pulmonary branch was treated by inserting a stent. Of these, three patients were infants, one at the age of 16 months, one at the age of four years, and one patient at the age of 15 years. Percutaneous insertion of Melody valve (cow's jugular vein integrated into a covered stent) was performed in three patients, whose average age at the procedure was 17.3 years. With the method of stent dilation, due to the development of restenosis, we treated ten patients, seven with dilation of a previously inserted stent in recoarctation of the aorta, two patients with dilation of a stent inserted at the position of restenosis of the pulmonary branches, and one with dilation of a stent in the stenotic superior caval vein. The fifth method that was introduced was the closure of aortopulmonary collaterals in children with univentricular circulation. It was performed in two children, a four-month-old infant and a three-and-a-half-year-old patient, who suffer from hypoplastic left heart syndrome. All procedures were performed with a favorable hemodynamic result, without acute procedure-related complications. *Conclusion:* By introducing new methods, we gained new knowledge, improved the level of available care in the Republic of Croatia, and ultimately reduced the costs of referring complex patients abroad.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Izv. prof. dr. sc. Daniel Dilber, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-2370-4794, Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Referentni centar za pedijatrijsku kardiologiju RH, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: dilber_daniel@yahoo.com

Primljeno 6. travnja 2023., prihvaćeno 30. kolovoza 2023.

Kateterizacija srca u djece značajno se razlikuje u odnosu na kateterizaciju srca u odraslih. Prvu i osnovnu razliku čine indikacije. U odraslih je to poglavito ishemijska koronarna bolest, dok su u dječjoj populaciji prirođene srčane greške.[1] Posljedično, razlikuju se i tehnike kateterizacije srca te intervencijske metode. Svrha je dijagnostičkih kateterizacija srca u djece pribaviti informacije o pojedinostima srčane greške, fluoroskopskim snimanjem tijekom injekcije kontrasta, odnosno angiografije u pojedinim strukturama, mjerenje tlakova u srčanim šupljinama, plućnom krvožilju, kardinalnim, pulmonalnim venama i ostalim strukturama od interesa te prikupljanje uzoraka krvi za određivanje saturacije kisikom i izračun srčanog izbačaja, sistemske i plućne vaskularne rezistencije.[2]

Zahvaljujući novim dijagnostičkim metodama, osobito napretku u dijagnostici ultrazvukom, povećava se broj intervencijskih, a sve više smanjuje broj dijagnostičkih kateterizacija srca kod djece.[3,4]

Intervencijske metode u pedijatrijskoj populaciji širokog su spektra, od balonske atrioseptostomije po Rashkindu u novorođenčeta ili balonske angioplastike stenotičnih lezija poput aortne ili pulmonalne valvularne stenoze, koarktacije, ili pak zatvaranje atrijskih septalnih defekata umetanjem specijalno dizajniranih okludera, zatvaranje otvorenih arterijskih duktusa, pa sve do danas mogućih metoda liječenja poput umetanja stentova ili perkutanih umjetnih zalistaka kakve prikazujemo u ovom radu.[1,2,3,4]

Razvoj metoda intervencijske kardiologije događa se zahvaljujući tehnološkom razvoju, uz kreiranje sve sofisticiranijega medicinskog pribora za liječenje prirođenih srčanih grešaka, no i zahvaljujući sve većem preživljenju djece s najkompleksnijim prirođenim srčanim greškama. Naime, nastaju rezidualne lezije koje zahtijevaju reoperacije, odnosno u današnje vrijeme nude se mogućnosti reintervencije perkutanim putem koje manje invazivno nude hemodinamski boljitak te mogu zamijeniti kirušku reintervenciju. Kod toga svoje mjesto sve više imaju metode umetanja stenta u nativnu koarktaciju i rekoarktaciju, stenozirane plućne krvne žile, umetanje umjetne valvule na pulmonalnu poziciju perkutanim putem te dilatacija postojećih stentova koje su pacijenti dobili često u neposrednom postoperacijskom periodu za vrijeme novorođenačke ili dojenačke dobi, a koji, zbog rasta pacijenta i zbog razvoja stenoze, trebaju ponovnu intervenciju.[1,2,3,4,5]

Usporedo s razvojem kardijalne kirurgije prirođenih srčanih grešaka u našoj zemlji te postupnim smanjenjem upućivanja bolesnika u inozemstvo, od konca 2018. do danas uveli smo pet novih perkutanih metoda: a) liječenje nativne koarktacije i rekoarktacije umetanjem stenta, b) liječenje stenoze pulmonalnih grana umetanjem stenta, c) perkutano umetanje valvule na pulmonalnu poziciju, 4) dilataciju postojećeg stenta (na poziciji koarktacije, stenoze pulmonalnih grana, u gornjoj šupljoj veni, nativnom izlaznom traktu desne klijetke), 5) zatvaranje aortopulmonalnih kolaterala u djece s univentrikulskim srcem.

Time smo poboljšali razinu dostupne skrbi u RH. Uvođenjem novih metoda doprinijeli smo povećanju znanja na našim područjima te u konačnici i smanjili troškove upućivanja u inozemstvo.

Cilj

Cilj je ovog rada prikazati nove metode intervencijskog liječenja u Referentnom centru RH uvedene u periodu od srpnja 2018. do srpnja 2022. godine.

Bolesnici i metode

Prikazani su slučajevi od 1. srpnja 2018. do 1. srpnja 2022. u kojih je učinjena nova procedura, neovisno o dobi i spolu. U analizu su uključeni svi pacijenti kojima je učinjena nova metoda intervencijskog liječenja s prikazom podležeće anatomske/hemodinamske patologije te prikazom nove metode liječenja perkutanom intervencijom.

Rezultati

U razdoblju od 1. srpnja 2018. do 1. srpnja 2022. u Zavodu za pedijatrijsku kardiologiju Referentnog centra učinjeno je ukupno 736 kateterizacija lijevog i/ili desnog srca u djece, od čega je bilo 240 intervencija (32,6%). U istom periodu uvedeno je pet novih metoda, odnosno učinjeno je 35 novih perkutanih intervencijskih zahvata, izvedenih u 34 pacijenta. U tablici 1 navedeni su podatci o pacijentima koji uključuju dob, dijagnozu, operacije/perkutane postupke koji su prethodili te tip nove učinjene procedure.

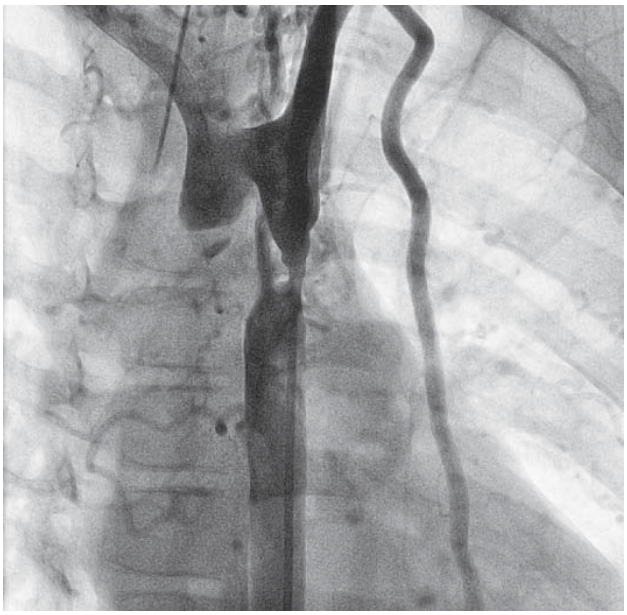
1) Prva metoda koja je uvedena jest metoda liječenja koarktacije aorte odnosno rekoarktacije umetanjem stenta. Učinjeno je trinaest intervencija umetanja stenta u trinaest pacijenata (tablica 1). Srednja dob pacijenata je 13,4 godine (6 – 18 god.), od kojih je dvanaest dječaka i jedna djevojčica. Od toga je šest pacijenata do sada liječeno samo intervencijski, dakle, bez kirurškog zahvata. Naime, u dvojice je u prethodnim postupcima učinjena balonska dilatacija koarktacije, jednom u dobi od šest godina te je sada, jedanaest godina poslije, razvio rekoarktaciju, a drugom je u dobi od četiri godine učinjena balonska dilatacija te je sada, u dobi od šest godina, razvio kompleksnu rekoarktaciju s aneurizmom koja je sada liječena umetanjem stenta. Četiri pacijenta, jednog u dobi od četrnaest, jednog od sedamnaest te dvoje u dobi od osamnaest godina, liječili smo umetanjem stenta u tzv. nativnu koarktaciju, tj. umetanje stenta bila je primarna metoda liječenja.

Sedam pacijenata prethodno je operirano zbog koarktacije, četiri u novorođenačkoj dobi tehnikom resekcije koarktacije s termino-terminalnom anastomozom, a peta pacijentica je prethodno operirana u dojenačkoj

Tablica 1. Prikaz pacijenata prema dobi, dijagnozi, tipu prethodne metode liječenja i tipu nove intervencijske metode
Table 1. Patient summary according to the age, diagnoses, type of previous procedure and a new interventional method

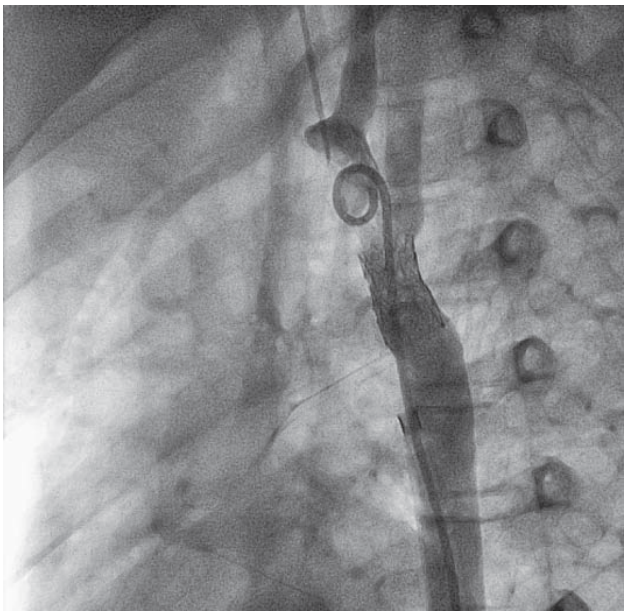
Pacijent (broj) Patient (number)	Dob (godine) Age (year)	Dijagnoza Diagnoses	Tip prethodne procedure Previous procedure	Nova intervencijska metoda New interventional method
1	17	CoAo	Dilatacija CoAo balonom / CoAo dilatation	Stent reCoAo
2	6	CoAo	Dilatacija CoAo balonom uz razvoj aneurizme / CoAo dilatation with aneurysmal formation	Stent reCoAo
3	13	CoAo	Nativna CoAo / native CoAo	Stent reCoAo
4	14	CoAo	Nativna CoAo / native CoAo	Stent reCoAo
5	18	CoAo	Nativna CoAo / native CoAo	Stent reCoAo
6	18	CoAo	Nativna CoAo / native CoAo	Stent reCoAo
7	7	CoAo	Kiruška resekcija i T-T anastomoza / surgical resection and T-T anastomosis	Stent reCoAo
8	17	CoAo	Kiruška resekcija i T-T anastomoza / surgical resection and T-T anastomosis	Stent reCoAo
9	14	CoAo	Kiruška resekcija i T-T anastomoza / surgical resection and T-T anastomosis	Stent reCoAo
10	12	CoAo	Kiruška resekcija i T-T anastomoza / surgical resection and T-T anastomosis	Stent reCoAo
11	18	CoAo	Kiruška resekcija i proširujuća plastika / surgical resection and patch plasty	Stent reCoAo
12	11	HLHS, CoAo	Op po Norwoodu s plastikom luka i dilatacijom rekoarktacije balonom, PCPC, TCPC / Norwood procedure with aortoplasty and balloon dilatation	Stent reCoAo
13	9	TGA, CoAo	Op sec jatene s plastikom luka, dilatacija ReCoAo balonom / Jatene procedure with arch plasty and balloon dilatation	Stent reCoAo
14	0.3	HLHS	Uspostava parcijalnog kavopulmonalnog spoja / Glenn procedure	Stent LPA / Stent in LPA stenosis
15	0.4	HLHS	Uspostava parcijalnog kavopulmonalnog spoja / Glenn procedure	Stent LPA / Stent in LPA stenosis
16	0.7	PA (bez/ without) VSDa	Operacije zatvaranja VSD-a i umetanja provodnika između desne klijetke i pl. arterije / VSD patch closure with RV-PA conduit	Stent RPA, LPA
17	4	HLHS	Uspostava totalnog kavopulmonalnog spoja i skidanje istog / TCPC with re-do PCPC anastomosis	Stent LPA / Stent in LPA stenosis
18	1.4	TOF	Kompletna korekcija s plastikom LPA / complete correction with LPA plasty	Stent u stenozu LPA / Stent in LPA stenosis
19	15	TOF	St nakon kirurške zamjene pulmonalnog zalistka / surgical conduit op	Stent u stenozu LPA / Stent in LPA stenosis
20	18	TOF	St nakon kirurške zamjene pulmonalnog zalistka / surgical conduit op	Melody valvula / Melody valve
21	18	TOF	St nakon kirurškog umetanja provodnika između desne klijetke i plućne arterije / surgical conduit op	Melody valvula / Melody valve
22	16	TOF	St nakon kompletne korekcije, stent u nativni izlazni trakt / complete correction with transnular patch	Melody valvula / Melody valve
23	18	CoAo	Stent u nativnu CoAo / stent in native CoAo	Dilatacija stenta/stent dilatation
24	14	CoAo	Stent u rekoarktaciju / stent reCoAo	Dilatacija stenta/stent dilatation
25	1.6	HLHS, CoAo	Op Norwood, stent reCoAo	Dilatacija stenta/stent dilatation
26	2	DILV, TGA; CoAo	Op Norwood, stent reCoAo	Dilatacija stenta/stent dilatation
27	3.7	DILV, TGA; CoAo	Op Norwood, stent reCoAo, dilatacija stenta / stent dilatation	Dilatacija stenta/stent dilatation
28	4.5	TGA, CoAo	Op sec Jatene, stent ReCoAo	Dilatacija stenta/stent dilatation
29	18	CoAo	Stent ReCoAo	Dilatacija stenta/stent dilatation
30	14	HLHS, TCPC	Stent ReCoAo	Dilatacija stenta/stent dilatation
31	3	TAC, st nakon kompletne korekcije/ complete correction	Stent RPA, LPA	Dilatacija stenta u LPA, RPA/ stent dilatation
32	6	TOF, Absent PV, PDA, LPA iz aorte/from aorta	Kompletna korekcija / complete correction, stent LPA	Dilatacija stenta/stent dilatation
33	3.5	HLHS, PCPC	Stent GVC	Dilatacija stenta/stent dilatation
34	0.4	HLHS	PCPC	Mikrouzvojnica u AoPa kolaterale/coil in AoPA collateral
35	3.5	HLHS, PCPC	PCPC	Mikrouzvojnica u AoPa kolaterale/coil in AoPA collateral

CoAo: koarktacija aorte / aortic coarctation; reCoAo: rekoarktacija aorte / aortic recoarctation; HLHS: hipoplastično lijevo srce / hypoplastic left heart syndrome; TGA: transpozicija velikih krvnih žila / transposition of a great arteries; PA bez VSDa: pulmonalna atrezija bez ventrikulskog septalnog defekta / pulmonary atrsia without ventricular septal defect; TOF: tetralogija Fallot / tetralogy of Fallot; DILV: dvostruki ulaz u lijevu klijetku / double outlet left ventricle; PCPC: pacijalni kavopulmonalni spoj / parcial cavopulmonary anastomosis; TCPC: totalni kavopulmonalni spoj / total cavopulmonary anastomosis, PV: pulmolana valvula / pulmolary valve; PDA: perzistentni arterijski duktus / open arterial duct, LPA: lijeva plućna arterija / left pulmonary artery; RPA: desna plućna arterija / right pulmonary artery.



Slika 1. Teška rekoarktacija aorte u sedmogodišnjeg pacijenta

Figure 1. Severe recoarctation of the aorta in a seven-year-old patient



Slika 2. Oporavak lumena i protoka nakon implantacije stenta u sedmogodišnjeg bolesnika s teškom rekoarktacijom

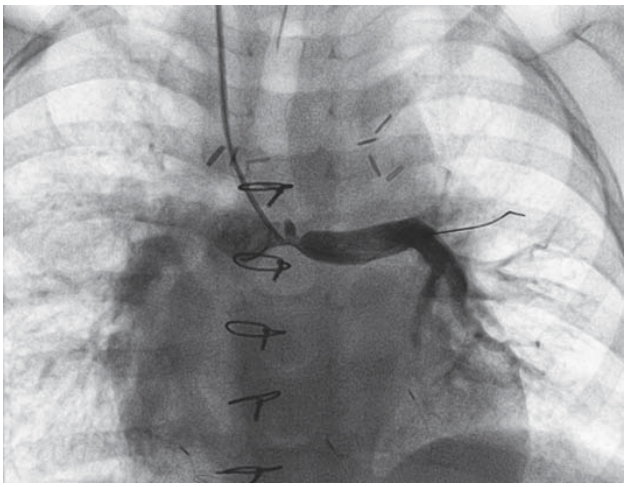
Figure 2. Angiography of flow and lumen resuscitation after putting a stent in severe recoarctation in a seven-year-old patient

dobi proširujućom plastikom mjesta koarktacije. Šesti pacijent boluje od sindroma hipoplastičnoga lijevog srca u sklopu kojega je koarktacija prethodno operirana tijekom operacije po Norwoodu s plastikom luka aorte u novorođenačkoj dobi. Sedmi pacijent u toj skupini, rođen s transpozicijom velikih krvnih žila i koarktacijom, razvio je rekoarktaciju nakon plastike koarktacije u novorođenačkoj dobi. Ista je najprije balonski dilatirana, no bez adekvatna učinka. Najmlađi pacijent kod kojega je rekoarktacija nakon kirurškog liječenja zahtijevala liječenje umetanjem stenta bio je u dobi od sedam godina. Kod njega je nastala teška restenoza lumena, gotovo do interupcije (slika 1). Ista je uspješno liječena umetanjem stenta (slika 2).

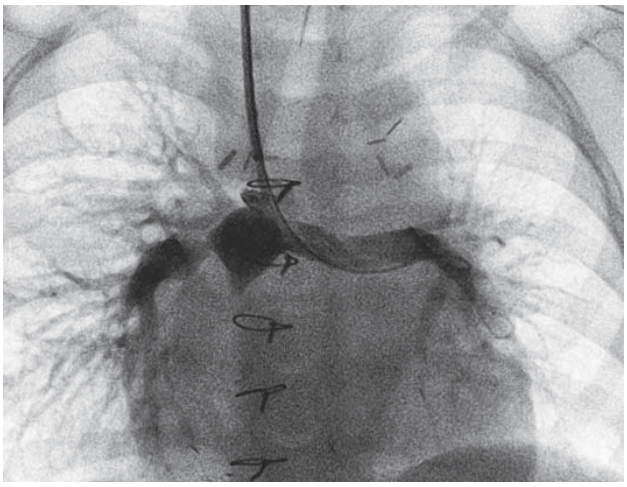
Zahvati umetanja stenta učinjeni su u općoj anesteziji, po uspostavi arterijskog puta, punkcijom i uvođenjem arterijske uvodnice u femoralnu arteriju standardnom tehnikom po Seldingeru. Najprije se učini aortografija. Izboru stenta prethodi mjerenje dimenzija elektroničkim kaliperom te se prvo izmjeri minimalni promjer aorte, duljina suženog segmenta, promjer luka aorte i promjer silazne aorte distalno od suženja kako je prethodno opisano.[6,7] Prije umetanja stenta, izmjeri se invazivni gradijent prije i poslije suženja. Stent se uvede kroz dugu uvodnicu (*Cook Medical*, Bloomington, IN, USA), od 8 – 14 Frencha, preko čvrste 0,035" inch žice. Kod toga smo u četiri pacijenta koristili *LD MAX™ ev3 IntraStent* (Plymouth, MN, USA), u jednog duljine 16 mm, a u troje duljine 26 mm. U jednog pacijenta koristili smo *Cook Formula stent* (*Cook Medical*, Bloomington, IN, USA) 10 x 20 mm (*Cook*), a u preostalih osam koristili smo *NuMed Cp* (*NuMed, Inc. Best*, The Netherlands, *Cheatham-Platinum stent*) kod čega u jednog nepokriveni CP stent, a u ostalih pokriveni CP stent. Svi su pacijenti primili niskomolekularni heparin 24 sata po zahvatu, rutinsku antibiotsku profilaksu te aspirin (5 mg/kg/dan) kroz šest mjeseci. Po zahvatu je učinjena kontrolna angiografija, kontrolno mjerenje invazivnog tlaka preko mjesta suženja pokazuje redukciju gradijenta tlaka s početnih 29 – 55 mmHg do nalaza odsutnosti gradijenta tlaka u deset pacijenata, dok je u tri pacijenta zaostao gradijent od 8 – 15 mm. Od tri pacijenta s rezidualnim gradijentom, u jednog je postdilatacijom stenta srednjetlačnim balonom (*Powerflex*, *Cordis*) u istom zahvatu reduciran gradijent do 0 mmHg. U preostala dva pacijenta učinjena je postdilatacija visokotlačnim balonom (*Atlas Bard*) u drugom elektivnom postupku, tri do šest mjeseci nakon inicijalnog zahvata, u konačnici s rezultatom bez ostatnog gradijenta. Svi su pacijenti otpušteni dva dana nakon zahvata, s povoljnim hemodinamskim i kliničkim učinkom, bez komplikacija, uz *Aspirin* šest mjeseci nakon zahvata, a u skladu s preporukama.[6,7]

2) Druga metoda uvedena u navedenom periodu jest liječenje stenoze pulmonalnih grana umetanjem stenta.

U navedenom periodu u šestero je pacijenata stenoza grane liječena umetanjem stenta (tablica 1). Od toga je troje pacijenata bilo dojenačke dobi, četvrti pacijent u dobi od šesnaest mjeseci, peti u dobi od četiri godine te šesta pacijentica u dobi od petnaest godina. U paci-



Slika 3. Angiografski prikaz suženja ishodišnog dijela lijeve grane plućne arterije u četverogodišnjeg pacijenta s parcijalnim kavopulmonalnim spojem
Figure 3. Angiography of proximal left pulmonary artery stenosis in a four-year-old patient with partial cavopulmonary connection



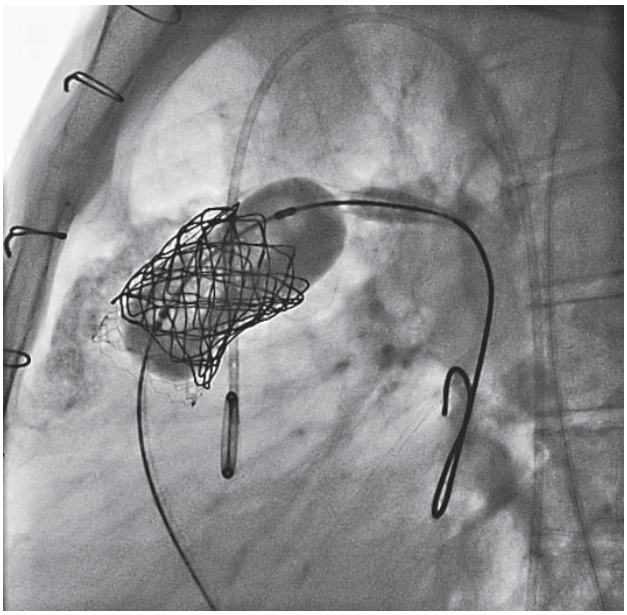
Slika 4. Prikaz oporavka lumena i protoka u četverogodišnjeg pacijenta s parcijalnim kavopulmonalnim spojem nakon umetanja stenta
Figure 4. Proximal left pulmonary artery stenosis after stent implantation in a four year old patient, now with lumen and flow resuscitation

jentice u dobi od petnaest godina, zbog stenoze lijeve grane plućne arterije sa stanjem nakon operacije tetralogije Fallot umetnut je stent duljine 16 mm (*LD MAX™ ev3 IntraStent*) na balonu promjera 16 mm (*BiB*, *Numed*), kroz uvodnicu od 12 Fr (*Cook Medical*, Bloomington, IN) u femoralnoj veni. U preostalih pet pacijenata oporavak lumena uz poboljšanu perfuziju pluća nakon umetanja stenta postignut je umetanjem na balonu već formiranog stenta, a kakvi se koriste u manje djece, poglavito jer zahtijevaju manje uvodnice.[8,9,10] U istih je korišten *Formula stent* (*Cook Medical*, Bloomington, IN) uveden kroz dugu uvodnicu, 5 – 6 Fr (*Terumo*, Tokyo, Japan), u jugularnoj ili femoralnoj veni. Od navedenih pet pacijenata dvoje su bili dojenčad u dobi od četiri mjeseca s hipoplastičnim lijevim srcem te značajnom stenozom lijeve grane nakon operacije uspostave parcijalnoga kavopulmonalnog spoja, a jedno dojenče bilo je nakon operacije umetanja provodnika između desne klijetke i hipoplastičnih plućnih arterija. Od pet pacijenata liječenih umatanjem stenta u pulmonalne grane, jedna je pacijentica u dobi od četiri godine, koja je razvila tešku stenozu lijeve grane neposredno nakon operacije uspostave totalnog kavopulmonalnog spoja (slika 3), bila na izvantjelesnoj cirkulacijskoj potpori (ECMO) i dugotrajno mehanički ventilirana. Peti pacijent bilo je šesnaestomjesečno dijete sa stanjem nakon operacije tetralogije Fallot uz stenozu lijeve grane plućne arterije. U svih pacijenata kontrolnim invazivnim mjerenjem tlakova postignuta je redukcija gradijenta, angiografski prikazan oporavak lumena žile uz poboljšanje perfuzije pluća (slika 4). Svi zahvati učinjeni su u općoj anesteziji te su protekli bez komplikacija u tijeku samog zahvata. Jedno dijete, sa stanjem nakon kardiokirurške operacije, uspostave ECMO potpore i višestrukih reanimacija te posljedičnom srčanom insuficijencijom, preminulo je deset dana nakon zahvata u multiorganskom zatajenju.

3) Treća metoda uvedena u navedenom periodu jest umetanje stentiranog zalistka kravlje jugularne vene na pulmonalnu poziciju.

