UDK 61(061.231)=862=20

CODEN LIVJA5
ISSN 0024-3477 (TISAK)
ISSN 1849-2177 (ONLINE)

LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

Utemeljen 1877. Founded 1877

U ovom broju / *In this issue*

- **KETOGENE DIJETE U LIJEČENJU DOJENČADI I DJECE OBOLJELE OD TVRDOKORNE EPILEPSIJE**
  GUIDELINES FOR KETOGENIC DIETARY TREATMENT IN INFANTS AND CHILDREN WITH REFRACTORY EPILEPSY
- **OBOLJELI OD ŠEĆERNE BOLESTI TIPA 2 U HRVATSKOJ**
  ADHERENCE TO DIABETES TREATMENT IN CROATIA
- **OBITELJSKA MEDICINA ZA VRIJEME COVID-19: PRICOV-19**
  FAMILY MEDICINE PRACTICE DURING COVID-19: PRICOV-19
- **DABIGATRANOM UZROKOVANO AKUTNO BUBREŽNO OŠTEĆENJE**
  DABIGATRAN RELATED ACUTE RENAL INJURY
- **IZVANTJELESNO UKLANJANJE CO_2 U EGZACERBACIJI KOPB-A**
  EXTRACORPOREAL CO_2 REMOVAL IN EXACERBATION OF COPD
- **BIOMARKERI U JEDINICI INTENZIVNE MEDICINE**
  BIOMARKERS IN THE INTENSIVE CARE UNIT
- **FOTOGRAFIJE U *LIJEČNIČKOM VJESNIKU***
  PHOTOGRAPHS IN *LIJEČNIČKI VJESNIK*

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

MOŽEŠ LI PROBITI ŠIFRU?



na Osnovnoj listi lijekova HZZO-a



Filmom obložene tablete[1]

- 5 mg/1,25 mg/5 mg
- 5 mg/1,25 mg/10 mg
- 10 mg/2,5 mg/5 mg
- 10 mg/2,5 mg/10 mg

Literatura: 1. Osnovna Lista lijekova HZZO-a u primjeni od u primjeni od 18.12.2024. Dostupno na URL adresi: https://hzzo.hr/sites/default/files/inline-files/web_OLL%20po%20dijelovima_stupa%20na%20snagu%20_18_12_2024.xlsx. Datum pristupa informaciji: 15.11.2024. **2.** Sažetak opisa svojstava lijeka Articel® Trio 5 mg/1,25 mg/5 mg odobren 23.8.2024. **3.** Sažetak opisa svojstava lijeka Articel® Trio 5 mg/1,25 mg/10 mg odobren 23.8.2024. **4.** Sažetak opisa svojstava lijeka Articel® Trio 10 mg/2,5 mg/5 mg odobren 23.8.2024. **5.** Sažetak opisa svojstava lijeka Articel® Trio 10 mg/2,5 mg/10 mg odobren 23.8.2024.

NAPOMENA: Upućujemo zdravstvene radnike na posljednji cjelokupni sažetak opisa svojstava lijeka te uputu o lijeku za lijekove Articel® Trio 5 mg/1,25 mg/5 mg filmom obložene tablete, Articel® Trio 5 mg/1,25 mg/10 mg filmom obložene tablete, Articel® Trio 10 mg/2,5 mg/5 mg filmom obložene tablete i Articel® Trio 10 mg/2,5 mg/10 mg filmom obložene tablete koji su dostupni na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (www.halmed.hr). **Način izdavanja:** na recept, u ljekarni. **Datum sastavljanja:** prosinac 2024. CM-HR-00577

PLIVA HRVATSKA d.o.o., Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Hrvatska. Tel.: + 385 1 37 20 000; **www.pliva.hr**, **www.plivamed.net**

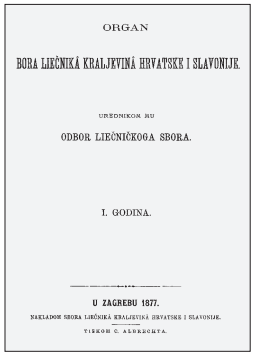
PLIVA | teva

LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Utemeljen 1877.

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


ORGAN

BORA LIEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.

UREDNIKOM BIJU

ODBOR LIEČNIČKOGA SBORA.

I. GODINA.

U ZAGREBU 1877.

NAKLADOM SBORA LIEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.

TISKOM C. ALBRECHTA.

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

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
Naslovnica
KONTRAST
Tehnički urednik
Goran Vlahović
Slog
„Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Hrvatska
Tisak
PRINTERA grupa – Položnica 2a, Sveta Nedelja, Hrvatska
Naklada
1000 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 Saddle 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 Zubčić (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, 2025.

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 recenzije.

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 HR7423600001101214818, 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

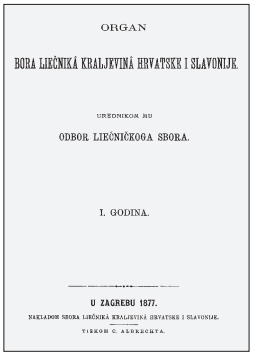
Autorska prava: Objava: Hrvatski liječnički zbor.
Svi su članci slobodno dostupni pod uvjetima međunarodne licence *Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0*. Ova licenca dopušta drugima da preuzimaju djela i dijele ih s drugima dokle god ističu Vaše autorstvo, ali ih ni na koji način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

LIJEČNIČKI VJESNIK

THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

Founded 1877

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


ORGAN

BORA LIEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.

UREDNIKOM BU

ODBOR LIEČNIČKOGA SBORA.

I. GODINA.

U ZAGREBU 1877.

NAKLADOM SBORA LIEČNIČKA KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.

TISKOM C. ALBRECHTA.

UDK 61(061.231)=862=20

Liječnički vjesnik indexed or abstracted in: Scopus, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO, Hrčak, DOAJ, CrossRef

Liječnički vjesnik printed edition ISSN 0024-3477

Liječnički vjesnik online edition 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
KONTRAST
Technical Board
Goran Vlahović
Typesetting
"Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Croatia
Printed by
PRINTERA grupa – Položnica 2a, Sveta Nedelja, Croatia
Edition
1000 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 Saddle 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 Zubčić (Rijeka)

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Jurgen Deckert (Würzburg, Germany) – Patrick Erik Eppenberger (Zürich, Switzerland) – Michael Fuchsjäger (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 2025

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: HR7423600001101214818, VAT number HR60192951611. The membership fee for the Croatian Medical Association is 30 euros. The membership fee for 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 + VAT.

Printed in Croatia

Author's. Published by: Croatian Medical Association.

All articles are freely available under the 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

SADRŽAJ / *CONTENT*

SMJERNICE | *GUIDELINES*

Igor Prpić, Jelena Radić Nišević, Ivana Kolić, Jelena Begić, Vedrana Bibić

Smjernice za terapijsku primjenu ketogene dijete kod dojenčadi i djece oboljele od tvrdokornih epilepsija
Guidelines for ketogenic dietary treatment in infants and children with refractory epilepsy 1

IZVORNI RAD | *ORIGINAL ARTICLE*

Lovorka Kovačec, Venija Cerovečki, Ino Kermc, Zlata Ožvačić Adžić, Goranka Petriček, Miroslav Hanževački, Nataša Buljan, Pero Hrabač, Jure Samardžić, Željko Reiner, Davor Miličić

Adherencija bolesnika pri liječenju šećerne bolesti u obiteljskoj medicini u Republici Hrvatskoj prema istraživanju EUROASPIRE V
Patient adherence to diabetes treatment in family medicine in Croatia according to the EUROASPIRE V survey 22

Zlata Ožvačić Adžić, Venija Cerovečki, Goranka Petriček, Miroslav Hanževački, Anja Gačina Jazvić, Ino Kermc, Barbara Tomić, Nataša Buljan, Milan Milošević, Esther Van Poel, Sara Willems

Promjene u organizaciji rada i pružanju zdravstvene skrbi pacijentima u obiteljskoj medicini u Hrvatskoj za vrijeme pandemije COVID-19: rezultati presječne studije PRICOV-19
Adjustments in family medicine practice organization and patient care in Croatia during the COVID-19 pandemic: results from the cross-sectional PRICOV-19 study. 30

KLINIČKO ZAPAŽANJE | *CLINICAL OBSERVATION*

Adriana Adamović, Nikola Zagorec, Matija Horaček, Petar Šenjug, Danica Galešić Ljubanović, Krešimir Galešić, Ivica Horvatić

Nefropatija povezana s dabigatranom: prikaz bolesnika i pregled literature
Dabigatran-related nephropathy: a case report and literature review 45

LIJEKOVI I METODE | *DRUGS AND PROCEDURES*

Tatjana Kereš, Stjepan Budiša

Izvantjelesno uklanjanje CO_2 u akutnoj egzacerbaciji KOPB-a
Extracorporeal CO_2 removal in acute COPD exacerbation 51

PREGLED | *REVIEW*

Helena Ostović, Brankica Šimac, Jasminka Peršec

Biomarkeri u jedinici intenzivne medicine
Biomarkers in the intensive care unit 57

IZ HRVATSKE MEDICINSKE PROŠLOSTI | *FROM CROATIAN MEDICAL HISTORY*

Stella Fatović-Ferenčić, Martin Kuhar

Obilježja fotografija objavljenih uz medicinske članke na stranicama *Liječničkog vjesnika* u razdoblju 1877. – 1950.
Characteristics of photographs accompanying medical articles in Liječnički vjesnik between 1877 and 1950. 66

PISMO UREDNIKU | *LETTER TO THE EDITOR*

Odgovor na pismo uredniku autora Zdravka Perka i suradnika u *Liječničkom vjesniku* 146(11/12)
Answer to the letter to the editor by author Zdravko Perko and associates in Liječnički vjesnik 146(11/12) 75

IN MEMORIAM | *OBITUARIES*

Prim. mr. sc. Ante Tukić, prim. dr. sc. Krešimir Čavka 75

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 primju 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 *Liječničog 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.

Liječ Vjesn 2025;147:1–21
https://doi.org/10.26800/LV-147-1-2-1

Smjernice | Guidelines

Smjernice za terapijsku primjenu ketogene dijete kod dojenčadi i djece oboljele od tvrdokornih epilepsija

Guidelines for ketogenic dietary treatment in infants and children with refractory epilepsy

Igor Prpić[1,2,3]✉, Jelena Radić Nišević[1,2,3], Ivana Kolić[1,2], Jelena Begić[1,2], Vedrana Bibić[4]

[1] Referentni centar Ministarstva zdravstva za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi
[2] Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Rijeka
[3] Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
[4] Dravet sindrom Hrvatska

Deskriptori
TVRDOKORNA EPILEPSIJA – dijetoterapija, genetika; KETOGENA DIJETA – metode, neželjene pojave; TRIGLICERIDI; ATKINSOVA DIJETA; GLIKEMIJSKI INDEKS; ENERGETSKI UNOS; DODATCI PREHRANI; ISHOD LIJEČENJA; SMJERNICE; HRVATSKA

SAŽETAK. Terapijska primjena ketogene dijete postala je moćnim terapijskim pristupom u liječenju tvrdokornih epilepsija, osobito u dojenčadi i djece. Povezivanje praksi utemeljenih na dokazima i kliničke stručnosti dovelo je do razvoja internacionalnih sveobuhvatnih smjernica s ciljem standardizacije primjene i optimizacije učinkovitosti ketogene dijete na temelju kojih su pripremljene nacionalne smjernice. Ove smjernice pružaju strukturirani protokol za zdravstvene djelatnike koji primjenjuju ketogene dijete u svojoj kliničkoj praksi. Pored toga, naglašavaju važnost individualiziranih planova liječenja, pažljive procjene oboljelih i stalnog praćenja kako bi se osigurala sigurnost i učinkovitost. Središnji aspekt istaknut u ovim smjernicama jest temeljita procjena prikladnosti terapijske primjene ketogene dijete za oboljelog, uzimajući u obzir čimbenike poput dobi, epileptičkog sindroma, učestalosti napadaja, komorbiditeta i osobne preferencije oboljelog/obitelji. Uvođenje i održavanje primjene ketogene dijete zahtijeva blisku suradnju multidisciplinarnog tima, uključujući neuropedijatre, nutricioniste, roditelje/skrbnike i druge zdravstvene djelatnike kako bi se lakše upravljalo mogućim izazovima i optimizirali ishodi dijetoterapije. Ključne komponente smjernica obuhvaćaju protokole za preevaluaciju, uvođenje i praćenje. Fokus je na postizanju i održavanju odgovarajuće nutritivne ketoze uz osiguravanje adekvatnosti prehrane i umanjivanje nuspojava. Redovito praćenje biokemijskih parametara, parametara rasta i kontrole epileptičkih napadaja imperativ je za podešavanje ketogene dijete i učinkovito ublažavanje mogućih neželjenih pojava. Nadalje, smjernice zagovaraju kontinuirano obrazovanje i podršku oboljelima i roditeljima/skrbnicima kako bi se poboljšalo pridržavanje dijetoterapije i promicao dugoročni uspjeh. Ove smjernice služe kao važan izvor za zdravstvene djelatnike, nudeći preporuke utemeljene na dokazima i praktične uvide za upravljanje izazovima terapijske primjene ketogene dijete, u konačnici nastojeći poboljšati njen učinak i kvalitetu života oboljelih od tvrdokornih epilepsija.

Descriptors
DRUG RESISTANT EPILEPSY – diet therapy, genetics; DIET, KETOGENIC – adverse effects, methods; TRIGLYCERIDES; DIET, HIGH-PROTEIN LOW-CARBOHYDRATE; GLYCEMIC INDEX; ENERGY INTAKE; DIETARY SUPPLEMENTS; TEATMENT OUTCOME; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

SUMMARY. The use of ketogenic dietary therapy has become a potent therapeutic approach for managing drug-resistant epilepsy, particularly in infants and children. The binding of evidence-based practices and clinical expertise has culminated in the development of international comprehensive guidelines, aiming to standardize the implementation and optimize the efficacy of ketogenic dietary treatment, based on which the national guidelines were created. These guidelines provide a structured protocol for healthcare professionals involved in the administration of ketogenic dietary treatment. In addition, they emphasize the importance of individualized treatment plans, careful patient assessment, and ongoing monitoring to ensure safety and efficacy. Central aspect highlighted in these guidelines is the thorough evaluation of patient eligibility, considering factors such as age, epilepsy syndrome, seizure frequency, comorbidities, and patient/family preferences. The initiation and maintenance of ketogenic dietary treatment require close collaboration among multidisciplinary team, including child neurologists, dietitians, parents/caregivers, and other healthcare professionals to navigate potential challenges and optimize outcomes of ketogenic dietary treatment. Key components of the guidelines encompass protocols for preevaluation, initiation, and monitoring. The focus is on achieving and maintaining appropriate ketosis while ensuring nutritional adequacy and minimizing adverse effects. Regular monitoring of biochemical parameters, growth parameters, and seizure control is imperative for fine-tuning the ketogenic diet and mitigating adverse events

Smjernice za terapijsku primjenu ketogene dijete kod dojenčadi i djece oboljele od tvrdokornih epilepsija izrađene su u ime stručnjaka Referentnog centra Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. prim. dr. sc. Igor Prpić, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-9000-7684
Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci,
Klinički bolnički centar Rijeka, Vjekoslava Dukića 7, 51 000 Rijeka,
e-pošta: igor.prpic@medri.uniri.hr

Primljeno 13. svibnja 2024., prihvaćeno 16. rujna 2024.

effectively. Furthermore, the guidelines advocate for continuous education and support for patients and caregivers to enhance adherence and promote long-term success. In essence, these guidelines serve as an important resource for healthcare professionals, offering evidence-based recommendations and practical insights for managing the challenges of ketogenic dietary therapy, ultimately striving to optimize outcomes and improve the quality of life for individuals with drug-resistant epilepsy.

Epilepsija je najčešća kronična neurološka bolest za koju se, prema podatcima Svjetske zdravstvene organizacije, smatra da u svijetu boluje više od 65 milijuna ljudi.[1] U općoj populaciji aktivnu epilepsiju ima 5 – 10 osoba na 1.000 stanovnika, a prema procjenama u Hrvatskoj oko 40.000 ljudi boluje od epilepsije.[2,3]

Farmakološko liječenje epilepsija obuhvaća primjenu antikonvulzivnih lijekova (AKL). Adekvatnim izborom i primjenom prvog AKL-a kontrola epileptičkih napadaja postiže se u oko 50% oboljelih. U sljedećih dvadesetak posto oboljelih remisija se postiže zamjenskom monoterapijom ili racionalnom politerapijom, dok je kod preostalih 30% prisutna farmakorezistentna epilepsija uz koju dio oboljelih trpi značajne popratne neželjene učinke farmakološke terapije.[4,5,6,7]

Prema Internacionalnoj ligi za borbu protiv epilepsije, farmakorezistentna epilepsija definirana je kao neuspjeh u postizanju kontrole epileptičkih napadaja s dva primjereno odabrana i dobro podnošljiva AKL-a (bilo u monoterapiji ili politerapiji).[8] Definicija je u skladu s kliničkim iskustvom da, ako kontrola napadaja nije postignuta s dva AKL-a, vjerojatnost terapijskog uspjeha sa sljedećim terapijskim opcijama naglo opada.[9] Dio oboljelih koji zadovoljavaju kriterije za farmakorezistentnu epilepsiju ujedno su i kandidati za resektivno operacijsko liječenje.[10] Ostale metode nefarmakološkog liječenja uključuju stimulaciju vagusnog živca, terapijsku primjenu ketogene dijete (KD), duboku mozgovnu stimulaciju i druge.

KD su oblik nefarmakološkog liječenja oboljelih od tvrdokornih epilepsija. Radi se o prehrani koja je bogata mastima i ograničena ugljikohidratima s prikladnom količinom bjelančevina za zadovoljavanje potreba za rast i razvoj. Cilj primjene KD-a jest postizanje metaboličkih promjena koje se događaju za vrijeme gladovanja, tj. postizanje iskorištavanja masti unesenih prehranom za primarnu proizvodnju energije i posljedično postizanje nutritivne ketoze. Ova metoda se koristi još od 1921. godine, a trenutno razlikujemo pet vrsta KD-a: klasičnu ketogenu dijetu (KKD), ketogenu dijetu sa srednjelančanim trigliceridima (MCT KD, engl. *medium chain triglyceride ketogenic diet*), modificiranu Atkinsovu dijetu (MAD), modificiranu ketogenu dijetu (MKD) i dijetu s namirnicama niskoga glikemijskog indeksa (LGIT, engl. *low glycemic index treatment*).[11] Klinička praksa pokazuje nedvojbenu učinkovitost KD-a kao komplementarnog liječenja za mnoge oboljele s epilepsijom. Uspješno je provedeno pet randomizirano kontroliranih istraživanja (tri s razinom dokaza III i dva s razinom dokaza II) koja su istraživala učinkovitost KD-a u usporedbi s upotrebom AKL-a.[12,13,14,15,16] Istraživanja su dovela do prepoznavanja KD-a kao valjane, temeljene na znanosti, metode liječenja.

Zahvaljujući većoj rasprostranjenosti i dostupnosti ove nefarmakološke metode liječenja stvorene su internacionalne konsenzus-preporuke za terapijsku primjenu KD-a kod djece te smjernice za terapijsku primjenu KD-a kod dojenčadi na temelju kojih su pripremljene Smjernice za terapijsku primjenu KD-a kod dojenčadi i djece oboljele od tvrdokornih epilepsija Referentnog centra Ministarstva zdravstva za epilepsiju i konvulzivne bolesti razvojne dobi.[11,]

Izrada smjernica nije financijski potpomognuta.[17] Smjernice za terapijsku primjenu ketogene dijete kod dojenčadi i djece oboljele od tvrdokornih epilepsija izrađene su u ime stručnjaka Referentnog centra Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi.

Preporuke iz ovih smjernica utemeljene su većinskim dijelom na mišljenjima stručnjaka (engl. *expert opinion*) i konsenzusima (citirane u tekstu i navedene u referencijama), što je uobičajeno za rijetke bolesti pod koje ubrajamo i mnoge farmakorezistentne epilepsije. Razine dokaza navedene su prema klasifikaciji dokaza za terapijske intervencije Američke akademije za neurologiju.[18] Ako nije drugačije navedeno, preporuke uključuju dokaze razine IV.

Kandidati za terapijsku primjenu KD-a

KD predstavljaju učinkovit pristup liječenja tvrdokornih epilepsija od dojenačke do odrasle dobi.[11] Cochraneovom metaanalizom se predviđa da djeca koja provode KD imaju tri puta veću vjerojatnost postizanja potpune kontrole napadaja i šest puta veću vjerojatnost postizanja smanjenja učestalosti epileptičkih napadaja preko 50% u usporedbi s uobičajenom antikonvulzivnom terapijom. Međutim, analiza je provedena na istraživanjima s rizikom sustavne pogreške i obuhvaćenom malom populacijom, što govori u prilog nižoj kvaliteti dokaza.[19] Primjena KD-a u kliničkoj praksi često je bila krajnja opcija, no danas se stručnjaci slažu da bi se ovaj način liječenja trebao započeti već nakon neuspjeha s dva do tri AKL-a.[11,17]

Indikacije

Postojeće indikacije za KD razlikuju se prema prosječnoj stopi odgovora na dijetoterapiju koja je defini-

rana kao smanjenje učestalosti epileptičkih napadaja preko 50%. Zdravstvena stanja za koja je KD iznimno korisna jesu ona kod kojih je uočena visoka stopa odgovora (60 – 70% oboljelih). Prema postojećim internacionalnim smjernicama i s obzirom na visoku učinkovitost, KD bi se trebale razmotriti kao terapijska opcija u što ranijoj fazi liječenja za stanja prikazana u prvom stupcu tablice 1. Oboljenja kod kojih se s KD postiže umjeren učinak prikazana su u drugom stupcu tablice 1.[11,17,19]

Kao prvi izbor liječenja KD se koristi za dva stanja: sindrom nedostatka transportera glukoze tipa 1 (GLUT1, engl. *GLUcose Transporter type 1*) i nedostatak piruvat dehidrogenaze.[11] Za djecu oboljelu od sindroma nedostatka GLUT1 postoje specifične preporuke s obzirom na dob, te se KD preporučuje čak i kada epileptički napadaji nisu klinički manifestirani. Za dojenčad i djecu predškolske dobi preporučuje se KKD koju u slučajevima dobre tolerancije treba održavati što je dulje moguće. Kod djece školske dobi, adolescenata i odraslih uspješno se provodi MAD.[20] Kod nedostatka piruvat dehidrogenaze, praćenje učinkovitosti KD-a je otežano, pogotovo ako se kod djeteta ne manifestiraju epileptički napadaji. Za ovo stanje trebaju se poštovati odluke roditelja/skrbnika, s obzirom na zahtjevnost KD-a.[11]

Općenito gledajući, pri određivanju kandidata za KD potreban je individualan pristup s naglaskom na specifične potrebe oboljelog.

Kontraindikacije

KD su kontraindicirane u nekoliko specifičnih poremećaja, većinom vezanih uz poremećaje metabolizma masnih kiselina. Kako se kod tih stanja terapijskom primjenom KD-a mogu razviti ozbiljna pogoršanja, prije uvođenja KD-a potrebno je izvršiti metabolički probir na abnormalnosti metabolizma masnih kiselina, osobito ako postoji klinička sumnja ili ako dijete boluje od epilepsije nepoznate etiologije. Dosadašnji poznati poremećaji u kojih je terapijska primjena KD-a kontraindicirana prikazani su u tablici 2.[11,17]

Urođena greška u bilo kojem dijelu metaboličkog puta razgradnje masti kod oboljelih koji poste ili primjenjuju KD može dovesti do razarajuće kataboličke krize (koma, smrt). Potreban je oprez, osobito u djece s mitohondrijskim poremećajima, pri upotrebi propofola koji može narušiti oksidativnu fosforilaciju i uzrokovati rijedak, ali fatalan sindrom teške acidoze, rabdomiolize i srčanog/hepatičnog/renalnog zastoja. Iako nije kontraindicirana u djece sa simptomatskom epilepsijom sa žarišnim strukturnim lezijama, KD često ima manju učinkovitost. Iznimka su bolji rezultati prisutni u oboljelih s kortikalnom displazijom koji su terapijskom primjenom KD-a imali produljeno razdoblje potpune kontrole epileptičkih napadaja.[21]

Tablica 1. Indikacije za terapijsku primjenu KD-a
Table 1. Indications for ketogenic dietary treatment

Stopa odgovora na terapijsku primjenu KD-a od 60 do 70% / Ketogenic dietary treatment response rate 60–70%	Stopa odgovora na terapijsku primjenu KD-a oko 50% / Ketogenic dietary treatment response rate around 50%
Oboljeli od tvrdokornih epilepsija koji se hrane enteralnim putem pomoću gastrostome / Formula-fed (solely) children or infants with refractory epilepsy	Bolest Laforinih tjelešaca / Lafora body disease
Epileptički sindrom povezan s febrilnom infekcijom / Febrile infection–related epilepsy syndrome	Dojenačka epilepsija s migrirajućim žarišnim napadajima / Epilepsy of infancy with migrating focal seizures
Kompleks tuberozne skleroze / Tuberous sclerosis complex	Epilepsija dječje dobi s apsans napadajima / Childhood absence epilepsy
Mioklono-astatska (atonička) epilepsija (Dooseov sindrom) / Epilepsy with myoclonic–atonic seizures (Doose syndrome)	Epileptička encefalopatija s kontinuiranim šiljak-valom tijekom spavanja / Epileptic encephalopathy with continuous spike-and-wave during sleep
Nedostatak piruvat dehidrogenaze* / Pyruvate dehydrogenase deficiency*	Glikogenoza tipa V / Glycogenosis type V
Poremećaji mitohondrijskog kompleksa I / Complex 1 mitochondrial disorders	Juvenilna mioklona epilepsija / Juvenile myoclonic epilepsy
Angelmanov sindrom / Angelman syndrome	Kortikalne malformacije / Cortical malformations
Dravetov sindrom / Dravet syndrome	Nedostatak fosfofruktokinaze / Phosphofructokinase deficiency
Sindrom infantilnih epileptičkih spazma / Infantile epileptic spasms syndrome	Nedostatak adenilosukcinat liaze / Adenylosuccinate lyase deficiency
Sindrom nedostatka transportera glukoze tip 1* / Glucose transporter protein 1 deficiency syndrome*	Poremećaj nedostatka CDKL5 / CDKL5 deficiency disorder
Ohtaharin sindrom / Ohtahara syndrome	Landau-Kleffnerov sindrom / Landau Kleffner syndrome
Supertvrdokorni epileptički status / Super-refractory status epilepticus	Lennox-Gastautov sindrom / Lennox Gastaut syndrome
	Rettov sindrom / Rett syndrome
	Subakutno sklerozirajući panencefalitis / Subacute sclerosing panencephalitis
Tvrdokorna epilepsija nakon neuspjeha s dva prikladno odabrana AKL-a / Drug resistant epilepsy after failure with two appropriate antiseizure medications	

* Terapijska primjena KD-a čini prvu liniju liječenja / Ketogenic dietary treatment is the first-line treatment

Tablica 2. Kontraindikacije za terapijsku primjenu KD-a
Table 2. Contraindications for ketogenic dietary treatment

Apsolutne / Absolute	Relativne / Relative
Bolesti skladištenja glikogena (osim tipa II) / Glycogen storage diseases (except type 2)	Identificirano žarište s mogućnošću kirurškog liječenja / Identified surgical focus
Hiperinzulinemija* / Hyperinsulinism*	Istovremena upotreba propofola (moguće povećanje rizika razvoja sindroma infuzije propofola) / Concurrent use of propofol (possible increase of risk of propofol infusion syndrome)
Jetrena, bubrežna ili pankreasna insuficijencija / Liver, kidney or pancreatic insufficiency	Nemogućnost održavanja adekvatne prehrane / Difficulties with maintaining adequate nutrition
Nedostatak fruktoza-1,6-bisfosfataze / Fructose-1,6-bisphosphatase deficiency	Nemogućnost pridržavanja uputa za primjenu KD-a / Noncompliance with ketogenic dietary treatment instructions
Nedostatak karnitin palmitoiltransferaze I ili II / Carnitine palmitoyltransferase I or II deficiency	Obiteljska hiperkolesterolemija / Familial hypercholesterolemia
Nedostatak karnitin translokaze / Carnitine translocase deficiency	Ozbiljan gastroezofagealni refluks / Severe gastroesophageal reflux
Nedostatak karnitina (primarni) / Carnitine deficiency (primary)	Teško zaostajanje u razvoju* / Growth retardation*
Nedostatak piruvat karboksilaze / Pyruvate carboxylase deficiency	
Poremećaji β-oksidacije / β-oxidation defects – nedostatak dugolančane acil dehidrogenaze / long-chain acyl dehydrogenase deficiency – nedostatak dugolančanog 3-hidroksiacil-CoA / long-chain 3-hydroxyacyl-CoA deficiency – nedostatak kratkolančane acil dehidrogenaze / short-chain acyl dehydrogenase deficiency – nedostatak srednjelančane acil dehidrogenaze / medium-chain acyl dehydrogenase deficiency – nedostatak srednjelančanog 3-hidroksiacil-CoA / medium-chain 3-hydroxyacyl-CoA deficiency	
Poremećaji ketolize i ketogeneze / Ketolysis and ketogenesis defects	
Porfirija / Porphyria	
Sindrom produljenog intervala QT* ili druge srčane bolesti / Prolonged QT syndrome* or other cardiac diseases	

*Kontraindikacije za dojenčad / Contraindications for infants

Općenito kod kandidata za kirurško liječenje epilepsije, terapijska primjena KD-a može pružati razdoblje smanjenja učestalosti epileptičkih napadaja ili smanjenje broja korištenih AKL-a, ali rijetko potpunu kontrolu napadaja.[11]

Vrste KD-a

Postoji nekoliko vrsta KD-a s objavljenim dokazima koji podržavaju njihovu primjenu u kliničkoj praksi. Najstarije KD, zvane i tradicionalne KD, jesu KKD i MCT KD. Kod KKD izvor masti su pretežno dugolančani trigliceridi koji se primarno unose konzumacijom uobičajenih namirnica bogatih mastima. MCT ulja proizvode više ketonskih tijela (KT) po energetskoj jedinici (kilokalorija) u usporedbi s dugolančanim trigliceridima pa MCT KD omogućuje manji unos masti i posljedično veći unos ugljikohidrata i bjelančevina, te potencijalno izbor namirnica.[11] Nema dokaza o različitoj učinkovitosti između MCT KD-a i KKD-a (razina dokaza III).[22,23] U proteklih dvadeset godina razvijene su još tri dijetoterapije za liječenje epilepsije: MAD, MKD i LGIT. Ove KD su manje restriktivne od tradicionalnih KD-a i omogućuju veću samostalnost roditelja/skrbnika.

KKD

KKD je najstariji i najrestriktivniji oblik KD-a. Zahtijeva izračune energetskih vrijednosti i količina makronutrijenata sve konzumirane hrane i pića na temelju ketogenog omjera. Ketogeni omjer predstavlja omjer količine masti i količine ugljikohidrata i bjelančevina (zajedno) u gramima. Jednom kada se ustanovi potreban ketogeni omjer, određuju se energetski unos i potrebe za bjelančevinama koji predstavljaju osnovu za individualan izračun unosa ugljikohidrata i masti. Uobičajeni ketogeni omjer iznosi 4 grama masti na 1 gram bjelančevina i ugljikohidrata (4:1 ketogeni omjer), što znači da 90% energije dolazi od masti, a 10% od kombinacije bjelančevina (6%) i ugljikohidrata (4%).[11] Omjer 3:1 često se koristi za dojenčad ili oboljele kod kojih je poželjan veći unos bjelančevina i ugljikohidrata.[17] Kada je određen unos makronutrijenata, njihove količine se moraju pravilno raspodijeliti u svim obrocima kako bi se u svakom održao isti ketogeni omjer. U cilju održavanja stabilnoga kardiovaskularnog i metaboličkog zdravlja preporučuje se održavanje uravnoteženog omjera zasićenih, mononezasićenih i polinezasićenih masnih kiselina. Osim strogog pridržavanja pripremljenih izračuna, potrebno je i precizno vagati svu hranu i pića koja se konzumiraju.[11,17]

KKD se može primjenjivati i u tekućem obliku korištenjem različitih formula i pripravaka, tj. hrane za posebne medicinske potrebe dostupne na tržištu medicinske prehrane, što je prikladno za dojenčad, djecu koja se hrane enteralnim putem pomoću gastrostome

ili jejunostome te oboljele na jedinici intenzivnog liječenja.[11,17] Dodatna korist enteralne primjene KKD-a jest visoka stopa pridržavanja i visoka učinkovitost.[24,25] Za dojenčad koja primjenjuju KKD dojenje je moguće ako se izračuna količina izdojenog mlijeka u pripravku s ketogenim omjerom 3:1 ili se omogućuju kratki „utješni" podoji na zahtjev dojenčeta.[17]

Zbog nedostatka dokaza, ali i u svrhu olakšavanja provedbe, kod KKD-a se više ne ograničava unos tekućina ni kalorijski unos, već se isti procjenjuju vođenjem trodnevnog dnevnika prehrane.[26,27]

MCT KD

MCT KD je verzija KKD-a u kojoj je unos dugolančanih triglicerida zamijenjen unosom srednjelančanih triglicerida (MCT, engl. *medium chain triglycerides*) koji su na tržištu dostupni u obliku ulja ili emulzija. MCT se mogu bolje apsorbirati jer se prenose izravno u jetru portalnim putem i ne zahtijevaju karnitin za prijenos u mitohondrije stanica gdje se inače vrši oksidacija masnih kiselina. Osim toga, mogu prijeći krvno-moždanu barijeru i izravno utjecati na metabolizam mozga pružajući astrocitima i neuronima alternativni izvor energije. Kao i KKD, i MCT KD zahtijeva izračune količine makronutrijenata koji se temelje na udjelu dugolančanih i srednjelančanih triglicerida, bjelančevina i ugljikohidrata u ukupnom energetskom unosu, uz pravilnu raspodjelu u svim obrocima. Kako MCT proizvode više KT-a omogućen je manji unos masti, ali je i dalje prisutan nizak udio bjelančevina (10%) i ugljikohidrata (15 – 19%). Kod MCT KD, unos MCT-a čini 40 – 50% ukupnog energetskog unosa, ali može varirati od 30% do 60%, ovisno o toleranciji oboljelog (visok udio može izazvati gastrointestinalne poteškoće i iritaciju grla).[11,28] Bolja tolerancija se može postići korištenjem manjih količina MCT-a po obroku uz povećanje dnevnog broja obroka. MCT ulja se mogu koristiti i za obogaćivanje drugih vrsta KD-a kako bi se poboljšala nutritivna ketoza i ublažila hiperlipidemija ili konstipacija.[11,17,29,30,31]

MAD

MAD je osmišljena kako bi pružala veću fleksibilnost u izboru hrane i pića. Za primjenu MAD-a nije potrebno precizno vaganje hrane i pića ni vršenje detaljnih izračuna količina makronutrijenata, što omogućuje veću samostalnost roditelja/skrbnika.[11] Udio masti na MAD iznosi 60 – 65%, što obično pruža ketogeni omjer oko 1–1,5:1, no nema određenog propisanog omjera i u nekim se slučajevima postiže čak i omjer 4:1.[32] Početni dopušteni dnevni unos ugljikohidrata iznosi 10 – 15 grama s mogućnošću povećanja na 20 grama nakon jednog do tri mjeseca primjene dijetoterapije. Nema ograničenja unosa bjelančevina, kalorija ili tekućina, što olakšava planiranje obroka.[33] Međutim, ne preporučuju se količine bjelančevina preko preporučenoga referentnog unosa za djecu i adolescente jer prevelik unos bjelančevina može narušiti održavanje nutritivne ketoze.[34] MAD je i prihvatljivija za djecu školske dobi, adolescente i odrasle oboljele, a pokazala se prikladnom i za djecu s poteškoćama ponašanja. Dokazano je učinkovita kod djece s tvrdokornim epilepsijama u randomizirano kontroliranom istraživanju (razina dokaza III).[14] Za MAD je utvrđena podjednaka učinkovitost kao i KKD, međutim, djeca mlađa od dvije godine imala su veću vjerojatnost postizanja potpune kontrole epileptičkih napadaja s KKD-om (razina dokaza III).[35] Za adolescente i odrasle većinom se odabiru modificirane KD radi boljeg pridržavanja.

LGIT

LGIT se razvila na hipotezi da stabilne razine glukoze imaju ulogu u mehanizmu djelovanja KD-a.[36] Kod LGIT-a nema ograničenja kalorijskog unosa ni unosa tekućina. Ukupan energetski unos određuje se na temelju analize dnevnika prehrane kojim se vode bilješke o količini i vrsti konzumirane hrane. Unos ugljikohidrata je definiran i iznosi 10% od ukupnoga energetskog unosa, no količina ugljikohidrata je uglavnom ograničena na 40 – 60 grama na dan s uključenim prehrambenim vlaknima i ograničena na namirnice s glikemijskim indeksom manjim od 50. Količina ugljikohidrata je podjednako zastupljena u svim obrocima te se uvijek konzumiraju s bjelančevinama i mastima. Udio bjelančevina iznosi oko 30%, a masti 60% od ukupnoga energetskog unosa. Moguće je da učinkovitost LGIT-a korelira sa stabilnim razinama glukoze i inzulina, a ne s postignutom nutritivnom ketozom koja je na ovoj prehrani često neadekvatna i nedosljedna pa se ne preporučuje za sindrom nedostatka GLUT1 i nedostatak piruvat dehidrogenaze.[11,20] Prikazom serije slučajeva, LGIT se pokazala iznimno učinkovitom u djece sa Angelmanovim sindromom.[37] U novijem randomiziranom kliničkom istraživanju nije utvrđena neinferiornost LGIT i MAD inačice KD-a naspram KKD-a (razina dokaza II), mada je kod svih postignuto značajno smanjenje učestalosti epileptičkih napadaja te je utvrđeno značajno manje nuspojava na LGIT.[38]

MKD

Posljednjih nekoliko godina često se primjenjuje MKD koja predstavlja kombinaciju različitih vrsta KD-a. Prihvaća principe postojećih KD-a, ali ima i određene specifične elemente. Osmišljena je kako bi se pronašla optimalna ravnoteža između nutritivne ketoze i jestivosti i ukusnosti obroka. Danas su KD većinom modificirane i prilagođene individualnim potrebama oboljelih u cilju postizanja ravnoteže između pridržavanja i kliničke učinkovitosti. Modifikacija re-

strikcija KKD-a može biti korisna kod uvođenja i održavanja KD-a tijekom duljeg razdoblja. Unos makronutrijenata se prilagođava, a odluke o promjenama se temelje na razini KT-a i smanjenju učestalosti epileptičkih napadaja.[31]

Sve vrste KD-a mogu se primjenjivati i u kašastom obliku blendanjem ili pasiranjem pripremljene hrane. Kašasti obroci bi se trebali pripremati pomoću visokokvalitetnog blendera (kako bi se spriječilo začepljenje sonde za hranjenje) s dodatkom tekućih masti, razrijeđenih s vodom, i dodatkom mikronutrijenata. Ovaj način primjene KD-a može biti koristan kada su prisutne alergije na bjelančevine soje ili mlijeka ili ako roditelji/skrbnici žele koristiti organsku hranu.[11]

Uz navedeno, KD se može primjenjivati i parenteralno, najčešće u jedinicama intenzivnog liječenja ili za liječenje supertvrdokornih epileptičkih statusa.[39]

Odabir KD-a u bilo kojoj situaciji treba biti individualiziran na temelju procjene situacije oboljelog i njegove obitelji, a ne na percipiranoj kliničkoj učinkovitosti.

Preevaluacija, savjetovanje i odabir vrste KD-a

Odluka o uvođenju KD-a za liječenje tvrdokornih epilepsija ovisi o dostupnosti iskusnog tima za KD, njenoj terapijskoj prikladnosti s obzirom na zdravstveno stanje, motivaciji oboljelog/roditelja/skrbnika, te o mogućnostima obitelji oboljelog za pridržavanje preporuka za primjenu dijetoterapije.[11] KD je multidisciplinarna terapija koja zahtijeva znanje, podršku i suradnju između neuropedijatara, medicinskih sestara, nutricionista, farmakologa, psihologa, socijalnih radnika te oboljelih i njihovih obitelji.[40] U timu za KD nužno je uključiti educirane neuropedijatre i nutricioniste, a poželjni su i ostali navedeni zdravstveni djelatnici.[41] Proces procjene i pripreme za KD sastoji se od određivanja realnih ciljeva terapije i kliničkih ishoda između tima za KD i oboljelog i njegove obitelji, koji se ne odnose samo na kontrolu epileptičkih napadaja, već i na smanjenje broja/doza korištenih AKL-ova. Roditelji/skrbnici moraju razumjeti vlastitu ključnu ulogu u terapijskoj primjeni KD-a.[11]

Nužan je klinički pregled prije uvođenja KD-a s ciljem identifikacije vrste epileptičkih napadaja, isključivanja kontraindiciranih metaboličkih poremećaja i evaluacije pridruženih poteškoća i zdravstvenih stanja značajnih za KD (npr. prisutnost bubrežnih kamenaca, disfagije, hiperkolesterolemije, gastroezofagealne refluksne bolesti, otežanog porasta tjelesne mase, nedostatnog oralnog unosa, opstipacije/konstipacije, kardiomiopatije, kronične metaboličke acidoze) (tablica 3). Neuropedijatri bi trebali razmotriti sve trenutno korištene lijekove u suradnji s bolničkom ljekarnom kako bi se odredio sadržaj ugljikohidrata i razmotrila mogućnost prelaska na prikladne zamjene s manjom količinom ugljikohidrata.[11]

Prije uvođenja KD-a potrebno je razgovarati o psihosocijalnim poteškoćama, a tim za KD treba osigurati da roditelji/skrbnici razumiju vlastitu ulogu u primjeni KD-a uključujući: vrijeme za pripremu obroka (obroci su uglavnom različiti od obroka ostatka obitelji), troškove hrane, izbjegavanje ugljikohidrata, potrebne dodatke prehrani i moguće nuspojave. Također treba identificirati bilo koje poteškoće ponašanja ili osobnosti djeteta ili roditelja/skrbnika koje će predstavljati izazov za uspješnu primjenu KD-a, te utvrditi moguću prisutnost alergija i intolerancija na hranu i kulturološke/religijske sklonosti.[11]

Laboratorijske pretrage probira trebaju se izvršiti prije uvođenja KD-a (tablica 4). Ako je etiologija nejasna, treba izvršiti sveobuhvatnu procjenu oboljelog. Elektroencefalografija i magnetska rezonancija mozga instrumenti su za identifikaciju oboljelih koji su mogući kandidati za kirurško liječenje.[11]

Ključna komponenta terapijske primjene KD-a jesu informacije koje obitelji dobiju prije njenog uvođenja. Korisni izvori za obitelji uključuju publikacije, mrežne stranice i videozapise iz organizacija poput Dravetov sindrom Hrvatska, *Matthew's Friends* i *Charlie Foundation*. Prije samog uvođenja KD-a poželjno je omogućiti razdoblje pripreme tijekom kojeg se obitelji mogu bolje upoznati s načelima KD-a, raditi na mogućim postojećim teškoćama (npr. nedostatan unos tekućina) te uvoditi pojedine prehrambene promjene poput smanjenja konzumacije namirnica s visokim glikemijskim indeksom i izbjegavanja slatkiša i čokolada, a mogu se i isprobati male količine hrane bogate mastima i nekoliko jela tipičnih za KD. Ovaj proces može uvelike povećati spremnost roditelja/skrbnika za primjenu KD-a, povećati motivaciju i u konačnici samo pridržavanje. Uz pripremu, nužna je i edukacija roditelja/skrbnika koja obuhvaća: individualne izračune za primjenu KD-a, planiranje obroka, pripremu, kuhanje, korištenje kuhinjskih vaga, nutritivne deklaracije, praktične savjete za vrijeme akutne bolesti, putovanja i proslava, glikemijski indeks, nutritivni status i dodatke prehrani.[11]

Uz razgovor o očekivanjima trebalo bi raspraviti i o očekivanom vremenu terapijske primjene KD-a. KD se preporučuje primjenjivati minimalno 3,2 mjeseca (SD 1,3) kako bi se omogućilo nastupanje potencijalnog poboljšanja.[11] Potrebno je i objasniti potencijalne nuspojave te postupke njihovog liječenja kod kuće, kada je to moguće.