Tehnika je opisana prethodno u literaturi.[11,12,13] Zahvat se izvodi u općoj anesteziji ili dubokoj sedaciji. Nakon punkcije i postavljanja uvodnice u femoralnu arteriju i femoralnu venu, slijedi kompletna hemodinamska ocjena stanja s angiografijom kod čega se uobičajeno radi desna ventrikulografija i pulmografija. Potom, slijedi koronarografija u tijeku koje je napuhnut balon u izlaznom traktu desne klijetke, do promjera koji trebamo za umetanje valvule *Melody* (*Melody, Medtronic, Inc.*, Minneapolis, MN, USA), obično do promjera 25 mm, a kako je opisao Sridharan i suradnici.[13] To se radi kako bi se prepoznala eventualna ugroza od kompresije koronarne arterije tijekom implantacije valvule i dilatacije visokotlačnim balonima. Potom se obično postavi stent u izlazni trakt desne klijetke, ako je potrebno dilatira se visokotlačnim balonima, najmanje do promjera 18 mm. Kravlja jugularna vena integrirana u prekriveni stent (*Melody*, *Medtronic*, *Inc.*, Minneapolis, MN, USA) uvede se i pozicionira u tako pripremljenu zonu polijeganja. Nakon procedure, slijedi hemodinamska ocjena novonastalog stanja za ocjenu rezidualnog gradijenta (stenoze) te pulmografija za isključenje pulmonalne insuficijencije. Intervenciju je potrebno izvesti uz informiranost kardiokirurškog tima spremnog za proceduru u slučaju potrebe.[11,12]

U tri bolesnika liječena tom metodom učinjeno je umetanje zalistka *Melody* (tablica 1). Srednja dob kod



Slika 5. Prikaz implantacije valvule *Melody* u prethodno implantiran stent u suženom izlaznom traktu desne klijetke

Figure 5. Implantation of Melody valve in previously stented stenotic right ventricular outflow tract

zahvata bila je 17,3 godine (16 – 18 god.). Dva su pacijenta bila sa stanjem nakon kirurške korekcije tetralogije Fallot, inicijalno kompletno korigirani u dojenačkoj dobi. U jednog je, u dobi od dvanaest godina, kirurški postavljena biološka pulmonalna valvula te je sada, zbog masivne pulmonalne insuficijencije i volumnog opterećenja desne klijetke, bio indiciran novi zahvat. U drugog je nakon inicijalne korekcije tetralogije Fallot, devet godina poslije, kirurški umetnut provodnik između desne klijetke i plućne arterije, na razini kojega je zbog razvoja restenoze provodnika i sistemskog tlaka u desnoj klijetki bio indiciran zahvat implantacije valvule *Melody* koji smo i učinili (slika 5). Treći pacijent kojemu je umetnuta valvula *Melody* perkutanim putem bila je pacijentica u dobi od šesnaest godina sa stanjem nakon kompletne korekcije tetralogije Fallot u dojenačkoj dobi, metodom zatvaranja ventrikularnoga septalnog defekta i transanularnom zakrpom koja je razvila masivnu pulmonalnu insuficijenciju. Bolesnici smo u nativni izlazni trakt u prvoj proceduri perkutano umetnuli stent duljine 26 mm (*LD MAX™ ev3 IntraStent*) za formiranje zone polijeganja valvule *Melody*, koja je potom implantirana, a u drugom aktu šest mjeseci poslije.

Sva tri zahvata učinjena su u općoj anesteziji i protekli su bez komplikacija. Pacijenti su otpušteni drugi dan po zahvatu, uz kontrolno mjerenje hemodinamskih parametara te rezidualni gradijent preko valvule *Melody* manji od 15 mmHg, te bez rezidualne pulmonalne insuficijencije, a uz preporuku za uzimanje *Aspirina* šest mjeseci po zahvatu te profilaksu infektivnog endokarditisa.

4) Četvrta uvedena metoda jest dilatacija prethodno umetnutih stentova u pulmonalne grane, koarktaciju ili rekoarktaciju aorte, stenoziranu gornju šuplju venu.

Navedeno je bilo potrebno učiniti zbog razvoja restenoze, kakva se opisuje vezano za rast pacijenta, odnosno zbog intimalne proliferacije ili kompresije okolnim strukturama.[14]

Tom metodom liječili smo deset pacijenata (tablica 1), od kojih sedam dilatacijom prethodno umetnutog stenta u rekoarktaciju aorte, dva pacijenta dilatacijom stenta umetnutog na poziciji restenoze pulmonalnih grana te jednog dilatacijom stenta u stenotičnoj gornjoj šupljoj veni. Kod dva pacijenta sa stanjem nakon inicijalne implantacije stenta u koarktaciju bila je riječ o elektivnoj postdilataciji prethodno implantirana stenta, šest mjeseci poslije učinjena je postdilatacija visokotlačnim balonom (*Atlas™*, *Gold PTA Dilatation catheter*, BD, USA), uz potpunu redukciju gradijenta.

U dva pacijenta, jednog u dobi od devetnaest mjeseci, a jednog u dobi od dvije godine, s univentrikulskim srcem koji su dobili *Formula stent* u koarktaciju još u novorođenačkoj dobi, učinjena je dilatacija tih stentova. Naime, oba su dobili stent nakon kardiogenog urušaja, a za vrijeme ranoga postoperacijskog perioda nakon prve operacije u tijeku liječenja hipoplastičnoga lijevog srca. Sada je učinjena dilatacija srednjetlačnim balonom (*POWERFLEX® Pro PTA Dilatation Catheter, Cordis*, USA) uz oporavak lumena i redukciju inicijalnoga invazivnog gradijenta s 22 – 25 mmHg na 0 – 9 mmHg. Kod toga je u drugog pacijenta godinu dana poslije zbog porasta gradijenta i restenoze bilo potrebno zahvat ponoviti većim balonom uz konačno punu redukciju gradijenta, čime je u njega ostvaren kriterij za operaciju uspostave totalnoga kavopulmonalnog spoja.

Peti je pacijent u dobi od četiri i pol godine, nakon operacije kompleksne transpozicije velikih krvnih žila sa rekonstrukcijom aortalnog luka, zbog rekoarktacije najprije liječen implantacijom *Formula stenta*. Došlo je do razvoja restenoze unutar stenta uz porast invazivnog gradijenta iznad 20 mmHg. Sada je dilatiran stent srednjetlačnim balonom, čime smo postigli punu redukciju gradijenta. U dva pacijenta, u dobi od osamnaest i četrnaest godina, šest i četiri godine nakon incijalne implantacije stenta, zbog razvoja restenoze, sada je uspješno učinjena dilatacija stenta, uz punu redukciju gradijenta. Dilatacije stentova učinjene su u analgosedaciji, kroz uvodnice postavljene u femoralnu arteriju, ovisno o veličini balona, promjera 5 – 7 Fr. Kod toga je u četiri bolesnika, onih u dobi od četrnaest i osamnaest godina, dilatacija stenta učinjena uz kontroliranu brzu stimulaciju perkutanim kateterom u desnoj klijetci, za stabilizaciju balona unutar stenta za vrijeme dilatacije.

U svih pacijenata najprije je učinjena angiografija za prikaz stenotične lezije, potom hemodinamska studija te invazivno mjerenje gradijenta tlaka prije i poslije lezije kako je ranije opisano.[7,8,9,12,14] Svi zahvati protekli su bez komplikacija, a pacijenti sutradan otpušteni na kućnu njegu.

U dva pacijenta, jednog u dobi od tri godine i jednog u dobi od šest godina, stenoza je pulmonalnih grana kakva je pratila opstrukcijske lezije desne klijetke najprije tretirana kirurški, potom intervencijski, umetanjem stenta u grane (tablica 1). Dvije, odnosno četiri godine nakon umetanja stenta, zbog razvoja restenoze, sada je učinjena dilatacija stentova srednjetlačnim balonom, u analgosedaciji, uz redukciju gradijenta, oporavak lumena i angiografski prikaz oporavljene perfuzije pluća nakon dilatacije. Otpušteni su na kućnu njegu dan nakon zahvata.

U jedne pacijentice, u dobi od tri i pol godine, s parcijalnim kavopulmonalnim spojem i stentom u gornjoj šupljoj veni primarno implantiranim zbog stenoze, tri godine nakon zahvata zbog angiografskog i hemodinamskog nalaza restenoze uspješno je učinjena dilatacija stenta srednjetlačnim balonom (*POWERFLEX® Pro PTA Dilatation Catheter*, *Cordis*, USA).

5) Peta metoda koje je uvedena jest zatvaranje aortopulmonalnih kolaterala u djece s univentrikulskom cirkulacijom.

Učinjena je u dvoje djece, dojenčeta u dobi od četiri mjeseca i pacijentice u dobi od tri i pol godine, a koji boluju od sindroma hipoplastičnoga lijevog srca (tablica 1). Zahvat je učinjen kroz postavljenu 4 Fr uvodnicu u femoralnoj arteriji, korištenjem mikrouzvojnice (*Nester Embolization Coil – Cook Medical* i/ili *AZUR ™ CX peripheral Coil System*), kako je opisano prethodno u literaturi.[15] Prisutnost aortopulmonalnih kolaterala određena je selektivnom angiografijom brahiocefalične, potključne i unutarnje torakalne arterije. Njihov učinak ocijenjen je hemodinamskim mjerenjima, a potom je slijedila aortografija i pulmografija uz osobitu pozornost na okolnost izostanka anterogradne perfuzije (fenomen ispiranja). Promjer svake kolateralne žile izmjeren je elektroničkim kaliperom. Nakon zahvata učinjena je kontrolna selektivna angiografija, a sve kako je opisano u literaturi.[15,16]

Oba su zahvata protekla u općoj anesteziji zbog općeg stanja djece te bez komplikacija.

Rasprava

Metoda izbora liječenja koarktacije ovisi o nizu čimbenika. Naprije ovisi o dobi i veličini pacijenta, potom o lokaciji i morfologiji suženja aorte, te o činjenici je li riječ o nativnoj leziji ili rekoarktaciji (nakon perkutanog ili kirurškog liječenja). Pažljivim proučavanjem literature i suvremenih spoznaja, zaključno, do dobi od godinu dana u slučaju nativne koarktacije kirurške metode izbor su liječenja, a balonska angioplastika (perkutana metoda dilatacije sužena mjesta balonom) metoda je izbora u liječenju rekoarktacije u toj dobi.[17,18,19,20,21]

Od prve godine života pa do 30 – 35 kg (9 – 11 godina) balonska angioplastika metoda je izbora liječenja rekoarktacija, dok su kod nativne koarktacije izvješća i stavovi različiti.[17,18,19,20,21]

U starije djece, tjelesne mase od 35 kg, koji su još u rastu, za liječenje nativne koarktacije i rekoarktacije u povoljnim anatomskim varijantama metodom izbora danas se sve više smatra liječenje umetanjem stenta, a koji nadopunom smjernica AHA (engl. *American Heart Association*) može biti redilatiran tijekom rasta do dimenzija (promjera) descedentne aorte u odrasle osobe.[17,18,19,20,21]

U adolescenata te odraslih pacijenata metoda izbora liječenja nativne i rekoarktacije jest umetanje stenta.[2] No, zaključno, jedinstvena algoritma nema, nema jedinstvene metode koja odgovara svima te svaki pacijent treba individualiziranu odluku.[6,7,17,18,19,20,21,22]

Perkutano liječenje koarktacije aorte metodom umetanja stenta nastalo je 90-ih godina prošloga stoljeća, s idejom smanjenja incidencije rezidualne stenoze ili restenoze nakon dilatacije balonom, zahvaljujući radijalnoj sili kojom stent širi te potom kao potporanj ojačava stijenku sužene krvne žile te smanjuje mogućnost stvaranja ozljede intime i medije kakvu nosi sa sobom rizik balonske angioplastike.[6,17]

Naime, iako je balonska angioplastika nativne koarktacije u dojenčeta gotovo uvijek terapeutska u smislu redukcije gradijenta i povećanja promjera sužena mjesta, postotak rekoarktacije u nekim izvješćima doseže i 50%. U dobi iznad godine dana postotak reintervencija nakon balonske angioplastike prema izvješćima jest 3 – 22%. Nakon dugogodišnjeg praćenja, u čak 35% nađe se razvoj kasnih aneurizmi.[6,17,18]

S druge strane, Sandoval i suradnici u novijem radu objavljenom 2020. u časopisu *Circulation* nalaze kako je metoda balonske angioplastike u populaciji od 3 – 12 mjeseci u 81% bolesnika bila jedina potrebna metoda liječenja, u periodu praćenja od deset godina, čime ipak nalaze vrijedno mjesto te metode u ovoj skupini bolesnika.[19] Usporedna izvješća o rezultatima kirurškog liječenja ove dobne skupine bolesnika navode postotke reintervencija u rasponu od 2% do 17%, uz nešto viši postotak rekoarktacija kada je operacija učinjena u prva tri mjeseca i ovisno o dodatnim rizičnim čimbenicima poput tjelesne mase, stupnja hipoplazije luka, dodatnih malformacija, upotrebe prostaglandina, prenatalne dijagnoze i ostalih.[20]

Bostonska kardiokirurška skupina našla je u skupini bolesnika s izoliranom koarktacijom operiranih pretežno u novorođenačkoj dobi odsutnost potrebe za reintervencijom tijekom desetogodišnjeg praćenja u 93% pacijenata.[21]

U skupini bolesnika u dobi od tri do deset godina Cowley i suradnici, u svom radu gdje su pacijenti s nativnom koarktacijom aorte randomiziranom tehnikom bili liječeni balonskom angioplastikom ili kirurškom metodom, našli su zadovoljavajući učinak akutne redukcije gradijenta i povećanja promjera suženja u obje metode, uz postotak restenoza 30% nakon balonske angioplastike te 13% nakon kirugije. Kod toga su našli i visok postotak razvoja komplikacija ozljede zida aorte u smislu formiranja aneurizmi aorte, u ranom i kasnom periodu praćenja, od čak 35% kod balonske angioplastike. Slična izvješća o učestalosti restenoza i razvoju komplikacija nalazimo i u ostalim studijama.[6,7,17,18]

U ovoj skupini metoda liječenja koarktacije umetanjem stenta pokazuje superiornost u akutnoj redukciji gradijenta u odnosu na balonsku angioplastiku, sličan boljitak kakav nosi kirurška metoda liječenja, a s druge strane nosi manji rizik od ozljede zida aorte u odnosu na balonsku dilataciju.[6,7,8]

U velikoj multicentričnoj studiji koja je uspoređivala pacijente liječene balonskom dilatacijom, stentovima ili kirurški, izvedenoj od strane tima intervencijskih kongenitalnih kardiologa, u skupini od 350 pacijenata tjelesne mase preko 10 kg nađeno je kako metoda umetanjem stenta ima nižu stopu akutnih komplikacija u odnosu na balonsku angioplastiku i kirurške metode. Stentovi i kirurgija nudili su bolju redukciju gradijenta i resuscituciju lumena u odnosu na balonsku angioplastiku. Nađen je značajno viši rizik nastanka ozljeda aortalnog zida u pacijenata liječenih angioplastikom.

U istoj studiji nađen je visok postotak reintervencija nakon primarnog umetanja stenta (16,1%), jednim dijelom zato što je to planirano. Naime, kod liječenja težih nativnih stenoza, stent se najprije postavi te se potom, ako je indicirano, dilatira tri do šest mjeseci poslije kako bi se smanjio rizik ozljede aortalnog zida. Drugi dio reintervencija uvjetovan je restenozom, a zbog rasta pacijenta ili razvoja neointimalne proliferacije.[23]

Iako umetanje stentova reducira postotak nastanka komplikacija u smislu ozljede aortalnog zida, studije su pokazale da taj rizik nije nestao.[23] Ostale komplikacije mogu se svesti na tehničke, tj. vezane za proceduru, poput migracija stenta, puknuća stenta, puknuća balona kojim pozicioniramo stent, opstrukcije ogranaka luka aorte nastale pokrivanjem izlazišta žila umetnutim stentom te komplikacije vezane za periferne krvne žile koje su u ugrozi zbog relativno velikog promjera uvodnica potrebnih za uvođenje stenta. U velikoj multicentričnoj studiji postotak svih komplikacija nakon umetanja stenta bio je 2,3%, odnosno manji u usporedbi s akutnim rizikom kod balonske angioplastike ili kirurgije.[23]

Liječenje koarktacije aorte u skupni bolesnika ispod 30 kg, a osobito ispod 10 kg, pažljivim iščitavanjem literature, zaključno, indicirano je u liječenju nastale aneurizmatske promjene nakon primarne procedure, u liječenju koarktacije na dugom segmentu, rekurentnih koarktacija s lošim odgovorom na angioplastiku te u tijeku liječenja kada bi rizik reoperacije (poput operacije koarktacije neposredno nakon operacije po Norwoodu ili operacije kompleksne transpozicije velikih krvnih žila) bio prevelik.[6–8,23–27]

U ovom radu prikazali smo naših prvih trinaest pacijenata u kojih smo koarktaciju, odnosno rekoarktaciju liječili implantacijom stenta.

Od trinaest pacijenata, u njih deset mogli smo planirati implantaciju stenta do dobi kada su postigli dobar dio svog rasta te su to redom bili pacijenti stariji od dvanaest godina, odnosno tjelesne mase preko 50 kg. U tri smo pacijenta, jednog sa aneurizmom nakon dilatacije nativne koarktacije koji je bio u dobi od šest godina, drugog u dobi od sedam godina s teškom rekoarktacijom gotovo do interupcije i trećeg s univentrikulskim srcem u dobi od sedam godina, morali intervenirati ranije, prije završena rasta, i tu se u perspektivi može očekivati potreba reintervencije u smislu dilatacije stenta u tijeku rasta.

Nismo imali slučajeva akutnih komplikacija niti su detektirane kasne komplikacije. U svih pacijenata postigli smo punu redukciju gradijenta do ostatnih stenoza manjih od 10 mmHg uz oporavak lumena veći od 0,8/1 u smislu odnosa promjera lezije i promjera descedentne aorte na razini dijafragme.

Ovdje smo prikazali i tri pacijenta kojima smo dilatirali stent u koarktaciji koji su dobili kao novorođenčad odnosno dojenčad. Prva dva pacijenta dobila su stent nakon operacije po Norwoodu u novorođenačkoj dobi, a treći je stent dobio u dojenačkoj dobi, nakon operacije kompleksne transpozicije s koarktacijom. Riječ je o Formula stentovima, koji se daju dilatirati na lumen dvostruki od inicijalnog, s 8 na 16 mm, međutim, s rastom će zahtijevati i nove metode planiranog pucanja stenta u tijeku dilatacije balona, a nakon što je prethodno u stent umetnut drugi stent, koji svojim karakteristikama može podnijeti dilataciju na promjer dostatan za odraslu osobu (u odraslih muškaraca >22 mm, odnosno u žena >20 mm).[7,8]

Prikazanom implantacijom stenta u pulmonalne grane dobili smo oporavak lumena u dvoje djece dojenačke dobi. U njih se očekuje da će zbog rasta trebati ponovnu dilataciju. Djeca sa stentom u plućnim granama u tijeku liječenja univentrikulskog srca mogu biti podvrgnuta kiruškom vađenju stenta u tijeku operacije uspostave totalnoga kavopulmonalnog spoja.

Zatvaranje aortopulmonalnih kolaterala perkutanim umetanjem uzvojnice u djece s univentrikulskim srcem, kakvo smo prikazali u dva pacijenta, načelno je indicirano zbog volumnog opterećenja srca, zbog porasta pulmonalne vaskularne rezistencije, zbog kom-

petitivnog protoka s protokom nativnim plućnim granama te zbog utjecaja na povećanje centralnoga venskog tlaka. Zatvaranje je moguće ako su kolaterale tehnički dostupne perkutanoj intervenciji ili pak kirurškom podvezivanju za vrijeme operacijskog formiranja parcijalnoga ili totalnoga kavopulmonalnog spoja. Najčešće nastaju u međuperiodu između operacija upostave parcijalnoga i totalnoga kavopulmonalnog spoja, a nalaze se i u 13% pacijenata prije parcijalnoga kavopulmonanog spoja. Unutar skupine pacijenata s univentrikulskim srcem najčešće se javljaju u pacijenata s hipoplastičnim lijevim srcem, u onih s nižim Nakata indeksom i u dublje hipoksičnih pacijenata. Povezane su s duljim boravkom u jedinici intenzivnog liječenja nakon uspostave parcijalnog i totalnog kavopulmonalnog spoja, s produljenom potrebom za drenažom pleuralnih izljeva, s češćom potrebom za reintervencijom nakon totalnoga kavopulmonalnog spoja i s povećanom smrtnosti. Većina centara sklona je zatvoriti značajne aortopulmonalne kolaterale ako su dostupne zatvaranju, a izvješća su oprečna o okolnosti poboljšanja postoperacijskog ishoda.[28–30]

Konačno, u ovom radu prikazali smo i naša prva iskustva s implantacijom zalistka *Melody* na pulmonalnu poziciju u pacijenata s višekratno operiranim lezijama desne klijetke. U tu široku skupinu bolesnika spadaju bolesnici kojima pati desna klijetka, bilo zbog stenoze, bilo zbog insuficijencije. Većina njih je najčešće operirana u dojenačkoj dobi poput pacijenata s tetralogijom Fallot ili nekom drugom složenom srčanom greškom (zajednički arterijski trunkus, teška aortna stenoza ili insuficijencija operirana po Rossu, kompleksne transpozicije velikih krvnih žila s procedurom Rastelli), pri čemu je u tijeku primarne operacije postavljen provodnik u izlazni trakt desne klijetke, koji sada zbog razvoja stenoze, što zbog rasta, što zbog imunološki uvjetovanih reakcija, treba zamijeniti. Valvula *Melody* indicirana je i kod pacijenata koji nisu prethodno operirani, tj. onih koji imaju tzv. nativni izlazni trakt. Kod svega su navedenog obje metode liječenja, i kirurška i intervencijska komplementarne, a perkutana metoda je metoda izbora samo u selekcioniranih bolesnika.[11,12,31–35] Perkutana metoda je inicijalno, od Bonhoeffera 2000. godine, predstavljena kao nova metoda kojoj je cilj umetanjem kravlje jugularne vene integrirane u prekriveni stent (*Melody*, *Medtronic, Inc*., Minneapolis, MN, USA) unutar postojećega biološkog provodnika između desne klijetke i plućne arterije produljiti vijek trajanja dotadašnjih bioloških provodnika između desne klijetke i plućne arterije.[11] Danas je prihvaćena kao metoda izbora kojoj najčešće prethodi (u 95% slučajeva) umetanje jednog ili više stentova unutar postojećega stenotičnog/insuficijentnog izlaznog trakta desne klijetke, potom njihova dilatacija do dimenzija pogodnih za umetanje valvule *Melody* (18 – 25 mm).[11,12,34] Indikacije za reintervenciju na razini desne klijetke opisane su u literaturi, jednako kao i prikazi povoljnoga hemodinamskog učinka u smislu redukcije vršnoga sistoličkog gradijenta preko stenotičnoga izlaznog trakta desne klijetke, oporavka endijastoličkog volumena povećane desne klijetke, oporavka njezine sistoličke funkcije i signifikantne redukcije razine pulmonalne insuficijencije.[12,34–36] U ispravno odabranih kandidata za taj vid liječenja nosi sa sobom manje rizike od kardiokirurške reoperacije. Kod iste ipak postoje rizici od kompresije koronarnih arterija koja može rezultirati smrtnim ishodom, rizici rupture konduita, rizici frakture stenta te rizik od infektivnog endokarditisa, za koji novije studije navode manji rizik ako je ostatni gradijent niži od 15 mmHg i ako je implantaciji valvule *Melody* prethodilo prestentiranje.[12,34,35]

U naša tri bolesnika imali smo redukciju sistoličkog gradijenta ispod 15 mmHg. Nismo imali ostatne insuficijencije niti do sada registriranih komplikacija.

Zaključak

Uvođenjem novih metoda postigli smo poboljšanje hemodinamskih parametara u naših bolesnika, stekli smo nova znanja koja smo implementirali u praksu, podigli smo dostupnu razinu skrbi naših bolesnika u RH, utjecali na smanjenje slanja složenih bolesnika u inozemstvo te tako reducirali troškove.

Zahvala

Zahvaljujemo prof. dr. sc. Andreasu Eickenu, pedijatrijskom kardiologu iz Njemačkoga kardiološkog centra u Münchenu (njem. *Deutsches Herzzentrum München*), koji je svojim bogatim znanjem i iskustvom te iznimnim osobnim zalaganjem i prijateljstvom doprinio plodnosnoj suradnji između naših ustanova te pružio stručnu, znanstvenu i prijateljsku podršku tijekom procesa uvođenja novih metoda.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: DD

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: DD

Pisanje prve verzije rada: DD

Kritička revizija: DD, DŠ, DB, MM, MB, DA, DB, ŽĐ, MP

LITERATURA

1. *Moustafa GA, Kolokythas A, Charitakis K, Avgerinos DV.* Diagnostic Cardiac Catheterization in the Pediatric Population. Curr Cardiol Rev. 2016;12:155–62.