Posebnu pažnju zahtijeva priprema individualnih izračuna za KKD s ketogenim omjerom 3:1 za dojenčad s obzirom na nezanemarive potrebe za rast i razvoj (tablica 4).[17,42]

Tablica 3. Preporuke za evaluaciju prije uvođenja KD-a
Table 3. Recommendations for evaluation prior to starting ketogenic dietary treatment

Savjetovanje / Consultation
– Razgovor o smanjenju učestalosti epileptičkih napadaja i AKL-a, te očekivanjima za kognitivnu funkciju / Discussion about seizure frequency reduction, reduction of antiseizure medications and expectations for cognitive function – Identifikacija potencijalnih psihosocijalnih i financijskih prepreka za terapijsku primjenu KD-a / Identification of potential psychosocial and financial obstacles for the ketogenic dietary treatment – Analiza sadržaja ugljikohidrata u AKL-ima i drugim lijekovima / Carbohydrate content analysis in antiseizure and other medications – Preporuke obiteljima za čitanje informacija o KD-u prilagođenih za roditelje/skrbnike / Recommendations for reading materials about ketogenic dietary treatment prepared for parents/caregivers – Kontaktiranje obitelji prije prijma u bolnicu, ako je moguće / Contacting families prior to the hospital admission, if possible
Nutricionistička evaluacija / Nutritional evaluation
– Određivanje početne tjelesne mase, visine i idealne tjelesne mase / Body mass, height and ideal body mass assessment – Određivanje opsega glave i procjena trenda rasta kod dojenčadi / Head circumference assessment and assessment of growth trend in infants – Određivanje indeksa tjelesne mase, kada je prikladno / Body mass index assessment, when appropriate – Analiza trodnevnog dnevnika prehrane, prehrambenih sklonosti, alergija, averzija i intolerancija / Analysis of a 3 day food record, food preferences, allergies, aversions and intolerances – Određivanje načina primjene KD-a: tekuća/kašasta konzistencija, oralan unos krute hrane, enteralna prehrana ili kombinacija / Determining the way of applying KD: liquid/mushy consistency, oral intake of solid food, enteral feeding or a combination – Određivanje vrste KD (KKD, MCT KD, MAD, MKD, LGIT) / Determining the ketogenic diet type (CKD, MCT KD, MAD, MKD, LGIT) – Priprema individualnih izračuna za energetski unos, unos makronutrijenata i tekućina, te ketogenog omjera (ili postotka MCT ulja ili dozvoljene količine ugljikohidrata na dan) / Preparation of individual calculations for energy intake, intake of macronutrients and liquids, and ketogenic ratio (or percentage of MCT oil or allowed amount of carbohydrates per day) – Određivanje dodataka prehrani na temelju prehrambenoga referentnog unosa / Determining micronutrient supplementation based on dietary reference intake
Laboratorijska evaluacija / Laboratory evaluation
– Kompletna krvna slika s trombocitima / Complete blood count with platelets – Elektroliti uz bikarbonate, ukupne proteine, kalcij / Electrolytes with serum bicarbonate, total protein, calcium – Parametri jetrene i bubrežne funkcije (uključujući albumin, ureu, kreatinin) / Liver and kidney function parameters (including albumin, urea, creatinine) – Kalcij, fosfati, magnezij / Calcium, phosphate, magnesium – Glukoza / Glucose – Lipidni profil natašte / Fasting lipid profile – Profil acilkarnitina / Acylcarnitine profile – Razina vitamina D / Vitamin D level – Biokemijska analiza urina uz: / Biochemical urine analysis with: Omjer kalcija i kreatinina, hematurija* / Calcium and creatinine ratio, haematuria* – Razine AKL-ova u krvi (ako je primjenjivo) / Antiseizure medication blood levels (if applicable) *Preporučene pretrage: / Recommended exams:* – Razine vitamina A, E, B12, folne kiseline / Vitamin A, E, B12 and folate levels – Razine cinka, selena, bakra / Zink, selenium, copper levels – Razina feritina / Ferritin level
Pomoćne pretrage (neobavezne) / Ancillary exams (not mandatory)
– Elektroencefalografija / Electroencephalography – Magnetska rezonancija mozga / Brain magnetic resonance imaging – Elektrokardiogram (ozbiljno razmotriti ako je pozitivna osobna ili obiteljska anamneza na srčane bolesti) / Electrocardiogram (consider if there is a positive personal or family history of heart diseases) – Ultrazvuk bubrega (ozbiljno razmotriti ako je pozitivna osobna ili obiteljska anamneza na bubrežne kamence ili se u terapiji koriste inhibitori ugljične anhidraze) / Kidney ultrasound (consider if there is a positive personal or family history of kidney stones or if carbonic anhydrase inhibitors are used in therapy) – Analiza organskih kiselina u urinu (ako je etiologija nejasna) / Analysis of urine organic acids (if the etiology is unclear) – Analiza aminokiselina u serumu (ako je etiologija nejasna) / Analysis of serum amino acids (if the etiology is unclear)

* Preporučena laboratorijska pretraga za dojenčad / *Recommended laboratory exam for infants

Metode uvođenja KD-a

Većina centara uvodi tradicionalne KD tijekom hospitalizacije kako bi se dijete moglo pomno pratiti i brzo liječiti u slučaju razvijanja nuspojava. KD se alternativno može započeti ambulantno, a potencijalne prednosti ovog pristupa uključuju smanjen stres u obitelji, smanjeno vrijeme boravka izvan kuće i smanjene troškove povezane s hospitalizacijom. Za ambulantno uvođenje KKD-a sva djeca moraju proći testiranja metaboličkog probira, obitelj mora biti u blizini liječničke skrbi i tim za KD mora imati mogućnost pružanja edukacije obiteljima u ambulantnom okruženju ili ko-

Tablica 4. Određivanje energetskog unosa, unosa makronutrijenata i tekućina za KKD s ketogenim omjerom 3:1 kod dojenčadi prema internacionalnim smjernicama

Table 4. Determining energy intake, macronutrient intake and fluid intake for CKD with a 3:1 ketogenic ratio in infants following international guidelines

Energetski unos / Energy intake

Energetski unos se temelji na unosu prema dnevniku prehrane, u usporedbi s preporučenim dnevnim unosom za dob i spol i trend rasta. Ako je prisutan pad u trendu rasta potrebno je povećati energetski unos i razmotriti korištenje idealne tjelesne mase za dob ili mase za visinu. Isto vrijedi i za dojenčad koje je imala znatan porast tjelesne mase (npr. nakon primjene adrenokortikotropnog hormona). Energetski unos se mora često prilagođavati (ponekad na tjednoj bazi) na temelju procjene trenda rasta, promjena u razini tjelesne aktivnosti i/ili akutne bolesti. / Energy intake is based on food records, compared to recommended daily intake for age, gender, and growth trend. If there is a decline in the growth trend, an increase in energy intake is necessary and the use of ideal body mass for age or mass for height should be considered. The same applies to infants who have had a significant increase in body weight (e.g. after administration of adrenocorticotropic hormone). Energy intake must be adjusted frequently (often on a weekly basis) based on assessments of growth trend, level of physical activity and/or acute illness.

Dob (mjesec) / Age (month)	Tjelesna masa (kg) / Body mass (kg)	kcal/kg/dan / kcal/kg/day
1 – 3	3,8 – 5,9	100 – 95
4 – 6	6,0 – 7,9	95 – 85
7 – 12	8,0 – 10,0	85 – 80

Masti / Fats

Za dojenčad se obično primjenjuje KKD s ketogenim omjerom 3:1, no na temelju individualne tolerancije i/ili razine nutritivne ketoze može se koristiti drugačiji omjer (2 – 4:1). Korištenje MCT-a u dojenčadi je ograničeno. / For infants, a CKD with a 3:1 ketogenic ratio is usually used, but based on individual tolerance and/or level of nutritional ketosis, a different ratio (2-4:1) may be used. The use of MCT in infants is limited.

Bjelančevine / Protein

Ako postoji pad trenda rasta ili je prisutno opće zaostajanje u razvoju ili obrnuto, ako je prisutan znatan porast tjelesne mase, važan je prikladan unos bjelančevina i treba razmotriti korištenje idealne tjelesne mase za dob ili visinu kako bi se osiguralo nadoknađivanje rasta. KKD se mora često prilagođavati (ponekad na tjednoj bazi) na temelju povećanja tjelesne mase. / If there is a downward in growth trend or general stunting is present or vice versa, if there is a significant increase of body mass, adequate protein intake is important and using ideal body mass for age or height to ensure growth catch-up should be considered. CKD must be adjusted frequently (often on a weekly basis) based on body mass gain.

Dob (mjesec) / Age (month)	Tjelesna masa (kg) (koristite idealnu tjelesnu masu za dob) / Body mass (kg) (use ideal body mass for age)	Bjelančevine g/kg/dan / Protein g/kg/day
1 – 3	3,8 – 5,9	2,0 – 1,6
4 – 6	6,0 – 7,9	1,5 – 1,3
7 – 12	8,0 – 10,0	1,2 – 1,1

Ugljikohidrati / Carbohydrates

Dopuštena količina ugljikohidrata računa se nakon što su određeni energetski unos te unos bjelančevina i masti potreban za odabrani ketogeni omjer. Kod dojenčadi nije preporučena upotreba umjetnih zaslađivača. / The allowed amount of carbohydrates is calculated after determining the energy intake, as well as the protein and fat intake required for the selected ketogenic ratio. The use of artificial sweeteners is not recommended for infants.

Tekućine / Fluids

Potreban je unos tekućine primjeren dobi i tjelesnoj masi, s raspodjelom količine tekućina tijekom dana. Određivanje unosa tekućina treba biti individualno uz učestalo prilagođavanje na temelju povećanja tjelesne mase i rezultata biokemijskih pretraga (npr. omjer kalcija i kreatinina u mokraći). / Fluid intake appropriate for age and body mass is required, with distribution of the amounts of fluids throughout the day. Determination of fluid intake should be individual with frequent adjustments based on body mass gain and the results of biochemical tests (e.g. the ratio of urine calcium and creatinine).

Dob (mjesec) / Age (month)	Tjelesna masa (kg) / Body mass (kg)	mL/kg/dan / mL/kg/day
1 – 3	3,8 – 5,9	150 – 140
4 – 6	6,0 – 7,9	120 – 110
7 – 12	8,0 – 10,0	100 – 90

risteći se metodama telemedicine.[11,43] Pri uvođenju KD-a kod dojenčadi mlađe od dvanaest mjeseci potrebna je hospitalizacija koja obično traje tri do pet dana, a kod starije dojenčadi uvođenje kod kuće može biti moguće uz blisku komunikaciju i podršku tima za KD nakon održane edukacije.[17]

Danas se sve KD uvode bez prethodnog gladovanja. Obroci se obično povećavaju svakodnevno za jednu trećinu ili polovinu ukupnoga energetskog unosa, sve dok se ne toleriraju cijeli obroci, uz održavanje konstantnoga ketogenog omjera.[11] Druga metoda obuhvaća početak uvođenja KKD-a s cjelokupnim energetskim unosom, ali uz postupno povećanje ketogenog omjera, s 1:1, 2:1, 3:1 na 4:1, kako bi se djetetu omogućila prilagodba na sve veću količinu masti.[44] Omjer se može prilagoditi na temelju postignute nutritivne ketoze i tolerancije, stoga zadani omjeri 3:1 ili 4:1 ne trebaju biti konačni.[17]

Većina centara uvodi MAD, MKD i LGIT u ambulantnom okruženju, često primjenjujući individualne i grupne edukacije i koristeći protokol bez razdoblja prethodnog posta.[11] Uvođenje je također postupno, najčešće zamjenom uobičajenih obroka svakih tri do sedam dana, ovisno o toleranciji oboljelog.[40]

Post može dovesti do brže pojave smanjenja učestalosti napadaja te stoga može biti koristan kada se želi postići neposredniji odgovor, npr. u slučaju tvrdokornoga epileptičkog statusa.[45,46] Međutim, ovaj pristup nosi veći rizik pojave gubitka tjelesne mase, hipoglikemije i metaboličke acidoze pa se sve rjeđe koristi u kliničkoj praksi i nikako se ne preporučuje za dojenčad.[17,44]

Nadzor pri uvođenju KD-a kod dojenčadi

Za vrijeme uvođenja KD-a svakodnevno se provjeravaju tjelesna masa, energetski unos i tolerancija. Pri uvođenju i primjeni KD-a dojenče može nastaviti s hranjenjem na bočicu, a moguće je i nastaviti koristiti ograničenu količinu izdojenoga majčinog mlijeka u kombinaciji s ketogenim pripravkom u omjeru 3:1. Ako nema izdojenoga majčinog mlijeka, ograničena količina standardnog pripravka adaptiranog mlijeka za dojenčad može se koristiti u kombinaciji s ketogenim pripravkom. U nekim slučajevima kod mlađe dojenčadi dojenje može biti omogućeno nakon davanja kontrolirane količine ketogenog pripravka, ovisno o smanjenju učestalosti epileptičkih napadaja i razini nutritivne ketoze.[17]

Tijekom uvođenja KD-a postoji rizik od hipoglikemije, stoga treba provjeravati razinu glukoze u krvi dva puta dnevno ili češće u slučaju prisutnosti simptoma hipoglikemije poput nervoze, lošega tjelesnog tonusa, letargije, bljedila, niske tjelesne temperature, osjećaja hladnoće i vlažnosti te cijanoze. Hipoglikemija se definira kao razina glukoze ispod 2 – 2,5 mmol/l i treba ju odmah liječiti primjenom dva do četiri grama ugljikohidrata putem male količine majčinog mlijeka ili standardnog pripravka adaptiranog mlijeka ili 10% otopine glukoze za dojenčad mlađu od četiri mjeseca. Starijoj dojenčadi se mogu dati drugi izvori ugljikohidrata koji se brzo apsorbiraju, kao što je nekoliko žlica (30 – 60 ml) čistoga voćnog soka (bez dodanih šećera). Dojenčad s glukozom u krvi >3 mmol/l koja pokazuju simptome hipoglikemije također treba tretirati na isti način. Nakon postupka potrebno je ponovno provjeriti razinu glukoze u krvi nakon 15 – 20 minuta i ako nema poboljšanja ponoviti postupak.[17]

Tijekom prijelaza na ketogeni režim hranjenja očekuje se povećana razina KT-a u krvi. Praćenje njihove razine osigurat će postizanje terapijske razine bez rizika od simptoma prekomjerne nutritivne ketoze poput ubrzanog disanja, ubrzanog rada srca, crvenila u licu, razdražljivosti, povraćanja i letargije. KT se mogu mjeriti u krvi ili urinu. Preporučuje se testiranje razina u krvi pomoću glukometra s dualnom funkcijom tijekom uvođenja dijetoterapije zbog veće preciznosti. KT u krvi treba provjeravati dva puta dnevno ubodom u prst ili petu. Prekomjerna nutritivna ketoza, tj. hiperketonemija definira se kao razina KT-a od 5 mmol/l ili više i treba ju liječiti kao i hipoglikemiju.[17]

Istovremeno liječenje AKL-ima i KD-om

KD se obično se primjenjuje u kombinaciji s AKL-ima. Trenutno su rijetki podatci koji podupiru značajne farmakodinamičke interakcije između AKL-a i KD-a.[11] Pojedina istraživanja su pokazala da je s lamotriginom učinkovitost KD-a bila smanjena uz niže razine KT-a.[47] Slično je primijećeno i uz fenobarbital, dok je sa zonisamidom uočen poboljšan učinak.[48] KD može imati sinergističke prednosti kada se koristi u kombinaciji s drugom nefarmakološkom terapijom, tj. stimulacijom vagusnog živca.[49]

Kako serumske razine najčešće korištenih AKL-a nisu značajno promijenjene, u pravilu prilagodbe doze popratnih AKL-a prije uvođenja KD-a nisu potrebne.[50,51,52] U slučaju izraženijih nuspojava ili letargije treba provjeriti i razine AKL-a koji uzrokuju sedaciju, poput benzodiazepina i fenobarbitala, čije bi se doze tada trebale smanjiti.[11]

Zabrinutost zbog upotrebe valproične kiseline u kombinaciji s KD-om moguće je opravdana zbog toga što bi ova kratkolančana masna kiselina mogla povećati oksidaciju masnih kiselina i možda posljedično uzrokovati hepatotoksičnost.[11] Unatoč tomu, klinički podatci općenito podržavaju sigurnu upotrebu valproične kiseline s KD-om.[53,54] U slučaju hepatotoksičnosti, dok oboljeli primjenjuje KD i uzima valproičnu kiselinu, pokazalo se da se nakon smanjivanja obaju (i AKL-a i KD-a), KD mogla uspješno primjenjivati kasnije.[55] U rijetkim slučajevima valproična kiselina

Tablica 5. Preporučeno obogaćivanje prehrane za vrijeme terapijske primjene KD-a
Table 5. Recommended supplements during ketogenic dietary treatment

Obvezni dodatci prehrani / Mandatory food supplements
– Multivitamini s mineralima (uključujući elemente u tragovima, osobito selen) / Multivitamins with minerals (including trace elements, especially selenium) – Kalcij i vitamin D (u količinama koje zadovoljavaju preporučeni dnevni unos) / Calcium and vitamin D (in amounts that meet the recommended daily intake)
Neobvezni dodatci prehrani (preventivna ili simptomatska primjena) / Optional supplementation (preventive or symptomatic use)
– Vitamin D (u količini većoj od preporučenoga dnevnog unosa) / Vitamin D (in an amount higher than the recommended daily intake) – Oralni citrati (npr. kalijev citrat) / Oral citrates (e.g. potassium citrate) – Laksativi (na bazi makrogola, mineralna ulja, glicerinski čepić) / Laxatives (based on macrogol, mineral oils, glycerine suppository) – Dodatne količine selena, cinka, magnezija, fosfora, željeza, bakra / Additional amounts of selenium, zinc, magnesium, phosphorus, iron, copper – Karnitin / Carnitine – MCT ulje / MCT oil – Sol (dodati izvor natrija u dojenačkim pripravcima ako se koriste za djecu stariju od jedne godine) / Salt (add a source of sodium in infant formula when used for children older than one year)

Napomena / Note: Svi navedeni dodatci prehrani trebaju se pružati u obliku proizvoda bez ugljikohidrata kada god je to moguće. / All supplements listed should be provided as carbohydrate-free products, when possible.

tijekom dijetoterapije inhibira nutritivnu ketozu, no jednom kada se ukloni, povećava se razina KT-a i pojavljuje kliničko poboljšanje.[54] Sekundarni nedostatak karnitina, koji se može pojaviti za vrijeme primjene bilo koje KD ili samo uzimanjem valproične kiseline, može se pogoršati i treba se nadzirati.[56]

Također je poznato da KD može uzrokovati kroničnu, ali često blagu ili klinički asimptomatsku metaboličku acidozu. Uvođenje KD-a uz postojeći režim uzimanja inhibitora ugljične anhidraze (acetazolamid, topiramat, zonisamid) može pogoršati već postojeću metaboličku acidozu, pa je tada potreban nadzor nad razinom bikarbonata.[11,57] Za sada nije primijećeno da topiramat, koji zasebno može povećati rizik razvoja bubrežnih kamenaca, povećava njihovu učestalost kada se koristi u kombinaciji s KD-om, ali je možda povećan rizik sa zonisamidom.[58,59] Stoga je važan nadzor za prevenciju ili liječenje bubrežnih kamenaca čije se poteškoće mogu umanjiti profilaktičnom primjenom oralnih citrata.[60]

Ukidanje AKL-a često je jedan od ciljeva za vrijeme terapijske primjene KD-a. Savjetuje se nakon prvog mjeseca primjene dijetoterapije, no postoje i dokazi se doze mogu uspješno smanjiti čak i tijekom prvog mjeseca primjene KKD-a. Smanjivanje doza fenobarbitala i benzodiazepina može biti povezano s većim rizikom od pogoršanja učestalosti epileptičkih napadaja pa ih je potrebno postupno smanjivati.[11] Djeca ne trebaju postići potpunu kontrolu epileptičkih napadaja da bi se pokušalo smanjiti doze korištenih AKL-a.[61]

Povećan unos ugljikohidrata može brzo umanjiti postignutu nutritivnu ketozu i dovesti do ponovne pojave napadaja.[62] Liječnici trebaju imati na umu da formulacije mnogih lijekova, uključujući i lijekove koji nisu AKL-i, mogu sadržavati ugljikohidrate ili šećere kao aditive.[11] Pri propisivanju lijekova trebalo bi tražiti alternativne formulacije bez ugljikohidrata, kad god je to moguće, ili uključiti njihovu količinu u individualne izračune za KD.[63] Općenito, tablete su poželjniji oblik naspram lijekova u tekućem obliku, sirupa ili tableta za žvakanje.[11]

Obogaćivanje prehrane

Zbog ograničene konzumacije voća, povrća, obogaćenih žitarica i namirnica koje sadrže kalcij, tijekom terapijske primjene KD-a nužno je obogaćivanje prehrane (tablica 5), a preporučuje se koristiti multivitamine i minerale koji ne sadrže ugljikohidrate.[11,64,65]

Preporučena KKD s omjerom 3:1 za dojenčad također ne sadrži dovoljno mikronutrijenata, no hrana za posebne medicinske potrebe, tj. ketogeni pripravak s omjerom 3:1 potpuno nadopunjuje prehrambene zahtjeve dojenčadi. Ketogeni pripravak s višim omjerom (4:1) može se koristiti ako se pažljivo izračunaju potrebne količine mikronutrijenata na individualnoj razini. U tom slučaju unos mikronutrijenata treba individualno izračunati prema referentnim unosima za dob i tjelesnu masu. Kada se količina hrane za posebne medicinske potrebe s omjerom 3:1 smanjuje, nužno je procijeniti unos mikronutrijenata i po potrebi započeti obogaćivanje prehrane (npr. kada ukupan energetski unos iz pripravka iznosi manje od 80% energetskih potreba).[17]

Nema dokaza o koristi od obogaćivanja prehrane bilo kojim drugim dodatcima poput probiotika ili omega-3 masnih kiselina tijekom primjene KD-a. Probiotici mogu biti korisni u slučaju konstipacije, no potrebno je analizirati sadržanu količinu ugljikohidrata. Iako dodatci egzogenih ketona postaju široko komercijalno dostupni uz aktivno istraživanje upotrebe ke-

tonskih estera, njihova uloga u liječenju epilepsije ili korištenju kao dodataka prehrani za djecu koja primjenjuju KD nije potvrđena.[11] Postoji i polugotova ili gotova hrana za posebne medicinske potrebe namijenjena terapijskoj primjeni KD-a koja se pokazala sigurnom za korištenje uz poboljšanje pridržavanja i podnošljivosti KD-a.[66,67,68,69,70]

Prisutni su dokazi razine III za preventivnu upotrebu oralnih citrata (specifično je istražena Polycitra K®) u smanjenju rizika bubrežnih kamenaca. U retrospektivnom istraživanju njihovom upotrebom rizik je smanjen za tri puta, a uvedeni su isključivo u prisutnosti abnormalnih rezultata omjera kalcija i kreatinina u mokraći.[71] Istraživanje empirijske upotrebe oralnih citrata za svu djecu koja su primjenjivala KKD utvrdilo je smanjenje incidencije bubrežnih kamenaca sa 6,7% na 0,9%, bez pojave nuspojava.[60] Citrati mogu također umanjiti metaboličku acidozu i, teoretski, gubitak minerala iz kostiju, no njihova apsorpcija folne kiseline mogla bi imati i negativan učinak, povećavajući rizik od megaloblastične anemije.[72]

Gastrointestinalni dismotilitet česta je nuspojava. Konstipacija je češća na KKD, a roditelji bi trebali biti svjesni preventivnih postupaka koji uključuju konzumaciju sjemenki i povrća bogatih prehrambenim vlaknima, dostatan unos tekućina i, ako je potrebno, upotrebu laksativa. Djeca često počinju uzimati H2-blokatore ili inhibitore protonske pumpe za gastroezofagealni refluks, ali najčešće nakon što se ovo stanje pojavi.[11]

Nedostatak karnitina rijetko može uzrokovati jetrene i srčane poteškoće, a simptomi koji ukazuju na nedostatak mogu uključivati umor i slabost u mišićima.[73] Dugotrajna uporaba AKL-a kao što je valproat, loš nutritivni status i dugotrajna primjena KD-a mogu uzrokovati sekundarni nedostatak karnitina, osobito u mlađih oboljelih.[56] Obogaćivanje KD-a karnitinom može se vršiti profilaktično ili simptomatski.[11] Pri obogaćivanju prehrane karnitinom preporučuje se započeti s nižom dozom, najčešće 10 mg/kg tjelesne mase uz povećavanje po potrebi. Velikom broju djece nisu potrebne doze veće od 50 mg/kg tjelesne mase na dan, a maksimalna doza iznosi 2 g/dan.[17,74]

Praćenje, nadzor i podešavanje KD-a

Oboljeli za vrijeme terapijske primjene KD-a treba redovite preglede radi praćenja i procjena tima za KD (tablica 6). Savjetuju se telefonski ili elektronički kontakti unutar prvog mjeseca primjene KD-a, a dijete treba pregledati u klinici nakon jednog mjeseca kako bi se osiguralo da se KD pravilno primjenjuje i kako bi se pružila rana podrška. U daljnjem tijeku terapijske primjene KD-a djecu treba pregledati nakon tri, šest, devet i dvanaest mjeseci od njenog uvođenja, s učestalim elektroničkim ili telefonskim kontaktom između pregleda.[11] Za dojenčad su potrebni još češći kontakti s timom za KD.[17] Telemedicinske konzultacije pokazale su se uspješnima, a oboljeli i njihove obitelji dobro ih prihvaćaju.[75,76,77,78,79] Prilagodbe KD-a ili AKL-a obično se vrše kod većine djece, kako bi se umanjile nuspojave i poboljšala kontrola epileptičkih napadaja.[80] Nakon jedne godine primjene dijetoterapije pregledi se mogu rasporediti na svakih šest mjeseci uz telefonske ili elektroničke kontakte u međuvremenu.[11]

Roditelji/skrbnici bi trebali kod kuće provjeravati razine KT-a u urinu, nekoliko puta tjedno u različito doba dana, budući da razina KT-a može biti niža ujutro i viša navečer.[11] Mjerenje KT-a iz krvi jest preciznija metoda, no ujedno i skuplja i zahtijeva ubode u prst. Trenutne smjernice za dojenčad koja primjenjuju KD preporučuju praćenje razina β-hidroksibutirata u krvi, a sve više centara preporučuje ovu metodu i kod starije djece, što je svakako korisno kada se rezultati mjerenja u mokraći klinički ne podudaraju s kontrolom epileptičkih napadaja ili fluktuiraju bez objašnjenja.[11,17] Za dojenčad je preporučeno mjerenje razina KT-a u krvi dva puta dnevno (ujutro i navečer) prvih nekoliko tjedana terapijske primjene KD-a.[17] Kasnije učestalo provjeravanje nije potrebno, osim u slučaju pojave simptoma hipoglikemije ili pretjerane nutritivne ketoze, akutne bolesti ili promjena u prehrani.[11,17]

Kod kuće je važno i praćenje epileptičkih napadaja, tj. vođenja dnevnika napadaja uz dokumentaciju promjena u antikonvulzivnoj terapiji, nuspojava i drugih mogućih pozitivnih učinaka KD-a (npr. promjene ponašanja, spavanja i slično). Također je potrebna provjera tjelesne mase (jednom tjedno), tjelesne visine (svakih tri mjeseca, a za dojenčad učestalije) i povremeno vođenje dnevnika prehrane svakih nekoliko mjeseci.[11,17]

Na svakom kontrolnom pregledu preporučuju se laboratorijske pretrage (tablica 6).[11]

Djeca s tvrdokornim epilepsijama imaju visok rizik lošijeg zdravlja kostiju zbog produljene izloženosti AKL-ima i komorbiditeta poput cerebralne paralize.[11] Kombinirani učinak KD-a, promjena u razini vitamina D i smanjenja čimbenika rasta doprinosi povećanom riziku.[81,82,83] Kod djece koja KD primjenjuju dulje od dvije godine preporučuje se probir denzitometrijom za procjenu osteopenije. U slučaju abnormalnih rezultata potrebna je intervencija i ponavljanje pretrage nakon jedne godine.[11]

Nema potrebe za redovitim usporedbama EEG-a prije i za vrijeme dijetoterapije. EEG se može koristiti kao prediktor odgovora na KD kada se izvede rano (prije uvođenja dijetoterapije), sa smanjenjem interiktalnih epileptiformnih izbivanja u korelaciji s djelovanjem KD-a na epileptičke napadaje, nakon tri mjeseca primjene KD-a.[84] EEG također može biti koristan kada

Tablica 6. Preporuke za redovito praćenje i kliničke preglede tijekom terapijske primjene ketogene dijete
Table 6. Recommendations for follow-ups and clinical exams during ketogenic dietary treatment

Nutricionistička procjena / Nutritional evaluation
– Određivanje tjelesne mase, visine, idealne tjelesne mase, trenda rasta, indeksa tjelesne mase, kada je prikladno / Body mass, height, ideal body mass, growth trend, body mass index assessments, when appropriate – Određivanje opsega glave kod dojenčadi / Head circumference assessment in infants – Pregled prikladnosti individualnih izračuna za KD (energetski unos, unos bjelančevina i tekućina, ketogeni omjer, udio MCT-a) / Overview of suitability of individual calculations for ketogenic dietary treatment (energy intake, protein and fluid intake, ketogenic ratio, percentage of MCT) – Pregled korištenih dodataka prehrani / Overview of used food supplements – Procjena suradljivosti / Compliance assessment – Podešavanje KD-a za poboljšanje suradljivosti i kontrole napadaja, ako je potrebno / Fine-tuning the ketogenic diet for improving compliance and seizure control, if necessary
Neurološka procjena / Neurological evaluation
– Učinkovitost KD-a (ispunjava li očekivanja roditelja/skrbnika?) / Efficacy of ketogenic dietary treatment (does it meet the expectations of parents/caregivers?) – Pregled nuspojava KD-a / Overview of side effects of ketogenic dietary treatment – Smanjivanje doza/broja AKL-a, ako je prikladno / Reducing doses/number of antiseizure medications, if appropriate – Odluka o nastavku provedbe KD-a / Decision about continuation of ketogenic dietary treatment
Laboratorijska procjena / Laboratory evaluation
– Kompletna krvna slika s trombocitima / Complete blood count with platelets – Elektroliti uz bikarbonate, ukupne proteine, kalcij / Electrolytes with serum bicarbonate, total protein, calcium – Parametri jetrene i bubrežne funkcije (uključujući albumin, ureu, kreatinin) / Liver and kidney function parameters (including albumin, urea, creatinine) – Razina vitamina D / Vitamin D level – Kalcij, fosfati, magnezij / Calcium, phosphate, magnesium – Glukoza / Glucose – Lipidni profil natašte / Fasting lipid profile – Slobodni i ukupni karnitin / Free and total carnitine – Biokemijska analiza urina / Biochemical urine analysis – Razine AKL-ova u krvi (ako je primjenjivo) / Antiseizure medication blood levels (if applicable) *Neobavezne laboratorijske pretrage: / Non mandatory laboratory exams:* – Razine KT u krvi / Blood ketone level – Omjer kalcija i kreatinina u urinu* / Urine calcium and creatinine ratio* – Razine cinka, selena i bakra / Zink, selenium, copper levels – Razine vitamina A, E, B12 i folata / Vitamin A, E, B12, and folate levels – Razina feritina / Ferritin level
EEG (kada se razmatra ukidanje KD-a) / **EEG** (when discontinuation of ketogenic dietary treatment is considered)
Pomoćne pretrage (neobavezne) / Ancillary exams (not mandatory)
– Ultrazvuk bubrega (nakon prve godine provedbe dijetoterapije, ako je indicirano) / Kidney ultrasound (after the first year of ketogenic dietary therapy, if indicated) – Elektrokardiogram (ako je indicirano) / Electrocardiogram (if indicated) – Denzitometrija za mineralnu gustoću kostiju nakon dvije godine provedbe dijetoterapije** / Densitometry for bone mineral density after two years of ketogenic dietary therapy**

*Preporučeno za dojenčad / *Recommended for infants
**Rutinska denzitometrija nije preporučena za dojenčad. / Routine densitometry is not recommended for infants.
Napomena: Pregledi se trebaju vršiti svakih tri mjeseca u prvoj godini provedbe dijete uz preporučeni pregled nakon prvog mjeseca ili nakon drugog tjedna za dojenčad. / Note: Follow-ups should be done every three months in the first year of ketogenic dietary treatment, with a recommended follow-up after the first month or after the second week for infants.

se odlučuje o ukidanju AKL-a ili čak KD-a nakon određenog razdoblja.[11]

Potreban je stalan nutricionistički nadzor tijekom terapijske primjene KD-a kako bi se osigurala nutritivna prikladnost, poboljšala suradljivost i savjetovalo o individualnom obogaćivanju prehrane i unosu tekućina. Osiguravanje nutritivne prikladnosti uključuje propisivanje odgovarajućega energetskog unosa te zadovoljavanje potreba za vitaminima, mineralima, esencijalnim aminokiselinama, esencijalnim masnim kiselinama i vodom.[11]

Nutritivna ketoza se može poboljšati manipulacijom prehrane (npr. povećanjem udjela masti u prehrani i smanjenjem unosa ugljikohidrata i/ili bjelančevina) kako bi se pokušala optimizirati kontrola epileptičkih napadaja. Slično tomu, smanjenje udjela masti može umanjiti nutritivnu ketozu, što može biti poželjno kada su prisutne previsoke razine KT-a ili ako se

Tablica 7. Primjeri podešavanja KKD-a s ketogenim omjerom 3:1 kod dojenčadi prema internacionalnim smjernicama
Table 7. Examples of fine-tuning the CKD with a 3:1 ketogenic ratio in infants following international guidelines

Bilješka / Note	Ne preporučuje se podešavanje KD-a više od jednom tjedno! / Fine-tuning the ketogenic diet is not recommended more than once a week!
Općenite preporuke / General recommendations	– Provjeriti sadržaj ugljikohidrata u korištenim lijekovima i dodatcima prehrani / Check the carbohydrate content in used medicines and food supplements – Provjeriti količine makronutrijenata u obrocima / Check the amounts of macronutrients in meals – Provjeriti točnost kuhinjske vage / Check the accuracy of the kitchen scale
Nedostatna nutritivna ketoza (razina KT <2 mmol/l) / Inadequate nutritional ketosis (ketone level <2 mmol/l)	– Povećati ketogeni omjer: / Increase the ketogenic ratio: – Prestati dodavati majčino mlijeko ili standardni pripravak adaptiranog mlijeka uz povećanje količine ketogenog pripravka za nadoknadu kalorijskog unosa / Stop adding breast milk or standard infant formula while increasing the amount of ketogenic formula to compensate for caloric intake – Pomiješati ketogeni pripravak za dojenčad s pripravkom s većim ketogenim omjerom (25% – 75% ili 50% – 50%) ili koristiti samo pripravak s većim ketogenim omjerom uz procjenu zadovoljavanja nutritivnih potreba ili povećati količinu masti koja se koristi u obrocima s krutom hranom (npr. maslac, margarin, ulje, vrhnje, gotovi pripravci dugolančanih triglicerida) / Mix a ketogenic formula with a formula with a higher ketogenic ratio (25%–75% or 50%–50%) or use only a formula with a higher ketogenic ratio while assessing nutritional needs or increase the amount of fat used in solid food meals (e.g. butter, margarine, oil, cream, ready-to-use preparations of long-chain triglycerides) – Dodati MCT u prehranu s udjelom od 5% od ukupnoga energetskog unosa ili povećati udio već korištenog MCT-a za 5% / Add MCT to the diet in the amount that takes 5% of the total energy intake or increase the MCT already used by 5% – Smanjiti energetski unos za 5 – 10% održavajući isti ketogeni omjer / Reduce energy intake by 5–10% while maintaining the same ketogenic ratio Ako navedeno ne pomogne, potrebno je izmjeriti potrošnju energije u mirovanju. / If the above does not help, it is necessary to measure the resting energy expenditure. – Započeti obogaćivanje prehrane karnitinom / Start carnitine supplementation
Prekomjerna nutritivna ketoza (razina KT >5 mmol/l) / Excessive nutritional ketosis (ketone level >5 mmol/l)	– Smanjiti ketogeni omjer: / Reduce the ketogenic ratio: – Povećati unos bjelančevina za 1 – 2% (koristeći se standardnim pripravkom adaptiranog mlijeka ili bjelančevinama u prahu prikladnim za dojenčad) / Increase protein intake by 1–2% (using standard infant formula or protein powder suitable for infants) – Povećati unos ugljikohidrata za 1 – 2% (koristeći se pripravcima ugljikohidrata u prahu ili standardnim pripravkom adaptiranog mlijeka ili povećanjem količine voća, kruha, krumpira, žitarica) / Increase the carbohydrate intake by 1–2% (using powder carbohydrates suitable for infants or a standard infant formula or by increasing the amount of fruit, bread, potatoes, cereals) – Smanjiti udio MCT-a u ukupnom energetskom unosu za 5% uz nadoknađivanje kalorija iz dugolančanih triglicerida povećanjem količine emulzija dugolančanih triglicerida, ulja, maslaca i sl. / Reduce the amount of MCTs in the total energy intake by 5% while compensating for calories from long-chain triglycerides by increasing the amounts of ready-to-use preparations of long-chain triglycerides, oil, butter, etc. – Povećati energetski unos za 5 – 10%, održavajući isti ketogeni omjer / Increase energy intake by 5–10%, maintaining the same ketogenic ratio Ako navedeno ne pomogne, potrebno je izmjeriti potrošnju energije u mirovanju. / If the above does not help, it is necessary to measure the resting energy expenditure.

KD ukida. Obogaćivanje MCT uljem može se primijeniti za poboljšanje nutritivne ketoze uz održavanje istog omjera te zbog dodatnih koristi poput laksativnog učinka i lakše probavljivosti u usporedbi s dugolančanim trigliceridima.[11]

Kod dojenčadi, u slučaju da razina KT-a ne dosegne odgovarajući raspon (2 – 5 mmol/l u krvi) unutar dva tjedna od uvođenja dijetoterapije, također je važno prilagoditi KD (tablica 7) kako bi se povećala učinkovitost u smanjenju učestalosti epileptičkih napadaja.[17]

Za poticanje oralne motoričke aktivnosti i izbjegavanje averzivnog ponašanja prema hranjenju, kruta hrana se uvodi se u dobi od četiri do šest mjeseci (ponekad s devet mjeseci u slučajevima kašnjenja u razvoju). U tom razdoblju moguća je i kombinacija ketogenog pripravka s krutom hranom. U dobi od devet do dvanaest mjeseci kada se uvodi više namirnica koje sadrže ugljikohidrate (npr. kruh, krumpir) moguća je primjena liberalnije vrste KD-a s niskim udjelom MCT-a (10 – 25% od ukupnoga energetskog unosa) koji se dobro podnosi. Količina MCT-a može se pomiješati s mliječnim proizvodom i postupno povećavati. Postojeća MCT KD s višim udjelima MCT-a u ukupnom energetskom unosu (50 – 60%) ne preporučuje se zbog slabije tolerancije u dojenačkoj dobi. MCT se može koristiti samo kao emulzija dostupna na tržištu hrane za posebne medicinske potrebe (npr. 100-postotna, 50-postotna MCT ili 20-postotna MCT emulzija).[17]

Za vrijeme primjene KKD-a moguće je i smanjiti omjer ovisno o nutritivnoj ketozi i kontroli napadaja

za poboljšanje pridržavanja, a jedno istraživanje je utvrdilo da se nakon planiranog smanjenja s omjera 4:1 na 3:1 nakon tri mjeseca provedbe dijetoterapije epileptički napadaji nisu pogoršali.[85] Općenito, omjeri veći od 4,5:1 ne koriste se dulje od nekoliko mjeseci zbog povećanog rizika od nuspojava, ograničenog unosa bjelančevina i loše suradljivosti, uz iznimku primjene KD-a za epileptički status enteralnim putem.[11] Podešavanje KD-a (npr. povećanje omjera, promjena energetskog unosa i dodataka prehrani) može dovesti do dodatnog povećanja kontrole epileptičkih napadaja.[80]

Prehrane s niskim udjelom ugljikohidrata imaju diuretski učinak, a minimalan je i doprinos tekućina iz ograničene količine hrane na KD. Slobodan unos tekućina treba se uzeti u obzir kod oboljelih s povećanim rizikom za dehidraciju. Specifična težina urina unutar normalnog raspona (<1,020) mjera je odgovarajuće hidratacije koju roditelji/skrbnici mogu koristiti kao indikator kod kuće, ako je potrebno.[11]

Trenutno nema dostupne opsežne literature o podvrgavanju općoj anesteziji tijekom primjene KD-a, a na temelju dostupne literature pojedini centri su razvili preporuke.[86,87,88] Do sada se pokazalo sigurnim koristiti otopine bez ugljikohidrata uz održavanje stabilnih razina glukoze za vrijeme zahvata u trajanju do jednog i pol sata. Kod zahvata koji su trajali dulje od tri sata uočeno je značajno smanjenje pH vrijednosti krvi koje je zahtijevalo intravenoznu primjenu bikarbonata.[86] Nužna je komunikacija s timom za KD prije planiranog zahvata i redovito praćenje tjelesne mase. Prije zahvata i po prijmu u bolnicu preporučuje se provjerite razinu KT-a u urinu te izvršiti laboratorijske pretrage uključujući kompletnu krvnu sliku, parametre bubrežne i jetrene funkcije, bikarbonate, razine glukoze, laktata i β-hidroksibutirata te analizu acidobazne ravnoteže. Prije zahvata slijedi se uobičajeni protokol, tj. izbjegava se konzumacija hrane i pića u preporučenom vremenskom razdoblju (šest sati prije zahvata za hranu/mlijeko i dva sata prije zahvata za bistre tekućine). Tijekom anestezije preporučuje se koristiti otopinu bez ugljikohidrata (0,9% fiziološku otopinu ili Hartmannovu otopinu). U slučaju da anestezija traje dulje od tri sata potrebno je nadzirati acidobaznu ravnotežu (pH vrijednost krvi i bikarbonate) i razinu glukoze i β-hidroksibutirata uz tretiranje hipoglikemije ili hiperketonemije, ako je potrebno, intravenoznom primjenom 10-postotne otopine glukoze, potom intravenoznom otopinom 2,5% glukoze/0,45% fiziološke otopine. Ako pH vrijednost krvi padne ispod 7,2 potrebno je intravenozno primijeniti bikarbonate. Nakon zahvata preporučuje se nastaviti s intravenoznom primjenom fiziološke otopine sve dok se počne tolerirati oralan unos uz vraćanje na KD što je prije moguće.[87,88]

Izvanredne situacije kod dojenčadi

U slučaju različitih bolesti tijekom terapijske primjene KD-a važnije je liječiti (akutnu) bolest nego održavati optimalnu nutritivnu ketozu. U dogovoru s roditeljima, potrebno je odrediti kada će se kontaktirati tim za KD u slučaju bolesti te je važno da svako dijete dobije prilagođeni plan za hitne situacije. Potrebno je održavati ravnotežu tekućina, a tijekom akutne bolesti nije potrebno pretjerano inzistirati na jelu (manji prehrambeni unos je prihvatljiv). Svaki put kada dođe do povraćanja i/ili proljeva, potrebna je nadoknada elektrolita s 10 ml oralne rehidracijske otopine po kilogramu tjelesne mase.[17]

Tijekom aktivne akutne bolesti može biti povećan rizik od prekomjerne nutritivne ketoze, tj. hiperketonemije koja može biti uzrokovana smanjenim energetskim unosom i unosom ugljikohidrata u kombinaciji s pojačanim radom metabolizma. Tada je potrebno češće provjeravanje razina KT-a i glukoze u krvi uz dodatne količine ugljikohidrata prema potrebi (oralna rehidracijska otopina, otopina glukoze).[17]

Preporuke za primjenu oralne rehidracijske otopine tijekom 24 sata trebaju uzeti u obzir i količinu ugljikohidrata sadržanu u korištenom proizvodu. Kada se dijete oporavi mogu se ponovo uvesti ketogeni pripravci i/ili kruta hrana.

U djeteta koje primjenjuje KD i koje treba zaustaviti oralan unos hrane ili zahtijeva intravensku hidrataciju treba izbjegavati otopine koje sadrže glukozu. Preporučuje se koristiti 0,45% ili 0,9% fiziološku otopinu, osim u slučajevima kada se liječi hipoglikemija/hiperketonemija.[17]

Ako se dijete hrani enteralnim putem pomoću sonde za hranjenje ili perkutane endoskopske gastrostome, tada se KD može primjenjivati u tekućem obliku, ako se podnosi, uz izbjegavanje aspiracije. Mogući postupci tijekom akutnih bolesti uz istovremenu primjenu KD-a opisani su u tablici 8.[17]

Nuspojave

KD imaju nuspojave kao i sve druge terapije, no rizik od ozbiljnih nuspojava je nizak te ih većina ne zahtijeva ukidanje KD-a.

U fazi uvođenja KD-a moguće su različite nuspojave poput: hipoglikemije, metaboličke acidoze, dehidracije i visokih razina KT, no učestalost ovih nuspojava danas je manja zbog postupnog uvođenja KD-a bez inicijalnog gladovanja.[11]

Najčešće su gastrointestinalne poteškoće koje se uglavnom mogu otkloniti.[11] Konstipacija, povraćanje, proljev i bolovi u trbuhu mogu se pojaviti u do 50% djece.[89,90,91] Ovi simptomi su obično blagi i lako se otklone uz minimalne prehrambene intervencije. Kod djece s već postojećim gastroezofagealnim refluksom,

Tablica 8. Preporuke za postupanja tijekom akutne bolesti kod dojenčadi koja primjenjuje KD prema internacionalnim smjernicama

Table 8. Recommendations for procedures during acute illness in infants on ketogenic dietary treatment following international guidelines

Hitnoća / Emergency	Postupanja / Procedures
Bolest, vrućica bez povraćanja i/ili proljeva / Illness, fever without vomiting and/or diarrhea	Kontaktirati tim za KD prema dogovoru / Contact team for ketogenic dietary treatment as agreed
1. faza (prvih 24 sata) / 1st phase (first 24 hours)	KKD / CKD: – Ako trenutni raspored hranjenja (hranjenje na bočicu/majčino mlijeko/kruta hrana) nije prihvaćen, podijelite obroke i nudite više manjih porcija tijekom dana / If the current feeding schedule (bottle feeding/breast milk/solid food) is not accepted, divide the meals and offer several smaller portions throughout the day KKD s malom količinom MCT-a / CKD with a small amount of MCT: – Podijelite količinu MCT emulzije u više manjih obroka tijekom dana / Divide the amount of MCT emulsion into several smaller meals during the day – Važno je dati MCT samo ako je dijete jelo hranu koja sadrži ugljikohidrate / It is important to give MCT only if the child has eaten food that contains carbohydrates – Ako dijete pojede 50% svoga obroka tada treba dati samo pola ukupne količine MCT emulzije za taj obrok / If the child eats 50% of his meal, then only half of the total amount of MCT emulsion for that meal should be given – Ograničite unos namirnica bogatih prehrambenim vlaknima na manje porcije / Limit the intake of foods rich in dietary fibres to smaller portions Za enteralno hranjenje sondom / For enteral tube feeding: – Pripremajte više manjih obroka tijekom dana / Prepare several smaller meals during the day – Spustite položaj pumpe ako se koristi ili prebacite na kontinuirano kapajuće hranjenje / Lower the position of the pump when used or switch to continuous drip feeding
2. faza / 2nd phase	Ako se tegobe povuku, može se prijeći na uobičajenu KD (hranjenje na bočicu/majčino mlijeko/kruta hrana). Ako se tegobe ne povuku, ponavljajte postupke u 1. fazi najviše dva dana. / If the symptoms subside, switch to regular KD (bottle feeding/breast milk/solid food). If the symptoms do not subside, repeat the procedure sin 1st phase for a maximum of two days.
Bolest, vrućica s povraćanjem i/ili proljevom / Illness, fever with vomiting and/or diarrhea	Kontaktirati tim za KD prema dogovoru. / Contact team for ketogenic dietary treatment as agreed.
1. faza (prvih 24 sata) / 1st phase (first 24 hours)	KKD/KKD s malim količinama MCT-a/enteralno hranjenje / CKD/CKD with small amount of MCT/enteral tube feeding: – Primijenite oralnu rehidracijsku otopinu / Administer oral rehydration solution – Osigurajte dostatan unos tekućina / Ensure sufficient fluid intake – Za svaku epizodu povraćanja i/ili proljeva primijenite 10 ml oralne rehidracijske otopine po kilogramu tjelesne mase / For each episode of vomiting and/or diarrhea, apply 10 ml of oral rehydration solution per kilogram of body mass
2. faza / 2nd phase	Postupci su jednaki kao i u 1. fazi za bolest/vrućicu bez povraćanja i/ili proljeva uz / The procedures are the same as in the 1st phase for illness/fever without vomiting and/or diarrhoea with: – Smanjenje ketogenog omjera za 1 (npr. s 3:1 na 2:1) za KKD / Reduction of ketogenic ratio by 1 (e.g. from 3:1 to 2:1) for CKD – Razrjeđivanje hrane s vodom (50% – 50%) za enteralno hranjenje sondom / Dilution of food with water (50% – 50%) for enteral tube feeding Osigurajte dostatan unos tekućina i za svaku epizodu povraćanja i/ili proljeva primijenite 10 ml oralne rehidracijske otopine po kilogramu tjelesne mase. / Ensure sufficient fluid intake and for each episode of vomiting and/or diarrhoea apply 10 ml of oral rehydration solution per kilogram of body mass.
3. faza / 3rd phase	Ako se tegobe povuku, može se prijeći na uobičajenu KD. / If the symptoms subside, switch to regular KD.
Intenzivna njega / Intensive care	U djeteta koje primjenjuje KD i treba zaustaviti prehrambeni unos i/ili zahtijeva intravenoznu hidrataciju iz bilo kojeg razloga treba izbjegavati otopine koje sadrže glukozu. Preporučuje se koristiti 0,45% ili 0,9% fiziološke otopine. Razine glukoze i KT-a u krvi treba mjeriti svakih šest sati. *Nil per os* bez intravenoznog davanja glukoze treba ograničiti na najviše šest sati. / Solutions containing glucose should be avoided in a child during the ketogenic dietary treatment who needs to stop feeding and/or requires intravenous hydration for any reason. It is recommended to use 0.45% or 0.9% saline. Blood glucose and ketone levels should be measured every six hours. Nil per os without intravenous glucose administration should be limited to a maximum of six hours.

u slučaju pogoršanja, optimiziranje terapije pomoći će u ublažavanju simptoma. Gastrointestinalne nuspojave rijetko su razlog za ukidanje KD-a, kada se prikladno nadziru i sprječavaju.[11]

Hiperlipidemija je dobro poznata nuspojava gotovo svih vrsta KD-a, a može se uočiti već u prvom mjesecu primjene dijetoterapije.[92] Povišene serumske razine ukupnih triglicerida i lipoproteina male gustoće zabilježene su u 14 – 59% djece na KKD.[90,92,93,94] Preliminarni podatci sugeriraju da je rani porast serumskih razina lipida tijekom prvih mjeseci obično privremen. U jednom istraživanju, 60% oboljelih na KKD je imalo i hiperkolesterolemiju (>200 mg/dl).[94] Do dvanaestog mjeseca primjene KD-a vrijednosti lipida često se normaliziraju i ostaju u normalom rasponu.[93,95] Većina centara oklijeva započeti KD u djece s postojećom hiperlipidemijom, no jedno je istraživanje pokazalo da se, unatoč visokom udjelu masti u prehrani, razine lipida mogu kontrolirati prije uvođenja KKD-a.[96] Strategije za sprječavanje hiperlipidemije uključuju povećanu konzumaciju MCT-a i maslinovog ulja, uz dodatak omega-3 masnih kiselina ili karnitina te smanjenje unosa transzasićenih masnih kiselina, zasićenih masnih kiselina i kolesterola. Uz navedeno se preporučuje smanjenje ketogenog omjera (u slučaju primjene KKD-a), smanjenje unosa crvenog mesa, žumanjaka, vrhnja, maslaca, životinjskih masti, palminog i kokosovog ulja, kao i primjena KD-a s tekućim pripravcima.[92,94,96]

Iako se rizik od bolesti koronarnih arterija može povećati dugotrajnim povišenjem razine kolesterola, prethodna pedijatrijska istraživanja nisu pokazala nikakve promjene u debljini intime-medije karotidnih arterija u odnosu na početnu vrijednost, nakon šest i dvanaest mjeseci provedbe dijetoterapije.[97,98] S druge strane, lokalna i sustavna arterijska krutost bila je značajno povećana u dva istraživanja koja su uključivala djecu i mlade odrasle osobe, te je utvrđena korelacija s razinama kolesterola i triglicerida.[99,100] Promjene u arterijskoj funkciji uočene unutar prve godine terapijske primjene KD-a nisu bile značajne nakon 24 mjeseca i čini se da su reverzibilne.[100] Ipak, nisu poznati dugoročni ishodi ove prehrane s visokim udjelom masti.[11]

Bubrežni kamenci ranije su se javljali u 3 – 7% djece tijekom terapijske primjene KD-a.[58,71,101] Obično ne zahtijevaju ukidanje dijetoterapije, a litotripsija je rijetko potrebna. Treba imati na umu da primjena KD-a u dojenčadi može povećati rizik od bubrežnih kamenaca u usporedbi sa starijom djecom.[17] Osim dobnih čimbenika, trajanja primjene KD-a i istovremene primjene inhibitora ugljične anhidraze, prisutnost hiperkalciurije također povećava rizik za razvoj bubrežnih kamenaca.[101] Kao što je prethodno navedeno, oralni citrati mogu pomoći u sprječavanju stvaranja bubrežnih kamenaca.

Postoje različiti podatci o učinku KD-a na rast djece. Međutim, šest istraživanja koja su trajala više od šest mjeseci ukazuju na to da KKD ima negativne učinke na rast i tijekom vremena može uzrokovati usporavanje porasta tjelesne visine.[82,83,102–105] Jedan retrospektivni pregled izvijestio je o 86% oboljelih s usporenim rastom, no taj učinak nije povezan s dobi, trajanjem primjene KD-a niti s unosom bjelančevina ili energetskim unosom.[104] Prospektivno istraživanje s 237 djece otkrilo je da su starija djeca rasla „gotovo normalno", a mlađa su imala više poteškoća.[103] Dugoročno praćenje djece koja su prethodno primjenjivala KD sugerira da se rast poboljšava nakon prekida KD-a, no porast tjelesne visine može biti ispod očekivanog.[106]

Djeca s tvrdokornom epilepsijom izložena su riziku od nedostatka vitamina D prije početka primjene KD-a. Unatoč poboljšanju razine vitamina D obogaćivanjem prehrane, kod nekih je uočen pad sadržaja minerala u kostima cijelog tijela i kralježnice tijekom primjene KD-a čak i uz smanjenje AKL-a.[82] Nedostatci ostalih mikronutrijenata su rijetki, no zahtijevaju kontinuirano praćenje.

Srčane abnormalnosti su zabilježene u nekoliko djece tijekom primjene KD-a, a uključuju kardiomiopatiju i produljeni QT-interval.[107,108,109,110] Mehanizam ovih komplikacija još nije u potpunosti shvaćen, a samo je jedan slučaj bio povezan s nedostatkom selena.[11]

Ostale moguće, ali rijetke nuspojave KD-a uključuju povećan rizik od infekcija, pojavu modrica, osip, povišene serumske razine mokraćne kiseline, prijelome, pankreatitis i lipidnu aspiracijsku pneumoniju.[11,19] Disfunkcija jetre može se pojaviti u djece koja koriste valproičnu kiselinu i primjenjuju KD, uz istovremenu virusnu infekciju koja dodatno povećava rizik povećanja razina transaminaza.[55,90,111]

Dugoročne komplikacije kod djece koja primjenjuju KD dulje od dvije godine nisu sustavno pregledane. Postoji tek nekoliko izvještaja u literaturi koji se bave ovom malom podskupinom.[95,112] U ovoj populaciji postojao je veći rizik od prijeloma kostiju, bubrežnih kamenaca i zaostajanja u rastu, ali dislipidemija nije identificirana.[95] U oboljelih od sindroma nedostatka GLUT1 nakon pet godina primjene KKD-a nisu zabilježene značajne razlike u antropometrijskim mjerenjima ni u sastavu tijela, kao ni u potrošnji energije u mirovanju i biokemijskim parametrima. Mineralna gustoća kostiju značajno se povećavala tijekom vremena u skladu s dobi, a primijećeno je i značajno smanjenje inzulina natašte i inzulinske rezistencije nakon početka primjene KKD-a.[112]

Evaluacija učinka i trajanje terapijske primjene KD-a

Službenu procjenu učinkovitosti terapijske primjene KD-a trebao bi napraviti zdravstveni tim za KD u raz-

govoru s obitelji uzimajući u obzir i toleranciju i mogućnost oboljelog ili roditelja/skrbnika da se u potpunosti pridržava preporuka za primjenu KD-a.[11,17]

Za valjanu procjenu učinkovitosti, KD treba primjenjivati najmanje tri mjeseca kod djece ili dva do tri mjeseca kod dojenčadi. Tijekom ovog razdoblja iznimno je važno redovito podešavanje KD-a s ciljem umanjivanja nuspojava i poboljšanja njenog učinka.[11,17]

Noviji podatci sugeriraju da KD djeluje brzo kada je učinkovita, sa 75% djece koja postižu odgovor u roku od 14 dana, tako da je u nekim slučajevima prikladno ranije procijeniti odgovor na dijetoterapiju.[45] Drugo je istraživanje pokazalo da se potpuna kontrola epileptičkih napadaja, iako se većinom postiže u prvih nekoliko mjeseci, može pojaviti čak i nakon 18 mjeseci primjene KD-a.[113] Ako se napadaji pogoršaju tijekom prvog i drugog tjedna od uvođenja dijetoterapije, postupak je jednak kao i za AKL-e i trebalo bi ju odmah ukinuti. Ako oboljeli ili njegovi skrbnici odluče primjenjivati KD dulje od šest mjeseci, unatoč izostanku poboljšanja kontrole epileptičkih napadaja, odluka je u konačnici njihova i treba je podržavati sve dok se nuspojave nadziru i liječe.[11] U ovim situacijama treba imati na umu i druge pozitivne učinke KD-a na kognitivnu i motoričku funkciju, spavanje, koncentraciju, raspoloženje i razine energije.

U djece sa smanjenjem učestalosti epileptičkih napadaja preko 50% razmatranje o ukidanju KD-a često se vrši nakon otprilike dvije godine provedbe dijetoterapije procjenom omjera rizika i koristi. Međutim, u djece koja su postigla gotovo potpunu kontrolu napadaja (npr. smanjenje učestalosti preko 90%) s niskom pojavom nuspojava, KD se može primjenjivati i nekoliko godina. Važno je naglasiti da ne postoji maksimalno vrijeme trajanja terapijske primjene KD-a.[11]

Postoje neka zdravstvena stanja kod kojih se KD može primjenjivati dulje ili kraće razdoblje. Kod sindroma nedostatka GLUT1, preporučuje se primjena KD-a barem do puberteta, ali može biti korisna i dugoročno, u odrasloj dobi.[19,114] Kod nedostatka piruvat dehidrogenaze također se preporučuje dulja primjena KD-a. Dojenčad i djeca sa sindromom infantilnih epileptičkih spazma mogu zahtijevati kraće trajanje dijetoterapije uz redovito praćenje i procjenu koristi već nakon mjesec dana.[11] U istraživanju koje je proučavalo učinak KKD-a na sindrom infantilnih epileptičkih spazma njih 56% postiglo je potpunu kontrolu unutar dva tjedna od uvođenja. Oni koji su postigli potpunu kontrolu provodili su KD šest mjeseci kada je uspješno ukinuta, bez ponovne pojave epileptičkih spazma. Sva su ova djeca imala normalan EEG zapis unutar dva mjeseca od početka primjene KD-a.[115] U randomiziranom istraživanju tvrdokornih infantilnih epileptičkih spazma rano ukidanje dijetoterapije nakon šest mjeseci u djece koja su postigla potpunu kontrolu imalo je istu stopu ponovne pojave spazama nakon jedne godine od ukidanja, u usporedbi s djecom koja su KD provodila dvije godine.[116] Osim toga, kraće razdoblje terapijske primjene KD-a pokazalo se uspješnim za liječenje tvrdokornih epileptičkih statusa.[117,118]

Velik postotak (80%) djece koja su postigla potpunu kontrolu epileptičkih napadaja primjenom KD-a zadržat će je i nakon njenog ukidanja. Rizik može biti veći kod onih s epileptiformnim izbivanjima na EEG zapisu, malformacijama mozga i kompleksom tuberozne skleroze.[119] Stoga EEG može biti vrijedan instrument za savjetovanje obitelji o rizicima ponovne pojave napadaja prilikom donošenja odluka o ukidanju dijetoterapije.[11]

Za oboljele kod kojih se KKD pokazala dugoročno korisnom i potrebnom, nakon nekoliko godina može se razumno razmotriti prijelaz na MAD, MKD ili LGIT.[11] Sa sve većom primjenom KD-a kod adolescenata i odraslih, osobito modificiranih vrsta, te povremenom potrebom ili željom za dugotrajnom primjenom dijetoterapije, postoji potreba za odgovarajućom tranzicijom ka zdravstvenoj skrbi za odrasle koja pruža usluge terapijske primjene KD-a.

Ukidanje KD-a

Trajanje i metoda ukidanja KD-a su individualni te se određuju na temelju odgovora oboljelog.[11]

KD se može naglo ukinuti pretežito i iznimno u hitnim situacijama i idealno u bolničkom okruženju. Međutim, dijetoterapija se češće ukida postupno tijekom nekoliko mjeseci. U slučaju KKD-a ketogeni omjer se može smanjivati za jedan svaki mjesec (npr. s 4:1 na 3:1 pa na 2:1) ili manje za dojenčad, nakon čega slijedi ponovno uvođenje uobičajene hrane i neograničenoga energetskog unosa dok se ne izgubi nutritivna ketoza.[11] Potreban je oprez pri uvođenju rafiniranih ugljikohidrata nakon što se u potpunosti uspostavi normalna prehrana.[17] Tijekom razdoblja ukidanja preporučuje se kontinuirano obogaćivanje prehrane. Ako se epileptički napadaji pogoršaju, KD se može podesiti, tj. vratiti na prethodni učinkoviti omjer.[11] U novijem istraživanju koje je proučavalo ukidanje KD-a, 14% djece imalo je povećanu učestalost epileptičkih napadaja tijekom razdoblja ukidanja. Nije bilo značajne razlike u incidenciji pogoršanja napadaja tijekom procesa ukidanja na temelju brzine procesa. Ipak, djeca koja su postigla smanjenje učestalosti napadaja za 50 – 99% imala su tri puta veći rizik od pogoršanja napadaja tijekom ukidanja u usporedbi s djecom koja su postigla potpunu kontrolu, osobito ona s većim brojem korištenih AKL-a.[120] Kod ove djece KD bi trebalo ukidati s oprezom. Prema internacionalnim preporukama ukidanje tijekom četiri do šest tjedana izvedivo je i dobro podnošljivo. Ukidanje KD-a tijekom nekoliko dana ili tjedana također je izvedivo kod neke djece

bez očite koristi od primjene dijetoterapije, što je osobito važno kod dojenčadi koja mora brzo prijeći na sljedeću opciju liječenja.[11,17] Kod onih kojima su se napadaji pogoršali s ukidanjem KD-a stopa oporavka kontrole napadaja bila je slična (skoro 90-postotno poboljšanje) između prilagodbe prehrane i AKL-a.[120] Proces ukidanja KD-a može biti tjeskoban trenutak za roditelje/skrbnike kojima je potrebna podrška.

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: IP, VB

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: IP, JRN, IK, JB, VB

Pisanje prve verzije rada: IP, VB

Kritička revizija: IP, JRN, IK, JB, VB

LITERATURA

1. *Schmidt D, Schachter SC.* Drug treatment of epilepsy in adults. BMJ. 2014;348:g254–g254.
2. *Davis J, Roberts R, Davidson DL, Norman A, Ogston S, Grimshaw JM i sur.* Implementation strategies for a Scottish national epilepsy guideline in primary care: results of the Tayside Implementation of Guidelines in Epilepsy Randomized (TIGER) trial. Epilepsia. 2004;45(1):28–34.
3. *Bašić S, Gadže ŽP, Prpić I, Poljaković Z, Malenica M, Juraški RG i sur.* Smjernice za farmakološko liječenje epilepsije. Liječ Vjesn. 2021;143(11–12):429–50.
4. *Perucca E, Tomson T.* The pharmacological treatment of epilepsy in adults. Lancet Neurol. 2011;10:446–56.
5. *Karlsson L, Wettermark B, Tomson T.* Drug treatment in patients with newly diagnosed unprovoked seizures/epilepsy. Epilepsy Res. 2014;108:902–8.
6. *Kwan P, Brodie MJ.* Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med. 2000;342:314–9.
7. *Sillanpaa M, Jalava M, Kaleva O, Shinnar S.* Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. N Engl J Med. 1998;338:1715–22.
8. *Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hause WA, Mathern G i sur.* Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2010;51:1069–77.
9. *Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ.* Drug-resistant epilepsy. N Engl J Med. 2011;365:919–26.
10. *Berg AT.* Understanding the delay before epilepsy surgery: who develops intractable focal epilepsy and when? CNS Spectrum. 2004;9:136–44.
11. *Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R i sur.* Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. Epilepsia Open. 2018;3:175–92.
12. *Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G i sur.* The ketogenic diet in the treatment of epilepsy in children: a randomised, controlled trial. Lancet Neurol. 2008;7:500–6.
13. *Freeman JM, Vining EP, Kossoff EH, Pyzik PL, Ye X, Goodman SN.* A blinded, crossover study of the efficacy of the ketogenic diet. Epilepsia. 2009;50:322–5.
14. *Sharma S, Sankhyan N, Gulati S, Agarwala A.* Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: a randomized controlled trial. Epilepsia. 2013;54:481–6.
15. *Lambrechts DA, de Kinderen RJ, Vles JS, de Louw AJ, Aldenkamp AP, Majoie HJ.* A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. Acta Neurol Scand. 2017;135:231–9.
16. *Schoeler NE, Marston L, Lyons L, Halsall S, Jain R, Titre-Johnson S i sur.* Classic ketogenic diet versus further antiseizure medicine in infants with drug-resistant epilepsy (KIWE): a UK, multicentre, open-label, randomised clinical trial. Lancet Neurol. 2023;22(12):1113–24. doi:10.1016/S1474-4422(23)00370-8.
17. *van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, Leiendecker B, Fitzsimmon G, Dority L i sur.* Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. Eur J Paediatr Neurol. 2016;20(6):798–809.
18. *xxx.* Appendix C: AAN Classification of Evidence for the Rating of a Therapeutic Study. Continuum (Minneap Minn). 2015;21(4 Headache):1169. doi:10.1212/01.CON.0000470920.20859.fe.
19. *Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN.* Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2020;6(6):CD001903.
20. *Klepper J, Akman C, Armeno M, Auvin S, Cervenka M, Cross HJ i sur.* Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. Epilepsia Open. 2020;5(3):354–65.
21. *Jung DE, Kang HC, Kim HD.* Long-term outcome of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy with focal malformation of cortical development. Pediatrics. 2008;122:e330–e333.
22. *Schwartz RH, Eaton J, Bower BD, Aynsley-Green A.* Ketogenic diets in the treatment of epilepsy: short-term clinical effects. Dev Med Child Neurol. 1989;1:145–51.
23. *Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G.* i sur. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. Epilepsia. 2009;50:1109–17.
24. *Hosain SA, La Vega-Talbott M, Solomon GE.* Ketogenic diet in pediatric epilepsy patients with gastrostomy feeding. Pediatr Neurol. 2005;32:81–3.
25. *Kossoff EH, McGrogan JR, Freeman JM.* Benefits of an all-liquid ketogenic diet. Epilepsia. 2004;45:1163.
26. *Vaisleib II, Buchhalter JR, Zupanc ML.* Ketogenic diet: outpatient initiation, without fluid, or caloric restrictions. Pediatr Neurol. 2004;31:198–202.
27. *Bansal S, Cramp L, Blalock D, Zelleke T, Carpenter J, Kao A.* The ketogenic diet: initiation at goal calories versus gradual caloric advancement. Pediatr Neurol. 2014;50:26–30.
28. *Sell E, Liu YMC, Donner E, Curtis R.* The medium-chain triglyceride ketogenic diet for the treatment of refractory lesional epilepsy in children. Epilepsia. 2005;46:234.
29. *Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL.* The ketogenic diet: one decade later. Pediatrics. 2007;119(3):535–43.

30. *Magrath G.* Fine tuning. U: Neal E, ur. The dietary treatment of epilepsy – practical implementation of ketogenic therapy. Oxford: Wiley-Blackwell; 2012, str. 142–48.
31. *Martin-McGill KJ, Lambert B, Whiteley VJ, Wood S, Neal EG, Simpson ZR i sur.* Ketogenic Dietitians Research Network (KDRN). Understanding the core principles of a 'modified ketogenic diet': a UK and Ireland perspective. J Hum Nutr Diet. 2019;32(3):385–90.
32. *Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, Pillas DJ, Rubenstein JE, Vining EP.* A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy. Epilepsia. 2006;47: 421–4.
33. *Kossoff EH, Turner Z, Bluml RM, Pyzik PL, Vining EP.* A randomized, crossover comparison of daily carbohydrate limits using the modified Atkins diet. Epilepsy Behav. 2007;10:432–6.
34. *Roehl K, Sewak SL.* Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Classic and Modified Ketogenic Diets for Treatment of Epilepsy. J Acad Nutr Diet. 2017;117(8): 1279–92.
35. *Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, Lee JS, Kim JT, Kim HD i sur.* Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. Epilepsia. 2016;57:51–8.
36. *Pfeifer HH, Thiele EA.* Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. Neurology. 2005;65:1810–2.
37. *Grocott OR, Herrington KS, Pfeifer HH, Thiele EA, Thibert RL.* Low glycemic index treatment for seizure control in Angelman syndrome: A case series from the Center for Dietary Therapy of Epilepsy at the Massachusetts General Hospital. Epilepsy Behav. 2017;68:45–50.
38. *Sondhi V, Agarwala A, Pandey RM, Chakrabarty B, Jauhari P, Lodha R i sur.* Efficacy of Ketogenic Diet, Modified Atkins Diet, and Low Glycemic Index Therapy Diet Among Children With Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr. 2020;174(10):944–51.
39. *van der Louw E, Aldaz V, Harvey J, Roan M, van den Hurk D, Cross JH i sur.* Optimal clinical management of children receiving ketogenic parenteral nutrition: a clinical practice guide. Dev Med Child Neurol. 2020;62(1):48–56.
40. *Prpić I, Radić-Nišević J, Obrovac-Glišić M, Margetić J, Kozina M.* Primjena modificirane Atkinsove dijete u liječenju epilepsije. [Internet] Dostupno na: https://epiprehrana.com/wp-content/uploads/2022/03/modificirana_atkinsova_dijeta.pdf [Pristupljeno 7. ožujka 2024.].
41. *Kossoff EH, Al-Macki N, Cervenka MC, Kim HD, Liao J, Megaw K i sur.* What are the minimum requirements for ketogenic diet services in resource-limited regions? Recommendations from the International League Against Epilepsy Task Force for Dietary Therapy. Epilepsia. 2015;56(9):1337–42.
42. *Peterson SJ, Tangney CC, Pimentel-Zablah EM, Hjelmgren B, Booth G, Berry-Kravis E.* Changes in growth and seizure reduction in children on the ketogenic diet as a treatment for intractable epilepsy. J Am Diet Assoc. 2005;105(5):718–25.
43. *Armeno M, Caballero E, Verini A, Reyes G, Galarza N, Cresta A i sur.* Telemedicine- versus outpatient-based initiation and management of ketogenic diet therapy in children with drug-resistant epilepsy during the COVID-19 pandemic. Seizure. 2022;98:37–43.
44. *Bergqvist AG, Schall JI, Gallagher PR, Cnaan A, Stallings VA.* Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy. Epilepsia. 2005; 46:1810–9.
45. *Freeman JM, Vining EPG.* Seizures decrease rapidly after fasting: preliminary studies of the ketogenic diet. Arch Pediatr Adolesc Med. 1999;153:946–9.
46. *Kossoff EH, Laux LC, Blackford R, Morrison PF, Pyzik PL, Hamdy RM i sur.* When do seizures improve with the ketogenic diet? Epilepsia. 2008;49:329–33.
47. *van der Louw EJ, Desadien R, Vehmeijer FO, van der Sijs H, Catsman-Berrevoets CE, Neuteboom RF.* Concomitant lamotrigine use is associated with decreased efficacy of the ketogenic diet in childhood refractory epilepsy. Seizure. 2015; 32:75–7.
48. *Morrison PF, Pyzik PL, Hamdy R, Hartman AL, Kossoff EH.* The influence of concurrent anticonvulsants on the efficacy of the ketogenic diet. Epilepsia. 2009;50(8):1999–2001.
49. *Kossoff EH, Pyzik PL, Rubenstein JE, Bergqvist AG, Buchhalter JR, Donner EJ i sur.* Combined ketogenic diet and vagus nerve stimulation: rational polytherapy? Epilepsia. 2007;48:77–81.
50. *Dahlin MG, Beck OM, Amark PE.* Plasma levels of antiepileptic drugs in children on the ketogenic diet. Pediatr Neurol. 2006;35:6–10.
51. *Coppola G, Verrotti A, D'Aniello A, Arcieri S, Operto FF, Della Corte R i sur.* Valproic acid and phenobarbital blood levels during the first month of treatment with the ketogenic diet. Acta Neurol Scand. 2010;122:303–7.
52. *Heo G, Kim SH, Chang MJ.* Effect of ketogenic diet and other dietary therapies on anti-epileptic drug concentrations in patients with epilepsy. J Clinc Pharm Ther. 2017;42:758–64.
53. *Lyczkowski DA, Pfeifer HH, Ghosh S, Thiele EA.* Safety and tolerability of the ketogenic diet in pediatric epilepsy: effects of valproate combination therapy. Epilepsia. 2005;46:1533–8.
54. *Spilioti M, Pavlou E, Gogou M, Katsanika I, Papadopoulou-Alataki E, Grafakou O i sur.* Valproate effect on ketosis in children under ketogenic diet. Eur J Paediatr Neurol. 2016;20: 555–9.
55. *Stevens CE, Turner Z, Kossoff EH.* Hepatic dysfunction as a complication of combined ketogenic diet and valproic acid. Pediatr Neurol. 2016;54:82–4.
56. *Coppola G, Epifanio G, Auricchio G, Federico RR, Resicato G, Pascotto A.* Plasma free carnitine in epilepsy children, adolescents and young adults treated with old and new antiepileptic drugs with or without ketogenic diet. Brain Dev. 2006;28: 358–65.
57. *Takeoka M, Riviello JJ Jr, Pfeifer H, Thiele EA.* Concomitant treatment with topiramate and ketogenic diet in pediatric epilepsy. Epilepsia. 2002;43:1072–5.
58. *Kossoff EH, Pyzik PL, Furth SL, Hladky HD, Freeman JM, Vining EP.* Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors, and the ketogenic diet. Epilepsia. 2002;43:1168–71.
59. *Paul E, Conant KD, Dunne IE, Pfeifer HH, Lyczkowski DA, Linshaw MA i sur.* Urolithiasis on the ketogenic diet with concurrent topiramate or zonisamide therapy. Epilepsy Res. 2010;90:151–6.
60. *McNally MA, Pyzik PL, Rubenstein JE, Hamdy RF, Kossoff EH.* Empiric use of oral potassium citrate reduces symptomatic kidney stone incidence with the ketogenic diet. Pediatrics. 2009;124:e300–e304.
61. *Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, Rubenstein JE.* Impact of early versus late anticonvulsant reduction after ketogenic diet initiation. Epilepsy Behav. 2004;5:499–502.
62. *Huttenlocher P.* Ketonemia and seizures: Metabolic and anticonvulsant effects of two ketogenic diets in childhood epilepsy. Pediatr Res. 1976;10:536–40.

63. *Lebel D, Morin C, Laberge M, Achim N, Carmant L.* The carbohydrate and caloric content of concomitant medications for children with epilepsy on the ketogenic diet. Can J Neurol Sci. 2001;28:322–40.
64. *Christodoulides SS, Neal EG, Fitzsimmons G, Chaffe HM, Jeanes YM, Aitkenhead H i sur.* The effect of the classical and medium chain triglyceride ketogenic diet on vitamin and mineral levels. J Hum Nutr Diet. 2012;25(1):16–26.
65. *Papandreou D, Pavlou E, Kalimeri E, Mavromichalis I.* The ketogenic diet in children with epilepsy. Br J Nutr. 2006; 95(1):5–13.
66. *Pires ME, Ilea A, Bourel E, Bellavoine V, Merdariu D, Berquin P i sur.* Ketogenic diet for infantile spasms refractory to first-line treatments: an open prospective study. Epilepsy Res. 2013;105(1–2):189–94.
67. *Ashrafi MR, Hosseini SA, Zamani GR, Mohammadi M, Tavassoli A, Badv RS i sur.* The efficacy of the ketogenic diet in infants and young children with refractory epilepsies using a formula-based powder. Acta Neurol Belg. 2017;117(1): 175–82.
68. *Sampaio LPB, Takakura C, Manreza MLG.* The use of a formula-based ketogenic diet in children with refractory epilepsy. Arq Neuropsiquiatr. 2017;75(4):234–7.
69. *Weijenberg A, van Rijn M, Callenbach PMC, de Koning TJ, Brouwer OF.* Ketogenic Diet in Refractory Childhood Epilepsy: Starting With a Liquid Formulation in an Outpatient Setting. Child Neurol Open. 2018;5:2329048X18779497.
70. *Karimzadeh P, Moosavian T, Moosavian HR.* Effects of a Formula-Based Ketogenic Diet on Refractory Epilepsy in 1 to 3 Year-Old Patients under Classic Ketogenic Diet. Iran J Child Neurol. 2019;13(4):83–90.
71. *Sampath A, Kossoff EH, Furth SL, Pyzik PL, Vining EP.* Kidney stones and the ketogenic diet: risk factors and prevention. J Child Neurol. 2007;22:375–8.
72. *Benn A, Swan CH, Cooke WT, Blair JA, Matty AJ, Smith ME.* Effect of intralumninal pH on the absorption of pteroylmonoglutamic acid. British Med J. 1971;1:148–50.
73. *Berry-Kravis E, Booth G, Sanchez AC, Woodbury-Kolb J.* Carnitine levels and the ketogenic diet. Epilepsia. 2001;42:1445–51.
74. *De Vivo DC, Bohan TP, Coulter DL, Dreifuss FE, Greenwood RS, Nordli DR Jr i sur.* L-carnitine supplementation in childhood epilepsy: current perspectives. Epilepsia. 1998;39(11): 1216–25.
75. *De Giorgis V, Tagliabue A, Bisulli F, Brambilla I, Camerini A, Cusmai R i sur.* Ketogenic dietary therapies in epilepsy: recommendations of the Italian League against Epilepsy Dietary Therapy Study Group. Front Neurol. 2023;14:1215618.
76. *Ferraris C, Guglielmetti M, Tamagni E, Trentani C, De Giorgis V, Pasca L i sur.* Use of Remote Monitoring by E-mail for Long-Term Management of the Classic Ketogenic Diet. Nutrients. 2020;12(6):1833.
77. *Cross JH, Kwon CS, Asadi-Pooya AA, Balagura G, Gómez-Iglesias P, Guekht A i sur.* Epilepsy care during the COVID-19 pandemic. Epilepsia. 2021;62(10):2322–32.
78. *Semprino M, Fasulo L, Fortini S, Martorell Molina CI, González L, Ramos PA i sur.* Telemedicine, drug-resistant epilepsy, and ketogenic dietary therapies: A patient survey of a pediatric remote-care program during the COVID-19 pandemic. Epilepsy Behav. 2020;112:107493.
79. *Bara VB, Schoeler N, Carroll JH, Simpson Z, Cameron T; Ketogenic Dietitians Research Network KDRN.* Patient and carer perspectives on the use of video consultations in the management of the ketogenic diet for epilepsy. Epilepsy Behav. 2023; 145:109280.
80. *Selter JH, Turner Z, Doerrer SC, Kossoff EH.* Dietary and medication adjustments to improve seizure control in patients treated with the ketogenic diet. J Child Neurol. 2015;30:53–7.
81. *Bergqvist AG, Schall JI, Stallings VA.* Vitamin D status in children with intractable epilepsy, and impact of the ketogenic diet. Epilepsia. 2007;48:66–71.
82. *Bergqvist AG, Schall JI, Stallings VA, Zemel BS.* Progressive bone mineral content loss in children with intractable epilepsy treated with the ketogenic diet. Am J Clin Nutr. 2008; 88:1678–84.
83. *Spulber G, Spulber S, Hagenäs L, Amark P, Dahlin M.* Growth dependence on insulin-like growth factor-1 during the ketogenic diet. Epilepsia. 2009;50:297–303.
84. *Kessler SK, Gallagher PR, Shellhaas RA, Clancy RR, Bergqvist AG.* Early EEG improvement after ketogenic diet initiation. Epilepsy Res. 2011;94:94–101.
85. *Seo JH, Lee YM, Lee JS, Kang HC, Kim HD.* Efficacy and tolerability of the ketogenic diet according to lipid:nonlipid ratios–comparison of 3:1 with 4:1 diet. Epilepsia. 2007;48:801–5.
86. *Valencia I, Pfeifer H, Thiele EA.* General anesthesia and the ketogenic diet: clinical experience in nine patients. Epilepsia. 2002;43(5):525–9.
87. *Brunklaus A, Buttle J.* NHSGGC Guidelines: Ketogenic diet: inpatient and illness protocol. [Internet] Dostupno na: https://www.clinicalguidelines.scot.nhs.uk/nhsggc-guidelines/nhsggc-guidelines/neurology/ketogenic-diet-inpatient-and-illness-protocol/ [Pristupljeno 7. ožujka 2024.].
88. *Devlin A, Williams R, Desurkar A, Wood S.* Hospital Guidance for those on Ketogenic Therapy. [Internet] Dostupno na: https://www.matthewsfriends.org/keto-therapies/keto-management/hospital-guidance-for-those-on-ketogenic-therapy/ [Pristupljeno 7. ožujka 2024.].
89. *Lin A, Turner Z, Doerrer SC, Stanfield A, Kossoff EH.* Complications during ketogenic diet initiation: prevalence, treatment, and influence on seizure outcomes. Pediatr Neurol. 2017;68:35–9.
90. *Kang HC, Chung DE, Kim DW, Kim HD.* Early and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. Epilepsia. 2004;45:1116–23.
91. *Caraballo R, Vaccarezza M, Cersósimo R, Rios V, Soraru A, Arroyo H i sur.* Long-term followup of the ketogenic diet for refractory epilepsy: multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients. Seizure. 2011;20:640–5.
92. *Güzel O, Yılmaz U, Uysal U, Arslan N.* The effect of olive oil-based ketogenic diet on serum lipid levels in epileptic children. Neurol Sci. 2016;37:465–70.
93. *Kwiterovich PO Jr, Vining EP, Pyzik P, Skolasky R Jr, Freeman JM.* Effect of a high-fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in children. JAMA. 2003;290:912–20.
94. *Nizamuddin J, Turner Z, Rubenstein JE, Pyzik PL, Kossoff EH.* Management and risk factors for dyslipidemia with the ketogenic diet. J Child Neurol. 2008;23:758–61.
95. *Groesbeck DK, Bluml RM, Kossoff EH.* Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. Dev Med Child Neurol. 2006;48:978–81.

96. *Liu YM, Lowe H, Zak MM, Kobayashi J, Chan VW, Donner EJ.* Can children with hyperlipidemia receive ketogenic diet for medication-resistant epilepsy? J Child Neurol. 2013;28:479–83.
97. *Doksöz Ö, Güzel O, Yılmaz Ü, İşgüder R, Çeleğen K, Meşe T i sur.* The short-term effect of ketogenic diet on carotid intima-media thickness and elastic properties of the carotid artery and the aorta in epileptic children. J Child Neurol. 2015;30:1646–50.
98. *Özdemir R, Güzel O, Küçük M, Karadeniz C, Katipoglu N, Yılmaz Ü i sur.* The effect of the ketogenic diet on the vascular structure and functions in children with intractable epilepsy. Pediatr Neurol. 2016;56:30–4.
99. *Coppola G, Natale F, Torino A, Capasso R, D'Aniello A, Pironti E i sur.* The impact of the ketogenic diet on arterial morphology and endothelial function in children and young adults with epilepsy: a case-control study. Seizure. 2014;23:260–5.
100. *Kapetanakis M, Liuba P, Odermarsky M, Lundgren J, Hallböök T.* Effects of ketogenic diet on vascular function. Eur J Paediatr Neurol. 2014;18:489–94.
101. *Furth SL, Casey JC, Pyzik PL, Neu AM, Docimo SG, Vining EP i sur.* Risk factors for urolithiasis in children on the ketogenic diet. Pediatric Nephrol. 2000;15:125–8.
102. *Neal EG, Chaffe HM, Edwards N, Lawson MS, Schwartz RH, Cross JH.* Growth of children on classical and medium chain triglyceride diets. Pediatrics. 2008;122:e334–e340.
103. *Vining EP, Pyzik P, McGrogan J, Hladky H, Anand A, Kriegler S i sur.* Growth of children on the ketogenic diet. Dev Med Child Neurol. 2002;44:796–802.
104. *Williams S, Basualdo-Hammond C, Curtis R, Schuller R.* Growth retardation in children with epilepsy on the ketogenic diet: a retrospective chart review. J Am Diet Assoc. 2002;102:405–7.
105. *Peterson SJ, Tangney CC, Pimentel-Zablah EM, Hjelmgren B, Booth G, Berry-Kravis E.* Changes in growth and seizure reduction in children on the ketogenic diet as a treatment for intractable epilepsy. J Am Diet Assoc. 2005;105:718–25.
106. *Patel A, Pyzik PL, Turner Z, Rubenstein JE, Kossoff EH.* Long-term outcomes of children treated with the ketogenic diet in the past. Epilepsia. 2010;51(7):1277–82.
107. *Bergqvist AG, Chee CM, Lutchka L, Rychik J, Stallings VA.* Selenium deficiency with cardiomyopathy: a complication of the ketogenic diet. Epilepsia. 2003;44:618–20.
108. *Bank IM, Shemie SD, Rosenblatt B, Bernard C, Mackie AS.* Sudden cardiac death in association with the ketogenic diet. Pediatr Neurol. 2008;39:429–31.
109. *Best TH, Franz DN, Gilbert DL, Nelson DP, Epstein MR.* Cardiac complications in pediatric patients on the ketogenic diet. Neurology. 2000;54:2328–30.
110. *Sharma S, Gulati S.* The ketogenic diet and the QT interval. J Clin Neurosci. 2012;18:181–2.
111. *Ballaban-Gil K, Callahan C, O'Dell C, Pappo M, Moshé S, Shinnar S.* Complications of the ketogenic diet. Epilepsia. 1998;39:744–8.
112. *De Amicis R, Leone A, Pellizzari M, Foppiani A, Battezzati A, Lessa C i sur.* Long-term follow-up of nutritional status in children with GLUT1 Deficiency Syndrome treated with classic ketogenic diet: a 5-year prospective study. Front Nutr. 2023;10:1148960.
113. *Taub KS, Kessler SK, Bergqvist AG.* Risk of seizure recurrence after achieving initial seizure freedom on the ketogenic diet. Epilepsia. 2014;55:579–83.
114. *Veggiotti P, De Giorgis V.* Dietary treatments and new therapeutic perspective in GLUT1 deficiency syndrome. Curr Treat Options Neurol. 2014;16:291.
115. *Hong AM, Turner Z, Hamdy RF, Kossoff EH.* Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants. Epilepsia. 2010;51:1403–7.
116. *Kang HC, Lee YJ, Lee JS, Lee EJ, Eom S, You SJ i sur.* Comparison of short-versus longterm ketogenic diet for intractable infantile spasms. Epilepsia. 2011;52:781–7.
117. *Ismail FY, Kossoff EH.* AERRPS, DESC, NORSE, FIRES: multi-labeling or distinct epileptic entities? Epilepsia. 2011;52:e185–e189.
118. *Thakur KT, Probasco JC, Hocker SE, Roehl K, Henry B, Kossoff EH i sur.* Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus. Neurology. 2014;82:665–70.
119. *Martinez CC, Pyzik PL, Kossoff EH.* Discontinuing the ketogenic diet in seizure-free children: recurrence and risk factors. Epilepsia. 2007;48:187–90.
120. *Worden LT, Turner Z, Pyzik PL, Rubenstein JE, Kossoff EH.* Is there an ideal way to discontinue the ketogenic diet? Epilepsy Res. 2011;95:232–6.

Liječ Vjesn 2025;147:22–29
https://doi.org/10.26800/LV-147-1-2-2

Izvorni rad | Original article

Adherencija bolesnika pri liječenju šećerne bolesti u obiteljskoj medicini u Republici Hrvatskoj prema istraživanju EUROASPIRE V

Patient adherence to diabetes treatment in family medicine in Croatia according to the EUROASPIRE V survey

Lovorka Kovačec[1], Venija Cerovečki[1,2]✉, Ino Kermc[1,2], Zlata Ožvačić Adžić[1,2], Goranka Petriček[2,3], Miroslav Hanževački[2,3], Nataša Buljan[4], Pero Hrabač[2], Jure Samardžić[2,5], Željko Reiner[5,6], Davor Miličić[2,5]

[1] Dom zdravlja Zagreb – Centar
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[3] Dom zdravlja Zagreb – Zapad
[4] Specijalistička ordinacija obiteljske medicine Nataša Buljan, dr. med., Zagreb
[5] Klinički bolnički centar Zagreb
[6] Institut i spomen-bolnica „Poljske majke“, Lodz, Poljska

Deskriptori
ŠEĆERNA BOLEST TIPA 2 – epidemiologija, farmakoterapija;
HIPOGLIKEMICI – terapijska uporaba;
PRIDRŽAVANJE LIJEČENJA – statistički podatci;
SURADLJIVOST BOLESNIKA – statistički podatci;
NAČIN ŽIVOTA;
OBITELJSKA MEDICINA – statistički podatci;
ANKETE I UPITNICI;
HRVATSKA – epidemiologija

SAŽETAK. Šećerna bolest predstavlja jedan od vodećih javnozdravstvenih problema u svijetu, a adherencija bolesnika prema preporučenom liječenju neophodna je za uspješnu regulaciju glikemije, kontrolu bolesti i prevenciju komplikacija. Cilj ovoga rada jest utvrditi adherenciju bolesnika prema promjeni životnih navika i farmakoterapiji šećerne bolesti tipa 2 u Republici Hrvatskoj temeljem istraživanja EUROASPIRE V. *Ispitanici i metode:* Presječno retrospektivno istraživanje provedeno je u devet ordinacija obiteljske medicine u Zagrebu. Uključeno je 58 ispitanika oboljelih od šećerne bolesti tipa 2, a korišteni su dijelovi upitnika EUROASPIRE V istraživanja o farmakoterapiji, promjeni životnih navika te upitnik o samoprocjeni adherencije prema lijekovima. *Rezultati:* Samoprocijenjeno uzimanje farmakoterapije cijelo vrijeme odnosno stopostotna adherencija prema svim antihiperglikemicima zabilježena je kod 53,4% bolesnika. Najveći broj bolesnika u terapiji uzima metformin, od kojih je stopostotnu adherenciju navelo 55,1% bolesnika. Prema upitniku o promjeni životnih navika, najveća adherencija zabilježena je prema smanjenju unosa šećera (84,5%), dok je najmanja adherencija zabilježena prema pohađanju fitness centra kao obliku TA (3,4%), smanjenju prekomjernog unosa alkohola (44,8%) te smanjenju tjelesne mase (48,3% sudjelovanjem u TA i 44,8% pridržavanjem prehrane). Pušenje je reduciralo 15% savjetovanih bolesnika, a 35% bolesnika je prestalo pušiti. U usporedbi sa zbirnim rezultatima istraživanja EUROASPIRE V, koje uključuje i druge europske zemlje, samoprocijenjena stopostotna adherencija prema svim antihiperglikemicima bila je veća u odnosu na ispitanike u Hrvatskoj i iznosila je 76,5%. Kod promjene životnih navika, adherencija prema smanjenju prekomjernog unosa alkohola (51,3%) i smanjenju unosa masti (76,5%) bila je veća, dok je adherencija prema redovitoj TA (51,4%) i smanjenju unosa šećera (80,8%) bila manja od onih zabilježenih u Hrvatskoj. *Zaključak:* Rezultati istraživanja EUROASPIRE V koje je provedeno u Republici Hrvatskoj pokazuju nedovoljnu adherenciju bolesnika oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 prema farmakoterapiji i promjeni životnih navika. Za uspješnu regulaciju glikemije i kontrolu bolesti potrebno je učiniti dodatne napore u povećanju adherencije prema liječenju.