2. *Feltes TF, Bacha E, Robert H, Beekman JP, Cheatham J, Feinstein A i sur. American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Council on Clinical Cardiology. Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. American Heart Association Indications* for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2011;123:2607–52.
3. *Kogure T, Qureshi SA*. The Future of Paediatric Heart Interventions: Where Will We Be in 2030? Curr Cardiol Reports. 2020;22:158.
4. *Malčić I, Kniewald H, Šarić D, Gjergja Z, Dasović-Buljević A, Anić D i sur.* Razvoj interventne dijagnostike u Referentnom centru za pedijatrijsku kardiologiju RH – retrospektivna studija 1996–2009. Liječ Vjesn. 2011;133(7–8):241–9.
5. *Mandalenakis Z*. Survival in Children With Congenital Heart Disease: Have We Reached a Peak at 97%? J Am Heart Assoc. 2020;9:1–9.
6. *Golden AB, Hellenbrand WE*. Coarctation of the aorta: Stenting in children and adults. Catheter Cardiovascular Interv. 2007;289–99.
7. *Gendera K, Ewert P, Tanase D, Georgiev S, Genz T, Bambul JH i sur.* Balloon-expandable stents for recoarctation of the aorta in small children. Two centre experience. Int J Cardiol. 2018; 15:34–9.
8. *Quandt D, Ramchandani B, Bhole V, Penford G, Mehta C, Dhillon R i sur.* Initial experience with the cook formula balloon expandable stent in congenital heart disease. Catheter Cardiovasc Interv. 2015;85(2):259–66.
9. *Ooi YK, Sung In K, Gillespie SE, Kim DW, Vincent RN, Petit CJ.* Premounted stents for branch pulmonary artery stenosis in-children: A short term solution. Catheter Cardiovascular interv. 2018;92:1315–22.
10. *Cunningham JW, McElhinney DB, Gauvreau K, Bergersen L, Lacro RW, Audrey C i sur.* Outcomes after primary transcatheter therapy in infants and young children with severe bilateral peripheral pulmonary artery stenosis. Circ Cardiovasc Interv. 2013;6:460–7.
11. *Bonhoeffer P Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Aggoun Y, Bonnet D i sur.* Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. Lancet. 2000;356:1403–5.
12. *Eicken A, Hess J.* Percutaneous pulmonary valve implantation: the Munich experience. Interv Cardiol. 2012;4:193–201.
13. *Sridharan S, Coats L, Khambadkone S, Taylor AM, Bonhoeffer P.* Images in cardiovascular medicine. Transcatheter right ventricular outflow tract intervention: the risk to the coronary circulation. Circulation. 2006;113:934–5.
14. *Schneider MBE, Zartner P, Duveneck K, Lange PE.* Various reasons for repeat dilatation of stented pulmonary arteries in paediatric patients. Heart. 2002;88:505–9.
15. *Schmiel M, Kido T, Georgiev S, Burri M, Heinisch PP, Vodiskar J i sur.* Aortopulmonary collaterals in single ventricle: incidence, associated factors and clinical significance. Interact CardioVasc Thorac Surg. 2022;35(2):ivac190.2022.
16. *Triedman JK, Bridges ND, Mayer JE Jr, Lock JE.* Prevalence and risk factors for aortopulmonary collateral vessels after Fontan and bidirectional Glenn procedures. J Am Coll Cardiol. 1993;22:207–15.
17. *Armstrong AK*. Don't Throw the Infant Out With the Bathwater. Circ Cardiovasc Interv. 2020;13(11):e010139.
18. *Malčić I, Kniewald H, Jelić A, Šarić D, Bartoniček D, Dilber D i sur.* Koarktacija aorte u djece u 10-godišnjoj kliničkoj epidemiološkoj studiji: dijagnostičko i terapijsko razmtranje. Liječ Vjesn. 2015;137:9–17.
19. *Cowley CG, Orsmond GS, Feola P, McQuillan L, Shaddy RE.* Long-term, randomized comparison of balloon angioplasty and surgery for native coarctation of the aorte in the childhood. Circulation. 2005;111:3453–56.
20. *Sandoval JP, Kang SK, Lee KJ Benson L, Asoh K, Rajiv R i sur.* Balloon angioplasty for native aortic coarctation in 3-to 12-months-old infants. Circ Cardiovasc Interv. 2020;13(11): e008938.
21. *Minotti C, Scioni M, Castaldi B, Guariento A, Biffanti R, Di Salvo G i sur.* Effectivenes of repair of aortic coarctation in neonates: A long term experience. Pediatr Cardiol. 2022; 43:17–26.
22. *Ijsselhof R, Liu H, Pigula F, Gauvreau K, Mayer JE, Nido PD i sur.* Rates of Interventions in Isolated Coarctation Repair in Neonates Versus Infants: Does Age Matter? Ann Thorac Surg. 2019;107:180–6.
23. *Forbes TJ, Kim DW, Wei D, Turner DR, Holzer R, Amin Z i sur.* Comparison of surgical, stent, and balloon angioplasty treatment of native coarctation of the aorta. J Am Coll Cardiol. 2011;58(25):2664–74.
24. *Salcher M, Naci H, law TJ, Kuehne T, Schubert S, Kelm M.* Balloon dilatation and stenting for aortic coarcation A systematic review and meta-analysis. Circ Cardiovasc Interv. 2016;9:1–13.
25. *Castaldi B, Ciarmoli E, DiCandia A, Sirico D, Tarantini G, Scattolin F i sur.* Safety and efficacy of aortic coarctation stenting in children. Int J Cardiol Cong Heart Dis 2022;8:100389.
26. *Ghaderian M, Sabri MR, Ahmadi A, Bayat S.* Our first experience in stenting of coarctation in infants and small children; A case series study. ARYA Atheroscler J. 2019;15:93–8.
27. *Grohmann J, Sigler M, Siepe M, Stiller B.* A new breakable stnet for recoarctation in early infancy: Preliminary Clinical Experience. Catheter Cardiovasc Interv, 2016;87:143–50.
28. *Triedman JK, Bridges ND, Mayer JE Jr, Lock JE.* Prevalence and risk factors for aortopulmonary collateral vessels after Fontan and bidirectional Glenn procedures. J Am Coll Cardiol. 1993;22:207–15.
29. *Salim MA, Case CL, Sade RM, Watson DC, Alpert BS, DiSessa TG.* Pulmonary/systemic flow ratio in children after cavopulmonary anastomosis. J Am Coll Cardiol. 1995;25:735–8.
30. *McElhinney DB, Reddy VM, Tworetzky W, Petrossian E, Hanley FL, Moore P.* Incidence and implications of systemic to pulmonary collaterals after bidirectional cavopulmonary anastomosis. Ann Thorac Surg. 2000;69:1222–8.
31. *Lange R, Weipert J, Homann M, Mendler N, Paek SU, Holper K i sur.* Performance of allografts and xenografts for right ventricular outflow tract reconstruction. Ann Thorac Surg. 2001; 71:365–7.
32. *Dilber D, Hörer J, Malcic I, Hess J, Ewert P, Eicken A*. Percutaneous pulmonary valve implantation and surgical valve replacement in patients with right ventricular outflow tract dysfunction – a complementary treatment concept. Int J Cardiol. 2013;169:3–5.
33. *Bielefeld MR, Bishop DA, Campbell DN, Mitchell MB, Grover FL, Clarke DR.* Reoperative homograft right ventricular outflow tract reconstruction. Ann Thorac Surg. 2001;71:482–7.
34. *Eicken A, Ewert P, Hager A, Peters B, Fratz S, Kuehne T i sur.* Percutaneous pulmonary valve implantation: two-centre experience with more than 100 patients. Eur Heart J. 2011;32: 1260–5.
35. *Oosterhof T, Van Straten A, Vliegen HW, Meijboom FJ, Van Dijk APJ, Spijkerboer AM i sur.* Preoperative thresholds for pulmonary valve replacement in patients with corrected tetralogy of Fallot using cardiovascular magnetic resonance. Circulation. 2007;116:545–51.
36. *Kostolny M, Tsang V, Nordmeyer J, Van Doorn C, Frigiola A, Khambadkone S i sur.* Rescue surgery following percutaneous pulmonary valve implantation. Eur J Cardiothorac Surg. 2008;33:607–12.

Liječ Vjesn 2024;146:49–61
https://doi.org/10.26800/LV-146-1-2-7

Pregled | Review

Povećani lipoprotein(a) – neovisni čimbenik kardiovaskularnog rizika – preporuke za određivanje i liječenje

Elevated lipoprotein (a) – an independent risk factor for cardiovascular disease – recommendations for measuring and treatment

Željko Reiner[1,2]✉, Davor Miličić[3,4], Dunja Rogić[5,6], Šime Manola[7,8], Alen Ružić[9,10], Silvija Canecki-Varžić[11,12], Ivica Kristić[13], Bilić-Lidija Zulle[14,10], Lovorka Đerek[15], Vatroslav Šerić[16,12], Leida Tandara[17,18]

[1] Zavod za bolesti metabolizma, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Spomen bolnica Poljske majke i znanstveni institut, Lodz, Poljska
[3] Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Klinički bolnički centar Zagreb
[4] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[5] Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb
[6] Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[7] Zavod za bolesti srca i krvnih žila, Klinička bolnica Dubrava
[8] Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[9] Klinički bolnički centar Rijeka
[10] Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
[11] Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Osijek
[12] Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
[13] Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Klinički bolnički centar Split
[14] Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Rijeka
[15] Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinička bolnica Dubrava
[16] Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Osijek
[17] Zavod za medicinsko-laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Split
[18] Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Deskriptori
KARDIOVASKULARNE BOLESTI – epidemiologija, etiologija, prevencija; ATEROSKLEROZA – epidemologija, etiologija, prevencija; SEKUNDARNA PREVENCIJA; LIPOPROTEIN(a)- genetika, u krvi; STENOZA AORTNIH ZALISTAKA – epidemiologija, etiologija, prevencija; KALCINOZA; LDL KOLESTEROL – u krvi; HIPERLIPIDEMIJE – farmakoterapija; PCSK9 INHIBITORI – terapijska uporaba; MALA INTERFERIRAJUĆA RNK – terapijska uporaba; STATINI – terapijska uporaba; ČIMBENICI RIZIKA

SAŽETAK. Smjernice međunarodnih stručnih društava ukazuju da je povišena koncentracija lipoproteina(a) [Lp(a)] u krvi dugoročni neovisni čimbenik rizika za razvitak aterosklerotske kardiovaskularne bolesti (ASKVB), kao i za kalcifikacijsku stenozu aortnih zalistaka. Cilj je ovog članka koji je rezultat konsenzusa nacionalnih stručnjaka iz tog područja predstaviti najnovije spoznaje o dijagnostici i sadašnjim mogućnostima liječenja bolesnika s povišenom koncentracijom Lp(a) u krvi koje su u ovom trenutku skromne, ali i naznačiti buduće mogućnosti liječenja koje su na pomolu. Zaključak koji se može postaviti na temelju dosadašnjih spoznaja upućuje da postoji neposredna korist za bolesnike u mjerenju koncentracije Lp(a), čak i ako potpuno učinkovito farmakološko liječenje još nije dostupno. Mjerenje Lp(a) olakšava bržu i pouzdaniju identifikaciju bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom i bolje upravljanje tim rizikom, odnosno upućuje na potrebu intenzivnijeg smanjivanja i liječenja ostalih čimbenika rizika za ASKVB ako je Lp(a) značajnije povećan. Izražavanje koncentracije Lp(a) preporučuje se u nmol/L izmjerene metodama kalibriranim kalibratorima čija je koncentracija izražena u nmol/L.

Descriptors
CARDIOVASCULAR DISEASES – epidemiology,etiology, prevention and control; ATHEROSCLEROSIS – epidemiology,etiology, prevention and control; SECONDARY PREVENTION; LIPOPROTEIN(a) – blood, genetics; AORTIC VALVE STENOSIS – epidemiology,etiology, prevention and control; CALCINOSIS; CHOLESTEROL, LDL – u krvi; HYPERLIPIDEMIAS – drug therapy; PCSK9 INHIBITORS – therapeutic use; RNA, SMALL INTERFERING – therapeutic use; HYDROXYMETHYLGLUTARYL-COA REDUCTASE INHIBITORS – therapeutic use; RISK FACTORS

SUMMARY. The guidelines of international professional societies indicate that elevated concentration of lipoprotein(a) [Lp(a)] in the blood is a long-term independent risk factor for the development of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), as well as for calcification stenosis of the aortic valves. The aim of this document which was produced as a consensus document of the authors who are national experts in the field is to present the latest knowledge about diagnostics and current treatment options for patients with elevated Lp(a) concentrations in the blood, which are modest at the moment, but also to indicate future treatment options that are on the horizon. The conclusion that can be made on the basis of current knowledge indicates that there is an immediate benefit for patients in measuring the concentration of Lp(a), even if fully effective pharmacological treatment is not yet available. Measurement of Lp(a) facilitates faster and more reliable identification of patients with high cardiovascular risk and better management of that risk, i.e. it indicates the need for more intensive reduction and treatment of other risk factors for ASCVD if Lp(a) is significantly increased. It is recommended to express the concentration of Lp(a) in nmol/L measured by methods calibrated with calibrators whose concentration is expressed in nmol/L.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Akademik prof. dr. sc. Željko Reiner, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-4932-4212, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: zreiner@kbc-zagreb.hr

Primljeno 22. svibnja 2023., prihvaćeno 6. studenoga 2023.

Lipoprotein(a) je lipoproteinska čestica jedinstvene strukture koja osim apolipoproteina B100 (apoB100) dodatno sadrži i specifičan apolipoprotein (a) – apo(a).[1] To je čestica promjera <70 nm koja je vrlo nalik čestici lipoproteina niske gustoće (LDL), a sadrži podjednaku količinu kolesterola. Lp(a) može slobodno prolaziti kroz endotelnu barijeru gdje se može, slično LDL česticama, zadržati u subendotelnom prostoru, tj. unutar arterijske stijenke i potaknuti nastanak aterosklerotičnih nakupina te posljedično aterosklerotične kardiovaskularne bolesti (ASKVB).[2] Gotovo 90% koncentracije Lp(a) genski je uvjetovano i to na LPA lokusu, s izraženim varijacijama u raznim populacijama.[3,4] Postoji više od 40 izoformi Lp(a).[5] Budući da je apo(a) dobrim dijelom homologan plazminogenu, Lp(a) kompetitivnom inhibicijom djeluje i protrombogeno pa time doprinosi procesu aterotromboze.

Epidemiološka opservacijska ispitivanja upućuju prilično nedvojbeno na povezanost između povišenog Lp(a) i povećanog rizika od ASKVB-a te kalcifikacijske stenoze aortnih zalistaka (engl. AVS). Tako povećani Lp(a) predstavlja 3 – 4 puta povećani rizik akutnog infarkta miokarda, 3 puta veći rizik aortne stenoze, 1,6 puta veći rizik ishemijskog moždanog udara, 1,4 puta

Tablica 1. Preporuke stručnih društava o određivanju lipoproteina(a)
Table 1. Recommendations of professional societies on the determination of lipoprotein(a)

2018 American College of Cardiology / American Heart Association Cholesterol Guidelines[8]
• Kada ASKVB nije objašnjena glavnim općepriznatim čimbenicima rizika (povećani LDL-kolesterol, aterijska hipertenzija, pušenje...) / in cases where ASCVD is not explained by the major generally recognized risk factors (elevated LDL-C level, arterial hypertension, cigarette smoking…) • Kada postoji obiteljska anamneza preuranjene ASKVB / in cases with a family history of premature ASCVD • Kada su razine Lp(a) veće od 125 nmol/L (~50 mg/dL) – to se smatra čimbenikom povećanog rizika za ASKVB / in cases with Lp(a) ≥125 nmol/L (~50 mg/dL) — considered a risk-enhancing factor for ASCVD
2019 National Lipid Association Scientific Statement[9]
• Osobna ili obiteljska anamneza prerane ASKVB / a personal or family history of premature ASCVD • Osobna ili obiteljska anamneza izrazite hiperkolesterolemije (LDL-kolesterol >190 mg/dL ili >4,9 mmol/L) ili sumnja na porodičnu hiperkolesterolemiju / a personal or family history of primary severe hypercholesterolemia (LDL-C >190 mg/dL or >4.9 mmol/L) or suspected familial hypercholesterolemia (FH) • Obiteljska anamneza povišenog Lp(a) / a family history of elevated Lp(a) • Granični (5% do 7,4%) i srednji (7,5% do 19,9%) 10-godišnji rizik od ASKVB (kod kojih valja razmotriti liječenje statinima) / borderline (5%–7.4%) and intermediate (7.5%–19.9%) 10-year ASCVD risk (the initiation of statin therapy to be considered in these cases) • U bolesnika s vrlo visokim rizikom za ASKVB (kod kojih valja razmotriti liječenje inhibitorima PCSK9)[b] / individuals at very-high-risk of ASCVD (the initiation of PCSK9 inhibitor therapy to be considered in these cases)[b] • Djelomičan odgovor na terapiju za snižavanje LDL-kolesterola / partial response to LDL-C lowering therapy • Rekurentna ili progresivna ASKVB, unatoč optimalnoj terapiji za snižavanje kolesterola / recurrent or progressive ASCVD, despite optimal lipid-lowering therapy • Kalcificirana stenoza aortne valvule / calcific aortic valve stenosis • Razine Lp(a) od 100 nmol/L (~50 mg/dL) smatraju se čimbenikom povećanog rizika za ASKVB / Lp(a) ≥100 nmol/L (~50 mg/dL) considered a risk-enhancing factor for ASCVD
2019 European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society Guidelines for the Management of Dyslipidaemias[2]
• Izmjeriti barem jednom u životu koncentraciju Lp(a) svake odrasle osobe / Lp(a) measurement should be considered at least once in each adult person's lifetime • Razine Lp(a) >430 nmol/L (>180 mg/dL) smatraju se vrlo visokim rizikom za ASKVB / Lp(a) >430 nmol/L (>180 mg/dL) considered as very high risk for ASCVD
2019 HEART UK Consensus Statement[10]
• Osobna ili obiteljska anamneza preuranjene ASKVB / a personal or family history of premature ASCVD • Srodnici u prvom koljenu s razinama Lp(a) u serumu >200 nmol/L / first-degree relatives who have Lp(a) levels >200 nmol/L • Porodična hiperkolesterolemija ili druge genske dislipidemije / familial hypercholesterolemia or other types of genetic dyslipidemia • Kalcificirana stenoza aortne valvule / calcific aortic valve stenosis • Granično povećan (ali <15%) 10-godišnji rizik za ASKVB / borderline increased (but <15%) 10-year risk of ASCVD • Razine Lp(a) >90 nmol/L smatraju se visokim rizikom za ASKVB / Lp(a) >90 nmol/L considered as high risk for ASCVD
2020 Endocrine Society Lipid Management Guidelines[11]
• Obiteljska anamneza preuranjene ASKVB ili visokog Lp(a) / a family history of premature ASCVD or high Lp(a) • Osobna anamneza ASKVB-a / a personal history of ASCVD • Razine Lp(a) >125 nmol/L (~50 mg/dL) smatraju se čimbenikom povećanog rizika za ASKVB / Lp(a) >125 nmol/L (~50 mg/dL) considered a risk-enhancing factor for ASCVD

▶

veći rizik periferne arterijske bolesti, 1,5 puta veći rizik kardiovaskularne smrtnosti i 1,2 puta veći rizik ukupne smrtnosti.[6] Nedavna genetska ispitivanja potvrdila su ovu povezanost. Europsko društvo za aterosklerozu (EAS) smatra da razina Lp(a) od 50 mg/dL (~125 nmol/L) ili viša predstavlja povećani kardiovaskularni rizik. Takve vrijednosti ima otprilike 20% do 25% globalne populacije.[7] Lp(a) je, dakle, neovisni, nasljedni, uzročni čimbenik rizika za ASKVB.

Cijeli niz svjetskih stručnih društava načinio je kliničke smjernice koje preporučuju određivanje Lp(a) (tablica 1).[8–13] Općenito uzevši, postoji značajna usklađenost između svih tih različitih smjernica jer sve preporučuju određivanje Lp(a) kao dio kliničke procjene visokorizičnih osoba. Međutim, većina smjernica preporučuje mjerenje koncentracije Lp(a) jednom u životu svake osobe s obzirom na to da koncentracija Lp(a) ostaje uglavnom stabilna tijekom života.[12] Određivanje koncentracije Lp(a) koristi za:

- identifikaciju pojedinaca s vrlo visokim naslijeđenim koncentracijama Lp(a) u krvi;
- određivanje obiteljskog rizika;
- klasifikaciju ljudi koji su na granici između umjerenoga i visokoga kardiovaskularnog rizika;

Tablica 1. Nastavak
Table 1. Continued

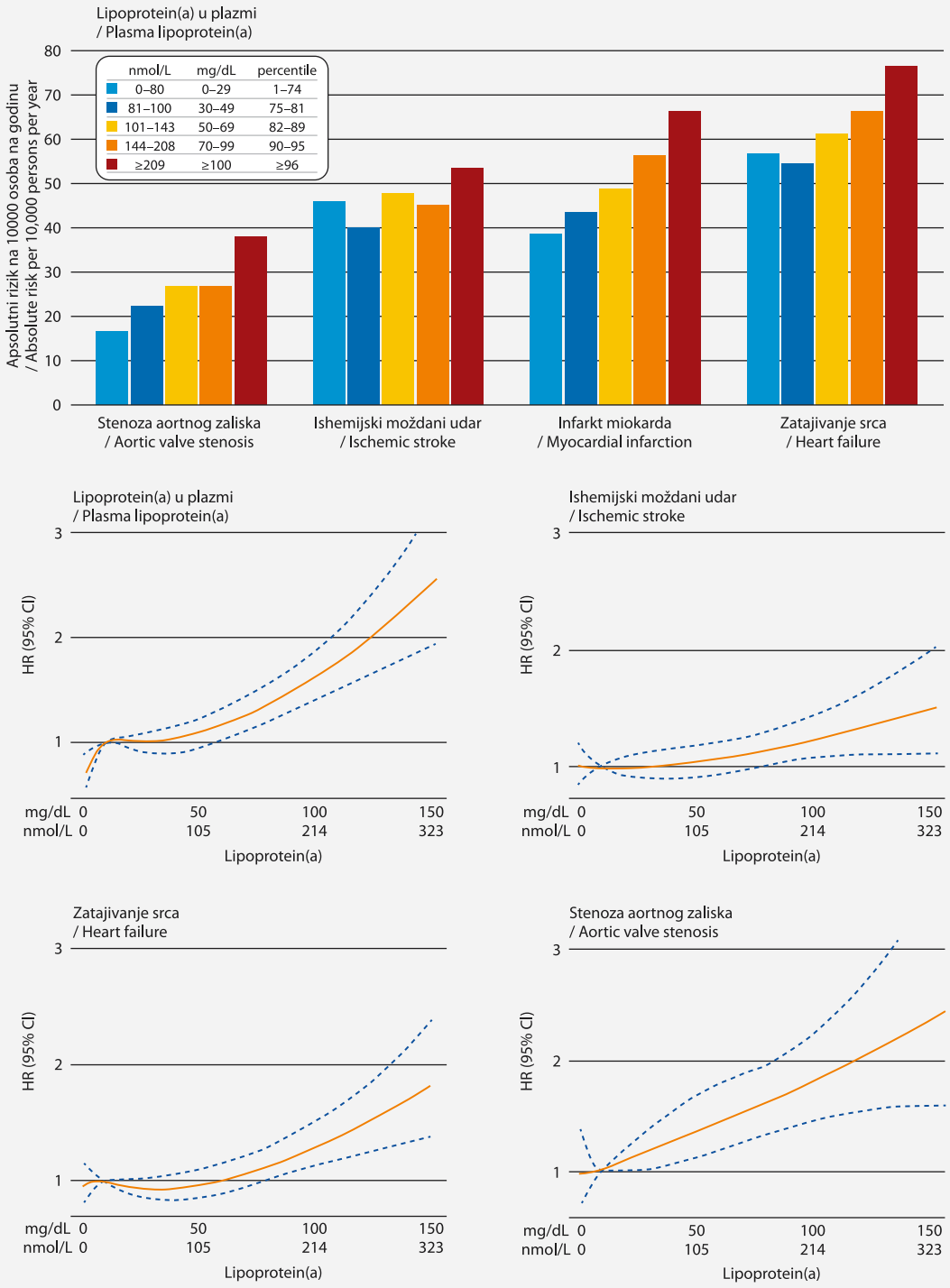
2021 Canadian Guidelines for the Management of Dyslipidemia[12]
• Izmjerite barem jednom u životu koncentraciju Lp(a) svake odrasle osobe (univerzalni probir) / Lp(a) measurement should be done at least once in each adult person's lifetime (universal screening) • Razine Lp(a) >100 nmol/L (~50 mg/dL) smatraju se visokim rizikom za ASKVB / Lp(a) >100 nmol/L (~50 mg/dL) considered as high risk for ASCVD
2022 European Atherosclerosis Society lipoprotein(a) [Lp(a)] consensus statement[13]
• Lp(a) treba izmjeriti barem jednom kod odraslih kako bi se otkrili oni s visokim kardiovaskularnim rizikom. / Lp(a) should be measured at least once in adults to identify those with high cardiovascular risk. • Kod ishemijskog moždanog udara ili osoba s obiteljskom anamnezom preuranjene ASKVB-a ili visokog Lp(a) i bez drugih prepoznatljivih čimbenika rizika, preporučuje se načiniti probir u mladosti. / Screening is also recommended in youth with a history of ischaemic stroke or a family history of premature ASCVD or high Lp(a) and no other identifiable risk factors. • Kaskadno testiranje na povišeni Lp(a) preporučuje se kod porodične hiperkolesterolemije, kod obiteljske anamneze (vrlo) visokog Lp(a) i osobne ili obiteljske anamneze ASKVB-a. / Cascade testing for high Lp(a) is recommended in the settings of familial hypercholesterolemia (FH), family history of (very) high Lp(a), and personal or family history of ASCVD. • Laboratoriji bi trebali koristiti test za određivanje Lp(a) koji je neosjetljiv na apo(a) izoforme i u skladu s preporukama. / Laboratories should use an Lp(a) assay that is insensitive to apo(a) isoform and traceable to official reference materials. • Mjerenje Lp(a) treba biti u molarnim jedinicama ako je dostupno. Ako ne, trebale bi se koristiti jedinice u kojima je test kalibriran. / Measurement of Lp(a) should be in molar units if available. If not, the units in which the assay is calibrated should be used for reporting. • Umjesto apsolutnih vrijednosti, kliničke smjernice trebale bi razmotriti upotrebu pragova rizika sa „sivim" zonama (npr. 30–50 mg/dL ili 75–125 nmol/L) koji bi ili uključivali (≥50 mg/dL; ~125 nmol/L) ili isključivali (<30 mg/dL; ~75 nmol/L) povećani kardiovaskularni rizik. / Rather than absolute values, clinical guidelines should consider using risk thresholds with 'grey' zones (e.g., 30–50 mg/dL or 75–125 nmol/L) to either rule-in (≥50 mg/dL; ~125 nmol/L) or rule-out (<30 mg/dL; ~75 nmol/L) cardiovascular risk. • Povišeni Lp(a) je čimbenik rizika čak i pri vrlo niskoj koncentraciji LDL-kolesterola. / Elevated Lp(a) is a risk factor even at very low LDL-C concentration. • Rizik od ishemijskog moždanog udara i zatajivanja srca povećava se s višim vrijednostima Lp(a) od onih povezanih s rizikom od infarkta miokarda i stenoze aortne valvule. / The risk of ischaemic stroke and heart failure increases at higher Lp(a) levels than those associated with the risk of myocardial infarction and aortic valve stenosis (AVS). • U djece je Lp(a) >30 mg/dL (>75 nmol/L) povezan s povećanim rizikom od (ponavljajućeg) ishemijskog moždanog udara. / In children, an Lp(a) >30 mg/dL (>75 nmol/L) is associated with increased risk of (recurrent) arterial ischaemic stroke. • Lp(a) nije čimbenik rizika za vensku tromboemboliju. / Lp(a) is not a risk factor for venous thromboembolism. • U nedostatku specifičnih lijekova za snižavanje povišenog Lp(a), preporučuje se rana regulacija ostalih čimbenika rizika za ASKVB osobama s povišenim Lp(a), uzimajući u obzir njihov apsolutni ukupni kardiovaskularni rizik i razinu Lp(a). / In the absence of specific Lp(a)-lowering therapies, early risk factor management is recommended for individuals with elevated Lp(a), taking into account their absolute global cardiovascular risk and Lp(a) level. • Među bolesnicima s visokim vrijednostima Lp(a) svi čimbenici kardiovaskularnog rizika trebali bi se sveobuhvatno rješavati sukladno preporukama smjernica. / Among patients with high Lp(a), all cardiovascular risk factors should be comprehensively addressed as per guideline recommendations. • Afereza lipoproteina može se rabiti kao metoda liječenja u bolesnika s vrlo visokim Lp(a) i progresivnom ASKVB koja postoji unatoč optimalnom upravljanju čimbenicima rizika. / Lipoprotein apheresis can be considered in patients with very high Lp(a) and progressive cardiovascular disease despite optimal management of risk factors. • Niacin se ne preporučuje za snižavanje Lp(a). / Niacin is not recommended for Lp(a) lowering.