Descriptors
DIABETES MELLITUS, TYPE 2 – drug therapy, epidemiology;
HYPOGLYCEMIC AGENTS – therapeutic use;
MEDICATION ADHERENCE – statistics and numerical data;
PATIENT COMPLIANCE – statistics and numerical data;
LIFE STYLE;
FAMILY PRACTICE – statistics and numerical data;
SURVEYS AND QUESTIONNAIRES;
CROATIA – epidemiology

SUMMARY. Diabetes represents one of the leading public health problems worldwide and patients' adherence to the recommended therapy is essential for achieving optimal glycemic control, disease control, and prevention of complications. The aim of this research is to determine the patients' adherence to lifestyle changes and pharmacotherapy for type 2 diabetes based upon the EUROASPIRE V survey conducted in Croatia. *Patients and methods:* A cross-sectional retrospective study was carried out in nine primary care centres in Zagreb. A total of 58 patients with type 2 diabetes were included. Questionnaires on pharmacotherapy, lifestyle changes, and the medication adherence questionnaire from the EUROASPIRE V survey were used. *Results:* A total of 53.4% patients self-reported 100% adherence to antihyperglycemic medication. The majority of patients were prescribed metformin and 55.1% of them reported 100% adherence. According to the lifestyle changes questionnaire, the highest adherence was reported for the reduction of sugar intake (84.5%), while the lowest adherence was reported for attending a fitness center as a form of PA (3.4%), reducing excessive alcohol intake (44.8%) and weight loss

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Izv. prof. dr. sc. Venija Cerovečki, https://orcid.org/0000-0003-2670-8712
Katedra za obiteljsku medicinu, Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar“, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Rockefellerova 4, 10000 Zagreb, e-pošta: venija.cerovecki@mef.hr

Primljeno 4. lipnja 2024., prihvaćeno 16. prosinca 2024.

(48.3% by participating in regular PA and 44.8% by following dietary recommendations). Smoking reduction was reported by 15% of advised smokers and 35% of participants stopped smoking. According to the results of the EUROASPIRE V survey, which includes other European countries, self-reported 100% adherence to antihyperglycemic medication was higher compared to the participants in Croatia (76.5%). According to the lifestyle changes questionnaire, adherence to reducing excessive alcohol intake (51.3%) and reducing fat intake (76.5%) was higher, while adherence to regular PA (51.4%) and reducing sugar intake (80.8%) was lower than those recorded in Croatia. *Conclusion:* The results of the EUROASPIRE V survey carried out in Croatia demonstrate insufficient adherence to pharmacotherapy and lifestyle changes among patients with type 2 diabetes. In order to achieve optimal glycemic and disease control, additional efforts are required to enhance adherence to treatment.

Šećerna bolest je kronična metabolička bolest obilježena hiperglikemijom koja nastaje uslijed nedovoljne sekrecije inzulina i inzulinske rezistencije.[1] Prema podatcima Međunarodne dijabetičke federacije (IDF) od šećerne bolesti u 2021. godini bolovalo je 537 milijuna ljudi u dobi od 20 do 79 godina, a procjenjuje se da će do 2030. godine taj broj narasti do 643 milijuna, a do 2045. godine do 783 milijuna ljudi.[2] Prema podatcima Nacionalnog registra osoba sa šećernom bolešću (CroDiab) u Hrvatskoj je u 2022. godini registrirano preko 388 tisuća osoba s dijagnozom šećerne bolesti. S obzirom na to da tek 60% oboljelih ima postavljenu dijagnozu, procjenjuje se da je ukupan broj oboljelih oko 500 tisuća.[3] Šećerna bolest se nalazi na trećem mjestu svih uzroka smrti u 2022. godini u Hrvatskoj s udjelom od 7,8% u ukupnoj smrtnosti.[4]

S obzirom na visoku prevalenciju šećerne bolesti te njezin kontinuirani trend rasta i visoki mortalitet, smjernice vodećih svjetskih organizacija (Američko udruženje za dijabetes [ADA], Europsko udruženje za dijabetes [EASD]) i Hrvatsko društvo za dijabetes i bolesti metabolizma Hrvatskoga liječničkog zbora preporučuju započinjanje farmakoterapije odmah pri postavljanju dijagnoze šećerne bolesti tipa 2 te naglašavaju važnost pravilne prehrane i redovite tjelesne aktivnosti (TA) u regulaciji glikemije.[5–7] Cilj liječenja šećerne bolesti jest uspješna regulacija glikemije, kojom se prevenira progresija bolesti i nastanak komplikacija.[7,8] U središtu liječenja treba biti osoba oboljela od šećerne bolesti, a ciljanu razinu glikemije treba odrediti individualno na temelju dobi, komorbiditeta, trajanju bolesti, sklonosti hipoglikemiji, postojanju kardiovaskularnih ili mikrovaskularnih komplikacija.[5–7,9]

Unatoč postojanju brojnih učinkovitih lijekova i djelotvornosti pridržavanja zdravog načina života, mnogi bolesnici imaju teškoća u pridržavanju terapijskih preporuka te je liječenje bolesti često izazovno. Stoga je adherencija prema propisanoj terapiji temelj uspješnog liječenja bolesti. Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO), adherencija je „mjera prema kojoj ponašanje osobe, u smislu uzimanja lijekova, pridržavanja pravilne prehrane i/ili promjene načina života, odgovara dogovorenim preporukama pružatelja zdravstvene usluge".[10] Sukladno tomu, adherencija prema farmakoterapiji i promjeni načina života zahtijeva bolesnikov pristanak na preporuke i suradničku uključenost u donošenje odluka, zasniva se na dobroj komunikaciji između bolesnika i liječnika te tako bolesniku daje aktivnu ulogu u liječenju. Procjenjuje se da je prosječna adherencija bolesnika prema dugotrajnoj terapiji kod kroničnih bolesti u razvijenim zemljama oko 50% te se smanjuje nakon prvih šest mjeseci liječenja.[10–12] Smatra se da je adherencija prema liječenju dijabetesa niža nego kod liječenja drugih bolesti jer osim što je dugotrajna i složena zahtijeva redovite kontrole glikemije i specifične promjene načina života uključujući regulaciju tjelesne mase (TM), prestanak pušenja, prilagodbu i trajni nadzor nad prehranom te redovitu TA.[13] Zbog navedenog, važno je procijeniti adherenciju zasebno prema svakoj komponenti liječenja.[10] S druge strane, neadherencija rezultira hiperglikemijom, progresijom tijeka bolesti te pojavom komplikacija koje povećavaju morbiditet i preuranjeni mortalitet.[12]

Cilj ovoga rada jest utvrditi adherenciju bolesnika prema promjeni životnih navika i farmakoterapiji šećerne bolesti tipa 2 u Republici Hrvatskoj temeljem istraživanja EUROASPIRE V. Istraživanja EUROASPIRE su presječna istraživanja koja procjenjuju implementaciju smjernica Europskoga kardiološkog društva u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti (KVB), a provode se od 1995. godine sa širenjem obuhvata sa sekundarne i na primarnu prevenciju KVB-a; do sada je provedeno pet ciklusa istraživanja (EUROASPIRE I-V), pri čemu su zdrave životne navike, redovite kontrole i liječenje čimbenika rizika, uključujući arterijsku hipertenziju, dislipidemiju i šećernu bolest, ključni u prevenciji KVB-a.[14]

Metode

Presječno retrospektivno istraživanje EUROASPIRE V provedeno je u Hrvatskoj, temeljem stratifikacije uzorka, u devet ordinacija obiteljske medicine smještenih u gradu Zagrebu tijekom 2017. i 2018. godine. Poziv za sudjelovanje u istraživanju EUROASPIRE V u Hrvatskoj dobile su 282 osobe koje su imale ili šećernu bolest, ili arterijsku hipertenziju ili dislipidemiju. Pozivu su se odazvale 203 osobe od kojih je 58 imalo po-

stavljenu dijagnozu šećerne bolesti tipa 2. Uključni kriteriji su bili dob (≥18 godina i <80 godina), nepostojanje dokazane aterosklerotske bolesti, dijagnoza šećerne bolesti tipa 2 te propisana terapija za snižavanje glukoze u krvi (oralni lijekovi i/ili inzulin i/ili prehrana) u trajanju od više od šest mjeseci ili manje od dvije godine prije istraživanja. Bolesnici koji su zadovoljavali navedene kriterije uključeni su u istraživanje pretraživanjem medicinskoga elektroničkog kartona i pozivani na intervju. Za istraživanje je korišten upitnik s 53 pitanja i više ponuđenih odgovora. U ovom radu obrađena su pitanja relevantna za farmakoterapiju, promjenu životnih navika te upitnik o samoprocjeni adherencije prema lijekovima. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Doma zdravlja Zagreb – Centar i Doma zdravlja Zagreb – Zapad, a od svakog je ispitanika prikupljen potpisani informirani pristanak.

Rezultati

Od ukupnog broja bolesnika, većina su muškarci (56,9%), a prosječna dob bolesnika iznosila je 66,8 godina (raspon od 37 do 79 godina) (tablica 1).

Tablica 1. Demografski podatci bolesnika
Table 1. Patients' demographic characteristics

Spol / Sex	Broj bolesnika n (%) / Number of patients n (%) (n = 58)
muški / male	33 (56,9)
ženski / female	25 (43,1)
Dob / Age	**Godine / Years**
srednja vrijednost / mean	66,8
standardna devijacija / standard deviation	9,2
minimalna vrijednost / minimum value	37
maksimalna vrijednost / maximum value	79

U tablici 2 zabilježena je samoprocijenjena adherencija bolesnika prema uzimanju lijekova u trajnoj terapiji šećerne bolesti tipa 2, a podijeljena je prema učestalosti uzimanja na cijelo vrijeme (100%), gotovo cijelo vrijeme (90%), većinu vremena (75%), polovinu vremena (50%) te manje od polovine vremena (<50%).

Samoprocijenjeno uzimanje farmakoterapije cijelo vrijeme odnosno stopostotna adherencija prema svim antihiperglikemicima zabilježena je kod 53,4% bolesnika. Od ukupnog broja bolesnika, njih 49 (84,5%) uzimalo je metformin kao trajnu terapiju. Od bolesnika koji uzimaju metformin, stopostotnu adherenciju navodi 55,1% bolesnika, 28,6% bolesnika uzima lijekove 90% vremena, njih 8,2% navodi uzimanje terapije većinu odnosno 75% vremena, dok 6,1% bolesnika navodi uzimanje polovicu vremena (tablica 2).

U tablici 3 zabilježeni su odgovori bolesnika na dva pitanja o promjeni životnih navika. Prvo pitanje se odnosilo na broj bolesnika koji je savjetovan o promjeni životnih navika od strane liječnika ili zdravstvenog djelatnika tijekom posljednje tri godine, dok se drugo pitanje odnosilo na broj bolesnika koji su promijenili životne navike tijekom posljednje tri godine.

Iz navedenih podataka o primjeni pravilne prehrane u posljednje tri godine, razvidno je da je najvećem broju bolesnika, njih 93,1%, savjetovano povećanje unosa voća i povrća, 87,9% bolesnika je savjetovano smanjenje unosa šećera i povećanje unosa ribe, a za njih 82,8% smanjenje unosa soli. Smanjenje prekomjernog unosa alkohola savjetovano je najmanjem broju bolesnika, njih 44,8%. Najveći broj bolesnika, njih 84,5% smanjio je unos šećera, a njih 44,8% smanjilo je prekomjerni unos alkohola.

Analizirajući TA, najvećem broju bolesnika, njih 70,7% savjetovano je povećanje redovite TA, a ukupno je 56,9% bolesnika povećalo redovitu TA. Savjet o pohađanju fitness centra kao obliku TA dobilo je 13,8% bolesnika, a navedene upute pridržavalo se 3,4% bolesnika.

Savjet o smanjenju TM u posljednje tri godine pomoću sudjelovanja u TA dobilo je 67,2% bolesnika, a pomoću pridržavanja prehrane 63,8% bolesnika. Od ukupnog broja bolesnika, njih 48,3% pridržavalo se savjeta o smanjenju TM sudjelovanjem u TA, a njih 44,8% temeljem pridržavanja uputa o prehrani. Lijek za smanjenje TM propisan je 10,3% bolesnika, a 50% od navedenih bolesnika je i uzimalo navedeni lijek.

Iz pitanja koja su se odnosila na prestanak pušenja, 34,5% bolesnika zabilježeni su kao pušači, a njih 55% je dobilo usmeni savjet za prestanak pušenja. Samo 35% bolesnika je prestalo pušiti, a 15% je reduciralo pušenje.

Rasprava

Adherencija bolesnika prema liječenju procjenjuje se kao postotak propisanih lijekova koje je bolesnik uzeo u određenom vremenskom razdoblju, a općenito se smatra da su bolesnici adherentni prema uzimanju lijekova ako je postotak adherencije ≥80%.[11,15]

Navedeni prag postavljen je nakon istraživanja Haynesa i suradnika u kojem je regresijskom analizom pokazano da je smanjenje dijastoličkog tlaka bilo ostvareno kada je adherencija prema antihipertenzivnoj terapiji bila ≥80%, što se često uzima kao prag adherencije prema liječenju drugih bolesti.[16,17] Međutim, u sustavnom pregledu Baumgartnera i suradnika, nije bilo moguće utvrditi opravdanost praga od 80% zbog malog broja provedenih istraživanja, njihove

Tablica 2. Razdioba bolesnika obzirom na samoprocjenu adherencije prema uzimanju lijekova u terapiji šećerne bolesti tipa 2 /
Table 2. Distribution of patients regarding self-reported adherence to medication in the treatment of type 2 diabetes

	Broj bolesnika n (%) / Number of patients n (%) n = 58				
Vrsta lijeka / Type of medication	Cijelo vrijeme / All of the time (100%)	Gotovo cijelo vrijeme / Nearly all of the time (90%)	Većinu vremena / Most of the time (75%)	Oko polovina vremena / About half of the time (50%)	Manje od polovine vremena / Less than half of the time (< 50%)
Bigvanidi / Biguanides					
metformin / metformin	27 (55,1)	14 (28,6)	4 (8,2)	3 (6,1)	1 (2)
Inzulini / Insulin					
kratkodjelujući / short acting	1 (100)	/	/	/	/
srednjedjelujući / intermediate	1 (100)	/	/	/	/
dugodjelujući / long acting	4 (100)	/	/	/	/
miješani / pre-mixed	1 (100)	/	/	/	/
Sulfonilureje / Sulphonylurea					
gliklazid / gliclazide	8 (72,7)	3 (27,3)	/	/	/
glimepirid / glimepiride	1 (50)	1 (50)	/	/	/
Inkretini / Incretins					
sitagliptin / sitagliptin	3 (75)	1 (25)	/	/	/
vildagliptin / vildagliptin	2 (50)	2 (50)	/	/	/
linagliptin / linagliptin	1 (100)	/	/	/	/
alogliptin / alogliptin	/	2 (100)	/	/	/
Glinidi / Glinides	/	/	1 (100)	/	/
Glitazoni / Glitazones					
pioglitazon / pioglitazone	1 (50)	1 (50)	/	/	/
Inhibitori SGLT2 / SGLT2 inhibitors					
dapagliflozin / dapagliflozin	1 (100)	/	/	/	/
Inhibitori α-glukozidaze / Alpha-glucosidase inhibitors	/	/	1 (100)	/	/

heterogenosti (različit broj bolesnika, metode istraživanja, bolesti i klinički ishodi) te različitih metoda procjene praga adherencije.[17] Iako je poznato da je adherencija prema lijekovima dinamičan i složen proces jer se može mijenjati tijekom vremena te se stoga ne može točno obuhvatiti jednim postotkom, prag od 80% često se uzima kao prag adherencije u različitim bolestima.[18] Međutim, smatra se da je kod šećerne bolesti optimalan prag adherencije veći od 80%. U retrospektivnoj analizi Lima i suradnika utvrđeno je da je za postizanje terapijske razine HbA1c ≤8,0% bila potrebna adherencija bolesnika između 86,1% i 92,8%, dok je za razinu HbA1c ≤7,0% potrebna adherencija prema terapiji iznosila između 86,1% i 98,3%.[19]

Istraživanja pokazuju različitu adherenciju bolesnika oboljelih od šećerne bolesti prema farmakoterapiji. U sustavnom pregledu Joyce A. Cramer objavljenom 2005. godine, adherencija prema antihiperglikemicima bila je u rasponu od 36% do 93%, dok je adherencija prema inzulinu bila oko 63%.[20] I deset godina kasnije, u sustavnom pregledu Krass i suradnika objavljenom 2015. godine, ukupna adherencija prema antihiperglikemicima bila je u sličnom rasponu, od 38,5 do 93,1%, a u samo 6 od 27 istraživanja adherencija je bila ≥80%.[18] Unatoč razvoju novih farmakoloških mogućnosti u liječenju šećerne bolesti tipa 2, adherencija je i dalje temeljna prepreka u uspješnom liječenju. U metaanalizi Piragine i suradnika objav-

Tablica 3. Razdioba bolesnika s obzirom na savjetovane i učinjene promjene životnih navika /
Table 3. Distribution of patients regarding advised and implemented lifestyle changes

	Broj bolesnika n (%) / Number of patients n (%) n = 58					
	Osobno savjetovano od strane liječnika ili zdravstvenog djelatnika / Received personal advice by a doctor or other health care professional			Učinjene promjene životnih navika / Actions taken in lifestyle changes		
	Da / Yes %	Ne / No %	Ne znam / I don't know %	Da / Yes %	Ne / No %	Ne znam / I don't know %
Pravilna prehrana / Healthy diet						
smanjenje unosa soli / reduction of salt intake	48 (82,8)	8 (13,8)	2 (3,4)	37 (63,8)	20 (34,5)	1 (1,7)
smanjenje unosa masti / reduction of fat intake	45 (77,6)	9 (15,5)	4 (6,9)	41 (70,7)	15 (25,9)	2 (3,4)
promjena unosa vrste masti / changing type of fat intake	42 (72,4)	13 (22,4)	3 (5,2)	34 (58,6)	21 (36,2)	3 (5,2)
smanjenje kalorijskog unosa / reduction of calories intake	45 (77,6)	12 (20,7)	1 (1,7)	35 (60,3)	21 (36,2)	2 (3,4)
povećanje unosa voća i povrća / eating more fruits and vegetables	54 (93,1)	4 (6,9)	/	45 (77,6)	13 (22,4)	/
povećanje unosa ribe / eating more fish	51 (87,9)	5 (8,6)	2 (3,4)	35 (60,3)	23 (39,7)	/
povećanje unosa masne ribe / eating more oily fish	43 (74,1)	13 (22,4)	2 (3,4)	33 (56,9)	23 (39,7)	2 (3,4)
smanjenje unosa šećera / reducing sugar	51 (87,9)	6 (10,3)	1 (1,7)	49 (84,5)	8 (13,8)	1 (1,7)
smanjenje prekomjernog unosa alkohola / reducing excessive alcohol intake	26 (44,8)	30 (51,7)	2 (3,4)	26 (44,8)	26 (44,8)	6 (10,3)
Tjelesna aktivnost / Physical activity						
pridržavanje specifičnih vježbi / following specific exercise advice	25 (43,1)	30 (51,7)	3 (5,2)	9 (15,5)	48 (82,8)	1 (1,7)
pohađanje fitness centra / attending a fitness centre	8 (13,8)	50 (86,2)	/	2 (3,4)	56 (96,6)	/
povećanje redovite tjelesne aktivnosti / more general everyday physical activity	41 (70,7)	17 (29,3)	/	33 (56,9)	24 (41,4)	1 (1,7)
pohađanje grupa za hodanje / joining a community walking group	15 (25,9)	43 (74,1)	/	4 (6,9)	54 (93,1)	/
Smanjenje tjelesne mase / Weight loss						
pridržavanje uputa o prehrani / following dietary recommendations	37 (63,8)	20 (34,5)	1 (1,7)	26 (44,8)	26 (44,8)	6 (10,3)
sudjelovanje u tjelesnoj aktivnosti / participating in regular physical activity	39 (67,2)	19 (32,8)	/	28 (48,3)	56 (46,6)	3 (5,2)
propisan lijek / weight reducing drugs	6 (10,3)	51 (87,9)	1 (1,7)	3 (5,2)	55 (94,8)	/
Prestanak pušenja / Stop smoking [a]						
usmeni način / verbal	11 (55)	9 (45)	/			
pismeni način / written materials	1 (5)	19 (95)	/			
prestanak / abstinence				7 (35)	13 (65)	/
smanjenje / reduction				3 (15)	16 (80)	1 (5)
preporuka za kliniku za odvikavanje / cessation clinic recommendation	1 (5)	19 (95)	/	/	20 (100)	/
nikotinska zamjena / nicotine replacement	1 (5)	19 (95)	/	/	20 (100)	/
bupropion / bupropion	1 (5)	19 (95)	/	/	20 (100)	/
vareniklin / varenicline	1 (5)	19 (95)	/	/	20 (100)	/

a = u zadnjih tri godine kod pušača koji boluju od šećerne bolesti tipa 2 / in last three years in smokers with type 2 diabetes

ljenoj 2023. godine, iz 156 istraživanja procijenjena adherencija prema antihiperglikemicima iznosila je 54%.[21]

U ovom istraživanju najveći broj bolesnika u farmakoterapiji šećerne bolesti uzimao je metformin i od njih je stopostotnu adherenciju navelo 55,1% bolesnika. Stopostotna adherencija prema svim antihiperglikemicima zabilježena je kod 53,4% bolesnika, dok je prema istraživanju EUROASPIRE V, koje uključuje i druge europske zemlje, stopostotna adherencija prema antihiperglikemicima bila veća i iznosila je 76,5%.[14]

Osim farmakoterapije, u liječenju šećerne bolesti neophodne su i promjene životnih navika, koje uključuju pravilnu prehranu, redovitu TA i prestanak pušenja. Između različitih obrazaca prehrane pokazalo se da mediteranska prehrana, koja se sastoji od povećanja konzumacije povrća, svježeg voća, cjelovitih žitarica, mahunarki, ribe i maslinovog ulja, dokazano smanjuje razinu HbA1c i glukoze u krvi.[22,23] Za održavanje TM i liječenje šećerne bolesti ključna je redovita TA jer smanjuje ukupnu i visceralnu mast, smanjuje sistemsku upalu, poboljšava regulaciju glukoze i smanjuje razinu HbA1c.[24] TA u trajanju od 30 minuta znatno reducira razinu hiperglikemije sjedećeg dana, a njezino svakodnevno izvođenje ima jednak učinak na regulaciju glikemije kao izvođenje TA u trajanju od 60 minuta svakog drugog dana.[25] Preporučuje se redovita umjerena TA u trajanju >150 minuta tjedno te vježbe snage, fleksibilnosti ili ravnoteže dva do tri puta tjedno.[5,24] U promjeni životnih navika važan je i prestanak pušenja. Pušenje ima višestruko štetan učinak na organizam, povećava inzulinsku rezistenciju, uzrokuje progresiju dijabetičke nefropatije i jedan je od glavnih rizičnih čimbenika nastanka kardiovaskularnih bolesti.[26] Intervencije promjenom prehrane i pojačanom TA ili kirurškim načinom smanjenja TM rezultirale su remisijom bolesti, koja se definira kao postizanje glikemije ispod kriterija za šećernu bolest u odsutnosti aktivnoga farmakološkog ili kirurškog liječenja.[1,27] U istraživanju Leana i suradnika s ciljem postizanja remisije regulacijom TM u obiteljskoj medicini, remisija je bila postignuta kod 46% bolesnika u intervencijskoj skupini, i to kod 86% bolesnika koji su izgubili više od 15 kg te kod 73% bolesnika koji su izgubili više od 10 kg.[28] Unatoč dokazanim pozitivnim učincima promjene načina života na regulaciju glikemije, kontrolu bolesti i postizanje remisije, bolesnici se često ne pridržavaju preporuka. U sustavnom pregledu istraživanja prema Mogreu i suradnicima, adherencija prema preporučenoj prehrani bila je u rasponu od 29,9% do 91,7%, a prema TA od 26,7% do 69,0%.[29] U istraživanju Morrato i suradnika pokazano je da je, u usporedbi s 58% ispitanika bez šećerne bolesti, samo 39% ispitanika oboljelih od šećerne bolesti bilo tjelesno aktivno.[30]

U ovom istraživanju, bolesnicima je najmanje savjetovano sudjelovanje u različitim oblicima TA, smanjenje prekomjernog unosa alkohola (44,8%) i prestanak pušenja (55% pušača). U okviru promjene preporučene prehrane najviše bolesnika pridržavalo se savjeta vezano uz smanjenje unosa šećera (84,5%), a prema najčešće savjetovanom povećanju voća i povrća postupilo je 77,6% bolesnika, dok je smanjenje unosa masti navelo 63,8% bolesnika. Najmanja adherencija zabilježena je prema sudjelovanju u različitim oblicima TA, smanjenju prekomjernog unosa alkohola (44,8%) i smanjenju TM (48,3% sudjelovanjem u TA i 44,8% pridržavanjem prehrane). Povećanje redovite TA navelo je 56,9% bolesnika. Prema rezultatima istraživanja EUROASPIRE V, koje uključuje i druge europske zemlje, adherencija prema redovitoj TA (51,4%) i smanjenju unosa šećera (80,8%) bila je manja u odnosu na ispitanike u Hrvatskoj. Međutim, adherencija prema smanjenju prekomjernog unosa alkohola (51,3%) i smanjenju unosa masti (76,5%) bila je veća od onih zabilježenih u Hrvatskoj. Značajna razlika u adherenciji prema povećanju količine voća i povrća (77,5%) i smanjenju unosa šećera (80,8%) nije zabilježena između Hrvatske i ostalih europskih zemalja uključenih u EUROASPIRE V.[14]

Za poboljšanje adherencije bolesnika nužno je razumjeti razloge nepridržavanja preporuka. Razlozi se mogu podijeliti u čimbenike povezane s bolesnikom, liječnikom i zdravstvenim sustavom. Kao čimbenici povezani s bolesnikom razlozi mogu biti psihološki (zdravstvena uvjerenja, nedostatak motivacije, doživljaj ozbiljnosti bolesti, osjetljivost na komplikacije, depresija, zaboravljivost bolesnika), socijalni (nedostatak podrške obitelji i okoline, neadekvatna komunikacija) i demografski (nizak socioekonomski status, niska razina obrazovanja).[10,31] Među najčešćim razlozima neadherencije prema farmakoterapiji su zaboravljivost, nuspojave lijeka, nepostojanje ili poboljšanje simptoma te nemarnost bolesnika.[21] Neki od najčešćih razloga neadherencije prema pravilnoj prehrani jesu neprihvaćanje preporučene hrane i društveni pritisak, a najčešći razlozi neadherencije prema TA jesu fizička ograničenja, manjak interesa, mogućnosti ili nedostatak uputa o provođenju TA.[32]

Znanje pacijenata o šećernoj bolesti također utječe na adherenciju. Prema istraživanju koje je provedeno u Hrvatskoj, ispitanici su pokazali zadovoljavajuće razine znanja o šećernoj bolesti. Međutim, unatoč dobrom sveukupnom znanju, postojala je visoka razina neznanja o određenom dijelu pitanja o bolesti. Većina ispitanika ne bi prepoznala znakove hiperglikemije i hipoglikemije, gotovo 70% bolesnika smatralo je da se prehrana za šećernu bolest sastoji uglavnom od posebnih namirnica, a polovica bolesnika nije znala da redovita TA može utjecati na potrebu za prilagođavanjem

doze inzulina ili drugih lijekova za šećernu bolest. Navedene činjenice naglašavaju potrebu za stalnom edukacijom bolesnika kako bi mogli učinkovitije sudjelovati u liječenju bolesti s ciljem poboljšanja adherencije i postizanja bolje kontrole glikemije i smanjenja rizika od razvoja kroničnih komplikacija.[33]

Adherencija prema farmakoterapiji može se poboljšati intervencijama na razini propisivanja (pojednostavljivanjem preporuka i uključivanjem bolesnika u donošenje odluka), na razini komunikacije (detaljnim objašnjavanjem ključnih informacija o uzimanju lijeka), na razini kontrolnih pregleda (procjenjivati i prepoznavati razloge neadherencije) te zajedno s bolesnikom pronaći rješenja.[34] Za poboljšanje adherencije prema promjeni životnih navika potrebno je imati jednostavan i postupan pristup. Primjerice, uvođenje TA može se ostvariti postupnim povećavanjem od 60 minuta tjedno umjerene TA prema intenzivnijoj TA duljeg trajanja. Navedeni pristup omogućuje veću vjerojatnost postizanja trajnih promjena te ostvarivanje cilja. Preporučuje se postaviti kratkotrajne dostižne ciljeve, primjerice smanjenje TM za 7 – 10% od početne TM i povećanje TA prema 150 minuta tjedno u sljedećih šest mjeseci.[35]

Adherencija se može poboljšati unaprijeđenjem kvalitete skrbi u liječenju bolesnika oboljelih od šećerne bolesti. U istraživanju Stojnić i suradnika naglašena je važnost integrativne skrbi u liječenju bolesnika kroz timski rad u obiteljskoj medicini. Preporučeno je uključivanje drugoga zdravstvenog osoblja u liječenju bolesnika oboljelih od kroničnih bolesti te osnaživanje uloge laika u edukaciji bolesnika. Također, utvrdili su da bolesnici nedovoljno shvaćaju ozbiljnost bolesti.[36] Neophodna je aktivna uloga i uključenost obitelji i okoline koji pružaju poticaj i podršku bolesniku.[10] Od pomoći može biti i moderna tehnologija, jer se prema randomiziranom kontroliranom istraživanju kod ispitanika u intervencijskoj skupini, koji su koristili aplikaciju na uređaju *iPad* u obliku simuliranja stvarnih situacija i problema bolesnika u trajanju od samo 12 minuta, povećao postotak adherencije prema lijekovima, prehrani i TA, a smanjila se razina HbA1c s 10,71 na 9,62 u tri mjeseca trajanja intervencije.[37]

Ograničenje istraživanja EUROASPIRE V u Republici Hrvatskoj očituje se u malom uzorku ispitanika koji boluju od šećerne bolesti bez kardiovaskularnih komplikacija, zadanom kratkom trajanju bolesti u anamnezi, geografskom ograničenju te mogućoj pogrešnoj subjektivnoj samoprocjeni adherencije bolesnika, jer su mogli prijaviti adherenciju veću od stvarne. Adherencija prema liječenju vjerojatno je veća u velikom gradu u odnosu na ostatak zemlje, dok je na razini cijele Hrvatske adherencija vjerojatno manja budući da se dio pozvanih pacijenata nije odazvao pozivu na sudjelovanje u istraživanju.

Zaključak

Adherencija prema propisanoj farmakoterapiji i promjeni životnih navika neophodna je za uspješno liječenje bolesnika oboljelih od šećerne bolesti tipa 2. Istraživanje EUROASPIRE V koje je provedeno u Republici Hrvatskoj pokazuje da se bolesnici u Hrvatskoj, kao i u Europi, nedovoljno pridržavaju propisane farmakoterapije i savjeta o promjeni životnih navika. Potrebno je učiniti dodatne napore u prepoznavanju razloga nedovoljne adherencije te u suradnji s bolesnikom povećati adherenciju prema liječenju, koja će voditi uspješnoj regulaciji glikemije, kontroli bolesti i poboljšanju kvalitete života bolesnika.

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: LK, VC, IK, ZOA, GP, NB, JS, ŽR, DM

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: LK, VC, IK, ZOA, GP, MH, NB, PH, JS, ŽR, DM

Pisanje prve verzije rada: LK, VC, IK, NB

Kritička revizija: LK, VC, IK, ZOA, GP, MH, NB, JS, ŽR, DM

LITERATURA

1. *American Diabetes Association.* 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021;44(Suppl 1):S15–33.
2. *Diabetes facts and figures [Internet].* Dostupno na: https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html. [Pristupljeno 2. lipnja 2023.].
3. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Dijabetes. [Internet]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provodenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/. [Pristupljeno 2. lipnja 2023.].
4. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2022. godini [Internet]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/izvjesce-o-umrlim-osobama-u-hrvatskoj-u-2022-godini/. [Pristupljeno 23. studenog 2023.].
5. *Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM i sur.* Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2022;65(12):1925–66.
6. *Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D i sur.* 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1):S140–57.

7. *Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Bergman Marković B i sur.* Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. Liječ Vjesn. 2016;138:1–21.
8. *Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA i sur.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. 2000;321(7258): 405–12.
9. *Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D i sur.* 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1):S97–110.
10. *World Health Organization.* Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Geneva: World Health Organization; 2003 [Internet]. Dostupno na: https://www.paho.org/en/documents/who-adherence-long-term-therapies-evidence-action-2003. [Pristupljeno 24. listopada 2023.].
11. *Osterberg L, Blaschke T.* Adherence to medication. N Engl J Med. 2005;353(5):487–97.
12. *García-Pérez LE, Álvarez M, Dilla T, Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D.* Adherence to Therapies in Patients with Type 2 Diabetes. Diabetes Therapy. 2013;4(2):175.
13. *Rosenstock IM.* Understanding and enhancing patient compliance with diabetic regimens. Diabetes Care. 1985;8(6):610–6.
14. *Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Ryden L, Hoes A, Grobbee D i sur.* Primary prevention efforts are poorly developed in people at high cardiovascular risk: A report from the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme EUROASPIRE V survey in 16 European countries. Eur J Prev Cardiol. 2021;28(4):370–9.
15. *Brown MT, Bussell JK.* Medication Adherence: WHO Cares? Mayo Clin Proc. 2011;86(4):304.
16. *Haynes RB, Wayne Taylor D, Sackett DL, Gibson ES, Bernholz CD, Mukherjee J.* Can simple clinical measurements detect patient noncompliance? Hypertension. 1980;2(6):757–64.
17. *Baumgartner PC, Haynes RB, Hersberger KE, Arnet I.* A Systematic Review of Medication Adherence Thresholds Dependent of Clinical Outcomes. Front Pharmacol. 2018;9:1290.
18. *Krass I, Schieback P, Dhippayom T.* Adherence to diabetes medication: a systematic review. Diabet Med. 2015;32(6): 725–37.
19. *Lim MT, Ab Rahman N, Teh XR, Chan CL, Thevendran S, Ahmad Hamdi N i sur.* Optimal cut-off points for adherence measure among patients with type 2 diabetes in primary care clinics: a retrospective analysis. Ther Adv Chronic Dis. 2021;12.
20. *Cramer JA.* A systematic review of adherence with medications for diabetes. Diabetes Care. 2004;27(5):1218–24.
21. *Piragine E, Petri D, Martelli A, Calderone V, Lucenteforte E.* Adherence to Oral Antidiabetic Drugs in Patients with Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2023;12(5):1981.
22. *Esposito K, Maiorino MI, Di Palo C, Giugliano D.* Adherence to a Mediterranean diet and glycaemic control in Type 2 diabetes mellitus. Diabetic Medicine. 2009;26(9):900–7.
23. *Martín-Peláez S, Fito M, Castaner O.* Mediterranean Diet Effects on Type 2 Diabetes Prevention, Disease Progression, and Related Mechanisms. A Review. Nutrients. 2020;12(8): 1–15.
24. *Syeda USA, Battillo D, Visaria A, Malin SK.* The importance of exercise for glycemic control in type 2 diabetes. American Journal of Medicine Open. 2023;9:100031.
25. *Van Dijk JW, Tummers K, Stehouwer CDA, Hartgens F, Van Loon LJC.* Exercise Therapy in Type 2 Diabetes: Is daily exercise required to optimize glycemic control? Diabetes Care. 2012;35(5):948.
26. *Chang SA.* Smoking and Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Metab J. 2012;36(6):399.
27. *Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, Del Prato S, Inzucchi SE i sur.* How Do We Define Cure of Diabetes? Diabetes Care. 2009;32(11):2133.
28. *Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L i sur.* Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. Lancet. 2018;391(10120):541–51.
29. *Mogre V, Johnson NA, Tzelepis F, Shaw JE, Paul C.* A systematic review of adherence to diabetes self-care behaviours: Evidence from low- and middle-income countries. J Adv Nurs. 2019;75(12):3374–89.
30. *Morrato EH, Hill JO, Wyatt HR, Ghushchyan V, Sullivan PW.* Physical Activity in U.S. Adults With Diabetes and At Risk for Developing Diabetes, 2003. Diabetes Care. 2007;30(2):203–9.
31. *Delamater AM.* Improving Patient Adherence. Clin Diabetes. 2006;24(2):71–7.
32. *Shultz JA, Sprague MA, Branen LJ, Lambeth S.* A comparison of views of individuals with type 2 diabetes mellitus and diabetes educators about barriers to diet and exercise. J Health Commun. 2001;6(2):99–115.
33. *Ćaćić M.* Znanje i samoučinkovitost kao prediktivni čimbenici regulacije šećerne bolesti tipa 2. [Disertacija]. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2022.
34. *Jimmy B, Jose J.* Patient Medication Adherence: Measures in Daily Practice. Oman Med J. 2011;26(3):155.
35. *Koenigsberg MR, Bartlett D, Cramer JS.* Facilitating Treatment Adherence with Lifestyle Changes in Diabetes. Am Fam Physician. 2004;69(2):309–16.
36. *Stojnić N, Klemenc-Ketiš Z, Mori Lukančič M, Zavrnik Č, Poplas Susič A.* Perceptions of the primary health care team about the implementation of integrated care of patients with type 2 diabetes and hypertension in Slovenia: qualitative study. BMC Health Serv Res. 2023;23(1):1–9.
37. *Joshi R, Joshi D, Cheriyath P.* Improving adherence and outcomes in diabetic patients. Patient Prefer Adherence. 2017; 11:271.

Liječ Vjesn 2025;147:30–44
https://doi.org/10.26800/LV-147-1-2-3

Izvorni rad | Original article

Promjene u organizaciji rada i pružanju zdravstvene skrbi pacijentima u obiteljskoj medicini u Hrvatskoj za vrijeme pandemije COVID-19: rezultati presječne studije PRICOV-19

Adjustments in family medicine practice organization and patient care in Croatia during the COVID-19 pandemic: results from the cross-sectional PRICOV-19 study

Zlata Ožvačić Adžić[1,2]✉, Venija Cerovečki[1,2], Goranka Petriček[2,3], Miroslav Hanževački[2,3], Anja Gačina Jazvić[4], Ino Kermc[1,2], Barbara Tomić[1,2], Nataša Buljan[5], Milan Miloševi[2], Esther Van Poel[6], Sara Willems[6]

[1] Dom zdravlja Zagreb – Centar
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[3] Dom zdravlja Zagreb – Zapad
[4] Dom zdravlja Zagrebačke županije
[5] Specijalistička ordinacija obiteljske medicine Nataša Buljan, dr. med.
[6] Department of Public Health and Primary Care, Ghent University

Deskriptori
PRIMARNA ZDRAVSTVENA ZAŠTITA – organizacija, statistički podatci; OBITELJSKA MEDICINA – organizacija, statistički podatci; KVALITETA ZDRAVSTVENE SKRBI; SIGURNOST BOLESNIKA; COVID-19; PANDEMIJA, UPITNICI I ANKETE; HRVATSKA

SAŽETAK. *Cilj:* opisati organizaciju zdravstvene skrbi u ordinacijama obiteljske medicine (OM) u Republici Hrvatskoj (RH) za vrijeme pandemije COVID-19 iz perspektive dimenzija kvalitete skrbi (sigurnost, učinkovitost, usmjerenost osobi, pravičnost, pravovremenost i efikasnost). Utvrditi oblike suradnje zdravstvenih djelatnika u ordinacijama OM te ispitati postojanje razlika u pogledu kvalitete skrbi i suradnje zdravstvenih djelatnika s obzirom na smještaj ordinacija. *Ispitanici i metode:* Istraživanje je provedeno kao dio međunarodnog presječnog istraživanja PRICOV-19. Podatci su prikupljani anonimnim *online* anketnim upitnikom na prigodnom uzorku ispitanika obiteljskih liječnika (N=1270) u razdoblju od ožujka do lipnja 2021. godine. U radu je analiziran dio upitnika koji se odnosio na karakteristike liječnika i ordinacije, pokazatelje kvalitete skrbi i suradnju zdravstvenih djelatnika. Rezultati su prikazani parametrima deskriptivne statistike, uz primjenu hi-kvadrat testa za testiranje razlika. *Rezultati:* Od 1270 upitnika, 148 je uključeno u statističku obradu (stopa odgovora 11,7%). Ordinacije OM organizirale su rad naručivanjem pacijenata te provodile trijažu prije ulaska pacijenata u ordinaciju (98,4%), primjenjujući protokole (97,3%) te uz podršku liječnika u situaciji kada je ne-liječničko osoblje provodilo trijažu (100,0%). Ograničenja vezana uz prostor ili infrastrukturu ordinacije te potrebu prilagodbe prostora u budućnosti navelo je 67,6% odnosno 71,0% ordinacija. Većina ordinacija (66,1%) aktivno je kontaktirala vulnerabilne skupine pacijenata. Obiteljski liječnici u ruralnom području češće su aktivno kontaktirali pacijente koji bi mogli odgoditi zdravstvenu skrb (P=0,028). Od 9,6% do 28,2% ordinacija zabilježilo je neki oblik neželjenog događaja povezan s odgađanjem skrbi za pacijente. U slučaju bolesti osoblja, 69,4% ordinacija je moglo računati na pomoć susjednih ordinacija. *Zaključak:* Ordinacije obiteljske medicine u RH učinile su značajne organizacijske prilagodbe kako bi osigurale pružanje kvalitetne zdravstvene skrbi za vrijeme pandemije COVID-19. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se unaprijedile spoznaje o tome koja obilježja prakse i zdravstvenog sustava doprinose poboljšanju kvalitete zdravstvene skrbi u uvjetima pandemije zarazne bolesti u OM.

Descriptors
PRIMARY HEALTH CARE – organization and administration, statistics and numerical data; FAMILY PRACTICE – organization and administration, statistics and numerical data, statistics and numerical data; QUALITY OF HEALTH CARE; PATIENT SAFETY; COVID-19; PANDEMICS; SURVEYS AND QUESTIONNAIRES; CROATIA

SUMMARY. *Aim:* To describe the organization of care in family medicine (FM) practices in Croatia during the COVID-19 pandemic from the perspective of six dimensions of care quality (equity, patient-centeredness, safety, effectiveness, timeliness, and efficiency) and practice collaboration, to investigate the differences in terms of quality of care and practice collaboration between urban and rural practices. *Patients and methods:* This study was a part of the international cross-sectional PRICOV-19 study. A translated version of the online questionnaire was distributed to a convenient sample of 1270 FM practices in Croatia from March to June 2021. Data on physician and practice characteristics, practice collaboration and six dimensions of quality of care were analyzed. Differences between urban and rural practices were assessed using chi-square test. *Results:* A total of 148 questionnaires (response rate 11.7%) was included in the analysis. FM practices used appointment systems and performed triage before patients

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Izv. prof. dr. sc. Zlata Ožvačić Adžić, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-3524-6353
Katedra za obiteljsku medicinu, Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar", Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Rockefellerova 4, 10000 Zagreb; e-pošta: zlata.ozvacic@mef.hr

Primljeno 19. rujna 2024., prihvaćeno 2. listopada 2024.

entered the practice (98.4%), using protocols (97.3%) and providing a family physician (FP) as a backup when non-FP practice staff performed the triage (100.0%). Limitations to the practice building/infrastructure and considering making future adjustements was reported by 67.6% and 71.0% of FM practices, respectively. Most practices (66.1%) actively reached out to vulnerable patients. Family physicians from rural areas more often actively reached out to patients who might postpone health care (p=0.028). Some type of patient safety incident related to a delayed care process was reported by 9.6% to 28.2% of the responding FPs. In case of a staff member's absence due to COVID-19, 69.4% of practices could count on the help from the neighboring FM practices. *Conclusions:* Croatian FM practices made important organizational changes to deliver high-quality care during the COVID-19 pandemic. Further research is needed to understand which practice and healthcare system characteristics contribute to the improvement of health care quality in primary care during pandemics.

Pandemija COVID-19 imala je značajan utjecaj na funkcioniranje zdravstvenih sustava, uključujući primarnu zdravstvenu zaštitu i obiteljsku medicinu. Obiteljski liječnici kao liječnici prvog kontakta koji osiguravaju dostupnost i kontinuitet zdravstvene zaštite bili su suočeni s dotad neviđenim organizacijskim i strukturnim izazovima.[1] Neke od novih ili izmijenjenih zadaća obiteljskih liječnika uključivale su konzultacije na daljinu, intenzivnu suradnju sa službama sekundarne zdravstvene zaštite i primarne zdravstvene zaštite (PZZ) u zajednici, aktivnu skrb za vulnerabilne skupine pacijenata, uz ograničene infrastrukturne resurse.[2] Povećani zahtjevi skrbi za oboljele od COVID-19 u smislu ranog prepoznavanja, liječenja i praćenja u PZZ-u nametnuli su potrebu za reorganizacijom rada kako bi se očuvala sigurnost bolesnika i zdravstvenog osoblja, uz primjereno pružanje trajne skrbi za ostale skupine bolesnika u PZZ-u i dostatnu kvalitetu skrbi.[1–3]

Prvi slučaj COVID-19 u RH detektiran je 25. veljače 2020., uz proglašenje epidemije dana 11. ožujka 2020., na dan kada je Svjetska zdravstvena organizacija proglasila pandemiju iste bolesti.[4] Obiteljski liječnici u RH skrb su provodili u skladu s preporukama Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) i Stožera civilne zaštite Republike Hrvatske[5], imajući značajnu ulogu u ranom otkrivanju i praćenju bolesnika s COVID-19, nadzoru nad kontaktima, testiranju na virus SARS-CoV-2 u COVID ambulantama domova zdravlja, cijepljenju te drugim protuepidemijskim mjerama.[6] Kao i u drugim europskim zemljama, u RH je za vrijeme pandemije COVID-19 zabilježeno smanjenje udjela konzultacija uživo uz porast konzultacija na daljinu[7,8] te pad u kontinuitetu skrbi za određene kronične bolesti, usprkos naporima da se trajna skrb osigura i u uvjetima pandemije COVID-19.[9]

Slijedom navedenog, istraživanje je imalo za cilj opisati organizaciju zdravstvene skrbi u ordinacijama obiteljske medicine u Republici Hrvatskoj (RH) za vrijeme pandemije COVID-19 iz perspektive dimenzija kvalitete skrbi (sigurnost, učinkovitost, usmjerenost osobi, pravičnost, pravovremenost i efikasnost), utvrditi oblike suradnje zdravstvenih djelatnika u ordinacijama obiteljske medicine te ispitati postojanje razlika u pogledu kvalitete skrbi i suradnje zdravstvenih djelatnika s obzirom na smještaj ordinacija.

Metode

Istraživanje je provedeno kao dio međunarodnoga presječnog istraživanja „Kvaliteta skrbi i sigurnost pacijenata u ordinacijama primarne zdravstvene zaštite u vrijeme pandemije – PRICOV-19" (engl. *Quality of Care and Patient Safety in Primary Care Practices in Times of a Pandemic: PRICOV-19 study*) pod vodstvom Sveučilišta u Ghentu, uz Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu kao jednu od partnerskih ustanova. Istraživanje PRICOV-19 je imalo za cilj utvrditi na koji način su ordinacije primarne zdravstvene zaštite bile organizirane tijekom pandemije COVID-19 kako bi osigurale pružanje kvalitetne i sigurne zdravstvene skrbi, koje su promjene u ulogama i dobrobiti zdravstvenih djelatnika zabilježene te postoje li razlike među ordinacijama i/ili zdravstvenim sustavima.

Istraživanje je provedeno u 37 europskih zemalja i Izraelu, uz detaljan opis u protokolu istraživanja.[10] Podatci su prikupljani anonimnim *online* anketnim upitnikom koji je razvijen na Sveučilištu u Ghentu u nekoliko faza, uključujući pilot-istraživanje među 159 ordinacija obiteljske medicine u Flandriji (Belgija).[10] Upitnik je sadržavao 53 pitanja podijeljena u šest cjelina: (a) prevencija infekcija; (b) protok pacijenata; (c) obrada informacija; (d) komunikacija s pacijentima; (e) suradnja i dobrobit ispitanika; (f) karakteristike ispitanika i ordinacije. Upitnik je preveden na 38 jezika u skladu sa standardnom procedurom.[10] Platforma *Research Electronic Data Capture* (REDCap) korištena je za oblikovanje anketnih upitnika na svim jezicima istraživanja, slanje upitnika nacionalnim uzorcima ispitanika i pohranjivanje odgovora ispitanika na sigurnom poslužitelju Sveučilišta u Ghentu.[11]

Podatci za Hrvatsku prikupljani su u razdoblju od ožujka do lipnja 2021. godine. Istraživanu populaciju činili su liječnici obiteljske medicine nositelji timova obiteljske medicine u Republici Hrvatskoj (RH) (N = 2199).[12] Istraživanje je provedeno na prigodnom uzorku ispitanika obiteljskih liječnika članova Hrvatske liječničke komore (HLK) koji su bili nositelji timova obiteljske medicine u RH te su dali privolu za primanje

elektroničkog biltena HLK (N=1270) putem kojega je proslijeđen poziv na sudjelovanje u istraživanju i poveznica za pristupanje na elektronički upitnik dostupan na platformi REDCap. U razdoblju istraživanja poslana su dva pisma podsjećanja. Također je u svrhu povećanja stope odgovora istraživački tim koristio i dostupne liste e-pošte te *WhatsApp* grupe obiteljskih liječnika u RH. Sukladno protokolu istraživanja, unutar pojedine ordinacije obiteljske medicine bilo je moguće ispuniti samo jedan upitnik.[10]

U ovom radu analizirali smo dio upitnika koji se odnosio na pokazatelje kvalitete skrbi, sukladno definiciji Instituta za medicinu[13]: sigurnost i učinkovitost (prostor i infrastruktura ordinacije; sustav naručivanja; trijaža; prilagodbe u organizaciji rada u ordinaciji; kućni posjeti), osobi usmjerena skrb i pravičnost (skrb za vulnerabilne skupine bolesnika; promjene uloga osoblja u odnosu na vrijeme prije pandemije COVID-19), pravovremenost (odgađanje skrbi i neželjeni događaji) i efikasnost (preraspodjela radnih zadataka). Također su analizirani pokazatelji suradnje s drugim ordinacijama obiteljske medicine (prijenos dokumentacije; raspodjela radnih zadataka u ordinaciji u slučaju COVID-19 kod zdravstvenog djelatnika; pomoć susjednih ordinacija u slučaju COVID-19 kod zdravstvenog djelatnika).

Sveučilište u Ghentu bilo je odgovorno za pohranjivanje, čišćenje te dostavljanje anonimiziranih nacionalnih podataka za RH Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Tim Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu bio je odgovoran za analizu nacionalnih podataka za ovaj rad. Svi prikazani postotci su valjani, uz isključenje neodgovorenih pitanja. Kako bi se povećala snaga analize, za određene varijable (pitanja višestrukog izbora i Likertovog tipa) grupirane su kategorije odgovora te su dobivene kompozitne varijable binarnog tipa / manjeg broja odgovora. Za ciljnu ishodnu varijablu smještaj ordinacije izvornih pet kategorija odgovora (veliki grad, predgrađe, mali grad, mješovito urbano-ruralno područje, ruralno područje) grupirano je u tri kategorije: veliki grad, mali grad (objedinjene kategorije: predgrađe / mali grad) te ruralno područje (objedinjene kategorije: mješovito urbano-ruralno područje / ruralno područje).

Rezultati su prikazani parametrima deskriptivne statistike: opis i analiza distribucije, uz primjenu hi-kvadrat testa za testiranje razlika. Za obradu podataka korišten je statistički program SPSS, verzija 27.0 (IBM Corp, Armonk, NY, SAD), a vrijednosti $p<0,05$ smatrane su statistički značajnima.

Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (URBROJ 380-59-10106-21-111/25, KLASA 64-01/21-02/01) i Povjerenstvo za medicinsku etiku i deontologiju Hrvatske liječničke komore (KLASA 052-02/21-01/15, URBROJ: 385-02-02/05-21-03) dali su suglasnost za provedbu opisanog istraživanja.

Rezultati

Prikupljeno je ukupno 265 anketnih upitnika, od čega je dio upitnika bio djelomično ispunjen i isključen iz daljnje obrade. Za potrebe ove analize korišten je uzorak od 148 anketnih upitnika (stopa odgovora 11,7%) koji su sadržavali podatak vezan uz ciljnu ishodnu varijablu (smještaj ordinacije).

S obzirom na poziciju ispitanika u ordinaciji, većinu ispitanika činili su liječnici obiteljske medicine (N=124, 86,7%). Zabilježena je razlika s obzirom na stupanj izobrazbe ispitanika: većina ispitanika bili su specijalisti opće/obiteljske medicine (N=111, 92,5%), uz značajno veći udio specijalista u malom gradu i ruralnom području u odnosu na veliki grad (p=0,041). Većina ispitanika imala je više od deset godina radnog iskustva, uz najveći udio ispitanika s trideset i više godina radnog iskustva (N=45, 32,4%). Ukupno je 17,6% (N=26) ordinacija imalo status mentorske ordinacije u kojima se vršila izobrazba specijalizanata obiteljske medicine, pri čemu je očekivano u velikom gradu zabilježen veći broj mentorskih ordinacija u odnosu na mali grad ili ruralno područje (p=0,003). S obzirom na oblik poslovanja, podjednaki udio ispitanika bili su zaposlenici ustanove (N=66, 44,6%) i samozaposleni liječnici uz ugovor sa zdravstvenim osiguranjem (N=83, 56,1%). Obiteljski liječnici u velikom gradu značajno su češće bili zaposlenici ustanove (p=0,003), dok je značajno veći udio liječnika u malom gradu i na selu bio samozaposlen uz ugovor sa zdravstvenim osiguranjem (p=0,020). Prosječan broj pacijenata u skrbi iznosio je 1776 ± 366, pri čemu je u ruralnom području zabilježen veći udio malih ordinacija s <1275 osoba u skrbi (N=9, 19,6%) u odnosu na udio istih ordinacija u velikom (N=6, 10,3%) odnosno malom gradu (N=1, 2,3%). Obilježja ordinacija obiteljske medicine i usporedba ordinacija obzirom na smještaj prikazani su u tablici 1.

Sigurna i učinkovita skrb

Obilježja organizacije rada u ordinacijama obiteljske medicine za vrijeme pandemije COVID-19 u dimenziji sigurne i učinkovite skrbi prikazana su u tablici 2.

Ukupno je 67,6% (N=98) ordinacija u istraživanju navelo kako su u određenoj ili velikoj mjeri iskusili ograničenja vezana uz prostor ili infrastrukturu ordinacije u pogledu pružanja kvalitetne i sigurne zdravstvene skrbi za vrijeme pandemije COVID-19. Također je 71,0% (N=98) ordinacija navelo kako ih je iskustvo pandemije COVID-19 navelo na razmišljanja u određenoj ili velikoj mjeri o potrebi prilagodbe prostora i infrastrukture ordinacije u budućnosti.

S obzirom na prilagodbe u organizaciji rada u ordinaciji s ciljem ograničavanja mogućeg širenja bolesti

Tablica 1. Obilježja ordinacija obiteljske medicine u istraživanju i usporedba ordinacija s obzirom na smještaj (veliki grad; mali grad; ruralno područje) /
Table 1. Characteristics of the participating FM practices and the comparison of practices by location (big city; small town; rural area)

Karakteristike / Characteristics	Veliki grad / Big city (N=58)	Mali grad / Small town (N=44)	Ruralno područje / Rural area (N=46)	Ukupno / Total (N=148)	*P**
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Pozicija u ordinaciji / Position in practice					
Liječnik obiteljske medicine / Family physician	47 (83,9)	37 (86,0)	40 (90,9)	124 (86,7)	0,146
Specijalizant obiteljske medicine / Family medicine trainee	8 (14,3)	2 (4,7)	3 (6,8)	13 (9,1)	
Ostalo / Other	1 (1,8)	4 (9,3)	1 (2,3%)	6 (4,2)	
Stupanj izobrazbe / Educational level					
Doktor medicine / Medical doctor	7 (15,2)	1 (2,9)	1 (2,5)	9 (7,5)	0,041
Specijalist opće/obiteljske medicine / GP / Family medicine specialist	39 (84,8)	33 (97,1)	39 (97,5)	111 (92,5)	
Specijalist školske medicine / School medicine specialist	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Specijalist medicine rada / Occupational health specialist	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Specijalist druge specijalnosti / Specialist of other specialities	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Radno iskustvo / Work experience					
0–9 godina / 0–9 years	10 (18,2)	9 (22,0)	6 (13,6)	24 (17,3)	0,780
10–19 godina / 10–19 years	13 (23,6)	10 (24,4)	11 (25,0)	34 (24,4)	
20–29 godina / 20–29 years	13 (23,6)	8 (19,5)	15 (34,1)	36 (25,9)	
>30 godina / >30 years	19 (34,5)	14 (34,1)	12 (27,3)	45 (32,4)	
Mentorska ordinacija za specijalizante obiteljske medicine / FM specialty training practice					
Da / Yes	18 (31,0)	4 (9,1)	4 (8,7)	26 (17,6)	0,003
Ne / No	40 (69,0)	40 (90,9)	42 (91,3)	122 (82,4)	
Oblik poslovanja / Employment status					
Zaposlenik u ustanovi, koji prima plaću / Salaried employment with center or authority	35 (60,3)	12 (27,3)	19 (41,3)	66 (44,6)	0,003
Zaposlenik kod drugog liječnika OM, koji prima plaću / Salaried employment with other GP	1 (1,7)	0 (0,0)	1 (2,2)	2 (1,4)	0,639
Samozaposlen uz ugovor sa zdravstvenom službom, zdravstvenim osiguranjem ili tijelima zdravstvene uprave / Self-employed with contract(s) with health service, insurance or authority	25 (43,1)	31 (70,5)	27 (58,7)	83 (56,1)	0,020
Samozaposlen bez ugovora / Self-employed without contract(s)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	/
Broj pacijenata u skrbi / Number of patients					
<1275 pacijenata / <1275 patients	6 (10,3)	1 (2,3)	9 (19,6)	16 (10,8)	0,088
1276 – 1700 pacijenata / 1276 – 1700 patients	24 (41,4)	20 (45,5)	21 (45,7)	65 (43,9)	
>1700 pacijenata / >1700 patients	28 (48,3)	23 (52,3)	16 (34,8)	67 (45,3)	

Tablica 2. Organizacija rada u ordinacijama obiteljske medicine za vrijeme pandemije COVID-19 i usporedba ordinacija s obzirom na smještaj – dimenzija sigurna i učinkovita skrb /
Table 2. Organization of care in the participating FM practices and the comparison of practices according to location – safe and effective care

	Veliki grad / Big city (N=58)	Mali grad / Small town (N=44)	Ruralno područje / Rural area (N=46)	Ukupno / Total (N=148)	*P*
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Prostor i infrastruktura ordinacije / Building and infrastructure of the practice					
Iskustvo ograničenja vezanih uz prostor ili infrastrukturu ordinacije u pogledu pružanja kvalitetne i sigurne zdravstvene skrbi za vrijeme pandemije COVID-19 / Experiences of limitations related to the building or the infrastructure of the practice to provide high-quality and safe care					
Nikada / None	9 (16,1)	6 (14,0)	8 (17,4)	23 (15,9)	0,444
Gotovo nikada / Hardly	12 (21,4)	5 (11,6)	7 (15,2)	24 (16,6)	
U određenoj mjeri / To a limited extent	21 (37,5)	20 (46,5)	25 (54,3)	66 (45,5)	
U velikoj mjeri / To a large extent	14 (25,0)	12 (27,9)	6 (13,0)	32 (22,1)	
Razmišljanje o prilagodbi prostora i infrastrukture ove ordinacije u budućnosti temeljem iskustva pandemije COVID-19 / Considering making adjustments in the future to the building or the infrastructure					
Nikada / None	7 (13,0)	8 (19,5)	5 (11,6)	20 (14,5)	0,688
Gotovo nikada / Hardly	11 (20,4)	5 (12,2)	4 (9,3)	20 (14,5)	
U određenoj mjeri / To a limited extent	26 (48,1)	21 (51,2)	25 (58,1)	72 (52,2)	
U velikoj mjeri / To a large extent	10 (18,5)	7 (17,1)	9 (20,9)	26 (18,8)	
Sustav naručivanja / Appointment system					
Naručivanje internetom: pacijenti su trebali navesti razlog dolaska / Online appointment: patients needed to give a reason for encounter					
Ne / No	8 (21,1)	6 (25,0)	5 (22,7)	19 (22,6)	0,937
Da / Yes	30 (78,9)	18 (75,0)	17 (77,3)	65 (77,4)	
Naručivanje telefonom: pacijenti su trebali navesti razlog dolaska / Appointment by phone: patients needed to give a reason for encounter					
Ne / No	4 (7,8)	6 (15,4)	2 (5,3)	12 (9,4)	0,279
Da / Yes	47 (92,2)	33 (84,6)	36 (94,7)	116 (90,6)	
Ordinacija ima odvojeno vrijeme u kojem pacijenti mogu doći na konzultaciju bez prethodnog naručivanja / The practice has walk-in hours for consultations when patients can come in for a consultation without making an appointment					
Ne / No	28 (54,9)	16 (41,0)	19 (47,5)	63 (48,5)	0,422
Da / Yes	23 (45,1)	23 (59,0)	21 (52,5)	67 (51,5)	
Dovoljno vremena između konzultacija za dezinfekciju / Sufficient time between consultations for disinfection					
Nikada / rijetko / ponekad / Never / rarely / sometimes	14 (27,5)	12 (30,8)	9 (22,5)	35 (26,9)	0,705
Većinom / uvijek / Regularly / always	37 (72,5)	27 (69,2)	31 (77,5)	95 (73,1)	
Trijaža / Triage					
Korištenje protokola prilikom odgovaranja na telefonske pozive / Using a protocol for answering telephone calls					
Nikada / rijetko / ponekad / Never / rarely / sometimes	1 (2,3)	0 (0,0)	2 (5,9)	3 (2,7)	0,309
Većinom / uvijek / Regularly / always	43 (97,7/)	35 (100,0)	32 (94,1)	110 (97,3)	
Kontaktiranje pacijenata koji su se naručili internetom kako bi se procijenio rizik infekcije / Calling patients who made an online appointment to check infection risk					
Nikada / rijetko / ponekad / Never / rarely / sometimes	8 (15,7)	2 (5,1)	4 (10,3)	14 (10,9)	0,277
Većinom / uvijek / Regularly / always	43 (84,3)	37 (94,9)	35 (89,7)	115 (89,1)	

Tablica 2. Nastavak
Table 2. Continued

	Veliki grad / Big city (N=58)	Mali grad / Small town (N=44)	Ruralno područje / Rural area (N=46)	Ukupno / Total (N=148)	*P*
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Dostupnost obiteljskog liječnika za podršku u slučaju kada ne-liječničko osoblje ordinacije vrši trijažu telefonom / Availability of a GP as a backup when non-GP practice staff does the telephone triage					
Nikada / rijetko / ponekad / Never / rarely / sometimes	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	/
Većinom / uvijek / Regularly / always	52 (100,0)	39 (100,0)	40 (100,0)	131 (100,0)	
Dostupnost najnovijih informacija vezano uz upućivanje pacijenata u trijažni postupak u svakoj prostoriji za konzultaciju obiteljskog liječnika / Availability of the most recent information on how to refer a patient to a triage station in each GP consultation room					
Da, informacije dostupne u tiskanom obliku / Yes, this is available in print	18 (39,1)	15 (40,5)	19 (51,4)	52 (43,3)	0,857
Da, informacije dostupne u elektroničkom obliku / Yes, this is electronically available	14 (30,4)	10 (27,0)	6 (16,2)	30 (25,0)	
Ne, liječnik informacije može potražiti na javno dostupnoj *web* stranici / No, GP can look for this information on a public website	13 (28,3)	11 (29,7)	11 (29,7)	35 (29,2)	
Ostalo / Other	1 (2,2)	1 (2,7)	1 (2,7)	3 (2,5)	
Prilagodbe u organizaciji rada / Adaptations in the practice organization					
Provođenje trijaže prije ulaska pacijenata u ordinaciju / Performing triage before patients enter the practice	49 (98,0)	37 (100,0)	37 (97,4)	123 (98,4)	0,635
Ograničavanje broja pacijenata u čekaonici / Limiting the number of patients in the waiting room	46 (92,0)	35 (94,6)	34 (89,5)	115 (92,0)	0,716
Čekaonica se više ne koristi / No longer use of the waiting room	10 (20,0)	8 (21,6)	8 (21,1)	26 (20,8)	0,982
Uvođenje strukturnih promjena u prostoru za prijam pacijenata / Structural changes to the reception area	15 (30,0)	7 (18,9)	7 (18,4)	29 (23,2)	0,339
Provođenje videokonzultacija / Performing video consultations	10 (20,0)	6 (16,2)	3 (7,9)	19 (15,2)	0,287
Promjena u pogledu propisivanja ponavljajućih recepata / Changing repeat prescription approach	23 (46,0)	16 (43,2)	14 (36,8)	53 (42,4)	0,685
Korištenje elektroničkih rješenja u propisivanju lijekova / Using e-script or health mail for prescriptions	45 (90,0)	30 (81,1)	33 (86,8)	108 (86,4)	0,485
Kućni posjeti / Home visits					
Organizacija kućnih posjeta za potencijalno oboljele od bolesti COVID-19 na kraju vremena za kućne posjete / Organization of home visits for potential COVID-19 patients at the end of the round					
Nikada / rijetko / ponekad / Never / rarely / sometimes	6 (13,3)	2 (5,3)	3 (7,5)	11 (8,9)	0,407
Većinom / uvijek / Regularly / always	39 (86,7)	36 (94,7)	37 (92,5)	112 (91,1)	

COVID-19, gotovo sve ordinacije provodile su trijažu prije ulaska pacijenata u ordinaciju (N=123, 98,4%), uz ograničavanje broja pacijenata u čekaonici (N=115, 92,0%). Također je većina ordinacija s istim ciljem koristila elektroničke kanale u propisivanju recepata (N=108, 86,4%), a u manjoj mjeri i propisivanje ponavljajućih recepata (N=53, 42,4%). Nešto manje od četvrtine ordinacija uvelo je određene strukturne promjene u prostoru za prijam pacijenata (N=29, 23,2%), a jedna petina ordinacija nije više koristila prostor čekaonice (N=26, 20,8%). Najmanji udio ordinacija u navedenu je svrhu primjenjivao videokonzultacije (N=19, 15,2%). S obzirom na prilagodbe u organizaciji skrbi za bolesnike u kući, kućni posjeti za pacijente po-

tencijalno oboljele od COVID-19 u pravilu su se provodili na kraju vremena predviđenog za kućne posjete (N=112, 91,1%).

U većini ordinacija prilikom naručivanja na pregled telefonom pacijenti su trebali navesti razlog dolaska (N=116, 90,6%), a također su to, u nešto manjoj mjeri, činili i prilikom naručivanja na pregled korištenjem interneta (N=65, 77,4%). Više od polovice ordinacija također je imalo odvojeno vrijeme u kojem su pacijenti mogli doći na konzultaciju bez prethodnog naručivanja (N=67, 51,5%). Gotovo tri četvrtine ordinacija vodilo je računa o potrebi dovoljnog vremena za dezinfekciju između konzultacija (N=95, 73,1%).

U pogledu trijaže, gotovo su sve ordinacije prilikom odgovaranja na telefonske pozive većinom ili uvijek koristile protokol (N=110, 97,3%). Također je 89,1% (N=115) ordinacija u pravilu kontaktiralo pacijente koji su se naručili internetom bez navođenja razloga dolaska kako bi se procijenio rizik infekcije. Ako je trijažu telefonom provodilo ne-liječničko osoblje, obiteljski liječnik je u svim ordinacijama bio dostupan za podršku (N=131, 100,0%). Liječnicima su u pravilu bile dostupne najnovije informacije vezane uz upućivanje pacijenata u trijažni postupak (u tiskanom, elektroničkom obliku ili javno dostupna mrežna stranica) (N=117, 97,5%).

Nisu zabilježene statistički značajne razlike s obzirom na analizirane varijable i smještaj ordinacija (tablica 2).

Osobi usmjerena i pravična skrb

Tablica 3. prikazuje aktivnosti ordinacija obiteljske medicine s ciljem ostvarivanja osobi usmjerene i pravične skrbi za vrijeme pandemije COVID-19.

Iako je svega 23,4% (N=29) ordinacija navelo kako je temeljem podataka iz elektroničkog zdravstvenog kartona sastavilo popis najmanje jedne skupine kroničnih bolesnika, ostali rezultati govore u prilog tomu kako su ordinacije nastojale osigurati kontinuiranu skrb za bolesnike s kroničnim bolestima, posebice za vulnerabilne skupine bolesnika. Tako je 66,1% (N=82) ordinacija aktivno kontaktiralo pacijente s kroničnim bolestima kojima je bilo potrebno praćenje. Također je 41,9% (N=52) ordinacija aktivno kontaktiralo psihološki vulnerabilne pacijente te je 20,9% (N=23) ordinacija kontaktiralo pacijente s problemima nasilja u obitelji odnosno poteškoćama u odgoju djece poznatim od ranije.

S obzirom na promjene uloga u odnosu na vrijeme prije pandemije COVID-19, obiteljski liječnici i specijalizanti OM bili su uključeni u aktivno dohvaćanje pacijenata koji bi mogli odgoditi zdravstvenu skrb (N=87, 68,0%), a također u nešto manjoj mjeri i ostalo osoblje ordinacije (N=72, 61,5%). Zabilježena je razlika s obzirom na smještaj ordinacija i provođenje aktivne skrbi: obiteljski liječnici i specijalizanti OM u ruralnom području značajno su češće aktivno kontaktirali pacijente koji bi mogli odgoditi zdravstvenu skrb u odnosu na ordinacije u malom ili velikom gradu (P=0,028). Osoblje ordinacija je u 77,8% (N=91) timova bilo uključeno u davanje informacija osobama niske zdravstvene pismenosti i drugim socijalno vulnerabilnim skupinama poput migranata. Značajna uloga obiteljskih liječnika kao liječnika prvog kontakta s oboljelima od COVID-19 vidljiva je i u rezultatu istraživanja sukladno kojemu su liječnici u 92,2% (N=119) ordinacija provjeravali izvedivost izolacije za bolesnike i članove obitelji u slučaju kad je bila indicirana, a također i mogućnost transporta u slučaju potrebe upućivanja pacijenta u drugu ustanovu (N=121, 93,1%) čime su, pored skrbi za pojedinačne pacijente, doprinosili i očuvanju zdravlja u zajednici (tablica 3).

Pravovremena skrb

S obzirom na pravovremenost skrbi, gotovo trećina ordinacija (28,2%, N=31) zabilježila je neželjeni događaj u kojem je pacijent s hitnim stanjem pregledan kasno jer nije došao ranije na pregled u ordinaciju. Također je u gotovo trećini ordinacija (27,4%, N=29) zabilježen neželjeni događaj u kojem je pacijent s vrućicom pregledan kasno uslijed postupanja sukladno protokolu za COVID-19. Oko petina (N=19, 18,1%) ordinacija kao razlog neželjenom događaju uslijed odgođene skrbi navela je činjenicu da pacijent nije znao kako doći do obiteljskog liječnika, dok je u najmanjem broju slučajeva odgađanje skrbi i neželjeni događaj nastao uslijed pogreške u procjeni hitnosti tijekom trijaže pacijenata telefonom (N=11, 9,6%) (tablica 4).

Nisu zabilježene statistički značajne razlike s obzirom na analizirane varijable i smještaj ordinacija (tablica 4).

Efikasna skrb

Osoblje ordinacija OM u vrijeme pandemije COVID-19 preuzelo je nove uloge: bilo je više uključeno u trijažu bolesnika (N=105, 87,5%) te pružanje informacija i preporuka pacijentima koji su ordinaciju kontaktirali telefonom (N=96, 80,7%) u odnosu na vrijeme prije pandemije COVID-19.

Nisu zabilježene statistički značajne razlike s obzirom na analizirane varijable i smještaj ordinacija (tablica 5).

Suradnja s drugim ordinacijama obiteljske medicine

Istraživanjem je utvrđeno kako se u 89,6% (N=103) ordinacija u slučaju odlaska nekoga od osoblja medicinska dokumentacija prenosila drugom kolegi. Iako je u situaciji kad bi netko od osoblja zbog COVID-19 izostao s posla, svega 36,6% (N=45) ordinacija navelo

Tablica 3. Organizacija rada u ordinacijama obiteljske medicine za vrijeme pandemije COVID-19 i usporedba ordinacija s obzirom na smještaj – dimenzija osobi usmjerena skrb i pravična skrb / Table 3. Organization of care in the participating FM practices and the comparison of practices according to location – person-centered and equitable care

	Veliki grad / Big city (N=58)	Mali grad / Small town (N=44)	Ruralno područje / Rural area (N=46)	Ukupno / Total (N=148)	*P*
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Vulnerabilne skupine bolesnika / Vulnerable patient groups					
Temeljem podataka iz e-ZK-a ordinacija je sastavila popis najmanje jedne skupine kroničnih bolesnika / The practice extracted a list of at least one group of patients with a chronic disorder from the electronic medical record					
Ne / No	33 (70,2)	29 (76,3)	33 (84,6)	95 (76,6)	0,291
Da / Yes	14 (29,8)	9 (23,7)	6 (15,4)	29 (23,4)	
Ordinacija je kontaktirala pacijente s kroničnim bolestima kojima je potrebno praćenje / The practice actively reached out to patients with a chronic condition who needed follow-up care					
Ne / No	19 (40,4)	12 (31,6)	11 (28,2)	42 (33,9)	0,461
Da / Yes	28 (59,6)	26 (68,4)	28 (71,8)	82 (66,1)	
Ordinacija je kontaktirala psihološki vulnerabilne pacijente / The practice actively reached out to psychologically vulnerable patients					
Ne / No	26 (55,3)	26 (68,4)	20 (51,3)	72 (58,1)	0,279
Da / Yes	21 (44,7)	12 (31,6)	19 (48,7)	52 (41,9)	
Ordinacija je kontaktirala pacijente s poznatim problemom nasilja u obitelji ili poteškoćama u odgoju djece / The practice actively reached out to patients with known problems of domestic violence or families with a known problematic parenting situation					
Ne / No	30 (73,2)	31 (91,2)	26 (74,3)	87 (79,1)	0,113
Da / Yes	11 (26,8)	3 (8,8)	9 (25,7)	23 (20,9)	
Promjene uloga osoblja u odnosu na vrijeme prije pandemije COVID-19 / Change of roles compared to before COVID-19					
Obiteljski liječnici i specijalizanti OM bili su uključeni u aktivno dohvaćanje pacijenata koji bi mogli odgoditi zdravstvenu skrb / GP or GP trainees: actively reaching out to patients that might postpone healthcare					
Ne slažem se / Disagree	22 (44,0)	12 (31,6)	7 (17,5)	41 (32,0)	0,028
Slažem se / Agree	28 (56,0)	26 (68,4)	33 (82,5)	87 (68,0)	
Osoblje je bilo uključeno u aktivno dohvaćanje pacijenata koji bi mogli odgoditi zdravstvenu skrb / Staff members: actively reaching out to patients that might postpone healthcare					
Ne slažem se / Disagree	21 (46,7)	14 (40,0)	10 (27,0)	45 (38,5)	0,186
Slažem se / Agree	24 (53,3)	21 (60,0)	27 (73,0)	72 (61,5)	
Osoblje je bilo uključeno u davanje informacija ili pojašnjavanje nepismenim osobama, osobama niske zdravstvene pismenosti ili migrantima / Staf members: giving information or explanation to illiterate patients, patients with low health literacy, or migrants					
Ne slažem se / Disagree	10 (21,7)	8 (22,2)	8 (22,9)	26 (22,2)	0,993
Slažem se / Agree	36 (78,3)	28 (77,8)	27 (77,1)	91 (77,8)	
Obiteljski liječnik ili specijalizant OM provjerili su provedivost izolacije u kući pacijenta u situaciji kada je bila indicirana / The GP or GP trainee checked the feasibility of isolation at home when indicated					
Nikada / rijetko / ponekad / Never / rarely / sometimes	5 (9,6%)	4 (10,8)	1 (2,5)	10 (7,8)	0,320
Većinom / uvijek / Regularly / always	47 (90,4)	33 (89,2)	39 (97,5)	119 (92,2)	
Obiteljski liječnik ili specijalizant OM provjerili su mogućnost transporta u slučaju upućivanja pacijenta u drugu ustanovu / The GP or GP trainee checked the feasibility of transport to another facility in case of a referral					
Nikada / rijetko / ponekad / Never / rarely / sometimes	3 (5,8)	3 (7,9)	3 (7,5)	9 (6,9)	0,912
Većinom / uvijek / Regularly / always	49 (94,2)	35 (92,1)	37 (92,5)	121 (93,1)	

Tablica 4. Organizacija rada u ordinacijama obiteljske medicine za vrijeme pandemije COVID-19 i usporedba ordinacija s obzirom na smještaj – dimenzija pravovremena skrb /
Table 4. Organization of care in the participating FM practices and the comparison of practices according to location – timely care

	Veliki grad / Big city (N=58)	Mali grad / Small town (N=44)	Ruralno područje / Rural area (N=46)	Ukupno / Total (N=148)	*P*
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Neželjeni događaj u kojem je pacijent s hitnim stanjem pregledan kasno jer nije došao ranije u ordinaciju / Occurrence of a safety incident in which a patient with an urgent condition was seen late because the patient did not come to the practice sooner					
Ne / No	33 (76,7)	23 (67,6)	23 (69,7)	79 (71,8)	0,644
Da / Yes	10 (23,3)	11 (32,4)	10 (30,3)	31 (28,2)	
Neželjeni događaj u kojem je pacijent s ozbiljnim zdravstvenim stanjem pregledan kasno jer nije znao kako doći do obiteljskog liječnika / Occurrence of a safety incident in which a patient with an urgent condition was seen late because the patient did not know how to reach a GP					
Ne / No	29 (78,4)	28 (77,8)	29 (90,6)	86 (81,9)	0,306
Da / Yes	8 (21,6)	8 (22,2)	3 (9,4)	19 (18,1)	
Neželjeni događaj u kojem je pacijent s ozbiljnim zdravstvenim stanjem pregledan kasno jer je putem telefonske trijaže procijenjeno kako njegovo stanje nije hitno / Occurrence of a safety incident in which a patient with an urgent condition was seen late because the situation was assessed as non-urgent during the telephone triage					
Ne / No	41 (91,1)	30 (83,3)	33 (97,1)	104 (90,4)	0,146
Da / Yes	4 (8,9)	6 (16,7)	1 (2,9)	11 (9,6)	
Neželjeni događaj u kojem je pacijent s vrućicom uzrokovanom infekcijom različitom od infekcije COVID-19 pregledan kasno zbog postupanja sukladno protokolu za COVID-19 / Occurrence of a safety incident because a patient with a fever caused by a non-COVID infection was seen late due to the COVID-19 protocol					
Ne / No	29 (67,4)	23 (74,2)	25 (78,1)	77 (72,6)	0,575
Da / Yes	14 (32,6)	8 (25,8)	7 (21,9)	29 (27,4)	

Tablica 5. Organizacija rada u ordinacijama obiteljske medicine za vrijeme pandemije COVID-19 i usporedba ordinacija s obzirom na smještaj – dimenzija efikasna skrb /
Table 5. Organization of care in the participating FM practices and the comparison of practices according to location – efficient care

Karakteristike / Characteristics	Veliki grad / Big city (N=58)	Mali grad / Small town (N=44)	Ruralno područje / Rural area (N=46)	Ukupno / Total (N=148)	*P*
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Promjene uloga u odnosu na vrijeme prije pandemije COVID-19 / Change of roles compared to before COVID-19					
Veća uključenost osoblja u trijažu pacijenata / A greater involvement of staff members in triaging of patients					
U potpunosti se ne slažem / ne slažem se / neutralan / Strongly disagree / disagree / neutral	7 (15,2)	5 (13,5)	3 (8,1)	12 (12,5%)	0,998
Slažem se / u potpunosti se slažem / Agree / strongly agree	39 (84,8)	32 (86,5)	34 (91,9)	105 (87,5%)	
Veća uključenost osoblja u davanje informacija i preporuka pacijentima koji ordinaciju kontaktiraju telefonom / A greater involvement of staff members in giving information and recommendations to patients contacting the practice by phone					
U potpunosti se ne slažem / ne slažem se / neutralan / Strongly disagree / disagree / neutral	9 (19,6)	7 (19,4)	7 (18,9)	23 (19,3)	0,997
Slažem se / u potpunosti se slažem / Agree / strongly agree	37 (80,4)	29 (80,6)	30 (81,1)	96 (80,7)	

Tablica 6. Suradnja s drugim ordinacijama obiteljske medicine za vrijeme pandemije COVID-19 i usporedba ordinacija s obzirom na smještaj /
Table 6. Collaboration with other FM practices during COVID-19 pandemics and the comparison of practices according to location

Karakteristike / Characteristics	Veliki grad / Big city (N=58)	Mali grad / Small town (N=44)	Ruralno područje / Rural area (N=46)	Ukupno / Total (N=148)	*P*
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Ako netko od osoblja napusti ovu ordinaciju, prenosi li se dokumentacija koja zahtijeva praćenje drugom kolegi? To može biti administrativna ili medicinska dokumentacija / If a staff member leaves this practice, is there a transfer of the files that need follow-up to another colleague? This can be both administrative and medical records.					
Nikada / rijetko / ponekad / Never / rarely / sometimes	6 (12,8)	4 (11,4)	2 (6,1)	12 (10,4)	0,611
Većinom / uvijek / Regularly / always	41 (87,2)	31 (88,6)	31 (93,9)	103 (89,6)	
Ako netko od osoblja ove ordinacije zbog COVID-19 izostane s posla (infekcija ili samoizolacija), radni zadatci se mogu rasporediti na način da se ne ugrozi dobrobit ostalih kolega / If a staff member in this practice is absent because of COVID-19 (infection or quarantine), the work can be distributed in such a way that the well-being of other colleagues is not compromised					
Ne slažem se / Disagree	30 (62,5)	26 (70,3)	22 (57,9)	78 (63,4)	0,531
Slažem se / Agree	18 (37,5)	11 (29,7)	16 (42,1)	45 (36,6)	
Ako netko od osoblja ove ordinacije zbog COVID-19 izostane s posla (infekcija ili samoizolacija), ordinacija može računati na pomoć susjednih ordinacija / If a staff member in this practice is absent because of COVID-19 (infection or quarantine), this practice can count on the help of other PC practices in the neighborhood					
Ne slažem se / Disagree	16 (37,2)	13 (35,1)	9 (23,7)	38 (30,6)	0,519
Slažem se / Agree	33 (67,3)	24 (64,9)	29 (76,3)	86 (69,4)	
Pandemija COVID-19 je promovirala suradnju s ordinacijama PZZ-a u susjedstvu / The COVID-19 pandemic has promoted cooperation with other PC practices in the neighborhood					
Ne slažem se / Disagree	23 (47,9)	18 (50,0)	16 (42,1)	57 (46,7)	0,776
Slažem se / Agree	25 (52,1)	18 (50,0)	22 (57,9)	65 (53,3)	

kako se radni zadatci mogu rasporediti na način da se ne ugrozi dobrobit ostalih kolega, a gotovo dvije trećine (N=86, 69,4%) ordinacija navelo je kako može računati na pomoć susjednih ordinacija. Također 53,3% (N=65) ispitanika smatra kako je pandemija COVID-19 promovirala suradnju s ordinacijama PZZ-a u susjedstvu (tablica 6).

Nisu zabilježene statistički značajne razlike s obzirom na analizirane varijable i smještaj ordinacija (tablica 6).

Rasprava

Ordinacije obiteljske medicine u Republici Hrvatskoj učinile su značajne strukturne i organizacijske prilagodbe kako bi osigurale pružanje kvalitetne zdravstvene skrbi za vrijeme pandemije COVID-19 u svim dimenzijama kvalitete skrbi: sigurnost, učinkovitost, usmjerenost osobi, pravičnost, pravovremenost i efikasnost, suočivši se istodobno s nizom izazova.

Sigurna i učinkovita skrb

Jedan od ključnih elemenata u ostvarivanju sigurne i učinkovite skrbi u okviru pandemije COVID-19 predstavljale su mjere prevencije i kontrole infekcije virusom SARS-CoV-2 kako bi se izbjeglo širenje bolesti među pacijentima i osobljem.[14] Pored korištenja osobne zaštitne opreme i standardiziranih procesa usmjerenih smanjenju rizika za prijenos infekcije, Svjetska zdravstvena organizacija naglašavala je potrebu primjerenosti prostora i infrastrukture koji uključuju mogućnost ventilacije prostora, postojanje prostorije za izolaciju te održavanja fizičke udaljenosti od barem 1 m.[15] Sukladno rezultatima ovog istraživanja, 67,6% ordinacija u RH iskusilo je određena ograničenja vezana uz prostor ili infrastrukturu ordinacije u pogledu pružanja kvalitetne i sigurne zdravstvene skrbi za vrijeme pandemije COVID-19, a 71,0% ordinacija iskustvo pandemije COVID-19 navelo je na razmišljanja u o potrebi prilagodbe prostora i infrastrukture ordinacije u budućnosti. Ista ograničenja te potrebe prilagodbe u budućnosti zabilježene su prosječno u 58%, odnosno 54% ordinacija svih zemalja sudionica istraživanja PRICOV-19, uz velike razlike među pojedinim zemljama te najveća procijenjena ograničenja i potrebe u zemljama južne Europe.[16] Pandemija COVID-19 globalno je povećala osviještenost o potrebi za reorganizacijom primarne zdravstvene zaštite u

uvjetima pandemije.[17] Prema istraživanju Windaka i suradnika, jedan od čimbenika povezanih s manjom percepcijom potrebe za infrastrukturnim promjenama bila je primjerena dostupnost opreme za prevenciju i kontrolu širenja infekcije[16], kao neposredna mjera koja bi dugoročno trebala biti podržana i promišljenim planiranjem prostora zdravstvenih ustanova za slučaj budućih suočavanja s pandemijom zarazne bolesti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Ordinacije obiteljske medicine u RH poduzele su niz organizacijskih mjera s ciljem ograničavanja mogućeg širenja COVID-19, uključujući provođenje trijaže prije ulaska pacijenta u ordinaciju (98,4%), ograničavanje broja pacijenata u čekaonici (92,0%) te u manjoj mjeri uvođenje strukturnih promjena u prostor čekaonice (23,2%) ili prestanak korištenja čekaonice (20,8%). Učestalost opisanih promjena u organizaciji rada u RH usporediva je s učestalošću istovjetnih prilagodbi u ostalim zemljama istraživanja PRICOV-19.[18–21] Korištenje elektroničkih rješenja u propisivanju lijekova kao jedna od mjera ograničavanja širenja infekcije bilo je više zastupljeno u RH (86,4% ordinacija) u odnosu na prosječnu zastupljenost u svim zemljama istraživanja PRICOV-19 (65,2% do 75% ordinacija), a što se dijelom može objasniti informatizacijom zdravstvenog sustava i punom implementacijom e-recepta u RH od 2011. godine.[22] Istodobno, videokonzultacije kao mjeru kontrole širenja infekcije primjenjivalo je svega 15,2% ordinacija ovog istraživanja, što je značajno manje u odnosu na primjenu videokonzultacija u prosječno 47,5% ordinacija u čitavoj kohorti PRICOV-19.[20] Istraživanje Vučak i suradnika zabilježilo je porast udjela konzultacija na daljinu u obiteljskoj medicini u RH s 41,9% u 2019. godini na 58,8% u 2020. godini u RH za vrijeme pandemije COVID-19[7]; temeljem rezultata istraživanja PRICOV-19 dalo bi se zaključiti kako se većina konzultacija na daljinu u RH za vrijeme pandemije vršila telefonom. Pored prednosti koje je videokonzultacija osiguravala u uvjetima pandemije COVID-19, poput veće dostupnosti skrbi, primjerene duljine konzultacije i mogućnosti uvida u okruženje u kojem bolesnik živi[23], istraživanja su utvrdila i nedostatke poput nemogućnosti izvođenja kliničkog pregleda, poteškoće u iznošenju delikatnih osobnih ili obiteljskih problema te narušavanje povjerljivosti i osobnog odnosa bolesnika i liječnika[24]. Ordinacije obiteljske medicine zadržale su određenu razinu fleksibilnosti u provedbi preporučenih epidemioloških mjera održavajući dio konzultacija uživo, vodeći se procjenom individualnih zdravstvenih potreba i poznavanjem bolesnika.[25–27] Slijedom navedenog, pored naručivanja pacijenata na pregled, više od polovice ordinacija u RH (51,5%) u ovom istraživanju također je osiguravalo i odvojeno vrijeme za konzultacije uživo bez prethodnog naručivanja, kao što su to činile i druge europske zemlje (Moldavija: 80 – 90%[28], Poljska: 25%[21]). Iako se udio kućnih posjeta u obiteljskoj medicini za vrijeme pandemije COVID-19 u RH smanjio[8] kao i u zemljama poput Velike Britanije, Nizozemske, Belgije i Njemačke[29–31], ordinacije su nastojale održati pružanje skrbi za bolesnike u kući, uz organizaciju kućnih posjeta za potencijalno oboljele od COVID-19 u pravilu na kraju vremena predviđenog za kućne posjete (91,1%), povećavajući time dostupnost skrbi za bolesnike. U ovakvoj organizaciji rada, pored provođenja trijaže neposredno pred ulazak pacijenta u ordinaciju, dodatni element očuvanja sigurnosti bolesnika i osoblja činila je praksa da se kontaktiraju pacijenti koji su se naručili na konzultaciju internetom ne navodeći razlog dolaska (89,1%) te dostupnost obiteljskog liječnika za podršku u slučaju kada je ne-liječničko osoblje vršilo trijažu telefonom (100%).