Kratice / Abbrevitiaons: ASKVB, aterosklerotska kardiovaskularna bolest / atherosclerotic cardiovascular disease; Lp(a), lipoprotein(a)
a Mlađi od 55 godina kod muškaraca i mlađi od 65 godina kod žena / Younger than 55 years (men) and younger than 65 years (women); b Pojedinci s više velikih događaja ASKVB-a ili jednim velikim događajem ASKVB-a i višestruka stanja visokog rizika / Subjects with more major atherosclerotic cardiovascular disease events or one event and more high risk factors; c Mlađi od 60 godina / Younger than 60 years

Tablica 2. Negenetski čimbenici koji utječu na koncentraciju lipoproteina(a)
Table 2. Non-genetic influences on lipoprotein(a) concentration

Stanje/Intervencija / Condition/intervention	Utjecaj na vrijednost Lp(a) / Effect on Lp(a)
Način života / Lifestyle	
Zamjena zasićenih masnih kiselina s ugljikohidratima i nezasićenim masnim kiselinama / Replacement of dietary saturated fat with carbohydrate or unsaturated fat	Povećanje za oko 10 – 15% / Increase by about 10-15%
Dijeta s niskim udjelom ugljikohidrata i zasićenim masnim kiselinama / Low carbohydrate diet high in saturated fat	Smanjenje za oko 15% / Decrease by about 15%
Post / Fasting	Nikakav / None
Fizička aktivnost / Physical activity	Nikakav/minimalan / None/minimal
Hormoni i s hormonskim poremećajima povezana stanja / Hormones and related conditions	
Hipertireoza / Hyperthyroidism	Smanjenje; 20 – 25% povećanje s tireostaticima ili terapijom radioaktivnim jodom / Decrease; 20-25% increase with thyrostatic treatment or radioactive iodine therapy
Hipotireoza / Hypothyroidism	Povećanje; 5 – 20% smanjenje uz nadomjesnu terapiju / Increase; 5-20% decrease with replacement therapy
Hormoni rasta / Growth hormones	Dvostruko povećanje uz terapiju / Double increase with therapy
Endogeni spolni hormoni / Endogenous sex hormones	Nikakav/minimalan / None/minimal
Trudnoća / Pregnancy	Dvostruko povećanje / Double increase
Menopauza / Menopause	Nikakav/minimalan / None/minimal
Postmenopauzalana hormonska nadomjesna terapija / Postmenopausal hormone replacement therapy	Smanjenje za oko 25% / About 25% decrease
Kirurška ili biokemijska kastracija u muškaraca / Surgical or biochemical castration in men	Malo povećanje / Small increase
Ovarijektomija, antagonisti estrogenskih receptora / Ovariectomy, oestrogen receptor antagonist	Malo povećanje / Small increase
Kronične bubrežne bolesti / Chronic kidney disease	
Nefrotski sindrom / Nephrotic syndrome	Povećanje za 3 – 5 puta (u odnosu na kontrole) / 3–5× increase (vs. control)
Bolesnici na peritonejskoj dijalizi / Peritoneal dialysis patients	Dvostruko povećanje (u odnosu na kontrole) / Double increase (vs. control)
Liječenje hemodijalizom i kronična bubrežna bolest / Haemodialysis treatment and chronic kidney disease	Porast čestica s velikim apo(a) izoformama / Increase in large apo(a) isoform carriers
Transplantacija bubrega / Kidney transplantation	Normalizacija vrijednosti / Normalization of levels
Oštećenje jetre / Liver impairment	Smanjenje ovisno o uzroku / Decrease, depending on cause
Transplantacija jetre / Liver transplantation	Promjene izoforme apo(a) u odnosu na izoformu donora, s odgovarajućim promjenama u razinama Lp(a) / Changes of apo(a) isoform in relation to isoform of the donor, with corresponding changes in Lp(a) levels
Upala i povezana stanja / Inflammation and related conditions	
Teška, po život opasna akutna stanja (sepsa, opekline) / Severe, life-threatening acute-phase conditions (sepsis, severe burns)	Smanjenje / Decrease
Neka upalna stanja / Some inflammatory conditions	Povećanje / Increase
Tocilizumab (inhibitor interleukina-6) / Tocilizumab (inteleukin-6-inhibitor)	~30 – 40% smanjenje / Decrease by about 30-40%
Inhibitori proteaze, antiretrovirusna terapija / Protease inhibitors, antiretroviral therapy	Povećanje / Increase
Statini / Statins	Mogu blago povećati vrijednosti Lp(a) / May slightly increase Lp(a)
Zagađenje zraka (fine čestice, PM2,5) / Air pollution (fine particulate matter, PM2.5)	Blago povećanje / Slight increase

Tablica prilagođena prema / Table adapted from: Kronenberg F i sur. / et al. Eur Heart J. 2022;43:3925–3946.



Slika 1. Rizik kliničkih ishoda ovisno o koncentraciji Lp(a)

Figure 1. Risk of clinical outcomes with Lp(a) concentration

Apsolutni i relativni rizici od stenoze aortnog zaliska, ishemijskog moždanog udara, infarkta miokarda i zatajivanja srca u općoj populaciji kao funkcija povećanja koncentracije Lp(a) u plazmi. Gornji grafikon prikazuje apsolutni rizik na 10.000 osoba-godina, a donji grafikoni prikazuju omjere rizika kao punu crvenu liniju s 95% intervalima pouzdanosti prikazanim kao isprekidane crne linije; kada niži interval pouzdanosti od 95% više ne preklapa referentnu vrijednost omjera rizika od 1,0 za srednju koncentraciju Lp(a) rizik je značajno povišen. Na temelju podataka 70.286 bijelaca iz općega populacijskog ispitivanja provedenog u Kopenhagenu s medijanom praćenja od 7,4 godine. / Absolute and relative risks of aortic valve stenosis, ischemic stroke, myocardial infarction and heart failure in general population as a function of increased Lp(a) plasma concentration. Top figure shows the absolute risk per 10 000 person/years, and lower figures show hazard ratios as solid red line, with 95% confidence intervals as dotted black lines;when the lower 95% confidence interval no longer overlaps the hazard ratios reference values of 1.0 for the median Lp(a) plasma concentration, risk is significantly increased. Data are based on 70 286 white subjects in the Copenhagen General Population Study with a median 7.4 years of follow-up. Prilagođeno prema / Adapted from: Kronenberg F i sur. / et al. Eur Heart J. 2022;43:3925–46.

- optimiziranje liječenja drugih čimbenika rizika ASKVB-a radi smanjenja ukupnog rizika za ASKVB.

Budući da postoje i negenetski čimbenici (tablica 2) koji mogu utjecati na koncentraciju Lp(a), kao što su primjerice bolesti jetre, akutne infekcije, kronične bolesti bubrega, dijabetes, u pojedinim slučajevima potrebno je ipak ponoviti mjerenje Lp(a).[7,14]

Patofiziologija Lp(a)

Lp(a) potiče razvoj ASKVB-a i kalcificiranu stenozu aortnog zaliska (AVS) putem četiriju mehanizama: poticanja vaskularne upale, aterogeneze, kalcifikacije i trombogeneze. Lp(a) ulazi u intimu arterija gdje se oksidira, što rezultira stvaranjem reaktivnih kisikovih spojeva koje izazivaju upalu putem pojačane propusnosti endotela, dijapedezu, proizvodnju citokina, apoptozu i remodeliranje vaskularne stijenke. Makrofagi unose u sebe oksidirani LDL dio lipoproteina(a), pretrpavaju se kolesterolom iz Lp(a) čestica, te se pretvaraju u tzv. pjenaste stanice i potiču stvaranje aterosklerotskog plaka. Lp(a) je jedini lipoprotein koji sadrži apoB i oksidirane fosfolipide koji se talože na oštećenim stijenkama arterija i aortnim zaliscima kada su koncentracije Lp(a) u plazmi visoke, uzrokuje endotelnu disfunkciju, nakupljanje lipida, kalcifikaciju i upalu. Povišene razine Lp(a) mogu imati protrombotski/antifibrinolitički učinak budući da apolipoprotein(a) nalikuje i plazminogenu i plazminu, ali nema fibrinolitičku aktivnost, ili mogu ubrzati aterosklerozu jer je čestica Lp(a) bogata kolesterolom, ili pak mogu uzrokovati oboje.[3,7]

Lp(a) u primarnoj i sekundarnoj prevenciji

U primarnoj prevenciji povišeni Lp(a) povezuje se s ishemijskim moždanim udarom, infarktom miokarda i zatajivanjem srca kao dio neliječene ASKVB, ali i sa stenozom aortnog zaliska (engl. AVS) te kardiovaskularnom smrtnošću i ukupnom smrtnošću (slika 1, tablica 3). Koncentracije Lp(a) u plazmi iznad 75. percentile povećavaju rizik od stenoze aortnog zaliska i infarkta miokarda dok su još više koncentracije (>90. percentile) povezane s povećanim rizikom od zatajivanja srca. Rizik od kardiovaskularne smrtnosti i ishemijskog moždanog udara povećava se samo kad su koncentracije vrlo visoke (>95 percentile).[13] U primarnoj prevenciji ključno je napraviti individualnu procjenu čimbenika rizika za obolijevanje od ASKVB-a uključujući ranu pojavu ASKVB-a u obitelji te misliti na subkliničku aterosklerozu.[14]

U sekundarnoj prevenciji povišeni Lp(a) u krvi povezan je s povećanim rizikom od velikih štetnih kardiovaskularnih događaja, iako su razna ispitivanja izvijestila o određenim razlikama u rezultatima.[53] AIM-HIGH ispitivanje pokazalo je otprilike 90% veći rizik za velike kardiovaskularne događaje kada je Lp(a) bio >75. percentile (>125 nmol/L) u usporedbi s manjim koncentracijama, čak i kad je LDL-kolesterol bio oko 65 mg/dL (1,67 mmol/L).[54] U metaanalizi čiji je cilj bio procijeniti prognostičku mogućnost korištenja razina lipoproteina(a) u bolesnika s bolesti koronarnih arterija liječenih statinima, razine Lp(a) >80. percentile bile su značajno prediktivne za rekurentne događaje [omjer izgleda (OR): 1,40, 95% interval pouzdanosti (CI): 1,15–1,71], ali ne i kada je početna vrijednost LDL-kolesterola bila <130 mg/dL (<3,35 mmol/L).[55] U *Copenhagen City Heart Study* (CCHS) rizik od velikih kardiovaskularnih događaja bio je veći kod Lp(a) ≥ 50 mg/dL u odnosu na koncentracije <10 mg/dL, čak i kada su razine LDL-kolesterola bile relativno niske, tj. <70 mg/dL (<1,8 mmol/L).[56]

Povezanost Lp(a) i stenoze aortnog zaliska

Utvrđeno je da lokus LPA bitno doprinosi riziku od stenoze aortnog zaliska (engl. AVS). Visoka koncentracija Lp(a) povezana je s mikrokalcifikacijom i makrokalcifikacijom aortnog zaliska, posebice u relativno mladih zdravih osoba (45 – 54 godine) kod kojih je rizik povećan tri puta ako je Lp(a) >80. percentile u odnosu na osobe sa nižim koncentracijama Lp(a) (15,8% u odnosu na 4,3%). Visoka koncentracija Lp(a) također može pospješiti bržu progresiju aortalne stenoze koja rezultira ranijom zamjenom aortnog zaliska i gdjekada, posebno ako se ne liječi, smrću (tablica 3).[13] U nedavno objavljenom ispitivanju na 143.087 Islanđana dokazana je snažna povezanost AVS-a (i ishemijske koronarne bolesti srca te zatajivanja srca) s izmjerenim i imputiranim koncentracijama lipoproteina(a) i brojem ponavljanja KIV2.[21]

Do životne dobi od dvije godine LPA gen je potpuno izražen. Razine Lp(a) koje imaju odrasle osobe obično se postižu s oko pet godina, ali se mogu se povećavati do odrasle dobi.[13]

Izazovi određivanja Lp(a)

Heterogenost veličine apo(a) zbog različitog broja ponavljanja tzv. petlja (kringle) IV-2 domena uzrokuje interindivindualnu različitost veličina Lp(a) čestica. Ova činjenica predstavlja izazov za točnost mjerenja Lp(a) zbog nemogućnosti točne kalibracije imunokemijskih metoda. Zbog toga je Međunarodno udruženje za kliničku kemiju i laboratorijsku medicinu (engl. IFCC) u suradnji s Odborom za biološke standarde Svjetske zdravstvene organizacije (engl. WHO) još 2001. godine kreiralo i preporučilo jedinstveni zajednički kalibrator te obvezu izražavanja rezultata u nmol/L radi standardizacije mjernih metoda. Mjerenje

Tablica 3. Sažetak epidemioloških i genetskih dokaza o povezanosti koncentracija lipoproteina(a) s kliničkim ishodima[13]

Table 3. Summary of epidemiological and genetic evidence for the association of lipoprotein(a) concentration with clinical outcomes

	Ispitivanje parova ili presječno ispitivanje / Case control or cross-sectional studies	Velika prospektivna opservacijska ispitivanja / Large prospective observational studies	Metaanalize velikih prospektivnih opservacijskih ispitivanja / Meta-analyses of prospective observational studies	Velika svegenomska ispitivanja asocijacije / Large genome-wide association studies	Velika mendelijanska randomizacijska ispitivanja / Large Mendelian randomization studies	Klinička ispitivanja liječenja za snižavanje Lp(a) / Clinical trials of Lp(a)-lowering therapy
Infarkt miokarda / Myocardial infarction[15–21]	Da / Yes	Da / Yes	Da / Yes	Da / Yes	Da / Yes	Ispitivanje u tijeku / Trial ongoing
Angina pektoris/ koronarna stenoza / Angina pectoris/ coronary stenosis[22–24]	Da / Yes	Da / Yes	Nedostaje podataka / Data lacking	Da / Yes	Da / Yes	–
Ishemijski moždani udar / Ischemic stroke[16,18,20,22,25–30]	Da / Yes	Da / Yes	Da / Yes	Da / Yes	Da / Yes	Ispitivanje u tijeku / Trial ongoing
Stenoza karotida / Carotid stenosis[22,23,31,32]	Da / Yes	Da / Yes	Nedostaje podataka / Data lacking	Da / Yes	Da / Yes	–
Periferna arterijska bolest / Peripheral arterial disease[20,22,23,33–35]	Da / Yes	Da / Yes	Nedostaje podataka / Data lacking	Da / Yes	Da / Yes	–
Stenoza aortnog zaliska / Aortic valve stenosis[16,36–45]	Da / Yes	Da / Yes	Nedostaje podataka / Data lacking	Da / Yes	Da / Yes	–
Zatajivanje srca / Heart failure[16,44]	Da / Yes	Da / Yes	Nedostaje podataka / Data lacking	Da / Yes	Da / Yes	–
Kardiovaskularna smrtnost / Cardiovascular mortality[16,20,25,47,48]	Da / Yes	Da / Yes	Nedostaje podataka / Data lacking	Da / Yes	Da / Yes	Ispitivanje u tijeku / Trial ongoing
Smrt od svih uzroka / All-cause mortality[25,47,49,50]	Nedostaje podataka / Data lacking	Da / Yes	Ne / No	Da / Yes	Da / Yes	Ispitivanje u tijeku / Trial ongoing
Venska tromboembolija / Venous thromboembolism[22,51,52]	Ne / No	Ne / No	Ne / No	Ne / No	Ne / No	–

Da/Yes = opisana povezanost između Lp(a) i ishoda / association between Lp(a) and outcome has been described; Ne/No = nema izviještene povezanosti između Lp(a) i ishoda / no association between Lp(a) and outcome has been noted; Nedostaje podataka / Data lacking – znači da ispitivanja nisu dostupna / means that tests are not available.
Tablica prilagođena prema / Table adapted from: Kronenberg F i sur. / et al. Eur Heart J. 2022;43:3925–46.

molarne koncentracije te kalibracija u više koncentracijskih razina u najvećoj mogućoj mjeri zaobilazi heterogenost mjerenja mase. Mjerenjem Lp(a) u molarnim jedinicama (nmol/L) iskazuje se količina čestica Lp(a), a ne njihova masa.[7]

U idealnom slučaju, imunokemijske metode mjerenja Lp(a) trebale bi koristiti protutijela za jedinstveni epitop Lp(a) čestice različit od varijabilne petlje IV-2 domene. Međutim, proizvodnja takvih protutijela nije jednostavna te zbog toga današnje metode rabe protutijela koja prepoznaju ove ponavljajuće epitope i stoga potencijalno podcjenjuju ili precjenjuju koncentraciju Lp(a) ovisno o prisutnosti malih ili velikih izoformi. Djelomično se ovaj problem zaobilazi korištenjem dobro definirane kalibracijske krivulje (najmanje pet različitih koncentracija kalibratora), kako je navedeno u preporukama IFCC-a.[57]

Mogu li se koncentracije Lp(a) preračunati iz jedinica mase u molarne jedinice i obrnuto?

Preporučene metode za mjerenje Lp(a) su one koje su kalibrirane u nmol/L. Ne preporučuje se rabiti fak-

tore konverzije iz g/L ili mg/dl u nmol/L s obzirom na heterogenost veličine čestica. Aterogeni rizik izravno je povezan s brojem Lp(a) čestica, a isti se izražava isključivo kao molarna koncentracija. Zbog toga bi svi klinički laboratoriji trebali mjeriti Lp(a) metodama preporučenim od strane relevantnih međunarodnih stručnih udruga, a to su metode čiji je rezultat izražen u nmol/L.

Shodno navedenom, ne preporučuje se korištenje standardnog faktora za pretvorbu, odnosno preračunavanje mg/dL u nmol/L, s obzirom na heterogenost mjerenih čestica i različitost mjernih metoda. U situacijama kada se obje jedinice koriste u kliničkoj praksi, 2,0 – 2,5 je samo „najbolja pretpostavka" za faktor pretvorbe (mg/dL u nmol/L). Istraživanja koja su spomenuta u ovom članku sadrže koncentracije Lp(a) u onim jedinicama kako su objavljene u izvornim publikacijama. Za opće izjave koje se odnose na koncentraciju Lp(a), u mg/dL i nmol/L korišten je približan faktor pretvorbe od 2,0 – 2,5, uz sva ograničenja koja su ranije spomenuta.

Koristi određivanja Lp(a) za bolesnike

Određivanje Lp(a) olakšava identifikaciju i bolju skrb o bolesnicima s visokim kardiovaskularnim rizikom. Pojedinci s vrlo visokom razinom Lp(a) (>430 nmol/L; ~180 mg/dL) imaju više od tri puta povećan rizik od ASKVB-a, što se može usporediti s rizikom koji imaju bolesnici s heterozigotnom porodičnom hiperkolesterolemijom. Iako je vrlo visoki Lp(a) 2,5 puta češći od heterozigotne porodične hiperkolesterolemije (1:100 u odnosu na 1:250), velika većina bolesnika ostaje nedijagnosticirana jer standardno određivanje lipida, odnosno lipoproteina ne uključuje mjerenje Lp(a).[58] Konkretno, spoznaja o povišenom Lp(a) treba uputiti liječnike na obraćanje veće pozornosti i intenzivnije liječenje drugih čimbenika rizika za ASKVB koji se mogu uspješno liječiti, ali i izvođenje kaskadnog probira porodice. Tako primjerice bolesnici s visokim koncentracijama Lp(a) koji se liječe statinima zbog povećanog LDL-kolesterola neće postizati ono sniženje LDL-kolesterola koje bi se moglo očekivati i imaju veći rezidualni kardiovaskularni rizik unatoč liječenju maksimalno podnošljivim dozama statina čak i kad uzimaju statin u kombinaciji s ezetimibom. Međutim, ti će bolesnici imati veću relativnu korist od terapije inhibitorom PCSK9 ili inklisiranom jer ti lijekovi mogu smanjiti Lp(a) za 15–30%.[59,60] Štoviše, s obzirom na to da se Lp(a) prenosi autosomno dominantno, bliski rođaci osoba s povišenim Lp(a) potencijalno bi se mogli otkriti kaskadnim probirom i, ako je potrebno, započeti liječiti u znatno ranijoj životnoj dobi. Primjerice, smjernica HEART UK preporučuje da jedna od ciljnih populacija budu srodnici u prvom koljenu bolesnika s povišenim Lp(a). Osim toga, ranija identifikacija takvih bolesnika omogućuje liječnicima da ranije stupe u kontakt s bolesnikom i njegovim ili njenim bliskim srodnicima i djeluju na povećanje njihove svijesti o činjenici da je povišeni Lp(a) nasljedni uzrok preuranjene ASKVB.[61]

Iako randomizirana ispitivanja s lijekovima koji smanjuju Lp(a) za 20 – 30%, primjerice niacin, nisu pokazala da smanjenje Lp(a) smanjuje rizik od aterosklerotske KVB, novija ispitivanja s inhibitorima PCSK9 upućuju da bi smanjenje Lp(a) ipak moglo smanjiti rizik ASKVB-a.[62]

Kliničke smjernice: što učiniti s bolesnikom koji ima povišen Lp(a)?

U nedostatku odobrenih specifičnih lijekova za snižavanje Lp(a), preporučuje se rana i intenzivna skrb te liječenje drugih čimbenika kardiovaskularnog rizika u osoba s povišenim razinama Lp(a), u skladu s većinom smjernica.[13]

Sukladno tomu valja individualizirati pristup liječenju povišenog LDL-kolesterola, arterijskog krvnog tlaka, glukoze (liječenje dijabetesa), debljine i poticati zdrav način života, uzimajući u obzir početni kardiovaskularni rizik i neliječenu razinu Lp(a), sve radi smanjenja rizika za ASKVB. To može smanjiti povećani rizik uzrokovan povišenim Lp(a).

Preporučuje se obvezatno liječiti LDL-kolesterol sukladno važećim smjernicama. Iako statini mogu neznatno povisiti razinu Lp(a), liječenje statinima ne smije se prekinuti budući da korist od liječenja statinima u bolesnika s visokim Lp(a) koji imaju i povišeni LDL-kolesterol daleko nadmašuje svaki potencijalni rizik povezan s umjerenim povećanjem razine Lp(a) uzrokovanim statinima. Dapače, valja intenzivirati sniženje jako povećanog LDL-kolesterola ovisno o razinama Lp(a) kako bi se smanjio rizik ASKVB-a.[13]

Afereza lipoproteina može doći u obzir u bolesnika s vrlo visokim Lp(a) koji imaju uznapredovalu ASKVB unatoč optimalnom liječenju drugih čimbenika rizika, uključujući i povećeni LDL-kolesterol.[63]

Preporučuje se liječiti PCSK9 inhibitorima (alirokumab ili evolokumab) ili miRNK (inklisiran) bolesnike s miješanom dislipidemijom i/ili rezidualnim kardiovaskularnim rizikom kod kojih maksimalno podnošljivim dozama statina s ezetimibom ili bez njega nije postignuta ciljna koncentracija LDL-kolesterola.[64–67]

Niacin se ne preporučuje za liječenje povišenog Lp(a) s obzirom na nedostatak dokaza o kliničkoj koristi u dva klinička ispitivanja, usprkos činjenici da niacin donekle snižava Lp(a).[13,68]

Trenutačni podatci također ne podupiru ciljanu upotrebu aspirina kod povećane koncentracije Lp(a).[13]

Postoje istraživanja koja upućuju da bi uzimanje dodataka hrani poput lanenih sjemenki moglo smanjiti

Tablica 4. Značajnija ispitivanja o mogućnostima pojedinih terapija u snižavanju povišenog lipoproteina(a) [Lp(a)]
Table 4. More significant studies on the possibilities of certain therapies in lowering elevated lipoprotein(a) [Lp(a)]

Izvor / Source	Dizajn / Design	Populacija / Population	Ishodi / Outcomes
Statini / Statins			
Willeit i sur. / et al., 2018[17]	Metaanaliza / Meta-analysis	29.069 bolesnika s dokazanom kardiovaskularnom bolesti s terapijom statinima ili bez nje / 29 069 patients with proven cardiovascular disease with or without statin treatment	Statini snižavaju koncentracije LDL-kol. bez značajnog utjecaja na razine Lp(a) / Statins decrease LDL-cholestrol concentrations without any significant effect on Lp(a) levels
Tsimikas i sur. / et al., 2020[71]	Metaanaliza / Meta-analysis	5.256 bolesnika (1.371 na placebu i 3.885 na različitim statinima) iz 6 kliničkih ispitivanja / 5256 patients (1371 on placebo and 3885 on different statins) from 6 clinical trials	Prosječne promjene koncentracije Lp(a) od početnih vrijednosti kretale su se od 8,5% do 19,6% u statinskoj skupini / Average changes in Lp(a) concentrations from starting values were 8.5-19.6% in statin group
PCSK9 inhibitori / PCSK9 inhibitors			
Fourier[64]	Kliničko ispitivanje / Clinical trial	25.096 bolesnika s ASKVB-om na intenzivnoj terapiji statinima s ezetimibom ili bez njega / 25 096 patients with atherosclerotic cardiovascular disease on intensive statin treatment with or without ezetimibe	Evolokumab snižava Lp(a) prosječno za 26,9% u odnosu na početne vrijednosti u 48 tjednu i za 23% smanjuje rizik velikih KV događaja u bolesnika s početnim vrijednostima Lp(a) iznad 37 nmol/L u usporedbi s placebom / Evolocumab decreases Lp(a) on average by 26.9% when compared with starting values in 48th week, and decreases risk of major cardiovascular events by 23% in patients with starting Lp(a) values above 37 nmol/L when compared with placebo
Odyssey outcomes[65]	Kliničko ispitivanje / Clinical trial	18.924 bolesnika koji su imali AKS i koji su bili na intenzivnoj terapiji statinima / 18 924 patients with acute coronary syndrome on intensive statin treatment	Alirokumab snižava Lp(a) u prosjeku za 23% od početnih vrijednosti u 4. mjesecu; više početne vrijednosti Lp(a) su bile povezane s jačim sniženjem Lp(a), što je bilo povezano sa značajnim smanjenjem rizika za velike KV događaje neovisno o razinama LDL-kolesterola / Alirocumab decreases Lp(a) on average by 23% from starting values in 4th month; higher starting Lp(a) values were associated with greater Lp(a) decrease which was associated with significant decrease of risk for major cardiovascular events independently of LDL-cholesterol levels
RNK terapije / RNA therapies			
miRNK			
ORION 9, 10 i 11[66,67]	Klinička ispitivanja / Clinical trials	3.660 bolesnika. Istraživanje djelotvornosti i sigurnosti inklisirana tijekom 18 mjeseci, u bolesnika s heterozigotnom porodičnom hiperkolesterolemijom, ASKVB ili ekvivalent rizika za ASKVB / 3660 patients. Investigation of efficacy and safety of inclirisan during 18 months in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia, ASCVB or risk equivalent for ASCVB	Inklisiran je prosječno snizio vrijednosti Lp(a) u nmol/L 540. dana između 17% do 26% kao mjera sekundarnog ishoda. / Inclisiran decreased Lp(a) on average by 17-26% after 540 days as a measure of secondary outcome.
Olpasiran (AMG 890)[72]	Faza 1 / Phase 1	64 zdrava odrasla sudionika s Lp(a) ≥70 nmol/L / 64 healthy adult persons with Lp(a) ≥70 nmol/L	Olpasiran je ovisno o dozi prosječno snizio Lp(a) za 71% do 97% od početne vrijednosti ≥70 do ≤199 nmol/L, a u bolesnika koji su imali Lp(a) ≥200 nmol/L za 76% do 91%. / Olpasiran decreased Lp(a) dose dependently on average by 71-97% from starting values ≥70 to ≤199 nmol/L, and in patients with Lp(a) ≥200 nmol/L by 76-91%.
ASO			
APO(a)Rx[73]	Faza 2 / Phase 2	64 zdrava sudionika s Lp(a) ≥125 nmol/L / 64 healthy persons with Lp(a) ≥125 nmol/L	APO(a)Rx je značajno snizio Lp(a) nakon 85 dana za 70% / APO(a)Rx significantly decreased Lp(a) after 85 days by 70%
Pelacarsen (TQJ230)[73]	Faza 1/2a / Phase 1/2a	58 zdrava sudionika s Lp(a) ≥75 nmol/L / 58 healthy persons with Lp(a) ≥75 nmol/L	Pelakarsen je značajno prosječno snizio ovisno o dozi Lp(a). Sniženje je bilo do 92% kod najveće doze, ali je bilo značajno i kod svih manjih pojedinačnih i višestrukih doziranja nakon 30 i 36 dana. / Pelacarsen significantly decreased Lp(a) dose dependently. The highest dose decreased Lp(a) up to 92% but lower doses decreased it also significantly after 30-36 days.
Pelacarsen (TQJ230)[74]	Faza 2 / Phase 2	286 bolesnika s dokazanom KVB i početnim Lp(a) ≥150 nmol/L / 286 patients with proven cardiovascular disease and Lp(a) ≥150 nmol/L at the beginning	Pelakarsen je značajno, ovisno o dozi prosječno snizio Lp(a) i do 80% nakon 6 mjeseci u odnosu na početne vrijednosti. / Pelacarsen decreased Lp(a) significantly dose dependently up to 80% after 6 months when compared with starting values.

razine Lp(a), no stvarna korist od toga zasada je još upitna.[69]

Nedavno je pokazano da barijatrijska kirurgija u debelih osoba smanjuje Lp(a), no nema izravnih dokaza da to također smanjuje i rizik za ASKVB.[70]

Kako pristupiti izazovu povišene koncentracije lipoproteina(a)?

Preporuke:

- Mjerenje Lp(a) treba rutinski uključiti kao dio početnoga lipidnog profila. Načelno, Lp(a) treba odrediti svakoj osobi jednom u životu.
- Povišenom koncentracijom Lp(a) treba smatrati onu iznad 100 – 125 nmol/L, a vrijednost Lp(a) treba uvijek izražavati u nmol/L.
  - Predlažemo da se lipoprotein(a) za sada određuje u kliničkim bolničkim centrima i kliničkim bolnicama, te da druge ustanove dostavljaju uzorke u kliničke bolničke centre i kliničke bolnice.
  - Lipoprotein(a) bi trebalo učiniti lako dostupnim u informatičkim sustavima (IBIS) svih kliničkih bolničkih centara i kliničkih bolnica.
  - Ciljana populacija:
    - bolesnicima u sekundarnoj prevenciji koji imaju progresiju i/ili simptomatsku ASKVB unatoč dobro kontroliranom LDL-kolesterolu i drugim čimbenicima rizika te onima s porodičnom hiperkolesterolemijom treba obvezatno odrediti Lp(a).
    - u primarnoj prevenciji preporučujemo da svima u sklopu trenutno predloženoga Nacionalnog preventivnog programa obiteljska medicina postupno odredi Lp(a) tijekom slijedeće dvije do tri godine.
- Preporučuje se obiteljsko savjetovanje pri dokazu povišenog Lp(a).
- Potrebno je obavijestiti bliske krvne rođake o povećanom riziku za ASKVB; ponuditi kaskadno testiranje za visoki Lp(a) i savjetovanje prije i poslije testiranja bliskim rođacima indeksnog bolesnika.
- Potrebno je promicati korištenje MKB kodova za povišeni Lp(a) u bolnicama, primarnim ustanovama i kliničkim registrima.
- MKB-10 – dijagnostička šifra E78.41: Povišen Lp(a) te MKB-10 – dijagnostička šifra Z83.430: Obiteljska povijest povišenog Lp(a)
- Potrebno je uključiti Lp(a) u strategije procjene rizika za ASKVB.
- U svih s povećanim Lp(a) potrebno je procijeniti apsolutni rizik za ASKVB.
- Potrebno je obratiti pozornost na rizične čimbenike ponašanja i osigurati savjete o zdravom načinu života i prehrane.
- Potrebno je razgovarati o rizicima i koristima terapije lijekovima za čimbenike kardiovaskularnog rizika, uzimajući u obzir vrijednosti čimbenika rizika i sklonosti bolesnika.
- Potrebno je ponuditi pregled kod specijalista svim bolesnicima s povišenim Lp(a) i visokim rizikom od ASKVB-a.

Laboratorijska izvješća

- Potrebno je upozoriti kliničare na važnost povišene koncentracije Lp(a) iznad 100 nmol/L.

Klinički registri

- Svi bolesnici s izrazito visokim Lp(a) i oboljeli krvni rođaci trebali bi biti uključeni u kvalitetan klinički registar koji valja uspostaviti.

Suradnja s udrugama bolesnika

- Potrebno je uspostaviti suradnju s udrugama bolesnika u svrhu uspješnijeg zagovaranja poboljšanja skrbi za osobe s visokim Lp(a): to bi trebalo uključivati podizanje svijesti javnosti, osiguravatelja (Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje) i Ministarstva zdravstva, provedbu isplativih strategija testiranja i pristup novim načinima liječenja koji dolaze.
- Potrebno je raditi na podizanju svijesti društva u cjelini o važnosti povišene koncentracije Lp(a), što uključuje društvene medije, zdravstvene aplikacije, *web* stranice i *webinare*.

Zahvala

Zahvala prof. dr. sc. Kristini Selthofer-Relatić za intelektualnu pomoć prigodom izrade članka.

KRATICE

ASKVB, aterosklerotska kardiovaskularna bolest; ASO, *antisense oligonukleotid;* AVS, stenoza aortne valvule; EAS, *European Atherosclerosis Society*; ESC, *European Society of Cardiology*; LDL-K, kolesterol u lipoproteinima niske gustoće; Lp(a), lipoprotein(a); KV, kardiovaskularni; MACE, veliki štetni kardiovaskularni događaji; miRNK, mala interferirajuća RNK; MKB, Međunarodna klasifikacija bolesti; PCSK9, proprotein konvertaza keksin/suptilizin tip 9

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: ŽR, DM, DR, ŠM, AR, IK, VŠ, LT

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: ŽR, DR, AR, LBZ, VŠ

Pisanje prve verzije rada: ŽR, DR, VŠ

Kritička revizija: ŽR, DM, DR, ŠM, SCV, IK, LBZ, LĐ, VŠ, LT

LITERATURA

1. *Mehta A, Shapiro MD.* Apolipoproteins in vascular biology and atherosclerotic disease. Nat Rev Cardiol. 2022;19(3): 168–79.
2. *Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L i sur; ESC Scientific Document Group.* 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020; 41(1):111–88.
3. *Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF i sur.*; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. Eur Heart J. 2010; 31(23):2844–53.
4. *Berg K.* A new serum type system in man – the LP system. Acta Pathol Microbiol Scand. 1963;59:369–82.
5. *Tsimikas S, Moriarty PM, Stroes ES.* Emerging RNA Therapeutics to Lower Blood Levels of Lp(a): JACC Focus Seminar 2/4. J Am Coll Cardiol. 2021;77(12):1576–89.
6. *Larsson SC, Gill D, Mason AM, Jiang T, Bäck M, Butterworth AS i sur.* Lipoprotein(a) in Alzheimer, Atherosclerotic, Cerebrovascular, Thrombotic, and Valvular Disease: Mendelian Randomization Investigation. Circulation. 2020;141(22): 1826–8.
7. *Duarte Lau F, Giugliano RP.* Lipoprotein(a) and its Significance in Cardiovascular Disease: A Review. JAMA Cardiol. 2022;7(7):760–9.
8. *Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS i sur.* 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/ APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019; 139(25):e1082–e1143.
9. *Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, Koschinsky ML, McNeal CJ, Nordestgaard BG i sur.* Use of lipoprotein(a) in clinical practice: a biomarker whose time has come. a scientific statement from the National Lipid Association. J Clin Lipidol. 2019;13(3):374–92.
10. *Cegla J, Neely RDG, France M, Ferns G, Chris D, Byrne CD i sur.*; HEART UK Medical, Scientific and Research Committee. HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): a call to action. Atherosclerosis. 2019;291:62–70.
11. *Newman CB, Blaha MJ, Boord JB, Cariou B, Chait A, Fein HG i sur.* Lipid management in patients with endocrine disorders:an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(12):3613–82.
12. *Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N i sur.* 2021 Canadian cardiovascular society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in adults. Can J Cardiol. 2021;37: 1129–50.
13. *Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L i sur.* Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Europ Heart J. 2022;43:3925–46.
14. *Virani SS, Koschinsky ML, Maher L, Mehta A, Orringer CE, Santos RD i sur.* Global think tank on the clinical considerations and management of lipoprotein(a): The top questions and answers regarding what clinicians need to know. Prog Cardiovasc Dis. 2022;73:32–40.
15. *Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC i sur.* Genetic variants associated with lp(a) lipoprotein level and coronary disease. N Engl J Med. 2009;361:2518–28.
16. *Welsh P, Welsh C, Celis-Morales CA, Brown R, Ho FK, Ferguson LD i sur.* Lipoprotein(a) and cardiovascular disease: prediction, attributable risk fraction, and estimating benefits from novel interventions. Eur J Prev Cardiol. 2022;28: 1991–2000.
17. *Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, Simes J, Tonkin AM, Pedersen TR i sur.* Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. Lancet. 2018;392:1311–20.
18. *Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di AE, Thompson A, White IR i sur.* Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. JAMA. 2009; 302:412–23.
19. *Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG.* Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. JAMA. 2009;301:2331–9.
20. *Trinder M, Uddin MM, Finneran P, Aragam KG, Natarajan P.* Clinical utility of lipoprotein(a) and LPA genetic risk score in risk prediction of incident atherosclerotic cardiovascular disease. JAMA Cardiol. 2020;6:287–95.
21. *Gudbjartsson DF, Thorgeirsson G, Sulem P, Helgadottir A, Gylfason A, Saemundsdottir J i sur.* Lipoprotein(a) concentration and risks of cardiovascular disease and diabetes. J Am Coll Cardiol. 2019;74:2982–94.
22. *Nordestgaard BG, Langsted A.* Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. J Lipid Res. 2016;57:1953–75.
23. *Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG.* Genetic evidence that lipoprotein(a) associates with atherosclerotic stenosis rather than venous thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32:1732–41.
24. *Rifai N, Ma J, Sacks FM, Ridker PM, Hernandez WJ, Stampfer MJ i sur.* Apolipoprotein(a) size and lipoprotein(a) concentration and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: the physicians' health study. Clin Chem. 2004;50:1364–71.
25. *Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG.* High lipoprotein(a) and high risk of mortality. Eur Heart J. 2019; 40:2760–70.
26. *Langsted A, Nordestgaard BG, Kamstrup PR.* Elevated lipoprotein(a) and risk of ischemic stroke. J Am Coll Cardiol. 2019;74:54–66.
27. *Aronis KN, Zhao D, Hoogeveen RC, Alonso A, Ballantyne CM, Guallar E i sur.* Associations of lipoprotein(a) levels with incident atrial fibrillation and ischemic stroke: the ARIC (atherosclerosis risk in communities) study. J Am Heart Assoc. 2017; 6:e007372.
28. *Pan Y, Li H, Wang Y, Meng X, Wang Y.* Causal effect of Lp(a) [lipoprotein(a)] level on ischemic stroke and Alzheimer

disease a Mendelian randomization study. Stroke. 2019;50: 3532–39.

29. *Arnold M, Schweizer J, Nakas CT, Schutz V, Westphal LP, Inauen C i sur.* Lipoprotein(a) is associated with large artery atherosclerosis stroke aetiology and stroke recurrence among patients below the age of 60 years: results from the BIOSIGNAL study. Eur Heart J. 2021;42:2186–96.
30. *Nave AH, Lange KS, Leonards CO, Siegerink B, Doehner W, Landmesser U i sur.* Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic stroke: a meta-analysis. Atherosclerosis. 2015;242:496–503.
31. *Kronenberg F, Kronenberg MF, Kiechl S, Trenkwalder E, Santer P, Oberhollenzer F i sur.* Role of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotype in atherogenesis: prospective results from the bruneck study. Circulation. 1999;100:1154–60.
32. *Palmer MR, Kim DS, Crosslin DR, Stanaway IB, Rosenthal EA, Carrell DS i sur.* Loci identified by a genome-wide association study of carotid artery stenosis in the eMERGE network. Genet Epidemiol. 2021;45:4–15.
33. *Klarin D, Lynch J, Aragam K, Chaffin M, Assimes TL, Huang J i sur.* Genome-wide association study of peripheral artery disease in the million veteran program. Nat Med. 2019;25: 1274–9.
34. *Laschkolnig A, Kollerits B, Lamina C, Meisinger C, Rantner B, Stadler M i sur.* Lipoprotein(a) concentrations, apolipoprotein(a) phenotypes and peripheral arterial disease in three independent cohorts. Cardiovasc Res. 2014;103:28–36.
35. *Van Zuydam NR, Stiby A, Abdalla M, Austin E, Dahlstrom EH, McLachlan S i sur.* Genome-wide association study of peripheral artery disease. Circ Genom Precis Med. 2021;14: e002862.
36. *Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM i sur.* Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. N Engl J Med. 2013;368:503–12.
37. *Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG.* Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. J Am Coll Cardiol. 2014;63:470–7.
38. *Arsenault BJ, Boekholdt SM, Dube MP, Rheaume E, Wareham NJ, Khaw KT i sur.* Lipoprotein(a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective Mendelian randomization study and replication in a case-control cohort. Circ Cardiovasc Genet. 2014;7:304–10.
39. *Vongpromek R, Bos S, Ten Kate GJR, Yahya R, Verhoeven AJM, De Feyter PJ i sur.* Lipoprotein(a) levels are associated with aortic valve calcification in asymptomatic patients with familial hypercholesterolemia. J Intern Med. 2015;278:166–73.
40. *Capoulade R, Chan KL, Yeang C, Mathieu P, Bosse Y, Dumesnil JG i sur.* Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), and progression of calcific aortic valve stenosis. J Am Coll Cardiol. 2015;66:1236–46.
41. *Langsted A, Nordestgaard BG, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Kamstrup PR.* PCSK9 R46l loss-of-function mutation reduces lipoprotein(a), LDL cholesterol, and risk of aortic valve stenosis. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101:3281–7.
42. *Cairns BJ, Coffey S, Travis RC, Prendergast B, Green J, Engert JC i sur.* A replicated, genome-wide significant association of aortic stenosis with a genetic variant for lipoprotein(a): meta-analysis of published and novel data. Circulation. 2017;135: 1181–3.
43. *Chen HY, Dufresne L, Burr H, Ambikkumar A, Yasui N, Luk K i sur.* Association of LPA variants with aortic stenosis: a large-scale study using diagnostic and procedural codes from electronic health records. JAMA Cardiol. 2018;3:18–23.
44. *Perrot N, Theriault S, Dina C, Chen HY, Boekholdt SM, Rigade S i sur.* Genetic variation in LPA, calcific aortic valve stenosis in patients undergoing cardiac surgery, and familial risk of aortic valve microcalcification. JAMA Cardiol. 2019;4:620–7.
45. *Cao J, Steffen BT, Budoff M, Post WS, Thanassoulis G, Kestenbaum B i sur.* Lipoprotein(a) levels are associated with subclinical calcific aortic valve disease in white and black individuals: the multi-ethnic study of atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016;36:1003–9.
46. *Kamstrup PR, Nordestgaard BG.* Elevated lipoprotein(a) levels, LPA risk genotypes, elevated lipoprotein(a) levels, LPA risk genotypes, and increased risk of heart failure in the general population. JACC Heart Fail. 2016;4:78–87.
47. *Arsenault BJ, Pelletier W, Kaiser Y, Perrot N, Couture C, Khaw KT i sur.* Association of long-term exposure to elevated lipoprotein(a) levels with parental life span, chronic disease-free survival, and mortality risk: a Mendelian randomization analysis. JAMA Netw Open. 2020;3:e200129.
48. *Cao YX, Zhang HW, Jin JL, Liu HH, Zhang Y, Zhang M i sur.* Lipoprotein(a) and cardiovascular outcomes in patients with previous myocardial infarction: a prospective cohort study. Thromb Haemost. 2021;121:1161–8.
49. *Deelen J, Evans DS, Arking DE, Tesi N, Nygaard M, Liu X i sur.* A meta-analysis of genome-wide association studies identifies multiple longevity genes. Nat Commun. 2019;10:3669.
50. *Genser B, Dias KC, Siekmeier R, Stojakovic T, Grammer T, Maerz W.* Lipoprotein (a) and risk of cardiovascular disease – a systematic review and meta analysis of prospective studies. Clin Lab. 2011;57:143–56.
51. *Dentali F, Gessi V, Marcucci R, Gianni M, Grandi AM, Franchini M.* Lipoprotein(a) as a risk factor for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of the literature. Semin Thromb Hemost. 2017;43:614–20.
52. *Larsson SC, Gill D, Mason AM, Jiang T, Bäck M, Butterworth AS i sur.* Lipoprotein(a) in Alzheimer, atherosclerotic, cerebrovascular, thrombotic, and valvular disease: Mendelian randomization investigation. Circulation. 2020;141:1826–8.
53. *Boffa MB, Stranges S, Klar N, Moriarty PM, Watts GF, Koschinsky ML.* Lipoprotein(a) and secondary prevention of atherothrombotic events: a critical appraisal. J Clin Lipidol. 2018;12:1358–66.
54. *Albers JJ, Slee A, O'Brien KD, Robinson JG, Kashyap ML, Kwiterovich PO Jr i sur.* Relationship of apolipoproteins A-1 and B, and lipoprotein(a) to cardiovascular outcomes: the AIM-HIGH trial (atherothrombosis intervention in metabolic syndrome with low HDL/high triglyceride and impact on global health outcomes). J Am Coll Cardiol. 2013;62:1575–9.
55. *O'Donoghue ML, Morrow DA, Tsimikas S, Sloan S, Ren AF, Hoffman EB i sur.* Lipoprotein(a) for risk assessment in patients with established coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2014;63:520–7.
56. *Madsen CM, Kamstrup PR, Langsted A, Varbo A, Nordestgaard BG.* Lp(a) (lipoprotein[a])-lowering by 50 mg/dl (105 nmol/l) may be needed to reduce cardiovascular disease 20% in secondary prevention: a population-based study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020;40:255–66.
57. *Marcovina SM, Albers JJ.* Lipoprotein (a) measurements for clinical application. J Lipid Res. 2016;57(4):526–37.
58. *Nurmohamed NS, Kaiser Y, Schuitema PCE, Ibrahim S, Nierman M, Fischer JC i sur.* Finding very high lipoprotein(a): the need for routine assessment. Eur J Prev Cardiol. 2022;29 (5):769–76.

59. *Nurmohamed NS, Kraaijenhof JM, Stroes ESG.* Lp(a): a New Pathway to Target? Curr Atheroscler Rep. 2022;24:831–8.
60. *Korneva VA, Kuznetsova TY, Julius U.* Modern Approaches to Lower Lipoprotein(a) Concentrations and Consequences for Cardiovascular Diseases. Biomedicines. 2021;9(9):1271.
61. *Catapano AL, Daccord M, Damato E, Humphries SE, Neely RDG, Nordestgaard BG i sur.* Atherosclerosis. Dostupno na: https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.02.013
62. *Reiner Ž.* Can Lp(a) Lowering Against Background Statin Therapy Really Reduce Cardiovascular Risk? Curr Atheroscler Rep. 2019;21(4):14.
63. *Waldmann E, Parhofer KG.* Lipoprotein apheresis to treat elevated lipoprotein (a). J Lipid Res. 2016;57:1751–7.
64. *O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I i sur.* Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk. Circulation. 2019;139:1483–92.
65. *Szarek M, Bittner VA, Aylward P, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Diaz R i sur.* Lipoprotein(a) lowering by alirocumab reduces the total burden of cardiovascular events independent of low-density lipoprotein cholesterol lowering: ODYSSEY OUTCOMES trial. Eur Heart J. 2020;41:4245–55.
66. *Raal FJ, Ray KK, Kallend D, Turner T, Koenig W, Wright SR i sur.* Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020;382:1520–30.
67. *Ray KK, Wright SR, Kallend D, Koenig W, Leiter AL, Raal FJ i sur.* Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2020;382:1507–19.
68. *Sahebkar A, Reiner Ž, Simental-Mendía LE, Ferretti G, Cicero AF.* Effect of extended-release niacin on plasma lipoprotein(a) levels: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Metabolism. 2016;65(11):1664–78.
69. *Sahebkar A, Katsiki N, Ward N, Reiner Ž.* Flaxseed Supplementation Reduces Plasma Lipoprotein(a) Levels: A Meta-Analysis. Altern Ther Health Med. 2021;27(3):50–53.
70. *Jamialahmadi T, Reiner Ž, Alidadi M, Kroh M, Almahmeed W, Ruscica M i sur.* The Effect of Bariatric Surgery on Circulating Levels of Lipoprotein (a): A Meta-analysis. Biomed Res Int. 2022;2022:8435133.
71. *Tsimikas S, Gordts PLSM, Nora C, Yeang C, Witztum JL.* Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. Eur Heart J. 2020;41 (24):2275–84.
72. *Koren MJ, Moriarty PM, Baum SJ, Neutel J, Hernandez-Illas M, Weintraub HS i sur.* Preclinical development and phase 1 trial of a novel siRNA targeting lipoprotein(a). Nat Med. 2022;28(1):96–103.
73. *Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, Xia S, Tami JA, Yu RZ.* Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. Lancet. 2016; 388(10057):2239–53.
74. *Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif JC, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E i sur.*; AKCEA-APO(a)-LRx Study Investigators. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. N Engl J Med. 2020;382 (3):244–55.

Liječ Vjesn 2024;146:62–66
https://doi.org/10.26800/LV-146-1-2-8

Zdravstvena zaštita | Health care

Sestrinska dokumentacija kao važan dio medicinske dokumentacije

Nursing documentation as important part of the medical documentation

Kristina Hanžek[1]✉

[1]Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

Deskriptori
SESTRINSKI ZAPISI – zakonodavstvo;
DOKUMENTACIJA; BOLNIČKI INFORMACIJSKI SUSTAV;
ELEKTRONIČKI MEDICINSKI ZAPISI;
ULOGA MEDICINSKE SESTRE;
OSIGURANJE KVALITETE ZDRAVSTVENE NJEGE;
HRVATSKA

SAŽETAK. Sestrinska dokumentacija je dio medicinske dokumentacije pacijenta i prema Zakonu o sestrinstvu u Republici Hrvatskoj obveza i profesionalna odgovornost medicinskih sestara jest vođenje sestrinske dokumentacije kojom se evidentiraju svi provedeni postupci kod pacijenta tijekom 24 sata. Dokumentiranje je važno zbog pravne zaštite (sestrinska dokumentacija je dokument kojim se potvrđuju činjenice i tvrdnje u slučaju mogućeg spora ili konflikta), praćenja troškova u zdravstvu (omogućuje praćenje troškova u odnosu na učinkovitost), izvor je informacija za istraživanja kojima se mogu dobiti značajni rezultati korisni za razvoj sestrinske prakse, standarde sestrinstva, unaprjeđenje kvalitete zdravstvene njege (dokumentacija je dokaz o provedenoj zdravstvenoj njezi i sestrinskim intervencijama), društvene promjene, unaprjeđenje komunikacije u timu. Pravilna i pravovremena sestrinska dokumentacija s točnim i relevantnim informacijama o pacijentu značajno utječe na uspješnu komunikaciju u multidisciplinarnom timu radi dostupnosti sestrinskih zapisa u bolničkom informacijskom sustavu i ostalim članovima u timu koji skrbe za pacijenta. Jedna od značajnijih sastavnica sestrinske dokumentacije jest trajno praćenje stanja pacijenta odnosno *decursus* u koji se dokumentiraju sve promjene kod pacijenta tijekom 24 sata (simptomi, znaci, opisi novonastalog stanja, mogući uzroci i dodatni podatci koji nisu navedeni u anamnezi). U dosadašnjim studijama utvđeni su i nedostatci poput nepravovremenosti u dokumentiranju, netočnih podataka, diskontinuiteta u dokumentiranju *decursusa*, nejasnih uputa. Svrha je ovog članka naglasiti važnost sestrinske dokumentacije kao zakonski reguliranog dokumenta u sestrinskoj profesiji u Republici Hrvatskoj i kao važnog dijela sveukupne medicinske dokumentacije.

Descriptors
NURSING RECORDS – legislation and jurisprudence;
DOCUMENTATION; HOSPITAL INFORMATION SYSTEMS;
ELECTRONIC HEALTH RECORDS; NURSE'S ROLE;
QUALITY ASSURANCE, HEALTH CARE; CROATIA

SUMMARY. Nursing documentation is part of the patient's medical documentation and, according to the Nursing Act in the Republic of Croatia, nurses have the obligation and duty to maintain such documentation that records all procedures performed on the patient during a 24-hour period. Documentation is important due to: legal protection (nursing documentation is a document that verifies facts and claims in case of potential legal dispute or conflict), monitoring healthcare costs (it enables tracking costs in relation to effectiveness, is a source of information for research that can obtain significant results useful for the development of nursing practice, nursing standards, improvement of the quality of health care (documentation is proof of provided health care and nursing interventions), social changes, improvement of communication in the team. Correct and timely nursing documentation with accurate and relevant information about the patient significantly affects successful communication in the multidisciplinary team due to the availability of nursing records in the hospital information system, as well as other members of the team who are in charge of the patient. One of the most important components of nursing documentation is the permanent monitoring of the patient's condition, i.e., decursus, in which all changes in the patient during a 24-hour period are documented (symptoms, signs, descriptions of the new state of the patient, possible causes, and additional data that is not stated in the anamnesis). In previous studies deficiencies have been identified, such as untimeliness in documentation, incorrect data, discontinuity in the documentation of the decursus, unclear instructions. The purpose of this article is to emphasize the importance of nursing documentations a legally regulated document in nursing profession in Croatia and as important part of the overall medical documentation.

Povijest dokumentiranja u sestrinstvu seže daleko u povijest. Zapisi na papirusu u starom Egiptu pisani hijeroglifima koji svjedoče o povijesti Egipta, veterinarskoj znanosti i kirurškoj problematici sadržavali su i opisane sestrinske intervencije, koje su se odnosile na postavljanje zavoja i hranjenje pacijenta s tetanusom.[1]

Podatci poput kupanja i hranjenja bolesnika nisu se smatrali važnima te stoga nisu ni dokumentirani sve do dolaska Florence Nightingale, koja je navedene podatke smatrala izuzetno važnima.

Florence Nightingale, *dama sa svjetiljkom* (rođena 12. svibnja 1820. – umrla 13. kolovoza 1910.), britanska medicinska sestra, statističarka i socijalna reformatorica. Za vrijeme Krimskog rata (1854. – 1856.) u

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Kristina Hanžek, mag. med. techn., https://orcid.org/0000-0001-7358-9387,
Klinika za neurologiju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: kristina.hanzek@kbc-zagreb.hr

Primljeno 10. veljače 2023., prihvaćeno 16. studenoga 2023.

Konstantinopolu F. Nightingale bila je zadužena za poboljšanje medicinske njege u općoj bolnici. Ona se bavila i prikupljanjem podataka, te je izradila statističke dijagrame. Na njima je prikazala postotak smrtnosti od zaraznih bolesti britanskih vojnika. Istaknuvši potrebu za dokumentiranjem svakodnevnih stvari, počela se voditi evidencija o pravilnoj upotrebi zraka, topline, svjetla, čistoće i prehrane. Sve to je radila s ciljem poboljšanja, prikupljanja i zapisivanja podataka koji utječu na adekvatno vođenje pacijenta. Zahvaljujući njezinom naglašavanju važnosti obrazovanja i usavršavanja, u Londonu je otvorena prva škola za medicinske sestre.[2]

Do bitnijih promjena za sestrinsku dokumentaciju dolazi 1970-ih godina, primjenom procesa zdravstvene njege, te se od tada mijenja pogled na dokumentiranje podataka u sestrinstvu.