U provođenju postupka trijaže obiteljski liječnici u RH u ovom istraživanju redovito su koristili protokol (97,3%), uz zabilježenu visoku razinu dostupnosti protokola za trijažu liječnicima u tiskanom ili elektroničkom obliku (97,5%). Poznato je kako korištenje protokola može unaprijediti kvalitetu skrbi te doprinijeti većoj sigurnosti bolesnika.[25] Redovito primjenjivanje protokola u ostalim zemljama istraživanja PRICOV-19 razlikovalo se među zemljama te se općenito kretalo u udjelu od 74,2% do 77,3% ordinacija.[32]

Osobi usmjerena i pravična skrb

Aktivno kontaktiranje bolesnika kao ključan element osobi usmjerene skrbi predstavljalo je jedan od zadataka za kojim se pojavila povećana potreba za vrijeme pandemije COVID-19 u ordinacijama primarne zdravstvene zaštite.[33] Važnost aktivnog kontaktiranja bolesnika proizlazi iz populacijskih istraživanja tijekom pandemije COVID-19 kojima su dokazane visoke stope odgađanja zdravstvene skrbi za niz kroničnih bolesti, posebno među vulnerabilnim skupinama pacijenata: jedan od pet bolesnika tijekom pandemije COVID-19 odgađao je zdravstvenu skrb, prije svega bolesnici koji su vlastito zdravstveno stanje procjenjivali lošijim te bolesnici s problemima iz kruga mentalnog zdravlja.[34] Podatci o aktivnom kontaktiranju pacijenata u ovom istraživanju za RH su nešto iznad prosječnih vrijednosti za sve zemlje sudionice istraživanja PRICOV-19: 66,1% ordinacija u RH i 62,8% svih ordinacija u istraživanju PRICOV-19 aktivno je kontaktiralo pacijente s kroničnim bolestima, 41,9% ordinacija u RH i 35,6% svih ordinacija kontaktiralo je psihološki vulnerabilne pacijente, a 20,9% ordinacija u RH i 17,2% svih ordinacija uključenih u istraživanje PRICOV-19 kontaktiralo je pacijente s poznatim problemima nasilja u obitelji odnosno poteškoćama u odgoju djece.[35] Pored zadovoljavajuće razine aktivne skrbi za

kronične bolesnike, skrb za mentalne bolesnike te pacijente s problemima obiteljskog nasilja u RH se manje aktivno provodila. Poznato je kako i liječnici i pacijenti teško otvaraju temu obiteljskog nasilja: istraživanja pokazuju kako je potrebno i do pet kontakata sa zdravstvenom službom prije nego žrtva obiteljskog nasilja iznese problem, a također je kod svega 15% žena žrtava obiteljskog nasilja pronađen zapis o tome u osobnom zdravstvenom kartonu u PZZ-u.[36] S obzirom na prepoznati porast rizika za obiteljsko nasilje u uvjetima pandemije COVID-19, uloga obiteljskog liječnika kao liječnika prvog kontakta i provođenje aktivne skrbi za ovu skupinu pacijenata posebno je značajno te se ne smije zanemariti u procjeni individualnih rizika osoba u skrbi obiteljskog liječnika.[37]

U planiranju aktivne skrbi važno je napomenuti kako je svega 23,4% ordinacija OM ovog istraživanja, odnosno 30,1% svih ordinacija OM uključenih u istraživanje PRICOV-19[35] sustavno pristupilo identifikaciji rizičnih skupina pacijenata temeljem podataka iz e-zdravstvenog kartona (e-ZK) te sastavilo popis barem jedne skupine kroničnih bolesnika. Može se zaključiti kako su ordinacije aktivnu skrb za bolesnike većinom provodile oslanjajući se na poznavanje pacijenata u skrbi, moguće i kao posljedica otežanog pretraživanja e-ZK-a.[38] Podatci iz literature naglašavaju potrebu sustavnog bilježenja socioekonomskih obilježja u zdravstvene kartone pacijenata u PZZ-u kao važnih odrednica zdravlja u planiranju skrbi, ne oslanjajući se isključivo na poznavanje bolesnika koje se u određenim situacijama pokazalo nedostatnim[33], a također i potrebu unaprjeđenja e-ZK-a s obzirom na mogućnost olakšanog pretraživanja i identifikacije ciljnih skupina bolesnika.[38]

Obiteljski liječnici i specijalizanti OM u ruralnom području u ovom su istraživanju značajno češće aktivno kontaktirali pacijente koji bi mogli odgoditi zdravstvenu skrb u odnosu na ordinacije u gradu (P=0,028). Iste rezultate zabilježilo je istraživanje Nessler i suradnika u Poljskoj.[21] Jedno od mogućih objašnjenja koja navodi literatura jest činjenica kako se ruralne prakse lakše prilagođavaju novim okolnostima te pokazuju veći stupanj otpornosti na promjene.[39] Istraživanja su pokazala kako su ordinacije PZZ-a u ruralnim područjima, usprkos ograničenim resursima i potpori, u odgovoru na krizu pandemije COVID-19 primjenjivale strategiju usmjerenosti na problem i uspješno se nosile s tegobama, uz snažnu posvećenost svojoj zajednici, pacijentima i kolegama.[40]

Jedna od novih zadaća u ostvarivanju osobi usmjerene i pravične skrbi uključivala je pružanje informacija i pojašnjenja od strane osoblja ordinacije osobama niske razine zdravstvene pismenosti i migrantima, što je zabilježeno u 77,8% ordinacija ovog istraživanja. Obiteljski liječnici su također u 92,2% ordinacija redovito provjeravali izvedivost izolacije za bolesnike i članove obitelji u slučaju kad je bila indicirana, kao i mogućnost transporta u slučaju potrebe upućivanja pacijenta u drugu ustanovu u 93,1% ordinacija ovog istraživanja, čime su, pored skrbi za pojedinačne pacijente, u skladu s važećim preporukama doprinosili i smanjenju širenja infekcije te očuvanju zdravlja u zajednici.[41]

Pravovremena skrb

Gotovo trećina ordinacija OM u ovom istraživanju navela je neki oblik neželjenog događaja za vrijeme pandemije COVID-19 uslijed odgađanja skrbi: u 28,2% ordinacija pacijent s hitnim stanjem bio je pregledan kasno jer nije došao ranije na pregled, u 27,4% ordinacija pacijent s vrućicom bio je pregledan kasno uslijed postupanja sukladno protokolu COVID-19, u 18,1% ordinacija zabilježen je neželjeni događaj jer pacijent nije znao kako doći do obiteljskog liječnika, a u 9,6% ordinacija odgađanje skrbi je nastalo kao posljedica pogreške u procjeni hitnosti tijekom trijaže pacijenata telefonom.

Poznato je kako je pandemija COVID-19 dovela do odgađanja skrbi i povećala rizik za nastanak neželjenih događaja.[42] Većina zabilježenih neželjenih događaja u ovom istraživanju povezana je s odgađanjem skrbi od strane pacijenta (46,3%), vjerojatno između ostalog kao posljedica nerazumijevanja promjena u reorganizaciji rada PZZ-a za vrijeme pandemije COVID-19 kao i straha od zaraze virusom SARS-CoV-2.[43,44] Rezultati upućuju na potrebu za razvijanjem protokola koji bi predvidio pružanje sigurne skrbi za ostale skupine bolesnika u kontekstu pandemije zarazne bolesti u PZZ-u. Pojedinačne ordinacije mogu također puno naučiti vlastitom podrobnom analizom i razumijevanjem koraka koji su doveli do odgađanja skrbi, metodologijom analize značajnog događaja koja se već pokazala korisnom i primjenjivom u PZZ-u.[45,46]

Zabilježena učestalost neželjenih događaja značajno je manja u RH u odnosu na rezultate istraživanja PRICOV-19 za Sloveniju, Belgiju, Irsku i Nizozemsku u kojima je barem jedan neželjeni događaj zabilježilo između 55% (Slovenija) i 70 – 79% ordinacija OM (Belgija, Irska i Nizozemska).[19,47–49] Registriranje neželjenih događaja povezano je s pozitivnom kulturom sigurnosti bolesnika koju obilježava otvorena komunikacija, prijavljivanje i analiza neželjenih događaja, bez sankcioniranja sudionika[50] te rezultati mogu upućivati i na potrebu za daljnjim razvojem kulture sigurnosti u ordinacijama OM u RH.

Efikasna skrb

Osoblje ordinacija OM u ovom istraživanju bilo je više uključeno u trijažu bolesnika (87,5%) te pružanje informacija i preporuka pacijentima koji su ordinaciju kontaktirali telefonom (80,7%) u odnosu na vrijeme

prije pandemije COVID-19. Pandemija COVID-19 donijela je promjene u radnim zadatcima osoblja ordinacija PZZ-a kako bi se zdravstvena skrb mogla nastaviti učinkovito pružati u specifičnim uvjetima pandemije zarazne bolesti.[51] Preraspodjela radnih zadataka na ostalo osoblje ordinacije bila je češća u većim praksama koje su zapošljavale više osoblja, praksama koje su imale iznadprosječan udio osoba starije dobi te kroničnih bolesnika u skrbi.[51] Promjene u radnim zadatcima osoblja bile su povezane s dostupnim ljudskim resursima, kao i sa zdravstvenim potrebama osoba u skrbi. Osoblje je spremno prihvaćalo delegiranje novih radnih zadataka, uz izražavanje potrebe za dodatnim obučavanjem u pogledu novih odgovornosti.[51]

Suradnja

Istraživanjem smo utvrdili visoku razinu kolegijalnosti i suradnje među ordinacijama obiteljske medicine tijekom pandemije COVID-19. Ordinacije su međusobno surađivale kako bi se očuvao kontinuitet skrbi za bolesnike te se u čak 89,6% ordinacija medicinska dokumentacija prenosila drugom kolegi u slučaju izbivanja osoblja zbog bolesti. S obzirom na organizaciju timova obiteljske medicine u RH (jedan liječnik i jedna medicinska sestra / medicinski tehničar), ordinacije su imale manje unutarnje rezerve za preuzimanje radnih zadataka u slučaju kad netko od osoblja zbog bolesti izostane s posla (36,6%), no u gotovo 70% takvih situacija ordinacije su mogle računati na pomoć susjednih ordinacija. Također je više od polovice ispitanika ovog istraživanja smatralo kako je pandemija COVID-19 promovirala suradnju s ordinacijama PZZ-a u susjedstvu. Navedenu kolegijalnost i podršku među osobljem i ordinacijama zabilježile su i druge zemlje sudionice istraživanja PRICOV-19[21,28,52], ukazujući na jednu od nedavno potvrđenih temeljnih vrijednosti profesije obiteljske medicine: međusobnu suradnju i podršku.[53]

Zaključak

Ordinacije obiteljske medicine u Republici Hrvatskoj učinile su značajne strukturne i organizacijske prilagodbe kako bi osigurale pružanje kvalitetne i sigurne zdravstvene skrbi za vrijeme pandemije COVID-19. Gotovo sve ordinacije organizirale su rad naručivanjem te provodile trijažu prije ulaska pacijenata u ordinaciju, koristeći se pri tome protokolima te uz podršku liječnika u situaciji kada je ne-liječničko osoblje provodilo trijažu. Dvije trećine ordinacija bile su suočene s ograničenjima u prostoru ili infrastrukturi u pogledu pružanja sigurne i učinkovite skrbi. Ordinacije su nastojale održati kontinuitet skrbi za pacijente, primjenjujući principe osobi usmjerene skrbi i pravičnosti, posebno za vulnerabilne skupine pacijenata. Pritom se proaktivna skrb češće pružala bolesnicima s kroničnim bolestima u odnosu na psihološki vulnerabilne pacijente i pacijente s problemima obiteljskog nasilja ili poteškoćama u odgoju djece. Obiteljski liječnici u ruralnom području češće su aktivno kontaktirali pacijente koji bi mogli odgoditi zdravstvenu skrb u odnosu na ordinacije u gradu, dok u svim ostalim ispitanim aspektima organizacije i pružanja skrbi nisu utvrđene razlike između seoskih i gradskih ordinacija. Gotovo trećina ordinacija zabilježila je neki oblik neželjenog događaja povezan s odgađanjem skrbi za pacijente. Ordinacije su u okolnostima pandemije nastojale povećati efikasnost preraspodjelom radnih zadataka na osoblje ordinacije. Pandemija je potvrdila visoku razinu profesionalnog ponašanja u nastojanju očuvanja kontinuiteta skrbi za pacijente u uvjetima kada je osoblje bilo odsutno zbog bolesti, kao i jednu od temeljnih vrijednosti profesije obiteljske medicine: međusobnu kolegijalnu suradnju.

Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se unaprijedile spoznaje o tome koja obilježja prakse i zdravstvenog sustava doprinose poboljšanju kvalitete zdravstvene skrbi u uvjetima pandemije zarazne bolesti u obiteljskoj medicini i primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

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: ZOA, VC, GP, AGJ, IK, BT, EVP, SW

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: ZOA, VC, GP, MH, AGJ, IK, BT, NB, MM, EVP, SW

Pisanje prve verzije rada: ZOA, VC, AGJ

Kritička revizija: ZOA, VC, GP, MH, AGJ, IK, BT, NB, MM, EVP, SW

LITERATURA

1. *Khalil-Khan A, Khan MA.* The impact of COVID-19 on primary care: a scoping review. Cureus. 2023;15(1):e33241.
2. *de Sutter A, Llor C, Maier M, Mallen C, Tatsioni A, van Weert H i sur.* European Journal of General Practice. Family medicine in times of 'COVID-19': a generalists' voice. Eur J Gen Pract. 2020;26(1):58-60.
3. *Ares-Blanco S, Guisado-Clavero M, Ramos Del Rio L, Gefaell Larrondo I, Fitzgerald L, Adler L i sur.* Clinical pathway of COVID-19 patients in primary health care in 30 European countries: Eurodata study. Eur J Gen Pract. 2023;29(2): 2182879.
4. *Čivljak R, Markotić A.* Coronavirus disease 2019 pandemic two years later… What's next? Croat Med J. 2022;63(1):1-5.

5. *Stožer civilne zaštite Republike Hrvatske.* Odluke Stožera civilne zaštite za sprječavanje širenja zaraze novim koronavirusom [Internet]. Zagreb: Ministarstvo unutarnjih poslova, Ravnateljstvo civilne zaštite; 2020–2023. Dostupno na: https://civilna-zastita.gov.hr/odluke-stozera-civilne-zastite-rh-za-sprecavanje-sirenja-zaraze-koronavirusom/2304 [Pristupljeno 8. rujna 2024.].
6. *Mašić A, Matleković M, Čilić M, Vukić A, Jurić AM, Sirovatka A i sur.* PCR-testiranje na SARS-CoV-2 u Domu zdravlja Zagreb-Centar u 2020. godini: pregled kriterija upućivanja i dobivenih rezultata. Liječ Vjesn. 2021;143(9–10):367-74.
7. *Vučak J, Popović B, Ljubotina A, Vojvodić Ž, Sabljak D, Zavidić T.* Changes in consultation mode during different phases of the COVID-19 pandemic in Croatian family medicine: a cross-sectional study. BMJ Open. 2023;13(1):e066325.
8. *Jug J, Hodak K.* Changes in family practice work management in Zagreb due to the COVID-19 pandemic. Fam Pract. 2023;40(4):531-7.
9. *Jug J, Peček I, Bukvić S, Petrovčić M, Bosnić F, Rukavina A i sur.* Continuity of care in patients with type 2 diabetes in Croatian primary care setting during COVID-19 pandemic: a retrospective observational study. Prim Care Diabetes. 2022;16 (6):768-74.
10. *Van Poel E, Vanden Bussche P, Klemenc-Ketis Z, Willems S.* How did general practices organize care during the COVID-19 pandemic: the protocol of the cross-sectional PRICOV-19 study in 38 countries. BMC Prim Care. 2022; 23(1):11.
11. *Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L i sur.* The REDCap consortium: building an international community of software platform partners. J Biomed Inform. 2019;95:103208.
12. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2019. godinu [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2020. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/02/Ljetopis_Yerabook_2019.pdf [Pristupljeno 8. rujna 2024.].
13. *Institute of Medicine Committee on Quality of Health Care.* Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001.
14. *Chou R, Dana T, Buckley DI, Selph S, Fu R, Totten AM.* Epidemiology of and risk factors for coronavirus infection in health care workers: a living rapid review. Ann Intern Med. 2020; 173(2):120–36.
15. *World Health Organization.* Infection prevention and control during health care when coronavirus disease (covid-19) is suspected or confirmed: interim guidance 12 July 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Dostupno na: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-20 19-nCoV-IPC-2021.1 [Pristupljeno 29. kolovoza 2024.].
16. *Windak A, Nessler K, Van Poel E, Collins C, Wójtowicz E, Murauskiene L i sur.* Responding to COVID-19: the suitability of primary care infrastructure in 33 countries. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(24):17015.
17. *Krist AH, DeVoe JE, Cheng A, Ehrlich T, Jones SM.* Redesigning Primary care to address the COVID-19 pandemic in the midst of the pandemic. Ann Fam Med. 2020;18(4):349-54.
18. *Eriksson M, Blomberg K, Arvidsson E, Van Poel E, Ares-Blanco S, Astier-Peña MP i sur.* Did the organization of primary care practices during the COVID-19 pandemic influence quality and safety? – an international survey. BMC Health Serv Res. 2024;24(1):737.
19. *Groenewegen PP, van den Muijsenbergh M, Batenburg R, Van Poel E, van den Broek S, Bussche PV i sur.* Quick adaptation of the organisation of general practices during the COVID-19 pandemic in the Netherlands. BMC Prim Care. 2023;24 (Suppl 1):170.
20. *Eide TB, van Poel E, Willems S, Jacobsen FF.* Changes in work tasks and organization of general practice in Norway during the COVID-19 pandemic: results from a comparative international study. BMC Prim Care. 2023;24(Suppl 1):227.
21. *Nessler K, Van Poel E, Willems S, Wójtowicz E, Mann MR, Windak A.* The response of primary care practices in rural and urban settings in Poland to the challenges of the COVID-19 pandemic. Ann Agric Environ Med. 2022;29(4):575-81.
22. *Voncina L, Strizrep T, Bagat M, Pezelj-Duliba D, Pavić N, Polašek O.* Croatian 2008–2010 health insurance reform: hard choices toward financial sustainability and efficiency. Croat Med J. 2012;53(1):66-76.
23. *Greenhalgh T, Koh GCH, Car J.* Covid-19: a remote assessment in primary care. BMJ. 2020;368:m1182.
24. *Gomez T, Anaya YB, Shih KJ, Tarn DM.* A qualitative study of primary care physicians' experiences with telemedicine during COVID-19. J Am Board Fam Med. 2021;34(Suppl): S61-S70.
25. *Khan N, Jones D, Grice A, Alderson S, Bradley S, Carder P i sur.* A brave new world: the new normal for general practice after the COVID-19 pandemic. Brit J Gen Pract Open. 2020;4(3): bjgpopen20X101103.
26. *Turner A, Scott A, Horwood J, Salisbury C, Denholm R, Scott L i sur.* Maintaining face-to-face contact during the COVID-19 pandemic: a longitudinal qualitative investigation in UK primary care. Brit J Gen Pract Open. 2021;5(5):BJGPO.2021.0036.
27. *Fernemark H, Skagerström J, Seing I, Hårdstedt M, Schildmeijer K, Nilsen P.* Working conditions in primary healthcare during the COVID-19 pandemic: an interview study with physicians in Sweden. BMJ Open. 2022;12(2):e055035.
28. *Delvento G, Curteanu A, Rotaru C, Van Poel E, Willems S, Prytherch H, Curocichin G.* The impact of the COVID-19 pandemic on primary health care practices and patient management in the Republic of Moldova – results from the PRICOV-19 survey. BMC Prim Care. 2023;24(Suppl 1):221.
29. *Alboksmaty A, Kumar S, Parekh R, Aylin P.* Management and patient safety of complex elderly patients in primary care during the COVID-19 pandemic in the UK-Qualitative assessment. PLoS One. 2021;16(3):e0248387.
30. *Verhoeven V, Tsakitzidis G, Philips H, Van Royen P.* Impact of the COVID-19 pandemic on the core functions of primary care: will the cure be worse than the disease? A qualitative interview study in Flemish GPs. BMJ Open. 2020;10(6): e039674.
31. *Schäfer I, Hansen H, Menzel A, Eisele M, Tajdar D, Lühmann D i sur.* The effect of COVID-19 pandemic and lockdown on consultation numbers, consultation reasons and performed services in primary care: results of a longitudinal observational study. BMC Fam Pract. 2021;22(1):125.
32. *Petrazzuoli F, Collins C, Van Poel E, Tatsioni A, Streit S, Bojaj G i sur.* Differences between rural and urban practices in the response to the COVID-19 pandemic: outcomes from the PRICOV-19 study in 38 countries. Int J Environ Res Public Health. 2023;20(4):3674.
33. *Bouchez T, Gautier S, Le Breton J, Bourgueil Y, Ramond-Roquin A.* The challenge for general practitioners to keep in touch with vulnerable patients during the COVID-19 lock-

down: an observational study in France. BMC Prim Care. 2022;23(1):82.

34. *Splinter MJ, Velek P, Ikram MK, Kieboom BCT, Peeters RP, Bindels PJE i sur.* Prevalence and determinants of healthcare avoidance during the COVID-19 pandemic: a population-based cross-sectional study. PLoS Med. 2021;18(11):e1003854.
35. *Van Poel E, Collins C, Groenewegen P, Spreeuwenberg P, Bojaj G, Gabrani J i sur.* The organization of outreach work for vulnerable patients in general practice during COVID-19: results from the cross-sectional PRICOV-19 study in 38 countries. Int J Environ Res Public Health. 2023;20(4):3165.
36. *Richardson J, Coid J, Petruckevitch A, Chung WS, Moorey S, Feder G.* Identifying domestic violence: cross sectional study in primary care. BMJ. 2002;324(7332):274.
37. *Kourti A, Stavridou A, Panagouli E, Psaltopoulou T, Spiliopoulou C, Tsolia M i sur.* Domestic violence during the COVID-19 pandemic: a systematic review. Trauma Violence Abuse. 2023;24(2):719-45.
38. *Chan PY, Perlman SE, Lee DC, Smolen JR, Lim S.* Neighborhood-level chronic disease surveillance: utility of primary care electronic health records and emergency department claims data. J Public Health Manag Pract. 2022;28(1):E109-E118.
39. *Tham R, Humphreys J, Kinsman L, Buykx P, Asaid A, Tuohey K i sur.* Evaluating the impact of sustainable comprehensive primary health care on rural health. Aust J Rural Health. 2010;18(4):166–72.
40. *Eggleton K, Bui N, Goodyear-Smith F.* COVID-19 impact on New Zealand general practice: rural-urban differences. Rural Remote Health. 2022;22(1):7185.
41. *Džakula A, Banadinović M, Lovrenčić IL, Vajagić M, Dimova A, Rohova M i sur.* A comparison of health system responses to COVID-19 in Bulgaria, Croatia and Romania in 2020. Health Policy. 2022;126(5):456-64.
42. *Jones D, Neal RD, Dufy SR, Scott SE, Whitaker KL, Brain K.* Impact of the COVID-19 pandemic on the symptomatic diagnosis of cancer: the view from primary care. Lancet Oncol. 2020;21(6):748–50.
43. *Fournier JP, Amélineau JB, Hild S, Nguyen-Soenen J, Daviot A, Simonneau B i sur.* Patient-safety incidents during COVID-19 health crisis in France: an exploratory sequential multi-method study in primary care. Eur J Gen Pract. 2021;27:142–51.
44. *Vellinga A, Mellotte M, Mealy PJ, Staines A, O'Connor P, Brychkova G i sur.* Corona citizens' science project-repeated surveys of the Irish response to COVID-19 and subsequent lockdown and restrictive measures. Ir J Med Sci. 2022;191: 577–88.
45. *Pringle M, Bradley CP, Carmichael CM, Wallis H, Moore A.* Significant event auditing. A study of the feasibility and potential of case-based auditing in primary medical care. Occas Pap R Coll Gen Pract. 1995;(70):i-viii, 1-71.
46. *Curran C, Lydon S, Kelly ME, Murphy AW, O'Connor P.* An analysis of general practitioners' perspectives on patient safety incidents using critical incident technique interviews. Fam Pract. 2019;36(6):736-42.
47. *Gomezelj MC, Miroševič Š, Tajki AV, Bunc KT, Van Poel E, Willems S i sur.* The safety of patient management in family medicine in Slovenia during Covid-19: a cross-sectional study. BMC Prim Care. 2023;24(Suppl 1):255.
48. *Garzón-Orjuela N, Collins C, Willems S, Van Poel E, Vellinga A.* Patient safety incidents in Irish general practice during the COVID-19 pandemic: an exploratory practice level analysis. BMC Prim Care. 2024;24(Suppl 1):288.
49. *Van Poel E, Vanden Bussche P, Pétré B, Ponsar C, Collins C, De Jonghe M i sur.* Quality of care in Belgian general practices during the COVID-19 pandemic: results of the cross-sectional PRICOV-19 study. BMC Prim Care. 2024;24(Suppl 1):282.
50. *Kirk S, Parker D, Claridge T, Esmail A, Marshall M.* Patient safety culture in primary care: developing a theoretical framework for practical use. Qual Saf Health Care. 2007;16(4): 313-20.
51. *Groenewegen P, Van Poel E, Spreeuwenberg P, Batenburg R, Mallen C, Murauskiene L i sur.* Has the COVID-19 pandemic led to changes in the tasks of the primary care workforce? an international survey among general practices in 38 countries (PRICOV-19). Int J Environ Res Public Health. 2022;19 (22):15329.
52. *Tajki AV, Miroševič Š, Gomezelj MC, Bunc KT, Van Poel E, Willems S i sur.* Well-being of family physicians during COVID-19 pandemic in Slovenia. BMC Prim Care. 2024; 24(Suppl 1):289.
53. *Arvidsson E, Švab I, Klemenc-Ketiš Z.* Core values of family medicine in Europe: current state and challenges. Front Med. 2021;8:646353.

Liječ Vjesn 2025;147:45–50
https://doi.org/10.26800/LV-147-1-2-4

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Nefropatija povezana s dabigatranom: prikaz bolesnika i pregled literature

Dabigatran-related nephropathy: a case report and literature review

Adriana Adamović[1*], Nikola Zagorec[2,3*], Matija Horaček[4], Petar Šenjug[1,4,5], Danica Galešić Ljubanović[1,3,4], Krešimir Galešić[1,2], Ivica Horvatić[1,2,3]

[1] Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb
[2] Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb
[3] Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
[4] Odjel za nefropatologiju i elektronsku mikroskopiju, Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb
* ovi su autori jednako pridonijeli izradi rada

Deskriptori
AKUTNO BUBREŽNO OŠTEĆENJE – kemijski izazvano, liječenje, patologija;
DABIGATRAN – neželjene pojave, terapijska uporaba;
ANTIKOAGULANSI – neželjene pojave;
FIBRILACIJA ATRIJA – farmakoterapija;
BUBREG – djelovanje lijeka, patologija;
BUBREŽNI TUBULI – patologija; BIOPSIJA

SAŽETAK. Oralni antikoagulansi mogu dovesti do akutnog bubrežnog oštećenja (ABO), tzv. nefropatije povezane s primjenom antikoagulansa (ARN, engl. *anticoagulant-related nephropathy*), obilježene glomerularnim krvarenjem i opstrukcijom tubula eritrocitnim cilindrima. Varfarin se najčešće povezuje s ARN-om, no recentna istraživanja pokazala su da i novi antikoagulansi čiji je mehanizam djelovanja neovisan o vitaminu K, poput dabigatrana (DG), mogu uzrokovati ARN koja je u slučaju DG-a nazvana dabigatranskom nefropatijom. Većina slučajeva dabigatranske nefropatije opisana je kod pacijenata s parenhimskom bubrežnom bolešću, najčešće IgA nefropatijom. U ovom radu prikazujemo slučaj dabigatranske nefropatije dokazane bubrežnom biopsijom u pacijentice stare 75 godina bez preegzistentne bubrežne bolesti koja je DG uzimala zbog trajne fibrilacije atrija. Prezentirala se makrohematurijom i teškim ABO-om uz prisutne kliničke i radiološke znakove srčanog popuštanja i infekcije kože potkoljenice. Histološka analiza nakon bubrežne biopsije pokazala je umjereno do teško akutno tubularno oštećenje s intratubularnim eritrocitnim cilindrima i arealima intersticijskog krvarenja. Bubrežna se funkcija poboljšala nakon isključenja DG-a i kratkotrajne terapije glukokortikoidima. Ovaj prikaz pokazuje da i DG, poput varfarina, može povećati rizik od bubrežnog tubularnog krvarenja neovisno o prisutnosti parenhimske bubrežne bolesti.

Descriptors
ACUTE KIDNEY INJURY – chemically induced, pathology, therapy;
DABIGATRAN – adverse effects, therapeutic use;
ANTICOAGULANTS – adverse effects;
ATRIAL FIBRILLATION – drug therapy;
KIDNEY – drug effects, pathology;
KIDNEY TUBULES – pathology; BIOPSY

SUMMARY. Oral anticoagulants can cause acute kidney injury (AKI) called anticoagulant-related nephropathy (ARN) characterized by glomerular hemorrhage and tubular obstruction by red blood cell (RBC) casts. ARN is most commonly related to warfarin. Recent research showed that non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs), such as dabigatran (DG), can also be related to a similar type of AKI consistent with ARN called DG-related nephropathy. The vast majority of previously reported cases of DG-related nephropathy included patients with another parenchymal renal disease, most commonly IgA nephropathy (IgAN). Here, we describe a case of kidney biopsy-confirmed DG-related nephropathy in a seventy-five-year-old female patient without evidence of preexisting renal disease. She has been taking dabigatran due to permanent atrial fibrillation of several years duration. She presented with gross hematuria, severe AKI, clinical and radiological signs of heart failure and skin infection of the lower limb. Renal biopsy revealed normal glomeruli with signs of moderate to severe acute tubular injury with large intratubular RBC casts and zones of interstitial hemorrhage. Renal function improved significantly after DG withdrawal. This case demonstrates that DG, like warfarin, may increase the risk of renal tubular bleeding in patients, irrespective of the absence of other parenchymal kidney disease.

Dabigatran (DG), direktni oralni inhibitor trombina, nakon varfarina jedan je od najčešće korištenih antikoagulansa.[1] DG se unosi u organizam oralnim putem kao predlijek DG-eteksilat iz kojeg se brzo oslobađa DG koji kompetititivno inhibira aktivirani faktor koagulacije II, tj. slobodni ili na fibrin vezani trombin, čime onemogućava nastavak koagulacijske kaskade na razini pretvorbe fibrinogena u fibrin, tj. formiranje ugruška. Učinak je DG-a reverzibilan i ovisan o njegovoj vršnoj koncentraciji u plazmi, a s obzirom na poluvrijeme života od 12 – 17 sati u odraslih, najčešće se dozira dva puta dnevno. Slično kao u slučaju drugih direktnih oralnih antikoagulansa (DOAC) poput rivaroksabana i apiksabana, njegova se doza mora prilagoditi ekskrecijskoj bubrežnoj funkciji. Naime, oko 85% DG-a izlučuje se u nepromijenjenom obliku iz ljudskog organizma bubrezima, od čega četvrtina aktivnim bubrežnim transportom, te kod značajnog smanjenja ekskrecijske funkcije bubrega može doći do akumulacije DG-a u organizmu, tj. porasta njegove

Adresa za dopisivanje:
Nikola Zagorec, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-6816-5587
Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinička bolnica Dubrava,
Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb; e-pošta: nikola.zagi@gmail.com

Primljeno 2. srpnja 2024., prihvaćeno 15. studenoga 2024.

koncentracije u krvi.[2] Doziranje DG-a mora se prilagoditi kod bolesnika s klirensom kreatinina < 50 ml/min, dok se njegova primjena ne preporučuje kod klirensa < 30 ml/min. Kod primjene DG-a nije nužno rutinsko praćenje njegove koncentracije niti koagulacijskih parametara, iako u slučaju porasta njegove koncentracije u plazmi dolazi do razvoja antikoagulantnog stanja s hemoragijskom dijatezom. To se očituje i u promjeni koagulacijskih parametara, prvenstveno u produženju aktiviranoga parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV), internacionalnog normaliziranog omjera (INR, engl. *international normalized ratio*) i trombinskog vremena.[2]

Tijekom primjene varfarina, ali i DOAC-a, kao komplikacija liječenja rijetko se može javiti akutno bubrežno oštećenje (ABO) s glomerularnim krvarenjem i opstrukcijom tubula eritrocitima u odsutnosti drugih uzroka ABO-a. Taj tip ABO-a naziva se nefropatija povezana s primjenom antikoagulansa (ARN, engl. *anticoagulant-related nephropathy*). Često je neprepoznata, a dovodi do povećanoga bubrežnog morbiditeta i mortaliteta općenito.[3] ARN je prvi put opisana tijekom uporabe varfarina te je nazvana varfarinskom nefropatijom. Na tu dijagnozu treba posumnjati kada se tijekom liječenja varfarinom, a tjedan dana unutar nalaza INR >3, javi neobjašnjivo ABO s porastom serumskog kreatinina (sCr) za >26 mmol/L od bazalne vrijednosti u odsutnosti drugih uzorka ABO-a ili krvarenja.[4,5] Primjena DG-a može rijetko dovesti do ARN-a koji se u tom slučaju naziva dabigatranskom nefropatijom čiji broj opisa slučajeva u literaturi raste kako raste i svijest o postojanju takve komplikacije. Patogeneza ARN-a je složena i multifaktorijalna: značajna filtracija eritrocita kroz izmijenjenu glomerularnu barijeru izazvana prekomjernom antikoagulacijom rezultira tubularnom opstrukcijom i nekrozom, upalom, vazokonstrikcijsko-ishemijskim oštećenjem, proapoptozom i oksidativnim stresom. Također, mehanizmi kao citotoksičnost molekula koje sadrže hem i slobodno željezo te aktivacija proinflamatornih i profibrotičnih citokina igraju važnu ulogu u patogenezi.[6] Na molekularnoj razini, smatra se da inhibicija trombina i proteazom aktiviranog receptora-1, koja dovodi do osjetljivosti endotela na oštećenje ili abnormalnu signalizaciju proteina C u endotelu, doprinosi razvoju ARN-a.[6,7] Dijagnoza dabigatranske nefropatije rjeđe se potvrđuje histološki, vjerojatno zbog otežanog izvođenja biopsije bubrega u uvjetima antikoagulantnog stanja, a histološki se ne razlikuje od ARN-a uzrokovanog drugim antikoagulansima. U opisanim slučajevima, dabigatranska nefropatija javila se u onih s preegzistentnom parenhimskom bubrežnom bolešću, ponajprije IgA-nefropatijom (IgAN), što upućuje na to da glomerularna bolest može doprinijeti razvoju superponirane ARN.[8–12] U ovom radu prikazujemo bolesnicu s dabigatranskom nefropatijom s prethodno urednom ekskrecijskom funkcijom bubrega i u odsutnosti preegzistentne parenhimske bolesti bubrega.

Prikaz pacijentice

Anamneza sadašnje bolesti i dosadašnjih stanja: Žena u dobi od 75 godina javlja se tijekom srpnja 2021. u hitnu službu zbog slabosti, gubitka apetita, makrohematurije, febriliteta te crvenila i bola desne potkoljenice. Nekoliko dana prije pregleda u nekoliko je navrata iskašljala sadržaj s primjesama svježe krvi, a u posljednjih mjeseci izgubila je na tjelesnoj masi 5 kg. U dosadašnjoj anamnezi ističe se: obostrana totalna artroplastika koljena 2014. godine, komplicirani erizipel noge 2014. godine, trajna fibrilacija atrija i višegodišnja arterijska hipertenzija. Ranije nije imala epizoda nekontroliranog krvarenja niti neželjenih reakcija na lijekove ili cjepiva. Prema zadnjim dostupnim laboratorijskim nalazima učinjenim dva mjeseca ranije, serumski kreatinin bio je urednih vrijednosti kao i nalaz analize urina. U kroničnoj terapiji imala je: DG (2 x 150 mg), alprazolam (1 x 0,25 mg), bisoprolol (1 x 2,5 mg), paroksetin (1 x 20 mg) te kombinaciju ramiprila i amlodipina (1 x 10/10 mg).

Klinička slika i fizikalni pregled: Arterijski tlak bio je 135/70 mmHg, puls 85/min, tjelesna temperatura 37,5°C i respiratorna frekvencija 16/min. Tjelesna masa bila je 66 kg, a visina 168 cm, što je odgovaralo indeksu tjelesne mase 23,4 kg/m^2. Tijekom fizikalnog pregleda koža je bila bljeđa s hematomom lijeve lumbalne regije okruglog oblika polumjera 7 cm i nekoliko manjih hematoma ruku na mjestima venepunkcije. Auskultacijski je nad bazama pluća bio stišan šum disanja uz fine krepitacije obostrano. Imala je obostrane pretibijalne tjestaste edeme s crvenilom kože desne potkoljenice koja je bila topla na dodir.

Dijagnostička obrada: Laboratorijskom dijagnostičkom obradom nađena je srednje teška normocitna anemija, značajno produženo aPTV, visoke vrijednosti serumskog kreatinina, makrohematurija i značajno povišen C-reaktivni protein. Svi relevantni nalazi sumirani su u tablici 1. Ističe se značajno povišena koncentracija DG-a u plazmi od 405 mg/L (prema studiji RE-LY, rizik od krvarenja se udvostručuje kod koncentracija >210 mg/L).[13] Teleradiogram torakalnih organa pokazao je pleuralne izljeve uz povećanu srčanu sjenu, što je uz značajno povišene vrijednosti N-terminalnog moždanoga natriuretskog peptida (NT-proBNP, engl. *N-terminal brain natriuretic peptide*) upućivalo na kongestivno srčano zatajenje. Ultrazvuk trbuha pokazao je uvećane bubrege (uzdužni promjer desnog bubrega 14,4 cm, a lijevog 13,4 cm) s hiperehogenijim i širim parenhimom, bez znakova hidronefroze ili fokalnih bubrežnih lezija.

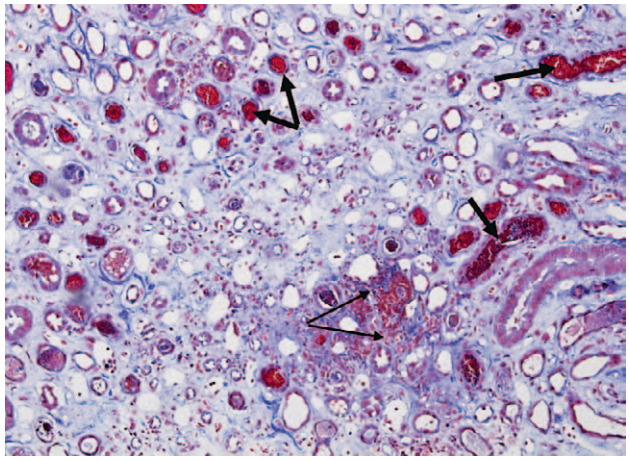
Liječenje i tijek bolesti: Nakon obrade u hitnoj službi, bolesnica je hospitalizirana zbog ABO-a, znakova

Tablica 1. Relevantni laboratorijski nalazi u vrijeme kliničke prezentacije i hospitalnog liječenja u pacijentice sa sumnjom na dabigatransku nefropatiju
Table 1. Relevant laboratory data of the patient with possible dabigatran-related nephropathy at the moment of clinical presentation and during hospitalization

Parametar / Parameter	Dan 0 Day 0	Dan 7 Day 7	Dan 16 Day 16
Hemoglobin (g/L)	91	96	100
Trombociti (x109/L) / Platelets (x109/L)	270	298	246
Leukociti (x109/L) / Leukocytes (x109/L)	12.3	9.7	12.2
sCr (μmol/L, ref. 49–90)	377	675	315
Urea (mmol/L, ref. 2,8–8,3)	35,1	30,3	35,7
CRP (mg/L, ref. <5)	197	45,8	10,5
Analiza urina / Urinalysis	Makrohematurija, P 2+ / Gross hematuria, P 2+	Makrohematurija, P 2+ / Gross hematuria, P 2+	>100 eritrocita/velikom povećanju, proteinurija 1,05 g/24 h / >100 RBC/HPF, proteinuria 1,05 g/24 h
NT-proBNP (pg/ml, ref. <450)	20783	>35000	n/a
APTV (s, ref. 22 – 33) / APTT (s, ref. 22 – 33)	55,5	45	29
PV / PT (%, ref. 70 – 130)	90	92	90

sCr – serumski kreatinin / serum creatinine; CRP – C-reaktivni protein / C-reactive protein; P – proteini / proteins; NT-proBNP – N-terminalni moždani natriuretski protein / N-terminal pro brain natriuretic peptide; APTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme / APTT, activated partial thromboplastin time; RBC – red blood cell; HPF – high-powered field

kongestivnoga srčanog popuštanja, infekcije desne potkoljenice i hemoragijske dijateze. Liječena je parenteralnim furosemidom i ceftriaksonom zbog erizipela noge. S obzirom na daljnji porast vrijednosti kreatinina (vršna vrijednost 715 μmol/L) s razvojem metaboličke acidoze, pacijentica je ubrzo premještena u tercijarnu zdravstvenu ustanovu zbog osnovane sumnje na brzoprogresivni glomerulonefritis te je započeto empirijsko liječenje metilprednizolonom (MP) u dozi od 1 mg/kg. Nakon korekcije koagulacijskog statusa primjenom svježe smrznute plazme, učinjena je biopsija bubrega pod kontrolom ultrazvuka. Na svjetlosnoj mikroskopiji nađeni su uredni glomeruli te znaci umjerenog do teškog akutnoga tubularnog oštećenja s eritrocitnim cilindrima u lumenima tubula i zonama intersticijskog krvarenja (slika 1). Na imunofluorescenciji nađen je globalni granularni pozitivitet (1+) za C3 i slabi za IgA u glomerulima. Prisutna je blaga nefroangioskleroza, a bojenje po Hallu i berlinskim modrilom bilo je negativno. Na elektronskoj mikroskopiji nije bilo imunih depozita, a glomerularna bazalna membrana (GBM) imala je urednu debljinu (203 – 322 nm, prosjek 259, standardna devijacija 37). U podocitima je nađena vakuolizacija citoplazme s gubitkom nožica podocita u 75% površine GBM-a. Kompletna imunologija i serologija na viruse hepatitisa i hantaanviruse bila je negativna, a razina C3 i C4 uredna. S obzirom na anamnezu uzimanja DG-a i njegovu značajno povišenu koncentraciju u plazmi, histološke elemente ARN-a i odsutnost drugih jasnih uzroka ABO-a, dijagnoza se mogla uklopiti u dabigatransku nefropatiju. U daljnjem boravku nije bilo jasne indikacije za započinjanjem nadomještanja bubrežne



Slika 1. Svjetlosnomikroskopska analiza bubrežne biopsije. Intersticijsko krvarenje (tanje strelice) i eritrocitni cilindri (deblje strelice) u bubrežnoj meduli (Masson trikromno bojenje, originalno povećanje x200)
Figure 1. Kidney biopsy on light microscopy. There is interstitial hemorrhage (thin arrows) and red blood cell casts (thick arrows) in renal medulla (Masson's trichrome staining, original magnification x200)

funkcije dijalizom, a bolesnica je liječena ceftriaksonom i suportivnim mjerama (infuzijom kristaloida, korekcijom elektrolita i furosemidom). S obzirom na odsutnost elemenata brzoprogresivnog glomerulonefritisa i nesigurnu ulogu glukokortikoida u liječenju ARN-a, doza MP-a je postupno smanjivana. Vrijednosti hemoglobina bile su stabilne, a bubrežna fukcija se postupno počela oporavljati.

Ishod liječenja: Bolesnica je otpuštena iz bolnice nakon 18 dana s preporukama za uzimanje sljedeće terapije: MP (16 mg uz smanjenje i izostavljanje kroz četiri tjedna), perindopril/amlodipin 5/10 mg 1x1, pantoprazol 40 mg 1x1 te furosemid 40 mg 1x1 uz supstituciju kalija. S obzirom na značajan rizik od krvarenja te u dogovoru s bolesnicom koja je upoznata s rizicima prekida antikoagulantnog liječenja, isto nije nastavljeno. U daljnjem praćenju do veljače 2022. godine (sedam mjeseci od inicijalne kliničke prezentacije) došlo je do značajnog oporavka bubrežne funkcije (sCr 97 μmol/L) uz potpunu rezoluciju proteinurije i eritrociturije.

Rasprava

U ovom prikazu bolesnica stara 75 godina s ranije urednom bubrežnom funkcijom i nalazom urina prezentirala se makrohematurijom, srčanim popuštanjem i teškim ABO-om, dok je prethodnih nekoliko godina bila na terapiji DG-om zbog trajne fibrilacije atrija. Biopsijom bubrega i histološkom analizom potvrđeno je akutno tubularno oštećenje i tubularna opstrukcija eritrocitnim cilindrima s okolnim medularnim intersticijskim krvarenjem. U dosadašnjim izvještajima i opisima bolesnika sa sumjom na dabigatransku nefropatiju bila je prisutna preegzistentna bubrežna parenhimska bolest koja je označena kao glavni predisponirajući čimbenik za razvoj ovog oblika ARN-a. To se temelji na dosadašnjim opisima slučajeva od kojih je većina imala dijagnozu IgAN.[8–12] Ikeda i suradnici opisali su pacijenticu s makrohematurijom i ABO-om koji su se javili pet godina od početka uzimanja DG-a. Nakon kliničke obrade dijagnosticirana je IgAN, a bubrežna funkcija se oporavila nakon što je izostavljen DG.[8] Kalaitzidis i suradnici opisali su pacijenta s ABO-om nakon godine dana uzimanja DG-a, a Escoli i suradnici pacijenta s podležećom IgAN koji je razvio nefropatiju dva tjedna nakon početka uzimanja DG-a.[9,10] U svim je opisanim slučajevima biopsija bubrega pokazala velike intratubularne eritrocitne cilindre i intersticijsko krvarenje, slično kao kod naše pacijentice. U slovenskoj kohorti od trinaest bolesnika s ARN-om, njih troje imalo je dabigatransku nefropatiju uz preegzistentnu IgAN na biopsiji bubrega.[12] Za razliku od dosadašnjih opisa dabigatranske nefropatije, naša pacijentica nije imala elemente druge parenhimske bolesti bubrega. Treba naglasiti da se u većini slučajeva ARN dijagnosticira temeljem kliničke prezentacije (znaci hemoragijske dijateze) i laboratorijskih nalaza (ABO, poremećaj koagulacijskih parametara, povišena koncentracija antikoagulansa u plazmi ako se može mjeriti) bez histološke analize bioptata bubrega. Izvođenje biopsije bubrega je otežano zbog prisutne hemoragijske dijateze i povećanog rizika od komplikacija biopsije. Međutim, histološka analiza je vrijedna za potvrdu dijagnoze ARN-a kao i za dijagnozu drugih parenhimskih bolesti bubrega koje su mogle predisponirati razvoju ARN-a, što izravno utječe na liječenje i prognozu bolesnika.

Glomerularno krvarenje i eritrociti igraju važnu ulogu u patogenezi tubularnog i podocitnog oštećenja u ARN.[6,13] Na biopsiji bubrega jasno su vidljivi raspadnuti eritrociti u lumenu tubula koji tvore cilindre i izazivaju opstrukciju tubula s posljedičnim akutnim tubularnim oštećenjem kojem vjerojatno doprinose proupalni i oksidativni mehanizmi koji se pritom pokreću.[13] S obzirom na to da je izvor krvarenja najvjerojatnije u glomerulima zbog njihove pojačane propusnosti za eritrocite u uvjetima hipersaturacije DG-om, ni podociti vjerojatno nisu pošteđeni gore opisanih toksičnih učinaka. Time bi se mogli objasniti znaci podocitnog oštećenja – vakuolizacije citoplazme i gubitka nožica podocita – praćenog proteinurijom bez potpunoga nefrotskog sindroma u naše pacijentice (važno zbog diferencijalne dijagnoze prema podocitopatijama poput bolesti minimalnih promjena). Osim utjecaja preegzistentne bubrežne bolesti i složenih učinaka koje na tubularni sustav bubrega imaju oslobođeni eritrociti i hemoglobin, i druga stanja vjerojatno doprinose razvoju dabigatranske nefropatije. Kao glavni rizični čimbenici za pojavu ARN-a ističu se kronična bubrežna bolest, starija dob, arterijska hipertenzija, šećerna bolest, dijabetička nefropatija, srčano popuštanje i koronarna bolest.[14,15] Lijekovi koji mogu povećati rizik od ARN-a su aspirin, blokatori kalcijskih kanala, ACE inhibitori i antibiotici.[14] Važno je istaknuti da trajanje primjene DG-a nije povezano s razvojem dabigatranske nefropatije te se ona može javiti u periodu od nekoliko dana pa do nekoliko godina od početka liječenja DG-om. Konkomitantne infekcije također mogu doprinijeti razvoju ARN-a.[3] U radu Sharfuddina i suradnika pacijent se prezentirao znacima volumnog opterećenja zbog srčanog popuštanja i ABO-om dvije godine nakon početka liječenja DG-om. Na biopsiji bubrega nađeni su elementi postinfektivnog glomerulonefritisa, a zahtijevao je liječenje dijalizom bez kasnijeg oporavka bubrežne funkcije.[11] Naša se pacijentica prezentirala akutnom infekcijom i srčanim popuštanjem, a na biopsiji nije bilo elemenata glomerulonefritisa u sklopu infekcija. Akutna infekcija i kongestivno srčano popuštanje dovode do prerenalnoga bubrežnog oštećenja, što je vjerojatno doprinijelo raz-

voju nefropatije u našem slučaju, a moguć je doprinos i kronične primjene ACE inhibitora i blokatora kalcijskih kanala. Međutim, jasnu uzročno-posljedičnu vezu srčane i bubrežne bolesti nije moguće ustanoviti jer je patofiziološki akutno srčano popuštanje moglo dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije, no i ABO zbog dabigatranske nefropatije može dovesti do pogoršanja srčane funkcije (akutni kardiorenalni i renokardijalni sindrom). U našem slučaju, kod razmatranja odnosa bubrežne bolesti i nakupljanja DG-a, treba uvažiti i dob prikazane pacijentice i moguće fiziološko smanjenje ekskrecijske funkcije bubrega koje se razvija starenjem. Pritom vrijednosti serumskog kreatinina mogu biti potpuno uredne, no starenjem se smanjuje „bubrežna rezerva", što bi moglo doprinijeti sistemskoj akumulaciji DG-a. Kao mogući čimbenici rizika spominju se i ženski spol te niži indeks tjelesne mase.[2]

Ne postoje jasne preporuke za liječenje ARN-a niti dabigatranske nefropatije, no kao terapijske opcije predlažu se: prekid primjene antikoagulansa, primjena antidota DG-a, idarucizumaba, glukokortikoida ili N-acetilcisteina.[16] Kod naše pacijentice bubrežna se funkcija oporavila nakon prekida liječenja DG-om i korekcije koagulacijskog statusa, liječenja srčanog popuštanja i akutne infekcije, kratkotrajne primjene MP-a i drugih simptomatskih mjera liječenja. Dvije novije studije prikazuju uspješnu terapiju primjenom idarucizumaba, antidota DG-a.[17,18] Primjena idarucizumaba kod pacijenata s ABO-om uzrokovanim DG-om može dovesti do bržeg oporavka bubrežne funkcije i smanjenja potrebe za liječenjem dijalizom.[18] No, treba napomenuti da reverzija antikoagulacije nosi rizik od tromboze, obično zbog osnovnoga protrombotskog stanja, te bi taj rizik trebalo odmjeriti u odnosu na moguće koristi od takve odluke. Liječenje hemodijalizom u slučaju dabigatranske nefropatije ima dvojaku ulogu: nadomještanja bubrežne funkcije u slučaju postojanja indikacije i odstranjenja DG-a iz krvi čime se značajno doprinosi otklanjanju antikoagulantnog stanja. Naime, DG se kao lipofilna molekula male molekularne mase (471 kD) koja je u manjoj mjeri vezana za proteine plazme (oko 35 %) dobro odstranjuje hemodijalizom.[19] U liječenju AN-a općenito, pa i dabigatranske nefropatije, u nekim se prikazima slučajeva ili serijama slučajeva sporadično opisuje moguća korist od primjene glukokortikoida. Nije jasno dovodi li njihova primjena zaista do oporavka bubrežne funkcije ili je to posljedica drugih poduzetih oblika liječenja, prvenstveno otklanjanja antikoagulantnog stanja. Međutim, s obzirom na to da sama patogeneza bolesti nije jasna, njihov povoljan učinak ne može se isključiti. Štoviše, opisan je i slučaj dabigatranske nefropatije s elementima akutnog tubulointersticijskog nefritisa koji se pripisuje primjeni samog DG-a gdje je primjena glukokortikoida sigurno imala smisla.[20] S obzirom na ulogu same hematurije u patogenezi razvoja i progresije bubrežnog oštećenja te u mogućem proinflamatornom učinku raspada eritrocita u tubularnom sustavu bubrega, moguće je da primjena glukokortikoida djeluje povoljno i na taj aspekt u patofiziologiji ARN-a.[6,13] U slučaju naše pacijentice, u konačnici je došlo do gotovo potpunog oporavka bubrežne funkcije, no ne možemo biti sigurni o ulozi primjene kortikosteroida te su daljnja istraživanja nužna da bi se razjasnila njihova uloga u liječenju, odnosno potencijalne koristi i rizici njihove primjene.

Glede dabigatranske nefropatije postoje još mnoge nepoznanice, a zaključke treba izvoditi oprezno budući da se sva gore opisana opažanja temelje na analizi prikaza pojedinačnih ili serija slučajeva. Potrebna su prospektivna opservacijska ispitivanja koja bi pokazala incidenciju i faktore rizika za pojavu dabigatranske nefropatije. Osim jasne preporuke za prilagodnu doze DG-a bubrežnoj funkciji i eventualne prilagodbe doze kod bolesnika starijih od 75 godina i s manjom tjelesnom masom, ne postoje jasne preporuke za praćenje bolesnika koji uzimaju DG u cilju ranije i pravovremene detekcije mogućih komplikacija uključujući i razvoj nefropatije. Temeljem studija koje su ispitivale učinak i sigurnost primjene DG-a zaključeno je da nije nužna rutinska kontrola koagulacijskih parametara ni koncentracije lijeka u plazmi, a režim doziranja je uglavnom fiksan.[2,21] Međutim, nije jasno treba li prilagoditi ili obustaviti primjenu DG-a u nekim akutnim stanjima poput sistemskih infekcija ili akutnoga srčanog popuštanja, a pritom uzimajući obzir rizik od prestanka antikoagulantnog učinka lijeka. Teoretski, u takvim bi situacijama možda imalo smisla pratiti koncentraciju lijeka u plazmi ili kontrolirati kogulacijske parametre poput aPTV-a i trombinskog vremena. Uz već istaknute nepoznanice o samoj patofiziologiji ARN-a i nepostojanju jasnih preporuka za liječenje ARN-a općenito i u slučaju dabigatranske nefropatije, u budućnosti su nužna istraživanja koja će rasvijetliti navedene nejasnoće.

Zaključak

S obzirom na prikazani klinički slučaj i osvrt na postojeću i dostupnu literaturu, primjena DG-a može dovesti do razvoja nefropatije obilježene akutnim bubrežnim oštećenjem i u bolesnika bez jasne preegzistentne bubrežne bolesti. Klinički i histološki dabigatranska nefropatija prezentira se slično onoj potaknutoj varfarinom te čini spektar tzv. nefropatije povezane s primjenom antikoagulansa. Nije potpuno jasno koji su bolesnici pod povećanim rizikom za razvoj dabigatranske nefropatije, a postoje i nepoznanice glede patofiziologije, liječenja i praćenja tih bolesnika. Istraživanja u budućnosti trebala bi razjasniti te nejasnoće.

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: AA, NZ

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: AA, NZ, MH, PŠ, DGLJ, KG, IH

Pisanje prve verzije rada: AA, NZ

Kritička revizija: AA, NZ, MH, PŠ, DGLJ,KG, IH

LITERATURA

1. *Barnes GD, Lucas E, Alexander GC, Goldberger ZD.* National Trends in Ambulatory Oral Anticoagulant Use. Am J Med. 2015;128(12):1300-5.e2.
2. *Hindley B, Lip GYH, McCloskey AP, Penson PE.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of direct oral anticoagulants. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2023;19(12):911–23.
3. *Wheeler DS, Giugliano RP, Rangaswami J.* Anticoagulation-related nephropathy. J Thromb Haemost. 2016;14(3):461–7.
4. *Rizk DV, Warnock DG.* Warfarin-related nephropathy: another newly recognized complication of an old drug. Kidney Int. 2011;80(2):131–3.
5. *Ryan M, Ware K, Qamri Z, Satoskar A, Wu H, Nadasdy G i sur.* Warfarin-related nephropathy is the tip of the iceberg: direct thrombin inhibitor dabigatran induces glomerular hemorrhage with acute kidney injury in rats. Nephrol Dial Transplant. 2014;29(12):2228–34.
6. *Moreno JA, Yuste C, Gutiérrez E, Sevillano ÁM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM i sur.* Haematuria as a risk factor for chronic kidney disease progression in glomerular diseases: A review. Pediatr Nephrol. 2016;31(4):523–33.
7. *Zeni L, Manenti C, Fisogni S, Terlizzi V, Verzeletti F, Gaggiotti M i sur.* Acute Kidney Injury due to Anticoagulant-Related Nephropathy : A Suggestion for Therapy. Case Rep Nephrol. 2020;2020:1–5.
8. *Ikeda M, Tanaka M, Shimoda S, Saita H, Nishikawa S, Shimada H i sur.* Dabigatran-induced anticoagulant-related nephropathy with undiagnosed IgA nephropathy in a patient with normal baseline renal function. Clin Exp Nephrol Case Rep. 2019;8(4):292–6.
9. *Kalaitzidis RG, Duni A, Liapis G, Balafa O, Xiromeriti S, Rapsomanikis PK i sur.* Anticoagulant-related nephropathy: a case report and review of the literature of an increasingly recognized entity. Int Urol Nephrol. 2017;49(8):1401–7.
10. *Escoli R, Santos P, Andrade S, Carvalho F.* Dabigatran-Related Nephropathy in a Patient with Undiagnosed IgA Nephropathy. Case Rep Nephrol. 2015;2015:1–4.
11. *Sharfuddin N, Nourbakhsh M, Box A, Benediktsson H, Muruve DA.* Anticoagulant Related Nephropathy Induced by Dabigatran. Case Rep Nephrol. 2018;2018:1–7.
12. *Belčič Mikič T, Kojc N, Frelih M, Aleš-Rigler A, Večerić-Haler Ž.* Management of Anticoagulant-Related Nephropathy: A Single Center Experience. J Clin Med. 2021;10(4):796.
13. *Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW i sur.* Efficacy and Safety of Dabigatran Compared With Warfarin in Relation to Baseline Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: A RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) Trial Analysis. Circulation. 2014;129(9):961–70.
14. *Moreno JA, Sevillano Á, Gutiérrez E, Guerrero-Hue M, Vázquez-Carballo C, Yuste C i sur.* Glomerular Hematuria: Cause or Consequence of Renal Inflammation? Int J Mol Sci. 2019;20(9):2205.
15. *Moeckel GW, Luciano RL, Brewster UC.* Warfarin-related nephropathy in a patient with mild IgA nephropathy on dabigatran and aspirin. Clin Kidney J. 2013;6(5):507–9.
16. *Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy GM, Wu HM i sur.* Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. Kidney Int. 2011;80 (2):181–9.
17. *Zakrocka I, Załuska W.* Anticoagulant-related nephropathy: Focus on novel agents. A review. Adv Clin Exp Med. 2022; 31(2):165–73.
18. *Alsamarrai A, Eaddy N, Curry E.* Idarucizumab for the treatment of dabigatran-related nephropathy. Clin Kidney J. 2021; 14(2):710–1.
19. *Awesat J, Sagy I, Haviv YS, Rabinovich A, Jotkowitz A, Shleyfer E i sur.* Dabigatran-induced nephropathy and its successful treatment with Idarucizumab – case report and literature review. Thromb Res. 2018;169:120–2.
20. *Chang DN, Dager WE, Chin AI.* Removal of Dabigatran by Hemodialysis. Am J Kidney Dis. 2013;61(3):487–9.
21. *McBride L, Wang J, Ho P, Langsford D.* Dabigatran Toxicity in Acute Kidney Injury: Hemodialysis and Idarucizumab Required. Kidney Int Rep. 2019;4(3):500–4.

Liječ Vjesn 2025;147:51–56
https://doi.org/10.26800/LV-147-1-2-5

Lijekovi i metode | Drugs and procedures

Izvantjelesno uklanjanje CO_2 u akutnoj egzacerbaciji KOPB-a

Extracorporeal CO_2 removal in acute COPD exacerbation

Tatjana Kereš[1]✉, Stjepan Budiša[1]

[1] Zavod za intenzivnu medicinu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

Deskriptori
KRONIČNA OPSTRUKTIVNA BOLEST PLUĆA – komplikacije, liječenje, patofiziologija; HIPERKAPNIJA – etiologija, liječenje; RESPIRACIJSKA ACIDOZA – etiologija, liječenje; UGLJIČNI DIOKSID – u krvi; NEINVAZIVNA VENTILACIJA – metode; IZVANTJELESNA MEMBRANSKA OKSIGENACIJA – metode; IZVANTJELESNA CIRKULACIJA; NAPREDOVANJE BOLESTI

SAŽETAK. Akutna egzacerbacija kronične opstruktivne bolesti pluća (AEKOPB) učestalo je i ozbiljno kliničko stanje s posljedicom pogoršanja ventilacijske funkcije pluća s razvojem hiperkapnije i hipoksemije, odnosno globalne respiracijske insuficijencije. Uz farmakološku terapiju bronhodilatatorima, antibioticima i kortikosteroidima, osnovna je terapija AEKOPB-a primjena neinvazivne mehaničke ventilacije pozitivnim tlakom. Unatoč navedenom, 20 – 30% kritičnih bolesnika refraktorno je na primijenjenu terapiju uz produbljivanje respiracijske insuficijencije, što zahtijeva eskalaciju u invazivnu mehaničku ventilaciju i potrebu za liječenjem bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja. Suvremena metoda izvantjelesnog uklanjanja CO_2 iz krvi (engl. *extracorporeal CO_2 removal*, $ECCO_2R$) novi je modalitet liječenja hiperkapnije i respiracijske acidoze korištenjem uređaja za izvantjelesni optok krvi uz izmjenu CO_2 putem specijalne membrane. Također, svoju primjenu navedeni modalitet nalazi i u facilitiranom odvajanju od invazivne mehaničke ventilacije. Ovaj rad prikazat će najnovije podatke o primjeni $ECCO_2R$ u liječenju AEKOPB-a.

Descriptors
PULMONARY DISEASE, CHRONIC OBSTRUCTIVE – complications, physiopathology, therapy; HYPERCAPNIA – etiology, therapy; ACIDOSIS, RESPIRATORY – etiology, therapy; CARBON DIOXIDE – blood; NONINVASIVE VENTILATION – methods; EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION – methods; EXTRACORPOREAL CIRCULATION; DISEASE PROGRESSION

SUMMARY. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) is a frequent and serious clinical condition with acute deterioration of lung ventilatory function with resulting hypercapnia and hypoxemia, i.e. global respiratory insufficiency. In addition to pharmacological therapy with bronchodilators, antibiotics and corticosteroids, application of non-invasive positive pressure ventilation is the basis of treatment. However, 20–30% of critical patients are refractory to the applied non-invasive ventilation with progression of respiratory insufficiency, which requires invasive mechanical ventilation and the need for patient treatment in the intensive care unit. The modern method of extracorporeal CO_2 removal from the blood ($ECCO_2R$) is a new treatment modality for hypercapnia and respiratory acidosis using a device for extracorporeal blood circulation with CO_2 exchange through a special membrane. Also, the mentioned modality finds its application in facilitated weaning from invasive mechanical ventilation. This paper will present the latest data on the application of $ECCO_2R$ in the treatment of AECOPD.

Kronična opstruktivna bolest pluća (KOPB) na četvrtom je mjestu vodećih uzroka smrtnosti u svijetu.[1] Iako naziv sugerira kako se radi o kroničnoj plućnoj bolesti, nerijetko dolazi do akutnih pogoršanja ili akutne egzacerbacije KOPB-a (AEKOPB), što povećava pobol i smrtnost bolesnika. Definicija egzacerbacije KOPB-a mijenjala se kroz vrijeme, međutim danas se smatra kako se radi o akutnom pogoršanju respiratornih simptoma – što uključuje pogoršanje zaduhe, kašlja, produkcije sputuma i/ili pogoršanje njegove purulentnosti praćeno potrebom za modifikacijom i intenziviranjem terapije. Ovisno o težini kliničke slike, dijelimo ju na blagu (dovoljno je kratkotrajno intenziviranje inhalacijske terapije bronhodilatatorima), srednje tešku (koja uz kratkodjelujuće bronhodilatatore zahtijeva i primjenu antibiotika i/ili kortikosteroida) te tešku (koja podrazumijeva hospitalizaciju).[2,3] AEKOPB često je medicinsko stanje, a izuzev zdravstvenih komplikacija sa sobom nosi i pogoršanje kvalitete života, ekonomske posljedice, hospitalizaciju, prolazno ili trajno oštećenje plućne funkcije, a moguć je i smrtni ishod.[2]

Etiologija je najčešće infektivne prirode, ponajviše virusna ili bakterijska upala dišnog sustava, zatim eozinofilna upala s Th2 odgovorom, slaba adherencija u uzimanju terapije uz nastavak izloženosti duhanskom dimu (ili kombinacija svega navedenog), ali također i neinfektivna kao posljedica izloženosti organskim ili anorganskim štetnim spojevima iz atmosferskog zraka.[4]

Patofiziologija akutne egzacerbacije KOPB-a

U podlozi KOPB-a je kronična upala dišnih puteva s posljedičnim ograničenjem (opstrukcijom) ekspiratornog protoka. Za vrijeme akutne egzacerbacije nastupa dodatno povećanje otpora protjecanju zraka u dišnim

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Tatjana Kereš, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-7254-4264
Zavod za intenzivnu medicinu, Klinika za unutarnje bolesti,
Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb,
e-pošta: tatjana.keres@gmail.com

Primljeno 28. kolovoza 2024., prihvaćeno 16. prosinca 2024.

putevima, što je odraz upalnog zbivanja na razini malih i srednjih dišnih puteva, praćenog bronhospazmom, edemom sluznice i nakupljanjem sekreta u dišnim putevima.[5] Zbog opisanih mehanizama koji otežavaju izdisaj, a time ograničavaju i minutnu ventilaciju, a istovremeno povećanih tjelesnih potreba za ventilacijom, dolazi do fenomena poznatog kao „dinamička hiperinflacija", što rezultira sve većim volumenom pluća na kraju izdisaja. Negativne posljedice navedenog su sljedeće: na kraju izdisaja zaostaje pozitivan tlak u plućima (koji inače na kraju izdisaja u zdravih pojedinaca iznosi 0 cm H_2O) koji se naziva intrinzičnim PEEP-om (engl. PEEPi, *intrinsic pulmonary end-expiratory pressure*) koji stvara dodatno opterećenje već ionako pretjerano rastegnutim mišićima prsnog koša i ošita. U sljedećem ciklusu potrebno je najprije nadmašiti PEEPi (koji može iznositi i 6 – 9 cm H_2O), a tek potom može započeti udisaj, što je energetski vrlo zahtjevan proces.[5] Zbog ubrzane frekvencije disanja, a istovremeno nemogućnosti adekvatne ventilacije, refleksno nastupa plitko disanje kojim se povećava udio ventilacije mrtvog prostora u ukupnom minutnom volumenu, dolazi do aktivacije pomoćnih dišnih mišića, a u slučaju da se simptomi ne smanje i do potencijalnog zamora dišnih mišića, uz porast parcijalnog tlaka CO_2 (hiperkapnija) i pad vrijednosti parcijalnog tlaka pO_2 u arterijskoj krvi (hipoksija). Istovremeno, dolazi do opterećenja desne srčane klijetke zbog porasta tlaka u plućnim arterijama (hiperkapnija se smatra vazokonstriktorom plućnih arterija, zajedno uz hipoksiju)[5], smanjuje se punjenje desne klijetke zbog hiperinflacije pluća i visokih vrijednosti iPEEP-a, a istovremeno dolazi i do porasta naknadnog opterećenja (engl. *afterload*) lijeve klijetke zbog pozitivnoga transmuralnog gradijenta tlaka, s konačnim padom sistemskoga minutnog volumena, djelomično i zbog povišenoga dijastoličkog tlaka desne klijetke koji potiskuje septum prema lijevo i time smanjuje volumen lijeve klijetke.[5] Opisani slijed događaja vodi u globalnu respiratornu insuficijenciju koja, uz osnovne mjere liječenja AEKOPB-a (bronhodilatatori, parenteralni kortikosteroidi, antibiotici, oksigenoterapija), zahtijeva i primjenu neinvazivne ili invazivne mehaničke ventilacije. Neinvazivna ventilacija pozitivnim tlakom (engl. *non-invasive positive pressure ventilation*, NPPV ili NIV) može smanjiti potrebu za endotrahealnom intubacijom, smanjiti zaduhu u pacijenata te poboljšati ventilacijski status u bolesnika s AEKOPB-om, a time i smanjiti smrtnost. NIV je prva linija liječenja dekompenzirane globalne respiracijske insuficijencije.[5,6,7]

Djelovanje NIV-a vidi se u oporavku minutne ventilacije, smanjenju udjela mrtvog prostora i rasterećenju dišnih mišića, što rezultira smanjenjem hiperkapnije i porastom vrijednosti parcijalnog tlaka kisika u krvi. Jedan od glavnih mehanizama jest primjena vanjskog PEEP-a koji nadmašuje ranije spomenuti iPEEP.[8] Međutim, 20 – 30% bolesnika s teškim oblicima AEKOPB-a ne ostvari boljitak od primjene NIV-a te je kod njih indicirana invazivna mehanička ventilacija (IMV) s obzirom na prateću hiperkapniju i potencijalni zastoj disanja. Rizici IMV-a uključuju barotraumu i volutraumu pluća, rizik od kolonizacije multirezistentnim bakterijama, rizik od upale pluća povezane s IMV-om (engl. *ventilator associated pneumonia*, VAP), atrofiju dišnih mišića i ošita, potrebu za sedacijom i/ili miorelaksacijom, potencijalne komplikacije na mjestu pritiska endotrahealnog balona (engl. *cuff*), potencijalnu potrebu za stvaranjem traheostome uz sve ostale sistemske i hemodinamske učinke ventilacije pozitivnim tlakom.[9] Kod intubiranih i mehanički ventiliranih bolesnika s KOPB-om nastupa značajan gubitak snage dišnih mišića, uz povećan rizik od otežanog i produljenog odvajanja od ventilatora (engl. *weaning*) – podatci iz literature govore kako se do 60% ukupnoga ventilacijskog vremena kod bolesnika s KOPB-om utroši na pokušaje odvajanja od ventilatora.[11] Suvremeni razvoj tehnologije otvara mogućnost novog načina liječenja hiperkapnije (odnosno globalne respiracijske insuficijencije i prateće respiracijske acidoze) putem izvantjelesnog uklanjanja ugljikovog dioksida (engl. *extracorporeal carbon dioxide* (CO_2) *removal*, $ECCO_2R$) u pacijenata s AEKOPB-om. Pretpostavka je kako eliminacija CO_2 putem $ECCO_2R$ uređaja, uz ostalu konvencionalnu terapiju, može pripomoći oporavku acidobaznog statusa bolesnika s AEKOPB-om, smanjiti rad i opterećenje dišnih mišića i desne srčane klijetke, smanjiti frekvenciju disanja, a time i smanjiti minutni i osnovni volumen disanja.[10] Smanjeni respiracijski volumen uz manju frekvenciju disanja, a time i produženo vrijeme izdisaja, patofiziološki ima suprotni učinak na dinamičku hiperinflaciju koja je osnovni mehanizam hemodinamske i respiratorne nestabilnosti kod bolesnika s AEKOPB-om. Navedeni blagotvorni učinak potencijalno može povećati učinkovitost NIV-a u teških bolesnika te spriječiti potrebu za eskalacijom ventilacije u IMV, a u bolesnika koji su već pripojeni na IMV može pripomoći ranijem odvajanju i skraćenju vremena provedenog na ventilatoru.[10]

Izvantjelesno uklanjanje CO_2 ($ECCO_2R$)

Komponente ECCO R sustava uključuju „pristupnu" kanilu (engl. *drainage cannula*) postavljenu u centralnu venu ili arteriju, pumpu (ovisno o konfiguraciji), membranu preko koje se vrši izmjena plinova difuzijom (ovdje ugljikovog dioksida) te „povratnu" kanilu (engl. *return cannula*), postavljenu u središnju venu u tijelu. Istovremeno, kako bi se održao gradijent tlaka CO_2 između krvi i membrane i time uklanjanje CO_2, postoji zaseban sustav dovođenja i odvođenja

zraka u membranu koji ne sadržava ugljikov dioksid. Za razliku od ECMO-a (engl. *extracorporeal membrane oxygenation),* ECCO$_2$R zahtijeva znatno manji protok krvi – razlog je u kinetici difuzije i topljivosti O_2 i CO_2 u krvi. U idealnim uvjetima protok krvi od 0,5 L/min u sustavu ECCO$_2$R bio bi adekvatan za uklanjanje cjelokupno stvorenoga CO_2 nastalog metabolizmom odraslog čovjeka (~ 150 – 200 ml/min) – za razliku od sustava ECMO gdje je potreban protok od 3 – 5 L/min. [12, 13, 23] U stvarnosti, ECCO$_2$R uglavnom uklanja samo do 25% stvorenog CO_2 iz metabolizma – neka od ograničenja su niski protok krvi kroz sustav, površina i učinkovitost membrane za izmjenu plinova, širina pristupne kanile uz dostupno predopterećenje (engl. *preload*), recirkulacija krvi između pristupne i povratne kanile, učinkovitost pumpe itd.[14,15] Također, postoji i rizik tromboze izvantjelesnog sustava ECCO$_2$R, što također utječe na učinkovitost izmjene plinova, naime poznato je kako rizik značajno ovisi o brzini protjecanja krvi kroz isti; što je brzina manja, rizik tromboze je veći.[10]

Dva su osnovna konfiguracijska modaliteta ECCO$_2$R – venovenski (VV) i arterijskovenski (AV). U VV-konfiguraciji pristupna kanila postavlja se u središnju venu te se uz pomoć centrifugalne ili rolo-pumpe krv potiskuje preko membrane do odvodne kanile smještene u istu ili drugu središnju venu (ili je riječ o jednoj venskoj kanili s dvostrukim lumenom). Drugi je modalitet AV-pristup: pristupna kanila postavlja se u jednu od femoralnih arterija, a povratna kanila u femoralnu venu, bez potrebe za korištenjem pumpe kao kod VV-konfiguracije (preduvjet za AV pristup *bez pumpe* jest postojanje arterijsko-venskog gradijenta tlaka ≥60 mmHg uz srčani indeks veći od 3 L/min/m^2, što nije uvijek ostvarivo u hemodinamski nestabilnih pacijenata)[10]. Druga je prednost konfiguracije VV-ECCO$_2$R jednostavnost primjene, manja invazivnost bez potrebe za uvođenjem kanile u arteriju (što nosi rizik distalne ishemije ekstremiteta), mogućnost korištenja kanila manjih promjera (15 – 19 F), a može se primjerice i kanilirati jedna središnja vena uz primjenu jedne kanile s dvostrukim lumenom.[10] Izuzev opisanih prednosti smanjenja hiperkapnije, oporavka acidobaznog statusa, rasterećenja dišnih mišića i smanjenja potrebe za invazivnom mehaničkom ventilacijom, sustav ECCO$_2$R predstavlja potencijalni izvor vaskularnih, hematoloških i drugih sistemskih komplikacija. Valja izdvojiti sljedeće: potreba za antikoagulansima, najčešće heparinom (zbog sporijeg protjecanja krvi kroz sustav i posljedičnim duljim vremenom izloženosti membrani i cijevima uređaja, povećana je sklonost stvaranju ugruška i opstrukciji kanile i/ili cijevi sustava), istovremeno postoji rizik od hemolize, heparinom uzrokovane trombocitopenije (engl. *heparin induced thrombocytopenia*, HIT tipa II), rizik nastanka pseudoaneurizme, a vrlo ozbiljna komplikacija jest rizik od ozbiljnoga sistemskog krvarenja. Prema dostupnim podatcima, postotak klinički značajnih komplikacija od krvarenja iznosi od 2% do 50%.[10,17]

Nadalje, moguće su komplikacije kao i za bilo koji drugi središnji venski pristup: infekcija na mjestu kanilacije, distalna ishemija (u slučaju korištenja AV-konfiguracije), mogućnost lokalne tromboze na mjestu kanile i eventualne tromboembolije, postoji rizik od nastanka hematoma ili pneumotoraksa, a posebne komplikacije vezane su i za sam uređaj – rizik od kvara pumpe, toplinskog izmjenjivača, zračne embolije itd.[10]

ECCO$_2$R u bolesnika s AEKOPB-om – klinički podatci

Idejni princip primjene ECCO$_2$R-a u AEKOPB-u jest izbjeći potrebu za invazivnom mehaničkom ventilacijom (IMV) u slučaju neuspjeha primjene neinvazivne ventilacije pozitivnim tlakom (NIV-a ili HFNT-a, terapije visokim protocima kisikom) te lakše odvajanje od ventilatora (IMV-a).

Pregledom literature pronalazi se više studija čije ćemo rezultate ovdje ukratko prikazati (uglavnom se radi o nizovima slučajeva (engl. *case series*), ali nedavno su objavljeni i rezultati randomiziranih multicentričnih kliničkih istraživanja).

Burki i suradnici (2013.) proveli su istraživanje na dvadeset bolesnika s KOPB-om podijeljenih u tri grupe (prva su bili oni na NIV-u s velikom vjerojatnošću za eskalacijom u IMV, druga bolesnici na NIV-u koji nisu mogli biti odvojeni od NIV uređaja, a treća skupina oni bolesnici koji su u više navrata neuspješno odvajani od IMV-a) i zaključili da je uz ECCO$_2$R statistički značajno smanjenje vrijednosti parcijalnog tlaka CO_2; svi pacijenti iz prve grupe izbjegli su potrebu za IMV-om, pacijenti iz druge grupe uspješno su bili odvojeni od NIV-a, a troje od šest pacijenata odvojeno je od ventilatora u trećoj grupi; jedan je preminuo od posljedica krvarenja, a posljednjih troje iz treće grupe zahtijevalo je i dalje IMV, ali uz manju ventilacijsku potporu.[18]

Abrams i suradnici procjenili su mogućnost rane ekstubacije petero pacijenata s egzacerbacijom KOPB-a (unutar 72 h) uz ECCO$_2$R. Medijan vremena ekstubacije iznosio je četiri sata (raspon 1,5 – 21,5 h), uz nastavak ECCO$_2$R kroz 193,0 ± 76 sati. Svi uključeni bolesnici zadovoljili su primarni ishod. Četvero bolesnika otpušteno je kući, dok je jednome naknadno provedena transplantacija pluća (engl. *bridge to transplant*). Važan ishod koji valja istaknuti bila je fizička aktivnost – pacijenti su bili čak i mobilizirani uz ECCO$_2$R uređaj za 29,4 ± 12,6 sati, a prehodali su u prosjeku 92 metra. Nisu opisane značajne komplikacije.[19]

Kluge i suradnici proveli su multicentrično retrospektivno istraživanje na 21 pacijentu s akutnom glo-

balnom respiratornom insuficijencijom uz $ECCO_2R$ (ovdje korišten termin PECLA; engl. *pumpless extracorporeal lung-assist*) u usporedbi s odgovarajućim kontrolama (podudarni prema SAPS-II skoru i pH pri prijmu) koji su bili isključivo mehanički ventilirani. Devedeset posto pacijenata liječenih uz PECLA nije zahtijevalo intubaciju, statistički je zabilježeno značajno smanjenje hiperkapnije i porasta pH vrijednosti krvi (uz protok 430 mL/min*)*. Od značajnih komplikacija valja izdvojiti jednu zabilježenu pseudoaneurizmu na mjestu kanile te jedan slučaj HIT-a tipa 2. U usporedbi s kontrolnom skupinom, nije bilo razlike u 28-dnevnoj ili šestomjesečnoj smrtnosti, uz trend prema skraćenom trajanju boravka u bolnici u PECLA grupi (p=0,056). Valja istaknuti i statistički značajno manji broj bolesnika koji su traheotomirani u PECLA grupi, dva (10%) u odnosu na četrnaest (67%; p= 0,004).

Del Sorbo i suradnici, koristeći metodu uparivanja po vjerojatnosti sklonosti (engl. *propensity score matching*), evaluirali su metodu $ECCO_2R$ (uz protoke 177 – 333 mL/min kroz jednu 14 Fr kanilu s dva lumena) kao dodatak neinvazivnoj ventilaciji kod bolesnika s rizikom za neuspjeh NIV-a. Kao primarni ishod, određena je kumulativna prevalencija endotrahealne intubacije – u NIV skupini ista je iznosila 33% (95% CI, 14,6 – 57,0), dok je kod NIV+$ECCO_2R$ postotak intubiranih bolesnika iznosio 12% (95% CI, 2,5 – 31,2). Rizik intubacije (engl. *hazard ratio, HR*) statistički je bio značajniji u NIV grupi (HR 0,27, 95% CI, 0,07 – 0,98; p = 0,047), u komparaciji s grupom NIV+$ECCO_2R$. Treba istaknuti kako je čak 52% bolesnika razvilo neki oblik komplikacije – zabilježeno je krvarenje u tri bolesnika, perforacija vene u jednog bolesnika te devet oblika kvara uređaja.[20]

Slično istraživanje, u obliku slučaj-kontrola, proveli su Braune i suradnici (2016., studija ECLAIR) u pet europskih intenzivnih jedinica na bolesnicima s akutnom globalnom respiracijskom insuficijencijom kod kojih NIV nije polučio boljitak. Dvadeset i pet slučajeva bilo je upareno s jednako toliko kontrola (kriteriji sparivanja bili su dijagnoza, dob, *SAPS-II score* i pH arterijske krvi) – u 14 (56%) bolesnika u grupi $ECCO_2R$ uspješno je izbjegnuta endotrahealna intubacija (sedmero je intubirano zbog refraktorne hipoksemije, ali ne hiperkapnije, a četvero zbog dodatnoga respiratornog pogoršanja). Ponovno se ističu zabilježeni štetni događaji i komplikacije povezane s $ECCO_2R$-om, od kojih je najozbiljnije veliko krvarenje koje se pojavilo u devet (36,0%) bolesnika. Kao i u prethodnoj studiji, nije bilo razlike u 90-dnevnoj smrtnosti (28% u obje skupine).[21]

Zanimljivo je i istraživanje niza slučajeva (engl. *case series*) autora Morelli i suradnika (2015.) u bolesnika s hiperkapnijskim respiratornim zatajenjem, refraktornih na NIV terapiju, koji su odbili endotrahealnu intubaciju. Kod navedenih bolesnika, $ECCO_2R$ je uz NIV korišten kao posljednja terapijska opcija; zabilježen je statistički značajan pad parcijalnog tlaka CO_2 uz značajnu razliku u smrtnosti na 28. dan (23,3% u ECCO2R+NIV vs. 58,1% NIV, p <0,001). Za razliku od prethodnih istraživanja, nisu zabilježena velika krvarenja, ali su opisani ugrušci u izvantjelesnom optoku kod osmero pacijenata, što je zahtijevalo promjenu cijevi izvantjelesnog sustava.[27]

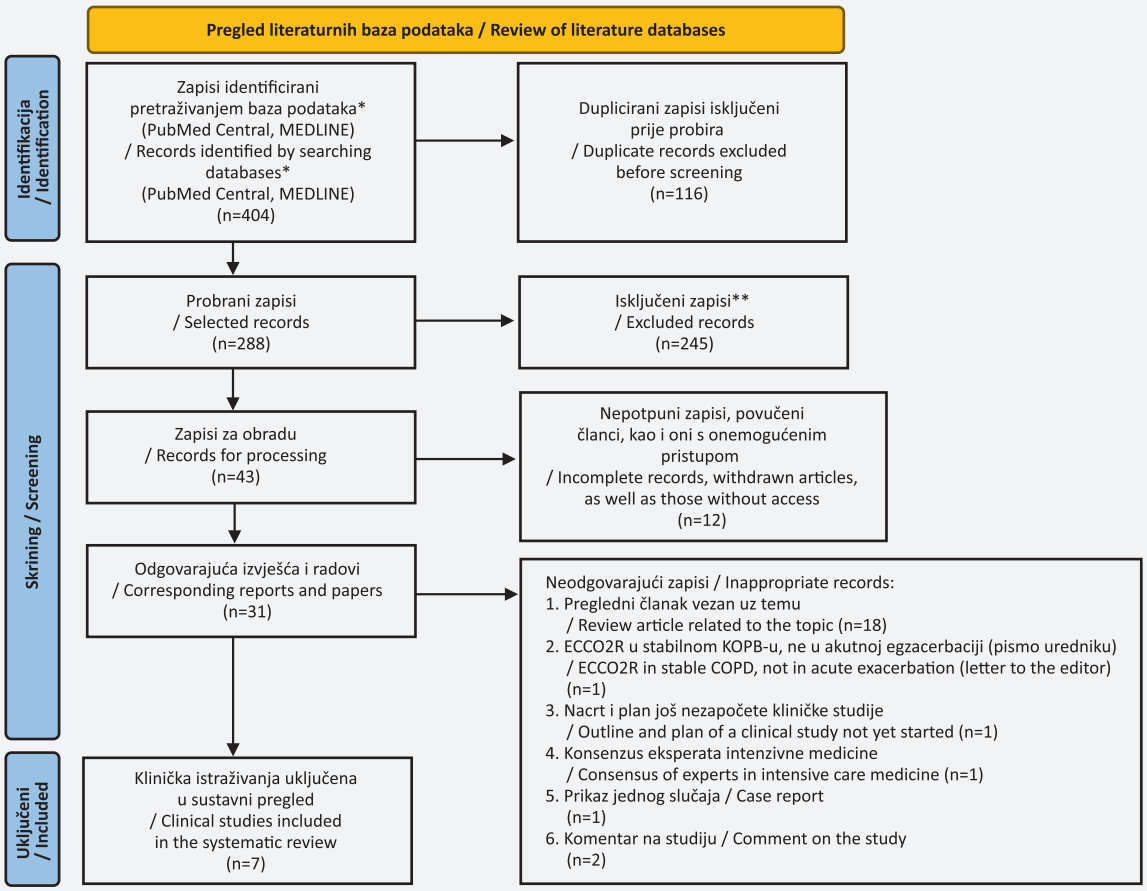
Na zajedničkom skupu četrnaest europskih eksperata intenzivne medicine 2020. godine donesena je konsenzusna odluka o primjeni $ECCO_2R$-a u bolesnika s AEKOPB-om u slučaju neuspjeha NIV-a. Ciljevi liječenja navedenom metodom uključuju poboljšanje općeg stanja bolesnika, pH > 7,30–7,35, respiratornu frekvenciju <20–25/min, pad $PaCO_2$ za 10–20%, odvajanje od NIV-a, sniženje koncentracije HCO_3^- te hemodinamsku stabilnost.[22]

Nadalje, 2022. godine objavljeni su rezultati prve male randomizirane kliničke studije, na osamnaest bolesnika s AEKOPB-om (devet u kontrolnoj skupini, tj. samo NIV, a devet u skupini $ECCO_2R$+NIV). Pokazano je kako $ECCO_2R$ statistički značajno smanjuje $PaCO_2$ u krvi te skraćuje potrebu za neinvazivnom ventilacijom (*time-to-NIV-discontinuation* iznosilo je 7 h (raspon 6:18 – 8:30) za skupinu NIV+$ECCO_2R$, dok je za samo-NIV skupinu iznosio 24:30 h (18:15 – 49:45 h), p = 0,004). Međutim, vrijeme provedeno u jedinici intenzivnog liječenja bilo je duže s $ECCO_2R$-om, a nije bilo ni razlike u smrtnosti nakon 90 dana. Također, u navedenom ispitivanju nisu zabilježene značajne komplikacije.[24]

Nedavno su objavljeni podatci do sada najvećeg randomiziranoga multicentričnog kliničkog istraživanja VENT-AVOID.[25]

Za primarni ishod postavljeno je pitanje utječe li $ECCO_2R$ na broj dana bez potrebe za mehaničkom ventilacijom unutar prvih pet dana od randomizacije u bolesnika s AEKOPB-om u kojih NIV nije bio uspješan ili se nisu mogli uspješno odvojiti od IMV-a (time je ovo postalo i prvo randomizirano ispitivanje na temu odvajanja od IMV-a u $ECCO_2R$). Za razliku od gotovo svih prethodnih istraživanja, $ECCO_2R$ u studiji VENT-AVOID nije pokazala učinkovitost u smislu smanjenja potrebe za mehaničkom ventilacijom. Također, u bolesnika na NIV-u s jasnim kriterijima za neuspjeh NIV-a, a primijenjenim $ECCO_2R$-om, zabilježena je veća smrtnost (22% vs. 0%, P = 0,02), dok kod IMV grupe nije bilo razlike. Navedeno po prvi put sugerira potrebu za oprezom te ograničenje primjene $ECCO_2R$-a u bolesnika pripojenih na NIV koji zahtijevaju eskalaciju mehaničke ventilacije.[25]

U drugom segmentu studije ispitivano je odvajanje od IMV-a uz pomoć $ECCO_2R$-a – broj dana provede-



* Pretraživanje je izvršeno pretragom ključnih riječi uz korištenje Booleovih operatora: Extracorporeal CO_2 (carbon dioxide) removal ($ECCO_2R$), COPD exacerbation, Non-invasive ventilation, do travnja 2024. / The search was performed by keyword search using Boolean operators: Extracorporeal CO_2 (carbon dioxide) removal ($ECCO_2R$), COPD exacerbation, Non-invasive ventilation until April 2024.

** Iz probira su isključeni oni radovi čija je tematika vezana za KOPB, ali aktualno u radu ne obrađuju $ECCO_2R$ ili akutnu egzacerbaciju, niti se radi o usporedbi $ECCO_2R$-a i neinvazivne ventilacije. / Papers whose topic is related to COPD, but currently do not deal with $ECCO_2R$ or acute exacerbation, nor are they about comparing $ECCO_2R$ and non-invasive ventilation, were excluded from the screening.

Slika 1. Izvantjelesno uklanjanje CO_2 u akutnoj egzacerbaciji KOPB-a – PRISMA dijagram
Figure 1. Extracorporeal CO_2 removal in acute exacerbation of COPD – PRISMA diagram

nih bez ventilatora bio je veći uz $ECCO_2R$ i unutar pet i unutar deset dana. Također, to nije produžilo boravak u jedinicama intenzivnog liječenja niti ukupno trajanje bolničkog liječenja.[26] (slika 1)

Zaključak

Izvantjelesno uklanjanje CO_2 obećavajuća je dopunska terapijska metoda u akutnoj egzacerbaciji KOPB-a, uz neinvazivnu ventilaciju pozitivnim tlakom kao osnovnom metodom liječenja. U bolesnika s AEKOPB-om i neadekvatnim odgovorom na NIV, podatci pokazuju kako se primjenom $ECCO_2R$-a može pokušati izbjeći endotrahealna intubacija i invazivna mehanička ventilacija. U kritičnih bolesnika s AEKOPB-om koji se liječe invazivnom mehaničkom ventilacijom, $ECCO_2R$ može pridonijeti odvajanju od ventilatora. Suvremeni podatci iz literature za AEKOPB potječu iz nekoliko manjih nizova slučajeva, uz tek nedavno objavljene prve randomizirane multicentrične kliničke studije na nešto većem broju ispitanika čiji rezultati nisu usuglašeni. Kao i u svim drugim oblicima izvantjelesne cirkulacije, nužna je primjena antikoagulansa uz povećan rizik od ozbiljnih vaskularnih, hematoloških i drugih sistemskih komplikacija, o čemu govore i dostupni klinički podatci. Daljnje kliničke studije pridonijet će još boljem razumijevanju metode i liječenju akutne egzacerbacije kronične opstruktivne bolesti pluća.