Danas je sestrinska dokumentacija važan dio medicinske dokumentacije i primjenom sestrinske dokumentacije medicinske sestre potvrđuju da su u svom radu koristile svoja znanja i vještine sukladno standardima u sestrinskoj praksi. Stupanjem na snagu Pravilnika o sestrinskoj dokumentaciji u bolničkim zdravstvenim ustanovama 1. srpnja 2011. sestrinska dokumentacija u Republici Hrvatskoj postala je obvezna.

Svrha je ovog članka naglasiti važnost sestrinske dokumentacije kao zakonski reguliranog dokumenta u sestrinskoj profesiji u Republici Hrvatskoj i kao važnog dijela sveukupne medicinske dokumentacije.

Implementacija sestrinske dokumentacije u Republici Hrvatskoj i zakonska regulativa

Sestrinska je dokumentacija skup podataka koji služe kontroli kvalitete planirane i provedene zdravstvene njege te je sastavni dio medicinske dokumentacije bolesnika. Proces implementacije sestrinske dokumentacije u Republici Hrvatskoj započeo je 2011. godine objavljivanjem Pravilnika o sestrinskoj dokumentaciji u bolničkim zdravstvenim ustanovama kojim su utvrđeni sadržaj i obrasci sestrinske dokumentacije u bolničkim zdravstvenim ustanovama (slika 1).[3]

Godine 2022. objavljen je Pravilnik o izmjenama i dopuni sestrinske dokumentacije u bolničkim zdravstvenim ustanovama koji je dopunjen dokumentacijom operacijskih sestara (instrumentarki) s uputama za primjenu u operacijskoj sali, sestrinskom dokumentacijom pedijatrijskog bolesnika i dokumentacijom zdravstvene njege u dnevnim bolnicama (slika 2).[4]

Sukladno Zakonu o sestrinstvu, jedna od dužnosti medicinskih sestara jest i vođenje sestrinske dokumentacije kojom se evidentiraju svi provedeni postupci tijekom 24 sata.[5]

Dokumentiranje je bitno radi:

USTANOVA

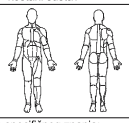
SESTRINSKA LISTA

Matični broj MBG	Datum i sat prijema	Način prijama Hitni ☐ Redovni ☐ Premještaj ☐	Odjel
Ime i prezime	Datum rođenja	Adresa i br. telefona	Zanimanje
	Spol M ☐ Ž ☐		Radni status
Med. dijagnoza		Osoba za kontakt (ime, prezime, adresa, br. telefona)	
		Osiguranje	
Izabrani liječnik	Patronažna sestra – D. Z.	Planirani otpust ..... Stvarni ..... kući ☐ druga ustanova ☐ sanitet ☐ vlastiti prijevoz ☐	
Broj hospitalizacije		Obitelj udomitelja-skrbnika	
Alergije DA ☐ NE ☐	LIJEKOVI ..... OSTALO		
Procjena samostalnosti	0 - nije ovisan ☐ 1 - ovisan u manjem stupnju ☐	2 - ovisan u višem stupnju ☐ 3 - ovisan u visokom stupnju	4 - potpuno ovisan ☐
Samozbrinjavanje	higijena - 0, 1, 2, 3, 4 hranjenje - 0, 1, 2, 3, 4	eliminacija - 0, 1, 2, 3, 4 oblačenje - 0, 1, 2, 3, 4	ostalo
Fizičke aktivnosti	hodanje - 0, 1, 2, 3, 4 premještanje - 0, 1, 2, 3, 4	sjedenje - 0, 1, 2, 3, 4 stajanje - 0, 1, 2, 3, 4	okretanje - 0, 1, 2, 3, 4 ostalo
Oprema i pomagala	štake ☐ štap ☐ hodalica ☐ kolica ☐ proteza ☐ trapez ☐	ostala pomagala i osobitosti	
Podnošenje napora	DA ☐ NE ☐	osobitosti	
Prehrana	**Dijeta**	oralna prehrana ☐ parenteralna prehrana ☐ sonda ☐ stoma ☐ ostalo	
Apetit	normalan ☐ povećan ☐ smanjen ☐ mučnina ☐ povraćanje ☐ uzrok		**Žvakanje** bez teškoća ☐ teško ☐ uzrok .....
Gutanje	bez teškoća ☐ otežano ☐ teško ☐ ostalo ..... uzrok		**Zubna proteza** DA ☐ NE ☐ osobitosti .....
Sluznica	normalna ☐ suha ☐ naslage ☐ oštećena ☐	Osobitosti i opis	
Eliminacija Eliminacija stolice	Zadnja defekacija	inkontinencija ☐ proljev ☐ opstipacija ☐ ileostoma ☐ kolostoma ☐ rektalno pražnjenje ☐ ostalo	
Eliminacija urina	normalna ☐ inkontinencija ☐ vrsta inkontinencije ..... urin. kateter ☐ zadnja promjena ..... urostoma ☐		osobitosti
Znojenje	normalno ☐ smanjeno ☐ povećano ☐	**Drenaža**	
Iskašljavanje DA ☐ NE ☐	bez teškoća ☐ otežano ☐ sluz ☐ gnoj ☐ krv ☐	osobitosti	**Kašalj** DA ☐ NE ☐ osobitosti .....
Perceptivne sposobnosti	**Vid** dobar ☐ oštećen ☐ slijep ☐	Naočale ☐ leće ☐ Očna proteza ☐	osobitosti
Sluh	dobar ☐ oštećen ☐ gluh ☐ ostalo	Slušni aparat DA ☐ NE ☐ Drugo	osobitosti
Bol	DA ☐ opis bola (lokalizacija, jačina, vrsta...) ..... NE ☐		
Govor	bez teškoća ☐ afazija ☐ ostalo		
Spavanje	Nesanica DA ☐ NE ☐ osobitosti spavanja ..... Hodanje u snu DA ☐ NE ☐		

Slika 1. Sestrinska dokumentacija
Figure 1. Nursing documentation

1. pravne zaštite – sestrinska dokumentacija je dokument kojim se potvrđuju činjenice i tvrdnje u slučaju mogućeg spora ili konflikta;
2. praćenja troškova u zdravstvu – omogućuje praćenje troškova u odnosu na učinkovitost;
3. izvora informacija – za istraživanja kojima se mogu dobiti značajni rezultati korisni za razvoj sestrinske prakse;
4. standarda sestrinstva[6];
5. unaprjeđenja komunikacije u timu – dostupnost podataka o pacijentima u bolničkom informacijskom sustavu i drugim članovima multidisciplinarnog tima poštujući Zakon o zaštiti osobnih podataka;
6. unaprjeđenja kvalitete zdravstvene njege – dokumentacija je dokaz o provedenoj zdravstvenoj njezi i sestrinskim intervencijama;
7. društvenih promjena.

Obvezni dio sestrinske dokumentacije čine sljedeći obrasci: sestrinska anamneza; sestrinske dijagnoze i osobitosti o pacijentu; praćenje stanja bolesnika tijekom hospitalizacije i trajno praćenje postupka; medicinsko-tehnički i dijagnostički postupci; trajno praćenje bolesnikova stanja (*decursus*); plan zdravstvene njege; lista provedenih sestrinskih postupaka; otpusno pismo zdravstvene njege.[3]

USTANOVA	DOKUMENTACIJA ZDRAVSTVENE NJEGE – DNEVNA BOLNICA		
Matični broj:	Datum i sat prijema:	ODJEL/ODSJEK:	Zanimanje:
Ime i prezime:	Datum rođenja:	Adresa i broj telefona:	Radni status:
Medicinska dijagnoza:		Osoba za kontakt / br. telefona:	
Alergije: DA☐ NE☐		Osiguranje:	
Izabrani liječnik:	Patronažna sestra D.Z.	Planirani broj dana Dnevne bolnice _____ Planirani otpust: _____ (datum) _____ (mjesto)	
Procjena samostalnosti	1 – samostalan	2 – ovisan u višem stupnju 3 – ovisan u visokom stupnju	4 – potpuno ovisan
Svijest: Očuvana ☐ Iluzije ☐	Somnolencija ☐ Halucinacije ☐	Sopor ☐ Konfuzija ☐	Ostali poremećaji svijesti ☐ GKS
Podnošenje napora: DA☐ NE☐ Osobitosti:		Oprema i pomagala:	Morseova skala:
Bol DA☐ NE☐	Opis bola:		VAS
Unos hrane i tekućine	Dijeta	Osobitosti:	
Eliminacija	Stolice Urina	Znojenje Iskašljavanje	
Perceptivne sposobnosti	Vid	Sluh	Govor
Osobitosti vezane uz spol			
Aktivnosti koje utječu na zdravlje	Pušenje DA☐ NE☐	Alkohol DA☐ NE☐	Droge Ostalo
Vjerska uvjerenja / ograničenja			
Samopercepcija			
FIZIKALNI PREGLED			Osobitosti o pacijentu
Krvni tlak D.R. L.R.	Puls/min	Disanje/min	Sp O_2 Temp (način mjerenja)
Koža – sluznice	Torax	Abdomen	Extremiteti Braden skala
Mišićno – koštani sustav		Visina / Težina / BMI	Datum / tko je uveo
	LEGENDA D – dekubitus H – hematom E – edem R – ošt. tkiva F – fraktura	Kateter I. V. Kanila CVK kateter Nazogastrična sonda Ostalo Terapija koju uzima:	
Procjena specifičnog znanja: Stečeno ☐ Nije stečeno ☐ Djelomično stečeno ☐			
Sestrinske dijagnoze			Potpis med. sestre:

Slika 2. Sestrinska dokumentacija u dnevnim bolnicama
Figure 2. Nursing documentation in daily hospitals

Utvrđivanje potreba za sestrinskom skrbi počinje uzimanjem sestrinske anamneze i statusa (slika 1). Subjektivni i objektivni podatci koji se prikupljaju radi određivanja potreba prikupljaju se iz raznih izvora (od bolesnika, njegove obitelji, bližnjih, iz medicinske dokumentacije) tehnikom intervjua, fizikalnim pregledom, mjerenjem i uvidom u medicinsku dokumentaciju. Procjena općega stanja bolesnika uključuje:

- prikupljanje podataka temeljem sestrinske anamneze kojom se subjektivni podatci upotrebljavaju za uvid u tjelesne, psihološke i socijalne aspekte prošloga i sadašnjega zdravstvenog stanja i ponašanja;
- sveobuhvatan fizikalni pregled od glave do pete i prema tjelesnim sustavima, čime se prikupljaju objektivni podatci o stanju tih sustava i aktualnim potrebama bolesnika; tehnike fizikalnog pregleda su promatranje, palpacija, perkusija i auskultacija;
- procjenu bolesnika kod hitnih stanja i prilikom promjena u njegovu zdravstvenom stanju;
- ciljanu procjenu koja se provodi kod prisutnosti određenoga zdravstvenog problema te je potrebna daljnja procjena pojedinoga tjelesnog sustava.[7]

U sestrinskoj dokumentaciji korisno pomagalo za prikupljanje podataka jesu različite skale (ljestvice). Tako se u svrhu procjene rizika za nastanak dekubitusa u bolesnika uporabljuje Bradenova skala. Osim navedene skale, primjenjuju se još skala za procjenu stanja svijesti ili Glasgow koma skala te Morseova skala za procjenu rizika za pad.

Sestrinska dokumentacija osigurava kronološko praćenje stanja bolesnika te je sredstvo komunikacije između medicinskih sestara i drugih članova tima koji se skrbe o bolesniku, ne samo unutar bolnice, nego i nakon otpusta iz bolnice u obliku otpusnog pisma zdravstvene njege. Temeljem navedenog sestrinska je dokumentacija važan čimbenik osiguranja kvalitete pružanja zdravstvene skrbi za bolesnika, ne samo u bolničkom okruženju, nego i u osiguranju zdravstvene skrbi nakon bolesnikova otpusta iz bolnice. Osim prikupljanja podataka, ističe se potreba za njihovim bržim i jednostavnijim pristupom, potom mogućnošću analize prikupljenih podataka, kao i olakšavanjem komunikacije unutar zdravstvenog tima, za što je nužna informatizacija sestrinske dokumentacije.[6]

Sestrinska dokumentacija u bolničkom informacijskom sustavu

U Republici Hrvatskoj proces informatizacije cjelokupnog sustava zdravstvene zaštite započelo je Ministarstvo zdravlja 2003. godine projektom e-Zdravstvo kroz uspostavu Centralnoga informacijskog sustava Republike Hrvatske. Propisana su prava, obveze i odgovornosti pravnih i fizičkih osoba zdravstvenog sustava Republike Hrvatske u području upravljanja podatcima i informacijama u zdravstvu.[8]

Cilj je informatizacije smanjenje papirnatih zapisa i brža dostupnost podataka. Tako je svrha informatizacije sestrinske dokumentacije brže i sigurnije pohranjivanje podataka iz područja zdravstvene njege, kao i njihova dostupnost ne samo medicinskim sestrama, već i ostalim zdravstvenim djelatnicima koji se skrbe za bolesnika, uz poštovanje visokih standarda zaštite osobnih podataka.

Prava i razine pristupa određenim kategorijama elektroničkoga zdravstvenog zapisa bolesnika dodijeljene su odgovarajućim kategorijama korisnika (liječnici specijalisti, liječnici specijalizanti, medicinske sestre/tehničari, administrativno osoblje) koji se u sustavu identificiraju pomoću odgovarajućega korisničkog imena i lozinke. Svaka medicinska sestra za pristup bolničkom informacijskom sustavu posjeduje korisničko ime i lozinku te je odgovorna za točnost i potpunost upisanih podataka.[9]

Važnost sestrinske dokumentacije u kliničkoj praksi

Određeni dijelovi sestrinske dokumentacije imaju značajan utjecaj na proces odlučivanja u skrbi za bolesnike. Među značajnijim ističe se trajno praćenje stanja pacijenta ili *decursus* u koji se upisuje svaka promjena kod pacijenta tijekom 24 sata (simptomi, znaci, opisi novonastalog stanja, mogući uzroci i dodatni podatci koji nisu navedeni u anamnezi) (slika 3).[10]

Praćenje stanja pacijenta (DEKURZUS)			
Datum / vrijeme	Lijek – doza – način davanja – učestalost	Ordinirao	Potpis med. sestre

Slika 3. Decursus
Figure 3. Decursus

Od neupitne je važnosti za sigurnost i kvalitetu pružanja zdravstvene skrbi bolesnicima postojanje kontinuiteta u *decursusu*, odnosno ne smije se dogoditi da kroz određeno vrijeme nema niti jednog zapisa. Ovaj dio sestrinske dokumentacije ima značajnu ulogu i u postupcima sudskog vještačenja u slučaju mogućega sudskog spora.

Točna dokumentacija i izvješća imaju ključnu ulogu u zdravstvenim uslugama. Sestrinska dokumentacija je neophodna za identifikaciju sestrinskih intervencija koje su pružene pacijentima i za prikaz napretka pacijenta tijekom hospitalizacije. To je također pokazatelj rada medicinske sestre i kvalitete usluga medicinske sestre u bolnici.[11]

Kontinuirano praćenje, dokumentiranje i evaluacija sestrinskog rada kroz dokumentaciju stvorila je dobar preduvjet za profesionalniju komunikaciju koja pridonosi boljim rezultatima i prepoznatljivosti profesije. Dobrom organizacijom provođenja zdravstvene njege može se bitno utjecati na uspješnost sveukupnog liječenja koje ima stručne i financijske učinke zdravstvene zaštite.[11,12]

Prednosti i nedostatci sestrinske dokumentacije

Prednosti

Gossen i suradnici u studiji o usporedbi o minimalnom setu podataka za zdravstvenu njegu navode mnoge prednosti sestrinske dokumentacije: vrijedan instrument za izradu profila pacijenta po sestrinskim dijagnostičkim skupinama, alat za uspostavu retrospektivne validacije karakteristika sestrinskih dijagnoza, koristan alat za uvid u troškove zdravstvene njege.[13]

Osim ranije spomenutih prednosti sestrinske dokumentacije u kliničkoj praksi, otpusno pismo zdravstvene njege koje se piše za bolesnika pri otpustu iz bolnice vrlo je važan, nezaobilazan i obvezan dio sestrinske dokumentacije koji utječe na sigurnost i kvalitetu organizacije i kvalitetu zdravstvene njege bolesnika nakon otpusta iz bolnice, a namijenjeno je patronažnim medicinskim sestrama. Pozitivni elementi suradnje bolničkih i patronažnih medicinskih sestara putem ovog obrasca sestrinske dokumentacije jesu: povećanje informiranosti patronažne sestre za nastavak organizacije zdravstvene njege, poboljšanje komunikacije patronažnih i bolničkih medicinskih sestara, racionalnije planiranje zdravstvene njege nakon otpusta, veće zadovoljstvo bolesnika s aspekta korisnika skrbi, profesionalizacija sestrinstva, poboljšanje kvalitete zdravstvene njege nakon otpusta.[14]

Nedostatci

Mnoge studije ukazuju na nedostatke u primjeni sestrinske dokumentacije u elektroničkom obliku poput nedostatnog broja računala, sporosti u radu računala, nedostatka motivacije osoblja za nove izazove i saznanja u području informatike, manjka vremena za dokumentiranje postupaka u zdravstvenoj njezi radi velikog opsega posla, niske razine temeljnih vještina i znanja o informacijskom sustavu.[15]

Nedostatci u sestrinskoj dokumentaciji identificirani u drugim kliničkim specijalnostima odnose se i na kliničko polje psihijatrije. Kvalitetu elektroničke pisane sestrinske dokumentacije u psihijatrijskoj skrbi treba poboljšati kako bi se osigurao kontinuitet i sigurnost pacijenata.[16]

Krakau i suradnici u studiji o validaciji sestrinske dokumentacije u vezi s padovima u bolnici ukazuju na propuste u sestrinskim zapisima kao primjerice: u otpusnoj dokumentaciji je navedeno da je pacijent tijekom hospitalizacije pao, ali niti jedan dokumentirani dokaz o padu nije postojao tijekom hospitalizacije.[17]

Mnoge studije ukazuju na nedostatke u prijenosu informacija iz bolnice prema zajednici putem dokumentacije, navode neadekvatne, netočne, nejasne te nepotpune podatke.[14,18–24]

Zaključak

Sestrinska dokumentacija je vrijedan instrument za izradu profila pacijenta po sestrinskim dijagnostičkim skupinama, alat za uspostavu retrospektivne validacije karakteristika sestrinskih dijagnoza, koristan alat za uvid u troškove zdravstvene njege, ali i sredstvo komunikacije u multidisciplinarnom timu.

U kliničkoj praksi medicinskih sestara uočeni su prednosti i nedostatci u primjeni sestrinske dokumentacije te postoji potreba za dodatnim edukacijama o pravilnoj primjeni, ali i upoznavanjem ostalih članova multidisciplinarnog tima o postojanju određenih sastavnica sestrinske dokumentacije u bolničkom informacijskom sustavu.

Dokumentiranje zdravstvene njege ne bi trebala biti usputna aktivnost medicinskih sestara, već je Zakonom regulirana i obvezna u sestrinskoj profesiji u Republici Hrvatskoj. Proces implementacije sestrinske dokumentacije u bolnički informacijski sustav započeo je u Republici Hrvatskoj 2011. godine, međutim u određenim kliničkim specijalnostima poput pedijatrijskih odjela, operacijskih sala i dnevnih bolnica nije implementirana do 2022. godine, kada je objavljen Pravilnik o izmjenama i dopuni sestrinske dokumentacije u bolničkim zdravstvenim ustanovama.

Sukladno dosadašnjim studijama o kvaliteti sestrinske dokumentacije utvđeni su brojni nedostatci poput nepravovremenosti u dokumentiranju, netočnih podataka, diskontinuiteta u dokumentiranju *decursusa*, nejasnih uputa. Navedeni nedostatci ukazuju na potrebu za dodatnim edukacijama medicinskih sestara o važnosti pravovremene i pravilne primjene sestrinske dokumentacije. Nisu pronađena publicirana istraživanja o poznavanju postojanja određenih obrazaca u sestrinskoj dokumentaciji u bolničkom informacijskom sustavu u Republici Hrvatskoj od strane drugih članova multidisciplinarnog tima te navedena tema nije značajnije obrađena kod nas.

Kao važan i obvezan dio medicinske dokumentacije pacijenta, sestrinska dokumentacija trebala bi biti prepoznatljiva i drugim zdravstvenim profesijama koje skrbe za pacijenta jer se uvidom u sestrinske zapise poboljšava komunikacija u multidisciplinarnom timu te posljedično pozitivno utječe na ishode zdravstvene skrbi.

LITERATURA

1. *Čukljek S.* Osnove zdravstvene njege. Zagreb: Zdravstveno veleučilište; 2005, str. 17–18.
2. *Domika E.* Sestrinska dokumentacija u pedijatriji [završni rad]. Rijeka: Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci; 2019.
3. *Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi.* Pravilnik o sestrinskoj dokumentaciji u bolničkim zdravstvenim ustanovama. NN 79/2011 (11. srpnja 2011.)
4. *Ministarstvo zdravstva.* Pravilnik o izmjenama i dopuni Pravilnika o sestrinskoj dokumentaciji u bolničkim zdravstvenim ustanovama. NN 22/2022 (23. veljače 2022.)
5. *Zakon o sestrinstvu.* NN 121/03, 117/08, 57/11 (13. svibnja 2011.)
6. *Ilić B, Čukljek S.* Iskustva medicinskih sestara pri vođenju sestrinske dokumentacije. U: Ilakovac V, Hercigonja-Szekeres M, ur. Zbornik radova 11. simpozija Hrvatskog društva za medicinsku informatiku. Zagreb: Hrvatsko društvo za medicinsku informatiku; 2013, str. 33–36.
7. *Benceković Ž, Benko I, Bukvić M, Kalauz S, Konjevoda V, Milić M.* Standardni operativni postupci u zdravstvenoj njezi. U: Gazić M, ur. Utvrđivanje potreba za zdravstvenom njegom, planiranje i provedba zdravstvene njege. Zagreb: Hrvatska komora medicinskih sestara; 2022, str. 22.
8. *Balenović A, Lazić V, Mesarić J.* Elektronički zdravstveni zapis – prednosti i prepreke u uspostavljanju i korištenju. Zbornik sveučilišta Libertas [Internet]. 2022. Dostupno na: https://doi.org/10.46672/zsl.7.7.2. [pristupljeno 16. svibnja 2023.];7(7):19–30.
9. *Vižintin K.* Uloga bolničkog povjerenstva u stvaranju pravila za upravljanje elektroničkom medicinskom i sestrinskom dokumentacijom. Acta Med Croat. 2014;68(1):61–4.
10. *Hrvatska komora medicinskih sestara.* Upute o primjeni sestrinske dokumentacije u bolničkim zdravstvenim ustanovama. NN 79/2011, str. 2.
11. *Asmirajanti M, Hamid AYS, Hariyati RTS.* Nursing care activities based on documentation. BMC Nurs. 2019;18 (Suppl 1):32.
12. *Iveta V, Krečak A, Kalogjera M, Milić D.* The role of nursing documentation in the analysis of the risk of pressure ulcers. Acta Med Croat. 2014;68(1):21–7.
13. *Goossen WT, Epping PJ, Feuth T, Dassen TW, Hasman A, van den Heuvel WJ.* A comparison of nursing minimal data sets. J Am Med Inform Assoc. 1998;5(2):152–63.
14. *Hanžek K.* Attitudes and Opinions of Community Health Nurses on Nursing Discharge Summaries and Cooperation with Hospital Nurses. Croat Nurs J. 2017;1(1):51–9.
15. *Poje I, Braović M.* Bolnički informacijski sustav – prednosti i nedostaci u radu. Bilten Hrvatskog društva za medicinsku informatiku (Online) [Internet]. 2019 Dostupno na: https://hrcak.srce.hr/222611. [pristupljeno 15. svibnja 2023.];25(1):20–28.
16. *Instefjord MH, Aasekjaer K, Espehaug B.* Graverholt B. Assessment of quality in psychiatric nursing documentation – a clinical audit. BMC Nurs. 2014;13–32.
17. *Krakau K, Andersson H, Dahlin, ÅF, Egberg L, Sterner E, Unbeck M.* Validation of nursing documentation regarding in-hospital falls: a cohort study. BMC Nurs. 2021;20(1):58.
18. *Kripalani S, LeFevre F, Phillips CO, Williams MV, Basaviah P, Baker DW.* Deficits in communication and information transfer between hospital-based and primary care physicians: implications for patient safety and continuity of care. JAMA. 2007;297(8):831–41.
19. *Törnvall E, Wilhelmsson S.* Nursing documentation for communicating and evaluating care. J Clin Nurs. 2008;17(16):2116–24.
20. *Hesselink G, Schoonhoven L, Plas M, Wollersheim H, Vernooij-Dassen M.* Quality and safety of hospital discharge: a study on experiences and perceptions of patients, relatives and care providers. Int J Qual Health Care. 2013;25(1):66–74.
21. *Kuusisto A, Asikainen P, Saranto K.* Medication Documentation in Nursing Discharge Summaries at Patient Discharge from Special Care to Primary Care. J Nurs Care. 2014;3(147):2167–8.
22. *Jasemi M, Zamanzadeh V, Rahmani A, Mohajjel A, Alsadathoseini F.* Nurses' Knowledge and Practice Regarding Nursing Documentation at Tabriz Teaching Hospitals in 2011. Thrita J Med Sci. 2013;1(4):133–8. doi: 10.5812/thrita.8023.
23. *Azevedo OA, Guedes ÉS, Araújo SAN, Maia MM, Cruz DALMD.* Documentation of the nursing process in public health institutions. Rev Esc Enferm USP. 2019;19:53.
24. *Olsson M, Friman, A.* Quality of life of patients with hard-to-heal leg ulcers: a review of nursing documentation. Br J Community Nurs. 2020;25(Suppl 12):13–19.

Liječ Vjesn 2024;146:67
https://doi.org/10.26800/LV-146-1-2-9

Pismo uredniku | Letter to the Editor

Jednodnevna kirurgija – postoje li granice?

Poštovani uredniče,

S osobitom pozornošću čitali smo rukopis Brundula i sur. *Jednodnevna kirurgija – postoje li granice?*, tiskan u *Liječničkom vjesniku* 2023;145:257–260. U njemu se temeljem analize baze publiciranih radova MEDLINE prvenstveno raspravlja o modelima probira i otpusta kirurških bolesnika u vanbolničkim uvjetima uz osvrt na stanje u nas. Potaknuti ovim tekstom, djelatno aktivni kako u početcima, tako i u razvoju jednodnevne kirurgije u RH, našli smo potrebu napisati nekoliko redaka teksta, a vezano uz izvanredna stanja i veliki uzlet jednodnevne kirurgije u Kliničkome bolničkom centru Zagreb. Državne mjere prevencije i obuzdavanja utjecaja pandemije COVID-19 neizravno su i snažno favorizirale jednodnevnu kirurgiju. Drugi ključni čimbenik koji je u mnogome potaknuo jednodnevnu kirurgiju jest urušaj bolničkoga posteljnog kapaciteta zagrebačkih bolnica nakon potresa. Tako je ono što nije ostvareno reformama zdravstva kroz desetke godina gotovo preko noći postalo realnost. KBC Zagreb utemeljio je Zavod za jednodnevnu kirurgiju 2008. godine. Reforma zdravstva koja je imala cilj postupno smanjenje akutnih kirurških postelja, a koju je započeo ministar Rajko Ostojić, kroz sve ove godine nije mijenjala navike ležanja u bolničkim posteljama prije i nakon operacije. Tako se pod pritiskom želja naših bolesnika teško razvijala jednodnevna kirurgija. Projekt Dnevne bolnice kirurških struka potpomagala je i EU, donacijama ne malih sredstava opremljene su brojne ustanove pa tako i naša. Nakon deset godina pripreme dokumentacije za izradu građevine i opremanja u ožujku 2008. godine, u novoizgrađenoj zasebnoj zgradi, u prostoru Dnevne kirurgije, u četirima operacijskim dvoranama u KBC-u Zagreb izvode se kirurški zahvati po načelima jednodnevne kirurgije, ali i ambulantne kirurgije. Te prve godine načinjeno je ukupno 100 zahvata, koristeći tek u manjeg broja bolesnika opću anesteziju.[1] Uhodavao se rad, a kapaciteti koristili u izvođenju 2.500 ambulantnih zahvata.[2] Vrste zahvata jednodnevne kirurgije, koje su izvođene po specijalnostima abdominalne, dječje, plastične, proktološke i vaskularne kirurgije, bile su ograničene na jednoznamenkaste brojeve. Nakon početnog značajnog rasta na oko 270 zahvata godišnje, dugi niz godina tek se neznatno povećavao broj učinjenih operacija. Ipak, s vremenom je proširen popis operacijskih zahvata po broju, vrsti i specijalnostima, a opća anestezija je uzela značajnije mjesto u radu jednodnevne kirurgije.[3] Radovi na građevinskoj rekonstrukciji potresom oštećene Klinike za kirurgiju KBC-a Zagreb počeli su ove godine. Posteljni kapacitet je prepolovljen, a programi bolničke kirurgije u značajnoj su mjeri izmješteni u ambulantni pogon. Uvedena je nova sistematizacija rada, povećan je broj kirurga koji rade jednodnevnu kirurgiju, a vremenski se normativ protegao u dvije smjene. Kapaciteti prostora koriste se značajno većim djelokrugom. Doseg i opsežnost jednodnevne kirurgije u novim okolnostima bit će vidljiv u idućem vremenu. Za dojam dosadašnjeg rada, dajemo neke pokazatelje kirurških postupaka iz prethodne godine (2022.). Po postulatima jednodnevne kirurgije radi svih šest zavoda Klinike za kirurgiju KBC-a Zagreb. Što se tiče dječje jednodnevne kirurgije, tri su najčešća zahvata: operacija preponske kile, nespuštenih testisa i fimoze (operirano 288 djece). U istom periodu Zavod za hepatobilijarnu kirurgiju i transplantaciju abdominalnih organa, uzimajući u obzir samo tri najčešće izvođena zahvata (laparoskopska operacija žuči, operacija preponske kile i pilonidalnog sinusa), načinio je 255 operacije. Dakle, temeljem samo ovih dvaju pokazatelja, gotovo je dvostruko povećan broj zahvata u odnosu na period od prije deset godina. Kako pismo uredniku nije primjeren oblik iznošenja stručnih izvješća, obrade podataka i analiza, o statistici razvoja jednodnevne kirurgije u okviru KBC-a Zagreb sačinit ćemo originalan znanstveni članak i poslati u Vaš časopis.

Anko Antabak✉, Hrvoje Silovski

LITERATURA

1. *Antabak A, Šeparović I.* Jednodnevna kirurgija kao sastavni dio moderne bolnice 21. stoljeća. Acta Chir Croat. 2015;12:11–2.
2. *Antabak A, Papeš D, Fabijanić I, Luetić T.* Kirurgija u dnevnoj bolnici. Acta Chir Croat. 2016;13:21–8.
3. *Antabak A, Bešlić I, Bulić K, Škegro M, Papeš D, Pasini M.* Kirurško liječenje preponske kile: ambulantno ili bolnički. Liječ Vjesn. 2017;139:273–6.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Anko Antabak, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-6139-7799
Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: aantabak@kbc.zagreb.hr

Liječ Vjesn 2024;146:68–69
https://doi.org/10.26800/LV-146-1-2-10

Pismo uredniku | Letter to the Editor

Zaključci sastanka *Bolnica u okolnostima katastrofa: rat, pandemije, potresi*

Poštovani gospodine glavni uredniče,

U Topuskom je 2. rujna 2023. u organizaciji udruge HVIDR-a Topusko i stručnog suorganizatora „Hrvatske udruge medicine u okolnostima katastrofa" održan okrugli stol s temom *Bolnica u okolnostima katastrofa: rat, pandemija, potresi*. Temeljem iskustva branitelja i zdravstvenih djelatnika iz vremena Domovinskog rata, vremena pandemije COVID-19 i razornog potresa razmotrio se problem organizacije i funkcioniranja bolnica i zdravstva.

ZAKLJUČCI RADNE SKUPINE

1. Uvod

1. U planiranju sigurnosti i općedruštvene dobrobiti ključna je uloga svih institucija RH: državno vodstvo koje će imati viziju zaštite nacije, ključni resori koji će voditi zdravstvo, sigurnosne službe, policija, vojska, Civilna zaštita, vatrogasna zajednica, druge institucije i educirani građani s nužnim znanjima o prvoj pomoći i navedenim institucijama.
2. Osnovni resurs u Integriranom zdravstvenom sustavu jest čovjek – stručnjak. Tijekom Domovinskog rata i posljednjih trideset godina krizne situacije rješavali su najbolji stručnjaci različitih zanimanja. Od njih treba preuzeti, dokumentirati, stručno obraditi i multidisciplinarno primijeniti znanja za buduća krizna stanja. Njihova znanja predstavljaju osnovu za stvaranje ključnih segmenata društvene sigurnosti, zdravstva, čuvanja osobne i društvene imovine te stvaranje pretpostavki za razvoj Hrvatske kao dobro uređene i sigurne domovine.

Ratne bolnice Topusko i Vukovar

Ratne bolnice Topusko i Vukovar primarno su kirurški zbrinjavale ranjenike, ali su ranjenicima i stanovništvu pružale sveukupnu zdravstvenu skrb.[1,2] Zdravstveni su djelatnici u vukovarskoj bolnici bez obzira na neprestano granatiranje i bombardiranje, bez električne energije, bez vode i bez dovoljno sanitetskog materijala, zadnjih desetak dana potpune blokade liječili sve ranjenike i bolesnike jednakim postupcima, pažnjom i savjesnošću. Bolnice u okolnostima katastrofa moraju pružiti *sveukupnu zdravstvenu skrb* ranjenicima, ozlijeđenicima ili oboljelima – stanovništvu i pripadnicima vojske. U pojedinim situacijama bolnice će biti mjesta obiteljske i dentalne medicine, poliklinički i bolnički djelatnosti, obavljati funkciju zavoda za javno zdravstvo i zavoda za hitnu medicinu. One će na taj način integrirati aktivnosti i odgovornosti koje su nužne i dovoljne za stanja katastrofa, rutinsku praksu javnog zdravstva i dnevnog posla u stanju mira. Bolnice su tada dio integriranoga zdravstvenog sustava.

Hrvatska hitna medicina na zavidnom je nivou pripremljenosti za stanja katastrofa.

Integrirani zdravstveni sustav

Osnovni uvjet dobrog funkcioniranja ratnih bolnica – i bolnica u okolnostima katastrofa – jest „čvrsta organizacijska piramida" integriranoga zdravstvenog sustava koji uključuje sve zdravstvene ustanove s jasnom strukturom zapovijedanja. Zapovjedni sustav u zdravstvu razvio se kao odgovor na složena krizna stanja tijekom Domovinskog rata, a njegovo korištenje predstavlja unaprjeđenje pripremljenosti zdravstvenog sustava na krizne situacije.

Pripremljenost javnog zdravstva na krizne situacije i katastrofe te unaprjeđenje kakvoće bit će najuspješnije integracijom u dnevnu rutinsku praksu javnog zdravstva i sveukupni posao u zdravstvu. Tada govorimo o integriranome zdravstvenom sustavu.

Potrebno je uvoditi sustav pojačanog nadzora, nabavljati opremu, poticati razvoje planova i mjera. Bolnice moraju imati detaljan popis osoblja s potrebnim podatcima, liste i zalihe esencijalnih lijekova i medicinskih proizvoda, medicinskih uređaja, algoritme postupaka, uz potrebnu sanitarnu i tehničku opremljenost. Ustanove za liječenje akutnih bolesti moraju izraditi planove za proširenje radne snage raspoložive za podršku dodatnim kapacitetima intenzivne skrbi u slučajevima izvanrednih stanja. Nužno je nastaviti s razvojem jasnih standarda koji određuju i mjere pripremljenost, procjenjuju rad i napredak te stvarati organizacijske i strukturalne kapacitete za unaprjeđenje kakvoće i uvoditi ih u zdravstveni sustav.

Integrirani sustav medicine složenih kriznih stanja mora pripremiti stanovništvo za slučajeve katastrofa. On mora biti pod strogom kontrolom države jer će tada sigurno biti održiv. Ono što je prepušteno tržištu racionalno je ekonomski, ali vrlo često nije i zdravstveno.

Problem nije moguće riješiti bez integracije politika koje imaju implikacije na integrirani zdravstveni su-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. dr. sc. Josip Žunić, dr. med. (u mirovini), Sarajevska 6A, 47000 Karlovac,
e-pošta: jkarlovac@gmail.com

stav tijekom složenih kriznih stanja i katastrofa (zdravstvena, obrambena, sigurnosna).

Infrastruktura

Pretpostavke uvođenja integriranoga zdravstvenog sustava jesu primjerena tehnološka infrastruktura i prateći financijski resursi. Pomanjkanje financijskih resursa ozbiljna je prepreka primjeni i održavanju unaprjeđenja kakvoće.

Potrebni su detaljni podatci o objektima u kojima su smještene zdravstvene ustanove, objektima koji mogu osigurati smještajne kapacitete i poznavanje mogućnosti izvođenja građevinskih i drugih radova. Nužno je osigurati izvore energije.

Potrebno je analizirati mrežu prometnica i njihovu kvalitetu, mogućnost oštećenja, predvidjeti izgradnju novih za prijevoz ozljeđenika i bolesnika, prijevoz hrane, vode, lijekova i svih drugih potreba.

Mora se osigurati nesmetana opskrba hranom i pitkom vodom, lijekovima, medicinskim proizvodima i uređajima, servisnim i drugim potrebama. Nužan je plan zalihe esencijalnih lijekova i medicinskih proizvoda, mjesto pohrane i trajna kontrola roka sterilnosti ili trajanja.

Hrvatska, s obzirom na potencijal, mora proizvoditi dovoljno hrane i potrebne zalihe u miru i okolnostima katastrofa. Moraju biti osigurane dovoljne količine i zalihe vlastite pitke vode.

Mora se žurno regulirati prikupljanje i odvoz otpada, kao i mjesta na koja će se otpad odvoziti.

Edukacija i vježbe

Nužno je hitno educirati liječnike i druge zdravstvene djelatnike u području vojne medicine – posebno kirurgije – i medicine u okolnostima katastrofa.

Prvostupnice/prvostupnici sestrinstva morali bi hitno pristupiti specijalističkim studijima za respiratorne terapeute, specijalističkim studijima anesteziologije, hitne i intenzivne medicine.

Potrebno je intenzivirati educiranje zdravstvenih djelatnika na međunarodnim tečajevima medicine u okolnostima katastrofa. *Kako su „velike“ države i nacije učile i proučavale hrvatska iskustva i strategije, jednako tako treba eklektički primijeniti strategije i iskustva ratnih djelovanja te obrane od terorističkih aktivnosti partnerskih zemalja s kojima smo povezani i surađujemo u navedenim situacijama.*

Potrebno je nastaviti i trajno provoditi tečajeve prve pomoći, reanimacije, hitne medicine i druge tečajeve:

- u zdravstvenim ustanovama
- u obrazovnim ustanovama, javnim, državnim i privatnim institucijama važno je kontinuirano provoditi tečajeve prve pomoći, uvježbavanje putova evakuacije, različite oblike prijenosa informacija i slično
- provoditi tečajeve prve pomoći za stanovništvo, u školama, te na primjeren način upoznati s ozljedama i zbrinjavanjem djecu u vrtićima
- svima koji sudjeluju u spašavanju i zbrinjavanju unesrećenih nužno je osigurati odgovarajuću odjeću i potrebnu opremu
- problem zbrinjavanja ozlijeđenih i oboljelih potrebno je promovirati putem društvenih mreža, stručnih sastanaka, foruma, javnih tribina i publiciranjem.

Strateško planiranje

Strateško planiranje u zdravstvu je nužnost i na tom području politike moraju imati širi pristup. Odluke je potrebno donositi na dulje vremensko razdoblje (15 – 20 godina, odnosno do jedne generacije unaprijed).

Simpozij

Potrebno je organizirati simpozij *Bolnica u okolnostima katastrofa* koji bi načinio jasne smjernice organizacije, resursa i rada bolnica u okolnostima katastrofa.

Josip Žunić✉, Miroslav Abramović,
Edin Zujović, Ivan Medved,
Bruno Škurla, Đurđica Brajdić,
Silvija Desić Basarić, Bruno Baršić

LITERATURA

1. *Mihajlović I, Vagenhofer B.* Care for the wounded at Vukovar Medical Center: new task for two general practitioners. Croat Med J. 2011;52:95–9.
2. *Žunić J, Medved I, Strikić N.* Liječenje ranjenika u Ratnoj bolnici Topusko. Liječničke novine. 2021;21:80-3.

Liječ Vjesn 2024;146:70–72
https://doi.org/10.26800/LV-146-1-2-11

Pismo uredniku | Letter to the Editor

Harm reduction, karika koja nedostaje, primjena koncepta smanjenja šteta po zdravlje

Hrvatska udruga za smanjenja šteta po zdravlje – HaRPH (kratica od engleskog naziva *Croatian Society for the Harm Reduction in Public Health*), registrirana u siječnju 2023. godine, osnovana je u cilju promicanja principa smanjenja šteta po zdravlje te primjene znanstveno dokazanih metoda u procesima donošenja odluka o modelima primjene te odgovarajućoj raspodjeli resursa zdravstvenog sustava. HaRPH je potakla održavanje 100. (tematske) sjednice Odbora za zdravstvo i socijalnu politiku Hrvatskoga sabora 4. svibnja 2023. na temu „Smanjenje šteta, *harm reduction* kod rizičnih ponašanja povezanih sa zdravljem – drugačija perspektiva u bolesti i zdravlju". Također, svojim prijedlozima u javnoj raspravi doprinijela je da se u novoj Nacionalnoj strategiji borbe protiv ovisnosti učini velik iskorak te da se sada na nekoliko mjesta naglašava, uz prevenciju, edukaciju i liječenje, koncept smanjenja štete kao jedan od pristupa u borbi protiv ovisnosti.

Čitava filozofija *harm reduction* temelji se na pravdi i ljudskim pravima. Jedan od razloga zašto je u razvijenim zemljama dulje očekivano trajanje života jest prihvaćanje, podrška i provedba programa *harm reduction*. Načela smanjenja šteta usredotočena su na pozitivne promjene i rad s ljudima bez osuđivanja, prisile, diskriminacije ili zahtjeva da prestanu s rizičnim ponašanjem kao preduvjetom podrške. Primjena načela smanjenja šteta u zdravstvenim ustanovama i izvan njih može poboljšati ishode kliničke skrbi s obzirom na to da kvaliteta odnosa između pružatelja usluga i pacijenta znatno utječe na zdravstvene ishode i pridržavanje liječenja. Potrebno je zajedničko donošenje odluka između pružatelja i korisnika usluga, za koje se pokazalo da poboljšavaju zadovoljstvo pacijenata, kliničke ishode i troškove skrbi.

Dok se koncept *harm reduction* primjenjuje gotovo svaki put u kliničkoj medicini, kada se radi o medicinskim problemima koji su domeni javnog zdravlja smanjenje štete postaje iznimno kontroverzno pitanje. Nedostatak pune stručne regulacije, protokola i postupnika, pravila i punog razumijevanja i prihvaćanja otežava i usporava uspostavu, razvoj i primjenu načela *harm reduction* u punom opsegu.

U organizaciji Hrvatske udruge za smanjenja štete po zdravlje (HaRPH), 24 i 25. studenog 2023. održana je Prva međunarodna konferencija o smanjenju šteta po zdravlje, "*Harm Reduction* Forum – HRF 2023". Najvažniji zaključci Konferencije dostavljeni su Ministarstvu zdravstva, Hrvatskom liječničkom zboru, Hrvatskoj liječničkoj komori, Hrvatskoj ljekarničkoj komori, Hrvatskoj komori medicinskih sestara i medicinskim fakultetima u Hrvatskoj. Najvažniji zaključci Konferencije bili su:

FORUM: *Harm reduction* kod lijekova – „Kako kroz labirint?"

Potrebno je snažno dalje razvijati ljekarnički pristup problemu neadherencije: edukacijom pacijenata, podsjetnicima za korištenje lijekova, kontaktiranjem pacijenta koji nije preuzeo svoj lijek, savjetovanjem o promjeni životnog stila, korištenjem alata za bolje lijekove, podsjetnika i mobilnih aplikacija, kampanjama i korištenjem društvenih mreža. Trebalo bi u proračunu rezervirati potrebna sredstva za edukaciju, plaćanje realnih troškova ljekarni i za to potrebne infrastrukture. Potrebno je u potpunosti implementirati informacijska rješenja kroz Centralni zdravstveni informacijski sustav Republike Hrvatske – CEZIH – s aplikacijama za interakcije, nuspojave, preosjetljivost i polipragmaziju.

FORUM: *Harm reduction* kod ovisnosti o psihoaktivnim tvarima – „Izazovi u praksi!"

Intervencije koje jačaju socijalne i emocionalne vještine najučinkovitije su u primarnoj prevenciji. Razvoj komunikacijskih vještina, razvoj empatije, samopouzdanja, uspješnog rješavanja konflikata i problema, asertivna komunikacija, prepoznavanje vlastitih i tuđih emocija, kontrola emocija vještine su koje se mogu i trebaju učiti od najranije dobi tijekom cijelog života. Ovisnost je kronična medicinska bolest koja uključuje složene interakcije između neuronskih krugova, genetike, okoliša i životnih iskustava pojedinca. Liječenje je kompleksno i dugotrajno, a opioidna supstitucijska terapija, bilo da je riječ o metadonu ili buprenorfinu, zlatni je standard u liječenju poremećaja uzimanja opioida. Važna je promptna reakcija, zabrana prodaje opioida i najstrože kažnjavanje proizvođača i prodavača, a osobito strogo kažnjavanje onih koji ih proizvode, prodaju, omogućavaju korištenje ili stavljaju na raspolaganje te reklamiraju (uključujući i sve oblike reklama putem društvenih mreža). Umjesto osuđivanja, izrugivanja, proganjanja, marginalizacije, socijalne izolacije te formalne i deklarativne podrške društvene zajednice, osobama s problemom uzimanja droga treba ponuditi integrirani sustav koji omogućuje informacije o sigurnijoj uporabi psihoaktivnih tvari,

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Ranko Stevanović, Hrvatska udruga za smanjenja šteta po zdravlje – HaRPH,
e-pošta: ranko.stevanovic@hzjz.hr

što uključuje programe razmjene igala i štrcaljki, testiranje, cijepljenje, liječenje zaraznih bolesti, „sigurne sobe" za konzumaciju droga, doze za kućnu primjenu naloksona, mjesta za sigurnu provjeru droga, ali i rehabilitacijsko-resocijalizacijski tretman u okviru terapijskih zajednica, te druge pravne, socijalne i psihološke usluge koje su im potrebne.

FORUM: *Harm reduction* kod pušenja – „Ima li pomoći, ima li spasa?"

„*Harm reduction*" kod pušenja nikako ne znači podršku pušenju, odobravanje ili poticanje korištenja duhanskih proizvoda. Nikotin je štetno sredstvo ovisnosti od kojega mlade i nepušače moramo zaštititi. Potrebni su posebni edukativni materijali i pristupi za nepušače i mlade kako ne bi počeli koristiti takve proizvode. S druge strane, alternativni nikotinski proizvodi mogu biti od koristi u borbi protiv pušenja kod pušača koji uporno nastavljaju pušiti cigarete. Oni trebaju informaciju o proizvodima manje štete i podršku da prijeđu na alternativne duhanske proizvode poštujući čvrste dokaze da su nikotinski alternativni proizvodi, koji ne sagorijevaju duhan i nikotin, učinkoviti za smanjenja štete nastale pušenjem cigareta te da mogu pomoći odvikavanju od pušenja cigareta i smanjuju posljedice pasivnog pušenja. Nove duhanske i nikotinske proizvode potrebno je strogo kontrolirati, a sve proizvode koji nisu legalni ili su legalni, a njihov sastav ne odgovara deklaraciji, treba povući iz prodaje uz strogo kažnjavanje onoga tko ih je proizveo, ali i onoga tko ih je prodavao. Posljednjih dvadesetak godina upravo su primjenom te metode u nekim europskim zemljama postignuti odlični rezultati: Velika Britanija: e-cigarete kao metoda za prestanak pušenja, Švedska: najniža stopa pušenja cigareta u EU uz visoku stopu korištenja *snusa* (duhana za žvakanje), Grčka: smanjenje šteta ugrađeno je u Nacionalni akcijski plan protiv pušenja kao četvrti stup strategije protiv pušenja, Češka: od 2019. godine usvojena je strategija smanjenja šteta kroz Nacionalnu strategiju za ovisnost. Američki FDA podržava koncept smanjenja šteta propisujući proceduru kojom se novi duhanski proizvodi evaluiraju prije stavljanja na tržište, a neki od njih, ovisno o znanstvenim dokazima, mogu se reklamirati kao proizvodi smanjene štete ili rizika od bolesti povezanih s duhanom.

FORUM: *Harm reduction* kod debljine (šećer, sol, masnoće) – „Kojim putovima do izlaza?"

U svjetlu aktualnih izazova pretilosti, naglašena je važnost suzbijanja stigmatizacije i korištenje adekvatne terminologije koja ne dovodi do stigmatizacije, primjerice „osoba s pretilošću" umjesto „debela osoba". Definiranje debljine kao bolesti, a ne voljne kategorije, ključno je za usmjeravanje pravilnih pristupa. Naglasak treba staviti na aktivnosti usmjerene ka poboljšanju kvalitete prehrane, umjesto na promicanje gubitka tjelesne mase. Važno je naglasiti da bolja prehrana može značajno poboljšati zdravstvene ishode, neovisno o promjenama u tjelesnoj masi. Ovo je posebice važno za vulnerabilne skupine, poput trudnica, djece u školama i vrtićima te zaposlenih s povezanim prehrambenim opcijama na radnom mjestu, kao i za siromašnu populaciju s pristupom adekvatnoj hrani. Promicanje važnosti povećanja tjelesne aktivnosti, s fokusom na integraciju tjelesne aktivnosti u svakodnevni život, planiranje gradova koji potiču kretanje te poticanje alternativnih načina prijevoza poput bicikliranja, može biti ključno za unaprjeđenje zdravstvenih ishoda. U slučaju neuspjeha kod gubitka tjelesne mase samo promjenom stila života, važno je integrirati farmakoterapiju i barijatrijsku kirurgiju. Prilikom propisivanja lijekova treba preferirati one s minimalnim nuspojavama debljanja, uz pažljivo praćenje individualnih reakcija. Subvencije za voće i povrće, ograničenja reklamiranja nezdrave hrane djeci te poboljšanje pristupa sigurnim mjestima za šetnju ili vožnju biciklom predstavljaju konkretne korake prema zdravijem društvu. Također, identifikacija osoba s pretilošću koje imaju psihološke uzroke bolesti te pružanje odgovarajuće psihološke i psihijatrijske podrške ključni su elementi sveobuhvatnog pristupa.

FORUM: *Harm reduction* kod dodataka prehrani – „Raščistimo maglu, ne liječe, ali znatno pomažu u održavanju zdravlja!"

Glavni cilj sustava nutrivigilancije jest briga o sigurnosti potrošača. Budući da je konzumacija dodataka prehrani u velikom porastu, potrebno je znatno unaprijediti nutrivigilanciju kao sustav koji omogućava sustavno praćenje eventualnih štetnih nuspojava nakon konzumiranja hrane ili dodataka prehrani, provesti brzu identifikaciju nuspojava te djelovanje na tržištu. Lošiji utjecaj dodataka prehrani na organizam može nastati ako potrošač sam ili zbog neodgovarajućega stručnog savjeta zaključuje što mu nedostaje. Savjetovanje vezano za vlastiti zdravstveni status i pojedine dodatke prehrani poželjno je provesti sa stručnom osobom, a ne s nepoznatim ljudima s raznih društvenih mreža. Osim vrste dodatka prehrani bitna je njegova kvaliteta, podrijetlo sirovina, zdravstvena ispravnost i legalnost stavljanja na tržište. Neregistrirane proizvode kupljene izvan ovlaštenih ljekarni te putem Internet trgovine treba izbjegavati.

FORUM: *Harm reduction* kod ljepote – „Zdravlje je nova ljepota!"

U edukaciji od najmlađih dana potrebno je edificirati djecu i pokazivati ljubav, učiti ih da vole sebe,

jedinstvene i neponovljive, takva edukacija treba biti trajna i ne smije prestajati. Estetske zahvate treba provoditi samo kod ovlaštenih, registriranih, educiranih stručnjaka; samo s provjerenim i registriranim preparatima, dermalnim filerima, botoksom, implantatima; treba poslušati profesionalce, ne kod laika i šarlatana; treba tražiti i provjeriti certifikate. Prije korištenja postupaka estetske medicine treba razgovarati s bližnjima, s osobama koje Vas vole, ne s nepoznatima i onima s društvenih mreža; konzultirati se s profesionalcima (liječnik, estetski kirurg), uz savjet psihologa, psihijatra. Za većinu pacijenata korištenje usluga estetske medicine jest ugodno iskustvo koje podiže samopouzdanje i osnažuje pozitivnu sliku o sebi. Međutim, posebnu pozornost treba usmjeriti na manju grupu pacijenata koji su posebno rizični, a to su osobe koje pate od tjelesne dismorfije, kao i maloljetne korisnike (uočljivo je spuštanje dobne granice korištenja estetske kirurgije u adolescenata, što je dijelom povezano i s utjecajem društvenih mreža te pojavama poput *zoom-dismorfije* ili *snapchat-dismorfije*).

FORUM: *Harm reduction* kod poremećaja hranjenja – „Prihvaćanje svoga tijela“

Potrebno je u društvu široko razvijati kulturu i stav da je već samo razmišljanje o nečijoj tjelesnoj građi i vanjskom izgledu, osobito komentiranje nečijega vanjskog izgleda nepristojno i da samo pokazuje prazninu i problem komentatora te ukazivati kolika se šteta drugima čini stigmatizacijom ili ruganjem zbog tjelesne građe ili izgleda. Treba djeci i mladima ukazivati kako ih njihovo tijelo u svojim nesavršenostima čini posebnima i drugačijima i kako ta razlika predstavlja vrijednost, a ne nedostatak. Odnos prema hrani, *fitnessu* i vlastitom tijelu mora imati balans i iskazivati ljubav prema sebi, tako se onda ne može naštetiti. Disbalans čini veliku štetu i upravo taj balans i sklad je nešto što roditelji, odgajatelji i društvo u cjelini trebaju poticati i naglašavati. Inkluzivnim pristupom, u kojemu se oboljeloj osobi daje potrebno vrijeme kako bi terapijski napredovala svojim tempom, treba najprije izgraditi odnos prihvaćanja i povjerenja te se fokusirati na emocionalnu pozadinu poremećenog odnosa prema hrani i tijelu, a ne na simptome poremećaja hranjenja.

Ranko Stevanović✉

Vijest | News

Hrvatsko društvo umirovljenih liječnika
Hrvatskoga liječničkog zbora
HDUL HLZ

Pozivamo umirovljene liječnike da nam se pridruže!

- stručna predavanja
- druženje uz kavu
- izleti
- kulturne manifestacije
- pomoć potrebitim kolegama
- rješavanje naših problema

Pridruži se! Budi naš član!

Informacije i kontakti: zoricicletoja@gmail.com 091 7271041; kaiczvonimir@gmail.com 099 6460878;
mat.janec949.mm@gmail.com 091 5133793; brinarpeter@gmail.com 098 350108

dr. sc. Ivka Zoričić-Letoja
Predsjednica HDUL HLZ

Vijest | News

10. kongres Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskoga liječničkog zbora

/ 10th Congress of the Croatian Society for Nephrology, Dialysis and Transplantation of the Croatian Medical Association

U Zagrebu je od 12. do 15. listopada 2023. održan jubilarni 10. kongres Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju s međunarodnim sudjelovanjem. Više od 300 sudionika četiri je dana sudjelovalo na sedamdesetak predavanja, okruglih stolova, *pro et contra* rasprava, posterskih sekcija, plenarnih i sponzoriranih predavanja prezentiranih od 92 predavača, moderatora i panelista iz zemlje i inozemstva. Raspravljalo se o različitim temama iz svih područja nefrologije, a posebna pažnja posvećena je i praktičnim vještinama te su tako po prvi put organizirane Praktične radionice postavljanja dijaliznih katetera i biopsije bubrega. Po deset polaznika uz teoretski uvod primijenilo je stečena znanja i vježbalo na modelima postavljanje dijaliznih katetera i biopsije bubrega pod kontrolom ultrazvuka. Predkongresni dio nastavljen je sa Simpozijem Sekcije mladih nefrologa Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju (HDNDT) na kojemu su mlađi kolege razmijenili znanja i iskustva vezana za IgA nefropatiju, planiranje trudnoće i kontracepciju u kroničnoj bubrežnoj bolesti, diferencijalno-dijagnostički algoritam hiponatrijemije, endovaskularne pristupe te utjecaj biološke terapije na test križne probe u transplantaciji bubrega. Novitet je bila i sekcija o primjeni „*omics*“ tehnologija u nefrološkim istraživanjima i kliničkoj praksi uz sudjelovanje prof. dr. sc. Lovorke Gregurević, voditeljice Odjela za proteomiku pri Centru za translacijska i klinička istraživanja Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Zapaženo predavanje održao je prof. dr. Bodo Beck, voditelj tima za nasljedne bolesti bubrega pri Institutu za humanu genetiku na Sveučilištu u Kölnu. Ova sekcija je prvi put organizirana na Kongresu, ali zasigurno ne i posljednji, jer nam je svima pokazala smjer u kojem se razvija tzv. bazična nefrologija korištenjem suvremenih metoda i timskim radom molekularnih biologa, genetičara i kliničara.

Kako se radilo o 10. jubilarnom kongresu, prilika je bila da se obilježi trideset godina kontinuirane edukativne aktivnosti Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskoga liječničkog zbora. Predsjednik Društva prikazao je 30-godišnju povijest Društva i brojne edukativne aktivnosti koje je Društvo kroz godine organiziralo te zahvalio svim bivšim predsjednicima i članovima uprava koji su kroz sve te godine uspješno vodile HDNDT kako bi izraslo u međunarodno priznato stručno društvo koje brojnim edukacijskim aktivnostima usmjerenim ne samo na liječnike, već i na bubrežne bolesnike nastoji unaprijediti rano prepoznavanje i liječenje bubrežnih bolesti. U proteklih trideset godina društvo je organiziralo devet kongresa s međunarodnim sudjelovanjem, deset transplantacijskih škola te više od 300 simpozija i edukacijskih tečajeva. Osobito je bilo emotivno prisjetiti se 1. kongresa Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju koji je održan prije trideset godina upravo u Zagrebu, u istom terminu, u tadašnjem hotelu *Intercontinental*, i prvog predsjednika Društva prof. dr. sc. Miljenka Marinkovića. Otvaranje Kongresa svojom su nazočnošću i prigodnim pozdravima uveličali predsjednik Hrvatskoga liječničkog zbora prof. dr. sc. Željko Krznarić, predsjednik Hrvatske liječničke komore doc. dr. sc. Željko Luetić te prim. Marina Premužić, nacionalna transplantacijska koordinatorica, i Bosiljka Devčić, mag. med. techn. koja je u ime Hrvatske udruge medicinskih sestara i tehničara u nefrologiji predala Zahvalnicu HDNDT-u za dugogodišnji zajednički rad i suradnju.

Tijekom Kongresa održan je i 6. simpozij Hrvatske udruge nefroloških medicinskih sestara i tehničara na kojem su medicinske sestre i tehničari razmijenili iskustva u području transplantacije i istraživanja u sestrinstvu, u području vaskularnih pristupa i kvalitete života bolesnika kao i medicinskih sestara i tehničara te raznolikosti sestrinstva u kroničnoj bubrežnoj bolesti.

Tradicionalno, održana je sekcija Registara HDNDT-a gdje su prikazani preliminarni rezultati Registra nadomještanja bubrežne funkcije za 2021. godinu i trogodišnji rezultati Registra biopsija nativnih bubrega 2019. – 2021., jedini strukturirani izvori podataka o bolesnicima koji nadomještaju bubrežnu funkciju ili boluju od glomerularnih bolesti.

Znanstvena i stručna aktivnost članova HDNDT-a prikazana je kroz trinaest kratkih priopćenja te kroz dvodnevnu postersku sekciju gdje su prezentirana 53 originalna rada. Najbolja tri sažetka nagrađena su odlukom Znanstvenog odbora Kongresa sudjelovanjem autora na Europskom nefrološkom kongresu iduće godine, a nagrade su pripale dr. Ivi Žuži iz KBC-a Rijeka za poster *Pelvični kalcifikacijski zbroj kao potencijalni prediktor preživljenja presadka i pacijenata u bolesnika s transplantiranim bubregom*, dr. Lovri Lamotu iz KBC-a Zagreb za poster *Clinical, laboratory and genetic characteristics, treatmen and outcome of children with HUS during COVID-19 pandemic: experience from tertiary referal centre* te dr. Ines Bosnić Kovačić iz KB Sveti Duh za rad *Outcomes of patients with IgA nephropathy according to treatment modality*. Radovi iz



Slika 1. – Figure 1. Sudionici Svečane akademije posvećene 30. godišnjici edukativnih aktivnosti Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju / Participants of the Ceremonial Academy dedicated to 30 years of educational activities of the Croatian Society for Nephrology, Dialysis and Transplantation

prihvaćenih sažetaka Kongresa planiraju se objaviti u tematskom broju *Liječničkog vjesnika*. Na taj način zaokružujemo u potpunosti tradiciju 1. kongresa HDNDT-a čiji su sažetci također objavljeni u *Liječničkom vjesniku* i danas su dostupni na njegovim mrežnim stranicama www.lijecnicki-vjesnik.hlz.hr.

Glavne teme prezentirane na Kongresu posvećene su Akcijskom planu za rano otkrivanje i spječavanje kronične bubrežne bolesti koji je organiziran u suradnji s Koordinacijom hrvatskih liječnika obiteljske medicine – važna tema na kojoj godinama radi HDNDT kako bi se aktivnosti na ranom otkrivanju kronične bubrežne bolesti uzdigle na razinu Nacionalnog programa i sistematski provodile u cijeloj zemlji. Važna tema posvećena je intervencijskoj nefrologiji i raspravi o kompetencijama nefrologa te kućnoj hemodijalizi, gdje je prof. dr. Sandip Mitra iz Manchester Royal Infirmary, voditelj najvećeg programa kućne hemodijalize u Europi, prikazao u svom plenarnom predavanju primjenu kućne hemodijalize u svojoj zemlji te dao potporu naporima HDNDT-a za uvođenje kućne hemodijalize kao mogućnosti nadomještanja bubrežne funkcije u Republici Hrvatskoj. Prof. dr. Miha Arnol iz Kliničkoga bolničkog centra u Ljubljani i prof. dr. Michael Fischreder iz Ludwig-Maximilians-Univerziteta u Münchenu započeli su transplantacijsku sekciju, gdje je raspravljano i o programu *Acceptable mismatch*, programu Eurotransplanta posvećenom visoko senzibiliziranim bolesnicima, FSGS-u u transplantaciji bubrega, ali i etičkim pitanjima. Posebnu pozornost privukla je sekcija interdisciplinarne nefrologije gdje su se sučelila mišljenja oko svakodnevnih tema i problema bubrežnih bolesnika s komorbiditetima.

Već tradicionalno, velika pažnja se posvećuje etičkim problemina u nefrologiji, ovaj put u transplantaciji, ali i empatiji pa je ovogodišnji Kongres završen sekcijom naziva *Empatija u nefrologiji – stvarnost ili fikcija* u kojoj su kolege prikazale ulogu empatije u nefrološkoj skrbi, a kolega Branimir Vurušić, ujedno i sam bolesnik s transplantiranim bubregom i autor knjige *Dvojnost*, iznio je svoje predavanje o traganju za slobodnom voljom u kroničnoj bubrežnoj bolesti vođen lajtmotivom Meše Selimovića: „Ništa nije tako strašno kao kad je ljudima svejedno...“.

Na kraju, velika zahvala svim kolegicama i kolegama koji su sudjelovali u izradi programa Kongresa, Organizacijskom odboru Kongresa i cijelom Upravnom odboru Društva te sponzorima i tehničkom organizatoru na velikom trudu i angažmanu koji su uložili u organizaciju ovog jubilarnog Kongresa i osigurali da trideset godina kontinuiranih edukativnih aktivnosti ostane trajno zapamćen jubilej Društva.

Izv. prof. dr. sc. Mario Laganović
Predsjednik HDNDT-a
Zavod za nefrologiju Klinike za unutarnje bolesti, KB Merkur, Zajčeva 19, 10000 Zagreb
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

In memoriam | Obituaries



Prof. dr. sc. Miroslav Hromadko
[21. 9. 1925. – 26. 4. 2022.]

Dana 26. travnja 2022. u devedeset i sedmoj godini preminuo je profesor Miroslav Hromadko, ugledni zagrebački liječnik, vrhunski stručnjak i znanstvenik, specijalist kirurg, urolog i anesteziolog.

Dr. Miroslav Hromadko rođen je 21. rujna 1925. u Mostaru. Osnovnu školu i gimnaziju završio je u Zagrebu. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu u Zagrebu 1952., a stručni ispit položio 1953. godine.

U svom daljnjem usavršavanju i radu prošao je kompleksnu edukaciju iz tri specijalistička područja: kirurgije, anesteziologije i urologije.

Specijalistički ispit iz opće kirurgije položio je 1959. godine. Tijekom specijalizacije iz kirurgije bavio se problemima anesteziologije, koja je u to vrijeme bila na svom početku u Hrvatskoj. Svoj interes posvetio je problematici iz područja torakalne i kardijalne kirurgije, pa je po prvi put u Hrvatskoj uveo kontroliranu hipotermiju kod operacija na otvorenom srcu. Organizirao je anesteziološku službu u Kliničkoj bolnici „Dr. Ozren Novosel“ (danas KB Merkur), a nakon položenog ispita iz opće kirurgije odlazi na stipendiju Svjetske zdravstvene organizacije iz anesteziologije na Univerzitetu u Kopenhagenu. Nakon položenih ispita stekao je diplomu iz anesteziologije Univerziteta u Kopenhagenu 1960. godine. Po povratku u Zagreb, bio je osnivač Anesteziološke sekcije Zbora liječnika Hrvatske i kroz dva mandata potpredsjednik sekcije. Specijalistički ispit iz anesteziologije i reanimacije položio je 1962. godine u Zagrebu.

U više je navrata boravio na Kirurškoj klinici Medicinskog fakulteta u Göteborgu i Stockholmu. Radio je na kirurškom odjelu regionalne bolnice u Vänersborgu i Karlshamu. Specijalistički ispit iz urologije položio je 1968. te je na Kirurškom odjelu Kliničke bolnice „Dr. Ozren Novosel“ organizirao Urološki odsjek.

Početkom 1971. godine imenovan je za šefa Urološkog odsjeka Kirurškog odjela Kliničke bolnice „Dr. Ozren Novosel“, kasnije Urološkog odjela Kirurške klinike Medicinskog fakulteta u Zagrebu.

U okviru Urološkog odjela formirao je Stanicu za hemodijalizu, koja je započela s radom 17. srpnja 1971. godine i tada se po prvi put u Zagrebu započelo plansko liječenje hemodijalizom bolesnika s kroničnom renalnom insuficijencijom.

U okviru Urološkog odjela izgrađena je nova operacijska sala i endoskopija te je uvedena endoskopska kirurgija.

U 1985. godini uveo je metodu perkutane litotripsije.

Godine 1972. stekao je naslov primarijusa, a 1974. obranio doktorsku disertaciju pod naslovom *Plastika mokraćnog mjehura slobodnim transplantatom korijuma* te je promoviran u doktora medicinskih znanosti iz područja urologije. Za redovitog profesora Medicinskog fakulteta u Zagrebu izabran je 1985. godine. Sudjelovao je u nastavi na Katedri za urologiju i kirurgiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu.

Godine 1984. imenovan je zamjenikom predstojnika Kirurške klinike Kliničke bolnice „Dr. Ozren Novosel“ u Zagrebu, a za predstojnika je izabran u veljači 1989. i tu je dužnost obnašao do 1. siječnja 1991. godine.

Dr. Miroslav Hromadko publicirao je 74 rada iz područja kirurgije, urologije i anesteziologije. Među radovima iz područja anesteziologije osobito su vrijedni eksperimentalni radovi: *Vrijednost vanjske masaže srca* te rad o utjecaju sukcinilkolina na srčani ritam. U urologiji je njegov interes bio posvećen rekonstruktivnim operativnim zahvatima (rekonstrukcija mokraćnog mjehura, neriješeni problemi na području pijeloureteralnog segmenta, uvođenje novih operativno-terapijskih metoda u kirurškoj urologiji uz proširivanje interesa za patološke procese nadbubrežne žlijezde).

Koautor je knjiga *Odabrana poglavlja iz urologije za liječnike opće medicine, Rekonstrukcijska urološka kirurgija*, koja je objavljena kao njemačko izdanje *Rekonstruktive urologische Chirurgie*, zatim *Urološka onkologija*, i knjige koja služi za specijalizante iz sportske medicine *Medicina – Sport*.

U dva mandata bio je predsjednik Kirurške sekcije Hrvatskoga liječničkog zbora, kasnije Hrvatskoga kirurškog društva HLZ-a, osnivač je Anesteziološke sekcije Hrvatskoga liječničkog zbora, pa je bio potpredsjednik Anesteziološke sekcije HLZ-a. Organizirao je anesteziološke sastanke u Klubu sveučilišnih radnika pod naslovom *Morbidity and Mortality Meeting* od 1961. do 1963. godine te je obnašao funkciju tajnika *Urološke sekcije*. Posebno je važno naglasiti da je profesor Hromadko bio uključen u rad znanstveno-stručnog glasila HLZ-a *Liječničkog vjesnika*. Profesor Hromadko bio je član reakcijskog odbora *Liječničkog vjesnika*. Godine 1982. uključio se u rad Savjeta *Liječničkog vjesnika*, a od 2010. godine postaje tajnik Savjeta *Liječničkog vjesnika* i na toj dužnosti ostaje dugi niz godina. Bio je redoviti član *Societe Internationale d'Urologie* (od 1985.), *European Assocciation of Urology*, redoviti član Hrvatske akademije medicinskih znanosti (od 1982.), član kirurškog, urološkog i nefrološkog društva HLZ-a. Predsjedavao je sjednicama na više internacionalnih simpozija (Opatija, Dubrovnik, Badgastein, Göteborg, Linz, Atena). U povodu obljetnice *Liječničkog vjesnika* primio je Diplomu Hrvatskoga liječničkog zbora, a također je primio priznanja Slovenskog i Makedonskog liječničkog zbora za doprinos razvoju urologije i kirurgije. Za dugogodišnje usavršavanje medicinske znanosti i struke te djelatnosti u radu Hrvatskoga liječničkog zbora izabran je za začasnog člana Hrvatskoga liječničkog zbora 1997. godine. U mirovinu odlazi 1991., no ostaje nadalje prisutan u medicini sudjelujući u brojnim aktivnostima HLZ-a i AMZH-a.

Profesor Hromadko čovjek je iznimno bogate stručne biografije, inovator, kontinuirano je otvarao vrata novim metodama suvremene medicine u kirurškoj i urološkoj struci, uz odlično poznavanje anesteziooloških tehnika. U svom radu bio je izuzetno pedantan i pronicljiv, virtuozan kirurg koji je uvijek davao maksimum u operativnom zahvatu i isto to zahtijevao od svojih suradnika. Najbolje ću to oslikati ako citiram jednoga od njegovih učenika, danas također vrhunskog hrvatskog kirurga: „Bojali smo ga se, bio je strah i trepet jer je zahtijevao poznavanje svih parametara vezanih za bolesnika, tražio je od nas najviše. Tek danas, kao kirurg u zrelim godinama, vidim da je tražio apsolutnu sigurnost, kako za pacijenta, tako i za kirurga."

Sudjelovao je u edukaciji i odgoju brojnih generacija zagrebačkih kirurga i urologa i uvelike doprinio razvoju Klinike za kirurgiju današnje Kliničke bolnice Merkur u vrhunsku kirurško ustanovu gdje se danas vrše najkompleksniji transplantacijski zahvati u Hrvatskoj.

U privatnom životu bio je čovjek široke naobrazbe i interesa, rado se družio s prijateljima, bio je izuzetno ugodna, šarmantna i osjećajna osoba, pravi *gentleman*.

U Miroslavu Hromadku hrvatska je medicina imala velikog i jedinstvenog čovjeka davinčijevskog profila, kakav se rađa jednom u sto godina. Stoga profesoru Hromadku zahvaljujem i odajem veliko priznanje za sve što je učinio u hrvatskoj medicini te ovim zapisom želim prenijeti sjećanje na njega i njegov rad sadašnjim i budućim medicinskim naraštajima.

Prof. dr. sc. Adriana Vince

primijenjenog kroz usta. Potreban je oprez pri primjeni semaglutida u bolesnika s dijabetičkom retinopatijom liječenih inzulinom. Te je bolesnike potrebno pažljivo nadzirati i liječiti u skladu s kliničkim smjernicama. Naglo poboljšanje regulacije glukoze povezano je s privremenim pogoršanjem dijabetičke retinopatije, ali drugi mehanizmi se ne mogu isključiti. Dugoročna regulacija glikemije smanjuje rizik od dijabetičke retinopatije. Kako bi se postigao optimalan učinak semaglutida preporuča se pridržavanje režima doziranja. Ukoliko je odgovor na liječenje semaglutidom niži od očekivanog, liječnik koji provodi liječenje mora biti svjestan kako je apsorpcija semaglutida vrlo varijabilna i može biti minimalna (2-4% bolesnika neće imati nikakvu izloženost), te da je apsolutna bioraspoloživost semaglutida niska. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. **Plodnost, trudnoća i dojenje:** Ženama reproduktivne dobi preporučuje se korištenje kontracepcije tijekom liječenja semaglutidom. Semaglutid se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće niti dojenja. Učinak semaglutida na plodnost u ljudi nije poznat. **Nuspojave:** *Vrlo često*: hipoglikemija kod primjene s inzulinom ili sulfonilurejom; mučnina, proljev; *Često*: hipoglikemija kod primjene s drugim oralnim antidijabeticima, smanjen apetit; komplikacije dijabetičke retinopatije; povraćanje, bol u abdomenu, distenzija abdomena, konstipacija, dispepsija, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolest, flatulencija; umor; povišena lipaza, povišena amilaza; omaglica; *Manje često:* preosjetljivost; povećana srčana frekvencija; eruktacija, odgođeno pražnjenje želuca; kolelitijaza; smanjenje težine; disgeuzija; *Rijetko:* anafilaktička reakcija; akutni pankreatitis. **Doziranje:** Početna doza semaglutida je 3 mg jednom dnevno tijekom jednog mjeseca. Nakon jednog mjeseca dozu treba povećati na dozu održavanja od 7 mg jednom dnevno. Nakon najmanje jednog mjeseca uz dozu od 7 mg jednom dnevno, doza se može povećati na dozu održavanja od 14 mg jednom dnevno kako bi se dodatno poboljšala regulacija glikemije. Maksimalna preporučena jednokratna dnevna doza semaglutida je 14 mg. Uzimanje dvije tablete od 7 mg radi postizanja učinka doze od 14 mg nije ispitano te se stoga ne preporučuje. Za informacije o prelasku sa semaglutida koji se primjenjuje kroz usta na supkutani (s.c.), vidjeti dio 5.2. sažetka opisa svojstava lijeka. Kada se semaglutid uzima zajedno s metforminom i/ili inhibitorom suprijenosnika natrija i glukoze 2 ili tiazolidindionom, postojeća doza metformina i/ili inhibitora SGLT2 ili tiazolidindiona može se nastaviti primjenjivati. Kada se semaglutid uzima zajedno sa sulfonilurejom ili inzulinom, može se razmotriti smanjenje doze sulfonilureje ili inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije. Nije potrebno samopraćenje glukoze u krvi radi prilagođavanja doze semaglutida. Samopraćenje razine glukoze u krvi nužno je radi prilagođavanja doze sulfonilureje i inzulina, posebice ako je započeta terapija semaglutidom, a inzulin je smanjen. Preporučuje se smanjenje doze inzulina korak po korak. Ako se doza propusti, propuštenu dozu treba preskočiti, a sljedeću dozu treba uzeti sljedeći dan. Nije potrebno prilagođavanje doze prema dobi. Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Semaglutid se ne preporučuje u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Iskustvo s primjenom semaglutida u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre je ograničeno, stoga je potreban oprez kod liječenja tih bolesnika semaglutidom. Sigurnost i djelotvornost lijeka Rybelsus® u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. **Način primjene:** Rybelsus® je tableta koja se uzima jednom dnevno kroz usta, na prazan želudac u bilo koje doba dana. Tabletu treba progutati cijelu s gutljajem vode (najviše pola čaše vode što odgovara količini od 120 ml). Tablete se ne smiju lomiti, drobiti niti žvakati jer nije poznato utječe li to na apsorpciju semaglutida. Bolesnici moraju pričekati najmanje 30 minuta prije obroka ili napitka ili uzimanja drugih lijekova kroz usta. Ako ne pričekaju 30 minuta, smanjuje se apsorpcija semaglutida. **Broj odobrenja**: EU/1/20/1430/002, EU/1/20/1430/005, EU/1/20/1430/008. **Način izdavanja**: na recept. **Nositelj odobrenja**: Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danska. **Datum revizije sažetka:** 09/2023.

Prije propisivanja lijeka Rybelsus® obvezno proučite posljednji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka te posljednju odobrenu uputu o lijeku.

Rybelsus® i Apis bik su zaštićeni žigovi u vlasništvu društva Novo Nordisk A/S.

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

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Referenca: Posljednji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka Rybelsus®.

RYBELSUS®
semaglutid tablete

Apis bik i Rybelsus® su zaštićeni žigovi u vlasništvu društva Novo Nordisk A/S
Novo Nordisk Hrvatska d.o.o. - Ulica D.T. Gavrana 17 - 10020 Zagreb, Hrvatska
HR23RYB00019 Datum sastavljanja: 10/2023.

novo nordisk®

RYBELSUS®
semaglutid tablete

PRVI I JEDINI ORALNI AGONIST GLP-1 RECEPTORA

Za odrasle osobe sa šećernom bolešću tipa 2



Skraćeni sažetak opisa svojstava lijeka

Naziv lijeka: Rybelsus® 3 mg tablete; Rybelsus® 7 mg tablete; Rybelsus® 14 mg tablete **Međunarodni naziv djelatne tvari:** semaglutid. **Odobrene indikacije:** liječenje odraslih osoba s nedostatno kontroliranom šećernom bolešću tipa 2 radi poboljšanja regulacije glikemije, kao dodatak dijeti i tjelovježbi
• kao monoterapija kada se metformin ne smatra prikladnim zbog nepodnošljivosti ili kontraindikacija
• zajedno s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti.
Za rezultate ispitivanja s obzirom na kombinacije, učinke na kontrolu glikemije i kardiovaskularne događaje te ispitivane populacije, vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1 sažetka opisa svojstava lijeka. **Kontraindikacije:** Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:** Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati. Semaglutid se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 niti za liječenje dijabetičke ketoacidoze. Prijavljena je dijabetička ketoacidoza u bolesnika ovisnih o inzulinu nakon brzog prekida ili smanjenja doze inzulina kada se započelo liječenje agonistom GLP-1 receptora. Nema terapijskog iskustva u bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem stupnja IV prema NYHA klasifikaciji pa se stoga primjena semaglutida ne preporučuje u tih bolesnika. Nema terapijskog iskustva s primjenom semaglutida u bolesnika s barijatrijskim kirurškim zahvatima. Primjena agonista receptora GLP-1 može se povezati s gastrointestinalnim nuspojavama koje mogu prouzročiti dehidraciju, što u rijetkim slučajevima može dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije. Bolesnike liječene semaglutidom treba obavijestiti o potencijalnom riziku od dehidracije zbog gastrointestinalnih nuspojava te da poduzmu odgovarajuće mjere opreza kako bi izbjegli gubitak tekućine. Kod primjene agonista GLP-1 receptora primijećen je akutni pankreatitis. Bolesnike treba obavijestiti o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa. Ako se sumnja na pankreatitis, treba prekinuti primjenu semaglutida, a ako se pankreatitis potvrdi, liječenje semaglutidom ne smije se ponovno započeti. Oprez je nužan u bolesnika koji u anamnezi imaju pankreatitis. U bolesnika liječenih semaglutidom u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom moguć je povećani rizik od hipoglikemije. Rizik od hipoglikemije može se smanjiti smanjenjem doze sulfonilureje ili inzulina na početku liječenja semaglutidom. U bolesnika s dijabetičkom retinopatijom liječenih inzulinom i s.c. semaglutidom zabilježen je povećani rizik od komplikacija dijabetičke retinopatije, rizik koji se ne može isključiti kod semaglutida

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

RYBELSUS®
semaglutid tablete

Apis bik i Rybelsus® su zaštićeni žigovi u vlasništvu društva Novo Nordisk A/S
Novo Nordisk Hrvatska d.o.o. - Ulica D.T. Gavrana 17 - 10020 Zagreb, Hrvatska
HR23RYB00019 Datum sastavljanja: 10/2023.

novo nordisk®