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: TK, SB
Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: TK, SB
Pisanje prve verzije rada: TK, SB
Kritička revizija: TK, SB

LITERATURA

1. *Xu JQ, Murphy SL, Kochanek KD, Arias E.* Deaths: Final data for 2019. National Vital Statistics Reports; vol 70 no 08. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2021.
2. *Kim V, Aaron SD.* What is a COPD exacerbation? Current definitions, pitfalls, challenges and opportunities for improvement. Eur Respir J. 2018;52(5):1801261.
3. *Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J i sur.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(5):557–82.
4. *Sapey E, Stockley RA.* COPD exacerbations. 2: aetiology. Thorax. 2006;61(3):250-8. doi: 10.1136/thx.2005.041822.
5. *O'Donnell DE, Parker CM.* COPD exacerbations. 3: Pathophysiology. Thorax. 2006;61(4):354-61. doi: 10.1136/thx.2005.041830.
6. *Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS.* Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. BMJ. 2003;326(7382):185.
7. *Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SE, Ward EM, Brown AM i sur.* Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. Lancet. 1993;341(8860):1555-7.
8. *Appendini L, Patessio A, Zanaboni S, Carone M, Gukov B, Donner CF i sur.* Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1994;149(5):1069-76. doi: 10.1164/ajrccm.149.5.
9. *Hyzy RC.* Clinical and physiologic complications of mechanical ventilation: Overview. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/clinical-and-physiologic-complications-of-mechanical-ventilation-overview/print [Pristupljeno 17. travnja 2024.].
10. *Morales-Quinteros L, Del Sorbo L, Artigas A.* Extracorporeal carbon dioxide removal for acute hypercapnic respiratory failure. Ann Intens Care. 2019;9(1):79. doi: 10.1186/s13613-019-0551-6.
11. *Nava S, Ambrosino N, Clini E, Prato M, Orlando G, Vitacca M i sur.* Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1998;128:721–8.
12. *Viniol C, Vogelmeier CF.* Exacerbations of COPD. Eur Respir Rev. 2018;27(147):170103. doi: 10.1183/16000617.0103-2017.
13. *MacLaren G, Combes A, Bartlett RH.* Contemporary extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure: life support in the new era. Intens Care Med. 2012;38:210–20.
14. *Cove ME, MacLaren G, Federspiel WJ, Kellum JA.* Bench to bedside review: extracorporeal carbon dioxide removal, past present and future. Crit Care. 2012;16(5):232.
15. *Schmidt M, Tachon G, Devilliers CB.* Blood oxygenation and decarboxylation determinants during venovenous ECMO for respiratory failure in adults. Intens Care Med. 2013;39(5):838–46.
16. *Del Sorbo L, Cypel M, Fan E.* Extracorporeal life support for adults with severe acute respiratory failure. Lancet Respir Med. 2013;2:154–64.
17. *Sklar MC, Beloncle F, Katsios CM.* Extracorporeal carbon dioxide removal in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. Intens Care Med. 2015;41:1752–62.
18. *Burki NK, Mani RK, Herth FJF, Schmidt W, Teschler H, Bonin F i sur.* A novel extracorporeal CO(2) removal system: results of a pilot study of hypercapnic respiratory failure in patients with COPD. Chest. 2013;143(3):678-86. doi: 10.1378/chest.12-0228.
19. *Abrams DC, Brenner K, Burkart KM, Agerstrand CL, Thomashow BM, Bacchetta M i sur.* Pilot study of extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate extubation and ambulation in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Am Thorac Soc. 2013;10(4):307-14. doi: 10.1513/AnnalsATS.201301-021OC.
20. *Del Sorbo L, Pisani L, Filippini C, Fanelli V, Fasano L, Terragni P i sur.* Extracorporeal Co2 removal in hypercapnic patients at risk of noninvasive ventilation failure: a matched cohort study with historical control. Crit Care Med. 2015;43(1):120-7.
21. *Braune S, Sieweke A, Brettner F, Staudinger T, Joannidis M, Verbrugge S i sur.* The feasibility and safety of extracorporeal carbon dioxide removal to avoid intubation in patients with COPD unresponsive to noninvasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure (ECLAIR study): multicentre case-control study. Intens Care Med. 2016;42(9):1437-44.
22. *Combes A, Auzinger G, Capellier G, du Cheyron D, Clement I, Consales G i sur.* $ECCO_2R$ therapy in the ICU: consensus of a European round table meeting. Crit Care. 2020;24(1):490.
23. *Gattinoni L, Coppola S, Camporota L.* Physiology of extracorporeal CO_2 removal. Intens Care Med. 2022;48(10):1322-5. doi: 10.1007/s00134-022-06827-6.
24. *Barrett NA, Hart N, Daly KJR, Marotti M, Kostakou E, Carlin C i sur.* A randomised controlled trial of non-invasive ventilation compared with extracorporeal carbon dioxide removal for acute hypercapnic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intens Care. 2022;12:36.
25. *Duggal A, Conrad SA, Barrett NA, Saad M, Cheema T, Pannu S i sur.* Extracorporeal Carbon Dioxide Removal to Avoid Invasive Ventilation During Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: VENT-AVOID Trial – A Randomized Clinical Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2024;209(5):529-42.
26. *Piquilloud L.* Extracorporeal Carbon Dioxide Removal in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: It Depends on the Objective! Am J Respir Crit Care Med. 2024;209(5):472-3.
27. *Morelli A, D'Egidio A, Orecchioni A, Alessandri F, Mascia L, Ranieri VM.* Extracorporeal co2 removal in hypercapnic patients who fail noninvasive ventilation and refuse endotracheal intubation: a case series. Intens Care Med Exp. 2015;3(Suppl 1):A824.

Liječ Vjesn 2025;147:57–65
https://doi.org/10.26800/LV-147-1-2-6

Pregled | Review

Biomarkeri u jedinici intenzivne medicine

Biomarkers in the intensive care unit

Helena Ostović[1,2], Brankica Šimac[3], Jasminka Peršec[1,4]

[1] Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb
[2] Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Osijek
[3] Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb
[4] Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb

Deskriptori
BIOMARKERI – u krvi; SEPSA – dijagnoza; JEDINICE INTENZIVNOG LIJEČENJA; BROJ LEUKOCITA – analiza; C-REAKTIVNI PROTEIN – u krvi; INTERLEUKIN-6 – u krvi; PROTEIN PANKREASNOG KAMENCA – u krvi; PROKALCITONIN – u krvi; PEPTIDNI FRAGMENTI – u krvi; LIPOPOLISAHARIDNI RECEPTORI – u krvi; MONOCITI

SAŽETAK. Biomarkeri su pokazatelji čije se koncentracije u biološkom uzorku mogu objektivno mjeriti i čije se razine koriste kao indikatori normalnog ili patološkog procesa u organizmu, kao i odgovora na primijenjenu terapiju. Imaju rastuću popularnost u jedinicama intenzivne medicine (JIM) kao alat za dijagnostiku i praćenje različitih bolesti. Od posebnog značenja su biomarkeri upale koji pomažu kliničarima u razlučivanju infektivne od neinfektivne etiologije upalnih stanja, koja su čest problem kod bolesnika u JIM-u. Rano prepoznavanje infekcije i pravovremeno postavljanje dijagnoze sepse ključan su preduvjet liječenja kojemu je primarni cilj što ranije započinjanje s odgovarajućom antimikrobnom terapijom. Unatoč rapidnom povećanju novootkrivenih biljega upale posljednjih godina, u kliničkoj praksi koristi ih se svega nekoliko i niti jedan nije idealan zbog granične osjetljivosti i nedostatne specifičnosti. Ovaj članak daje pregled rutinski korištenih biomarkera upale u JIM-u, ali daje i prikaz predstavnika nove generacije čija je namjena prvenstveno rano otkrivanje sepse. Biomarkerima upale, u klasičnom smislu, smatraju se broj leukocita, feritin, C-reaktivni protein (CRP), interleukin 6 (IL-6) i prokalcitonin (PCT), dok su širina distribucije monocita (MDW), presepsin i protein pankreasnog kamenca (PSP) relativno novijeg datuma. Kombinacija novih i tradicionalnih biomarkera upale kao ranih odnosno potvrdnih indikatora te njihova interpretacija u sklopu kliničkih pokazatelja čine temelj personaliziranog pristupa svakom kritično oboljelom bolesniku. Iako istraživanja na ovom području bilježe kontinuirani napredak uz obećavajuće rezultate, još uvijek ne postoji samostalni biomarker koji je validiran za definitivnu dijagnozu sepse.

Descriptors
BIOMARKERS – blood; SEPSIS – diagnosis; INTENSIVE CARE UNITS; LEUKOCYTE COUNT – analysis; C-REACTIVE PROTEIN – blood; INTERLEUKIN-6 – blood; LITHOSTATHINE – blood; PROCALCITONIN – blood; PEPTIDE FRAGMENTS –blood; LIPOPOLYSACCHARIDE RECEPTORS – blood; MONOCYTES

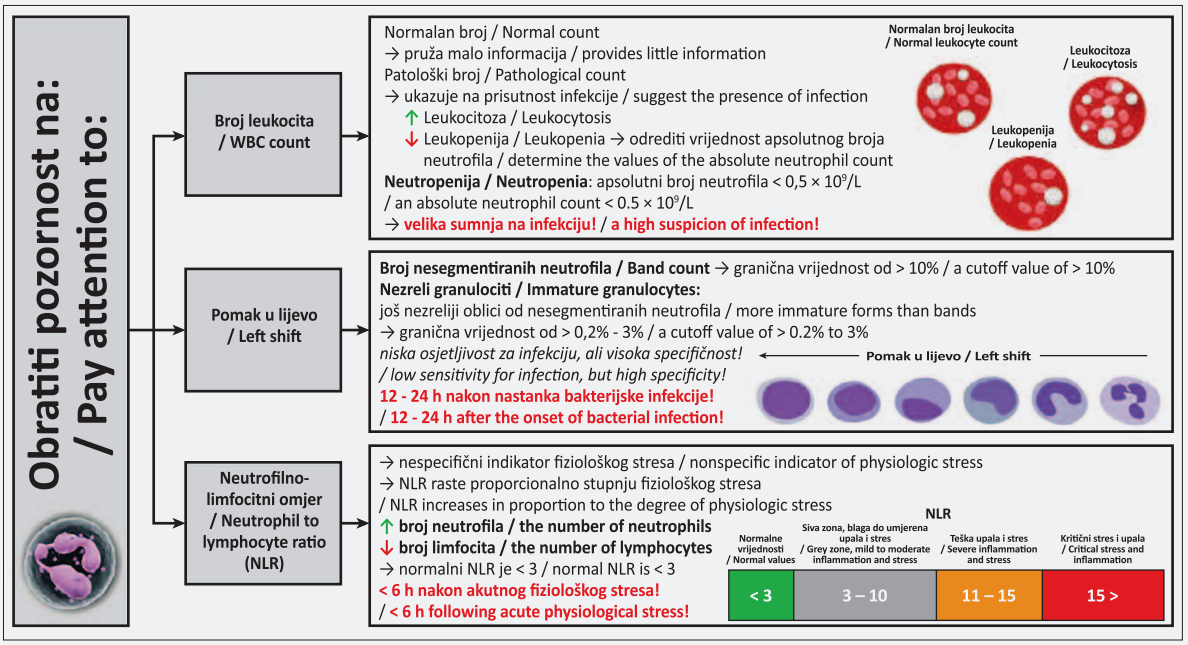
SUMMARY. Biomarkers are indicators whose concentrations in a biological sample can be objectively measured, and their levels are used as indicators of a normal or pathological process in the body, as well as the response to applied therapy. They are gaining increasing popularity in intensive care units (ICUs) as a tool for diagnosing and monitoring various diseases. Inflammatory biomarkers are of special significance as they help clinicians differentiate between infectious and non-infectious etiologies of inflammatory conditions, which are common problems in ICU patients. Early detection of infections and timely diagnosis of sepsis are crucial prerequisites for treatment, with the primary goal to start appropriate antimicrobial therapy as early as possible. Despite the rapid increase in newly discovered inflammatory markers in recent years, only a few are used in clinical practice, and none are ideal due to borderline sensitivity and insufficient specificity. This article provides an overview of routinely used inflammatory biomarkers in ICUs and introduces representatives of the new generation, primarily intended for the early detection of sepsis. Classical inflammatory biomarkers include white blood cell count, ferritin, C-reactive protein (CRP), interleukin 6 (IL-6) and procalcitonin (PCT), while monocyte distribution width (MDW), presepsin, and pancreatic stone protein (PSP) are relatively new. The combination of new and traditional inflammatory biomarkers, as early or confirmatory indicators, and their interpretation in the context of clinical signs, forms the basis of a personalized approach to each critically ill patient. Although research in this field is continuously advancing with promising results, there is still no standalone biomarker validated for the definitive diagnosis of sepsis.

Korištenje biomarkera ima rastuću popularnost u jedinicama intenzivne medicine (JIM) kao alat za dijagnostiku i praćenje velikog broja kliničkih stanja. Pod terminom „biomarker“ općenito se podrazumijeva bilo koji pokazatelj čija se koncentracija u biološkom uzorku može objektivno mjeriti i čije se razine koriste kao indikator normalnog ili patološkog procesa u organizmu, kao i odgovora na primijenjenu

Ustanova u kojoj je rad napravljen:
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu,
Klinička bolnica Dubrava, Zagreb,
Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Helena Ostović, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-4521-4366,
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu,
Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb,
e-pošta: helenaostovic@gmail.com

Primljeno 16. rujna 2024., prihvaćeno 16. prosinca 2024.



Slika 1. Klinička interpretacija broja leukocita. Opis slike pogledati u tekstu.

Figure 1. Clinical interpretation of white blood cell count. The description of the figure is provided in the text.

terapiju.[1,2] Budući da imaju vrlo široko područje primjene, radna skupina pri Američkoj agenciji za hranu i lijekove (engl. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) i Nacionalnih instituta za zdravlje (engl. *National Institutes of Health*, NIH) klasificirala ih je u sedam kategorija: dijagnostički, prognostički, prediktivni, zatim biomarkeri rizika, praćenja (monitoringa), odgovora i sigurnosti.[3] Ovdje ćemo opisati one kojima se svakodnevno bavimo u kontekstu dijagnostike, procjene i kontrole upalnih procesa.

Upalna stanja, bilo zbog infektivne ili neinfektivne etiologije uslijed različitih kritičnih bolesti, traume i poslijeoperacijskoga upalnog odgovora, čest su problem kod bolesnika u JIM-u. Procjenjuje se da učestalost infekcija u JIM-u iznosi od 18% do 54% sa stopom smrtnosti koja se kreće između 9% i 60%.[4] S obzirom na to da je riječ o stanju s visokim morbiditetom i mortalitetom, razlučivanje infekcije od ostalih heterogenih uzroka upale ključan je preduvjet liječenja kojemu je primarni cilj što ranije započinjanje s odgovarajućom antimikrobnom terapijom.[5]

Uobičajeni pristup evaluaciji infekcije temelji se na kliničkim simptomima (povišena tjelesna temperatura, tahikardija, tahipneja), praćenju vrijednosti biomarkera upale i podatcima dobivenim mikrobiološkom analizom ciljanih uzoraka. Broj novootkrivenih biljega upale posljednjih se godina rapidno povećao te je do danas poznato preko 250 prognostičko-prediktivnih biomarkera za infekciju i sepsu.[6] U kliničkoj praksi koristi ih se svega nekoliko i niti jedan nije idealan zbog granične osjetljivosti i nedostatne specifičnosti.[2,7] Upalnim biomarkerima, u klasičnom smislu, smatraju se broj leukocita, feritin, C-reaktivni protein (CRP), interleukin 6 (IL-6) i prokalcitonin (engl. *procalcitonin,* PCT), dok su širina distribucije monocita (engl. *monocyte distribution width,* MDW), presepsin i protein pankreasnog kamenca (engl. *pancreatic stone protein,* PSP) relativno novijeg datuma.[1,2,8,9]

Broj leukocita

Broj leukocita s diferencijalnom krvnom slikom rutinski je korišten i dugo etabliran biomarker sustavnoga upalnog odgovora. Pored određivanja ukupnog broja leukocita, analiza diferencijalne krvne slike daje informaciju o apsolutnom i relativnom broju pojedinih subpopulacija leukocita (neutrofili, limfociti, monociti, bazofili i eozinofili). Pozitivne strane ovoga laboratorijskog testa jesu široka dostupnost, jednostavnost primjene, niska cijena pretrage i dobivanje rezultata u vrlo kratkom vremenskom roku zajedno s mogućnošću ekstrakcije vrijednih informacija. Nedostatci su mu ograničena analitička osjetljivost i specifičnost. Prilikom interpretacije ovoga hematološkog parametra, pozornost treba usmjeriti na tri ključna elementa: oscilacije u broju leukocita, pomak ulijevo i neutrofilno/limfocitni omjer (slika 1).

Patološki broj leukocita može se manifestirati kao leukocitoza (≥12 × 10^9/L) ili kao leukopenija (≤4 × 10^9/L).[5] To je nespecifičan nalaz koji treba tumačiti u sklopu povijesti bolesti, fizikalnog pregleda, kliničke

slike i ostale dijagnostičke obrade. Leukocitoza se javlja tijekom infektivnih, ali i neinfektivnih zbivanja kao što su traumatska ozljeda tkiva, rano poslijeoperacijsko razdoblje i kritične bolesti različite etiologije. U odsutnosti jasnih kliničkih znakova i simptoma, u donošenju terapijskih odluka može biti korisno poznavanje fiziološke dinamike promjena leukocita. U elektivnoj kirurgiji, vrijednosti leukocita počinju rasti neposredno nakon incizije, vršne vrijednosti dostižu unutar 24 sata, a nakon 48 sati počinju opadati kod operacijskih zahvata nekompliciranog tijeka oporavka.[10] Stoga, iako leukocitoza sugerira razvoj infekcije, nije potvrda iste, jer može biti i dio normalnoga upalnog odgovora kojim organizam nastoji oporaviti tkivni integritet i obnoviti homeostazu. Ako je laboratorijskim nalazom otkrivena leukopenija, tada je potrebno odrediti vrijednosti apsolutnog broja neutrofila (ukupnog broja zrelih ili tzv. segmentiranih neutrofila i njihovih nezrelih nesegmentiranih progenitora). Prisutnost teške neutropenije s apsolutnim brojem neutrofila $<0,5 \times 10^9$/L visoko je suspektna na postojanje infekcije.

Izrazom „pomak ulijevo" definira se povećanje omjera između nesegementiranih neutrofila i zrelih segmentiranih formi, dok se u kliničkom okruženju koristi kao marker bakterijskih infekcija.[11] Patofiziološku podlogu čini otpuštanje nezrelih oblika neutrofilnih granulocita iz koštane srži u perifernu krv kao posljedica njihove povećane potrošnje na mjestu infektivnog procesa i stimulacije proupalnim citokinima. U prvom redu u cirkulaciji se pojavljuju nesegmentirani neutrofili, a zatim ih slijede još nezreliji oblici poput metamijelocita, mijelocita i promijelocita.[9] Obično se prezentiraju 12 do 24 sata nakon nastanka bakterijske infekcije, a granične vrijednosti indikativne za dijagnozu uvelike se razlikuju prema podatcima iz dostupne literature.[11] U skladu s ranije objavljenim studijama, većinom se predlaže definiranje pomaka ulijevo kada je udio nesegmentiranih neutrofila iznad 10 – 20% ili kada je udio navedenih nezrelijih oblika iznad 0,2 – 3% (niska osjetljivost, ali relativno visoka specifičnost).[9,11]

Neutrofilno/limfocitni omjer (engl. *neutrophil to lymphocyte ratio,* NLR) jest omjer između broja neutrofila (stanične komponente prirođene imunosti) i broja limfocita (stanične komponente stečene imunosti). Riječ je o visoko osjetljivom, ali nespecifičnom indikatoru sustavnoga upalnog odgovora i fiziološkog stresa koji pouzdano reflektira težinu bolesti, ali ne pomaže u diferencijalnoj dijagnozi konkretnog uzroka bolesti.[9] Pod utjecajem stresnog podražaja, vrlo vjerojatno zbog povećanja cirkulirajućih razina endogenih katekolamina, kortizola, citokina i ostalih hormona u sklopu pratećih neuroendokrinih promjena, dolazi do istodobne neutrofilije i limfocitopenije, a samim time i povišenog NLR-a.[12] Progresivni porast NLR-a nastupa vrlo rano, već unutar prvih šest sati nakon izlaganja stresoru, što ga čini superiornijim od nekih drugih parametara u smislu ranije identifikacije akutnog zbivanja (npr. ukupnog broja leukocita, skretanja ulijevo, CRP-a).[9,12] Recentni pregledni rad definira normalne vrijednosti NLR-a u rasponu 1 – 2, a vrijednosti iznad 3,0 i ispod 0,7 granično patološkim.[13] U spomenutom radu autor naglašava da rastući trend NLR-a iznad navedenih referentnih granica pozitivno korelira s razinom stresa, intenzitetom upale i težinom same bolesti, dok se interval NLR-a između 2,3 i 3,0 označava kao siva zona koja predstavlja upozoravajući znak potencijalno patološkog stanja u organizmu.

Feritin

Feritin je proteinski kompleks sferičnog oblika koji se sastoji od proteinske ljuske sastavljene od 24 polipeptidne podjedinice sa šupljim središtem koje može skladištiti do 4.500 atoma željeza u netoksičnom obliku.[14,15] Prvi put je izoliran iz slezene konja 1937. godine kao protein sa sadržajem željeza većim od 20%, a za njegovo otkriće zaslužan je češki fiziolog Vilém Laufberger (1890. – 1986.).[16–18] To je prvenstveno unutarstanični protein s funkcijom pohrane željeza koji je najvećim dijelom akumuliran u stanicama jetre i retikuloendotelnim stanicama koštane srži i slezene. Glavnim izvorom feritina smatraju se hepatociti, makrofagi i Kupfferove stanice, a ključnu ulogu u regulaciji njegovih serumskih razina imaju neravnoteža željeza, hormoni i proupalni citokini.[19,20] Serumski feritin se do sada u kliničkoj praksi pokazao kao pouzdan biomarker zaliha željeza i izrazito koristan laboratorijski parametar u dijagnostici sideropeničnih anemija.[14,15]

Pored inicijalno opisanih karakteristika feritina, od 1970-ih sve više dolaze do izražaja njegove povišene vrijednosti kod akutnih upalnih stanja, osobito onih s infektivnom etiologijom.[16] S obzirom na to da se tijekom upale pojačano proizvodi u jetri i oslobađa u cirkulaciju, uglavnom pod utjecajem proupalnih citokina IL-6 i tumor-nekrotizirajućeg čimbenika alfa (engl. *tumor necrosis factor-alpha,* TNF-α), ukazuje na to da je on protein akutne faze.[16,19] Zaključno se može reći da povećane koncentracije feritina, osim što mogu upućivati na suvišak željeza, mogu biti i pokazatelj upalnog statusa, što ga čini biomarkerom upale i infekcije.[8] Normalne vrijednosti serumskog feritina razlikuju se ovisno o spolu i laboratoriju u kojem je test učinjen, ali obično su deklarirani referentni intervali od 30 – 300 μg/L za muškarce i od 10 – 200 μg/L za žene.[19] Visoke vrijednosti feritina najčešće su indikativne za virusnu infekciju, a razine u serumu u snažnoj su pozitivnoj korelaciji s razinom virusnog opterećenja.[8]

C-reaktivni protein

CRP je reaktant akutne faze čije se koncentracije u krvi značajno povećavaju nekoliko sati nakon infekcije ili ozljede tkiva te tijekom neinfektivnih upalnih stanja. Njegova glavna funkcija je sposobnost vezanja za fosfolipidne komponente oštećenih stanica i fosfokolin na površini raznih patogena, rezultirajući njihovom eliminacijom iz cirkulacije i tkiva.[21] Otkriven je 1930. godine u serumu bolesnika oboljelih od pneumokokne pneumonije, a otkrili su ga liječnici William Smith Tillett (1892. – 1974.) i Thomas Francis Jr. (1900. – 1969.) s Rockefellerovog instituta za medicinska istraživanja u New Yorku.[22,23] Ubraja se u proteine iz obitelji pentraksina koji čine humoralnu sastavnicu prirođenog imunosnog sustava.[24] Kliničku primjenu ima već dugi niz godina kao vrlo osjetljiv, ali nespecifičan biljeg upale.

Produkcija i otpuštanje CRP-a u cirkulaciju posljedica su stimulacije proupalnim citokinima, ponajviše IL-6, IL-1β i TNF-α.[25] Primarno mjesto sinteze CRP-a su hepatociti, a ekstrahepatalni izvori, poput stanica glatkih mišića, makrofaga, limfocita i adipocita, još uvijek nisu detaljno istraženi, no smatra se da ne pridonose značajno serumskim razinama.[24,26,27] Do sada je poznato nekoliko izoformi CRP-a, među kojima prevladavaju dvije: pentamerna forma ili „nativni" oblik CRP-a (engl. *native C-reactive protein*, nCRP) koji je prekursor monomerne forme ili „modificiranog" oblika CRP-a (engl. *modified C-reactive protein*, mCRP) s proupalnom ulogom.[27,28] nCRP je inicijalni oblik koji se oslobađa iz jetre, a sastoji se od pet identičnih globularnih podjedinica međusobno povezanih nekovalentnim vezama u cikličku strukturu diskoidnog oblika.[26,28] Na mjestu upale, uz pomoć aktiviranih trombocita, pentamerna forma ireverzibilno disocira u visoko aktivne monomerne forme, globularne podjedinice sastavljene od 206 aminokiselina, koje amplificiraju upalni odgovor.[26,27]

Referentne vrijednosti CRP-a u serumu zdrave populacije niže su od 5,0 mg/L.[29] Nakon upalnog podražaja, koncentracije CRP-a počinju eksponencijalno rasti 4 – 6 sati od njegova nastanka, vršne vrijednosti dostižu unutar 48 sati, a nakon 72 sata počinju opadati te se normaliziraju oko sedmog dana po sanaciji upale.[30,31] Poluvrijeme života CRP-a je konstantno i iznosi 19 sati, što znači da su njegove serumske razine određene količinom stvaranja, a smanjuju se nakon nestanka ili uklanjanja upalnog podražaja.[29] Kao optimalna granična vrijednost za dijagnozu infekcije definirana je koncentracija CRP-a od 50 – 100 mg/L.[31] Serumske razine CRP-a pokazale su se povezanima s ishodom antimikrobnog liječenja pa se tako porast CRP-a ≥22 mg/L nakon 48 sati od uvođenja antimikrobne terapije povezuje s neučinkovitošću primijenjene terapije, dok se pad CRP-a za 50 mg/L unutar četiri dana od početka terapije povezuje s uspjehom liječenja.[30] U kontekstu elektivne kirurgije, CRP vršne koncentracije dostiže unutar 48 sati, a nakon 72 sata počinju opadati kod operacijskih zahvata nekompliciranog tijeka oporavka.[10] Ako ne dođe do pada vrijednosti CRP-a nakon trećega poslijeoperacijskog dana, nego visoke vrijednosti perzistiraju i dalje, onda je takav nalaz indikativan za infekciju.[31] Vrijednosti CRP-a koje, prema recentnim podatcima, upućuju na razvoj poslijeoperacijskih komplikacija jesu serumske razine CRP-a iznad 150 mg/L između trećeg i četvrtog dana nakon učinjenoga kirurškog zahvata.[32]

Interleukin 6

IL-6 je citokin s dominantno proupalnim učinkom, a po sastavu je glikoprotein sačinjen od 212 aminokiselina pri čemu je 28 aminokiselina uključeno u signalni peptid.[33,34] Do brzog povećanja njegove koncentracije dolazi u uvjetima stresa uslijed akutnih upalnih zbivanja zbog infekcije, prisutnosti kritične bolesti i oštećenja tkiva traumatskom ozljedom ili operacijom. Sudjeluje kao glavni medijator u indukciji stvaranja proteina akutne faze, mobilizira neutrofilne progenitore iz koštane srži dovodeći do periferne granulocitoze i potiče proliferaciju i diferencijaciju limfocita B i limfocita T zajedno sa stimulacijom produkcije imunoglobulina.[35–37] Otkrila ga je 1973. godine istraživačka skupina sa Sveučilišta u Osaki pod vodstvom japanskog imunologa Tadamitsu Kishimota.[38] Iako je primarno identificiran kao protein koji stimulira limfocite B na proizvodnju protutijela (engl. *B cell stimulatory factor 2*, BSF-2), desetljeće kasnije su otkriveni njegovi pleotropni učinci te je 1988. godine službeno preimenovan u IL-6.[34,39] Klinički se primjenjuje kao nespecifični biljeg upale koji karakterizira povoljnija kinetika i korelacija s intenzitetom organske disfunkcije, zbog čega se pokazao kao koristan rani pokazatelj upalnog stanja i težine bolesti.[35,40]

IL-6, kao glavni induktor sinteze proteina akutne faze, snažno pozitivno korelira s CRP-om.[35] Sukladno tomu, promjene u cirkulirajućim razinama IL-6 odražavaju naknadne promjene u cirkulirajućim razinama CRP-a. Međutim, određivanje serumskih koncentracija IL-6 ne nalazi se u širokoj rutinskoj upotrebi kao određivanje CRP-a te se stoga CRP često koristi kao surogat marker IL-6 kod različitih kliničkih entiteta.[25]

Normalne vrijednosti IL-6 u krvi zdravih pojedinaca izrazito su niske i kreću se ispod razine od 7 pg/mL.[37] Tijekom upalne stimulacije izlučuju ga različite vrste stanica među kojima su aktivirane imunosne stanice, stromalne stanice i hepatociti.[41] Brzina i visina porasta cirkulirajućih razina IL-6 razmjerno prati ozbiljnost bolesti i opseg oštećenja tkiva, a time upućuje i na lošiji konačni ishod bolesnika.[1] Poluvrijeme života IL-6 iznosi 15 sati pa je u odnosu na druge upalne ci-

tokine, koji imaju daleko kraće poluvrijeme, prikladniji kao parametar za praćenje upalne aktivnosti i ima bolji prognostički potencijal.[42] Kao granične vrijednosti za dijagnozu sindroma sustavnoga upalnog odgovora i sepse, predložene su koncentracije IL-6 od 40 pg/mL odnosno 100 pg/mL.[1] U slučaju infekcije, povišene serumske razine mogu se pratiti već unutar dva sata od njenog početka, a ako nastupi pad vrijednosti tijekom sljedećih 48 – 72 sata, takav nalaz govori u prilog uspješno primijenjene terapije.[30,37] U kontekstu elektivne kirurgije, vrijednosti IL-6 počinju rasti dva sata nakon incizije, vršne koncentracije dostižu unutar 12 – 24 sata, a nakon 48 – 72 sata počinju opadati kod operacijskih zahvata nekompliciranog tijeka oporavka.[10] Vrlo visoke vrijednosti IL-6 prvoga poslijeoperacijskog dana, kao i visoke vrijednosti CRP-a trećega poslijeoperacijskog dana, prediktivne su za nastanak poslijeoperacijskih komplikacija.[43] Iz svega navedenog može se zaključiti da je IL-6 superiorniji u prepoznavanju poslijeoperacijskih komplikacija od CRP-a.

Prokalcitonin

PCT je funkcionalni protein, sastavljen od 116 aminokiselina, koji se primarno sintetizira u C-stanicama štitnjače kao prekursor kalcitonina, hormona uključenog u regulaciju kalcija.[44] Povijesno, prvi put se spominje 1975. godine u studiji koju su originalno objavili španjolski istraživači na čelu s Fernandom Moyom.[45] Naime, oni su prilikom istraživanja biosinteze kalcitonina u ultimobranhijalnim žlijezdama kokoši otkrili postojanje prekursora kalcitonina kojeg su nazvali prokalcitonin.[46] Tek su 1993. godine Marcel Assicot i njegovi suradnici prvi dokazali da su serumske razine PCT-a povišene u bolesnika s bakterijskom infekcijom i sepsom.[45,47] Od tada je PCT ušao u kliničku laboratorijsku primjenu kao biljeg za dijagnostiku i praćenje infekcija.

Fiziološki se gotovo u cijelosti konvertira u kalcitonin te se u cirkulaciji zdravih ljudi nalazi u vrlo niskim koncentracijama (≤0,1 ng/mL).[48,49] U patološkim uvjetima, bilo zbog izravne stimulacije bakterijskim endotoksinima ili neizravne stimulacije upalnim medijatorima poput IL-6, TNF-α i IL-1β, uslijed upalnog odgovora na infekciju, dolazi do njegovog povećanog stvaranja u ekstratiroidnim tkivima i leukocitima.[1,48,50] Ekstratiroidno sintetiziran PCT nema mogućnost pretvorbe u kalcitonin zbog čega su njegove serumske razine višestruko povišene kod bolesnika s bakterijskom infekcijom.[31,44] Isto tako, iako u znatno manjoj mjeri, razine PCT-a mogu biti povećane i zbog neinfektivnih uzroka kao što su neki maligni neuroendokrini tumori (npr. sitnostanični karcinom pluća, medularni karcinom štitnjače, neuroendokrini tumori gastrointestinalnog trakta), akutna klinička stanja (nr. srčani arest, pankreatitis, rabdomioliza, teška trauma) i poslijeoperacijski, posebno kod kirurških zahvata na crijevima.[31]

PCT se u svakodnevnoj kliničkoj praksi koristi kao indikator bakterijske infekcije i rani dijagnostički biomarker sepse. Osim što pomaže u razlučivanju bakterijske infekcije od upalnih stanja druge etiologije, dobro korelira s težinom bolesti te je koristan za prilagođavanje antimikrobne terapije sa svrhom kvalitetnijega terapijskog zbrinjavanja bolesnika i racionalne primjene antibiotika.[44] Prema algoritmu za kritično oboljele bolesnike u JIM-u, koji objedinjuje kliničku evaluaciju i koncentracije PCT-a, započinjanje antibiotskom terapijom preporučuje se u bolesnika s razinama PCT-a ≥0,5 ng/mL, a prekidanje kad se razine PCT normaliziraju ili dođe do njihova smanjenja za 80%.[51]

Vrijeme indukcije PCT-a dulje je od citokina, ali kraće od CRP-a pa se u plazmi detektira već nakon 3 – 4 sata od početka infekcije, dok vršne koncentracije postiže u razdoblju od 6 – 12 sati i ostaje povišen sve dok traje upalni proces.[50] Ovisno o izmjerenim koncentracijama, vrijednosti PCT-a <0,5 ng/mL isključuju vjerojatnost sustavne infekcije, vrijednosti između 2 – 10 ng/mL indikativne su za sepsu, a vrijednosti ≥10 ng/mL povezane su sa septičnim šokom i razvojem komplikacija.[1,50] Za razliku od visokih vrijednosti PCT-a kod bolesnika sa sustavnom upalnom reakcijom na bakterijsku infekciju, kod bolesnika s virusnom bolesti, upalom neinfektivne etiologije ili lokalnom infekcijom, koncentracije PCT-a su blago povišene (<2 ng/mL).[1,49,50] Poluvrijeme života PCT-a je dugo, u prosjeku oko 24 sata.[52] Stoga, ako nakon primjene antibiotske terapije dođe do smanjenja plazmatskih razina PCT-a za 50% tijekom 24 sata, to bi značilo učinkovito antimikrobno liječenje.[44] U kontekstu elektivne kirurgije, zanimljiva je vrijednost PCT-a kao prediktivnog biljega infektivnih komplikacija. Njegove povišene koncentracije trećega poslijeoperacijskog dana, osim što dobro koreliraju s pojavom poslijeoperacijskih infekcija, u abdominalnoj kirurgiji ukazuju na popuštanje anastomoza.[31]

Širina distribucije monocita

MDW je novi hematološki parametar s obećavajućim rezultatima kao rani biomarker infekcije i sepse. Predstavlja kvantitativnu mjeru promjena volumena cirkulirajućih monocita koje se događaju tijekom rane faze infekcije kao rezultat njihove aktivacije izazvane patogenima.[53,54] Na proupalni infektivni podražaj monociti reagiraju određenim morfološkim i funkcionalnim promjenama, zbog čega se u sepsi može identificirati nekoliko različitih monocitnih subpopulacija.[55] Stoga, što je veća morfološka heterogenost monocita, to je veća i vrijednost MDW-a. Optimalna granična vrijednost MDW-a određena za detekciju sepse je

Tablica 1. Usporedba biomarkera upale[30,37,50,59,65,70]
Table 1. Comparison of inflammatory biomarkers[30,37,50,59,65,70]

Upalni biomarker / Inflammatory biomarker	Osjetljivost za utvrđivanje infekcije / Sensitivity to detect infection	Specifičnost za utvrđivanje infekcije / Specificity to detect infection	Prognostički čimbenik / Prognostic factor	Detektabilnost nakon infektivnog podražaja / Detectability after infective stimulus
CRP	++++	+	+	4 – 6 h
IL-6	++++	++	+++	< 2 h
PCT	++++	+++	++	3 – 4 h
Presepsin	++++	+++	++++	2 h
PSP	++++	++++	++++	Rano tijekom infekcije – točno vrijeme nije određeno / Early during infection – exact time not determined

CRP – C-reaktivni protein / C-reactive protein; IL-6 – interleukin 6 / interleukin-6; PCT – prokalcitonin / procalcitonin; PSP – protein pankreasnog kamenca / pancreatic stone protein

>21,5, ako su uzroci venske krvi prikupljeni u spremnike s trikalij etilendiamintetraoctenom kiselinom (engl. *tripotassium ethylenediaminetetraacetic acid*, K_3EDTA), odnosno >20,0 ako su korišteni K_2EDTA spremnici.[56]

MDW je jednostavan klinički test koji se određuje iz rutinske pretrage kompletne krvne slike s diferencijalnom krvnom slikom na specijaliziranom automatskom hematološkom analizatoru. Riječ je o brzo i lako dostupnom parametru, čije rezultate ne treba dugo čekati s obzirom na to da su nalazi krvne slike gotovi ranije od biokemijskih pretraga. Od 2019. godine odobren je od strane US FDA kao rani indikator sepse u odraslih bolesnika zaprimljenih na odjel hitne medicinske službe.[54,57] Do sada se dijagnostička točnost MDW-a pokazala usporedivom s konvencionalno dostupnim markerima sepse, štoviše posebno učinkovitim se pokazao dijagnostički model koji obuhvaća kombinaciju MDW-a kao ranog indikatora u prepoznavanju sepse te CRP-a i PCT-a kao potvrdnih indikatora.[54,58]

Presepsin

Kad govorimo o presepsinu, onda govorimo o biljegu koji reflektira aktivaciju monocita i makrofaga kao posljedicu infektivnog podražaja.[59] Presepsin je fragment topivog oblika biljega CD14 (engl. *soluble CD14 subtype*, sCD14-ST). Biljeg CD14 je glikoproteinski receptor smješten na površini membrana mononuklearnih stanica (monocita i makrofaga) koji ima visoki kapacitet za vezanje lipopolisaharida.[60] Može postojati u dva oblika, od kojih je jedan vezan za membranu (engl. *membrane bound CD14*, mCD14), a drugi je prisutan u plazmi kao topivi oblik (engl. *soluble form CD14*, sCD14).[61] U plazmi sCD14 podliježe proteolizi katepsinom D te time nastaje polipeptidni fragment veličine 13 kDa, poznatiji kao presepsin.[59,61] Otkriven je 2004. godine, kad je znanstvena skupina japanskih istraživača pod vodstvom Yasunorija Yaegashija sa Sveučilišta Iwate u Morioki pronašla do tada nepoznati oblik sCD14, čije su razine povišene u bolesnika sa sepsom u usporedbi s bolesnicima sa sindromom sustavnoga upalnog odgovora (engl. *systemic inflammatory response syndrome*, SIRS) i zdravim kontrolama.[60,62] Pokazalo se da je visoko specifičan za bakterijske infekcije, a njegovo povećanje se detektira vrlo rano tijekom septičnog stanja te se danas smatra vrijednim markerom u ranoj dijagnozi, procjeni težine bolesti i prognozi sepse.[62,63] Slično prethodno opisanim biljezima, povećanje njegovih koncentracija, osim kod bakterijskih infekcija, može se naći i u kritičnim bolestima neinfektivnog podrijetla, ali uz osnovnu razliku da to povećanje nije značajno.[64]

Presepsin odlikuje brza kinetika tako da se porast njegovih plazmatskih razina bilježi već unutar dva sata od infekcije, vršne koncentracije postiže nakon tri sata i ima vrlo kratko poluvrijeme života koje iznosi između četiri i pet sati.[65] Spomenute karakteristike čine ga superiornim u odnosu na uobičajeno korištene biljege upale u smislu ranije detekcije infektivnog zbivanja i adekvatnije prilagodbe terapije. U serumu zdravih ljudi nalazi se u vrlo niskim koncentracijama, a granične vrijednosti presepsina relevantne za interpretaciju u kontekstu sepse su <200 pg/mL za isključenje te interval između 400 – 600 pg/mL za potvrdnu dijagnozu.[65,66]

Protein pankreasnog kamenca

PSP, također poznat i kao litostatin ili regeneracijski protein 1 alfa, jest glikoprotein sastavljen od 144 aminokiseline koji se najvećim dijelom sintetizira u acinusnim stanicama gušterače, zatim beta-stanicama Langerhansovih otočića, intestinalnim Panethovim stani-

cama te stanicama fundusa želuca.[67,68] Za njegovo otkriće zaslužno je nekoliko neovisnih istraživačkih skupina koje su se bavile istraživanjima patologije pankreatitisa i dijabetesa u razdoblju 1970-ih godina.[69,70] Iako se još uvijek istražuje, utvrđen je kao indikator stresa i sve se više koristi kao biomarker za ranu dijagnozu sepse prije pojave kliničkih simptoma.[1,67]

U vrijeme otkrića, vjerovalo se da je funkcija PSP-a povezana s inhibicijom stvaranja kamenaca u gušterači. Danas je poznato da je povezan s upalnim promjenama gušterače i da su njegove razine umjereno povišene u bolesnika s dijabetesom tipa II i pratećim kroničnim komplikacijama, ali njegova funkcija još uvijek nije do kraja razjašnjena.[67,71,72] Novija istraživanja pokazala su da se pojačano izlučuje tijekom upalnih stanja ekstrapankreatičnog podrijetla i u uvjetima stresa te da djeluje kao reaktant akutne faze.[71,72] Recentno objavljeni podatci ističu da PSP, u kontekstu sepse, ima podjednaku dijagnostičku osjetljivost kao CRP, IL-6 i PCT i veću dijagnostičku specifičnost od PCT-a.[70] Usporedba između biomarkera prikazana je u tablici 1. U zdrave populacije granice referentnog intervala se kreću između 10 i 15 ng/mL, a za kliničku upotrebu u dijagnozi infekcije hospitaliziranih bolesnika određena je granična vrijednost od 44,18 ng/mL.[1,71]

Zaključak

Upalna stanja se smatraju ozbiljnim problemom i rano prepoznavanje infektivne etiologije velik je izazov u intenzivnoj medicini. Postavljanje pravovremene dijagnoze i liječenje sepse, kao životno ugrožavajućeg stanja s visokom stopom pobola i smrtnosti, od iznimnog je značenja za poboljšanje ishoda. Strategija korištenja biomarkera upale i njihove interpretacije u sklopu kliničkih pokazatelja omogućuju dobivanje ključnih informacija za postizanje tog cilja i čine temelj personaliziranog pristupa svakom kritično oboljelom bolesniku. Iako istraživanja na području biljega upale bilježe kontinuirani napredak, još uvijek ne postoji samostalni biomarker koji je validiran za definitivnu dijagnozu sepse.

Kratice

BSF-2	čimbenik stimulacije B-stanica 2, engl. *B cell stimulatory factor 2*
CD	površinski membranski biljezi za razlikovanje leukocita, engl. *cluster of differentiation*
CRP	C-reaktivni protein
FDA	Američka agencija za hranu i lijekove, engl. *U.S. Food and Drug Administration*
ICU	engl. *intensive care unit*
IL-6	interleukin 6
JIM	jedinica intenzivne medicine
K_3EDTA	trikalij etilendiamintetraoctena kiselina, engl. *tripotassium ethylenediaminetetraacetic acid*
mCD14	biljeg CD14 vezan za membranu, engl. *membrane bound CD14*
mCRP	„modificirani“ oblik C-reaktivnog proteina, engl. *modified C-reactive protein*
MDW	širina distribucije monocita, engl. *monocyte distribution width*
nCRP	„nativni“ oblik C-reaktivnog proteina, engl. *native C-reactive protein*
NIH	Nacionalni institut za zdravlje, engl. *National Institutes of Health*
NLR	neutrofilno/limfocitni omjer, engl. *neutrophil to lymphocyte ratio*
PCT	prokalcitonin, engl. *procalcitonin*
PSP	protein pankreasnog kamenca, engl. *pancreatic stone protein*
sCD14	topljivi oblik biljega CD14, engl. *soluble form CD14*
sCD14-ST	podtip topljivog oblika biljega CD14, engl. *soluble CD14 subtype*
SIRS	sindrom sustavnoga upalnog odgovora, engl. *systemic inflammatory response syndrome*
TNF-α	tumor-nekrotizirajući čimbenik alfa, engl. *tumor necrosis factor-alpha*

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: HO, JP
Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: HO, BŠ
Pisanje prve verzije rada: HO, BŠ
Kritička revizija: JP

LITERATURA

1. *Méndez Hernández R, Ramasco Rueda F.* Biomarkers as prognostic predictors and therapeutic guide in critically ill patients: clinical evidence. J Pers Med. 2023;13(2):333.
2. *Xu C, Li S, Wang Y, Zhang M, Zhou M.* Biomarkers in intensive care unit infections, friend or foe? J Emerg Crit Care Med. 2019;3:27.
3. *Shah A, Grimberg DC, Inman BA.* Classification of molecular biomarkers. Soc Int Urol J. 2020;1(1):8-15.
4. *Neves CS, Moura LCRV, Da Costa Lima JL, Maciel MAV.* Clinical outcomes of intensive care unit patients infected with multidrug-resistant gram-negative bacteria treated with ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam. Braz J Microbiol. 2024;55(1):333-41.
5. *Heffernan AJ, Denny KJ.* Host diagnostic biomarkers of infection in the ICU: where are we and where are we going? Curr Infect Dis Rep. 2021;23(4):4.
6. *Póvoa P, Coelho L.* Which biomarkers can be used as diagnostic tools for infection in suspected sepsis? Semin Respir Crit Care Med. 2021;42(5):662-71.
7. *Torres A, Artigas A, Ferrer R.* Biomarkers in the ICU: less is more? No. Intens Care Med. 2021;47(1):97-100.

8. *Chen K, Sun H, Geng Y, Yang C, Shan C, Chen Y.* Ferritin and procalcitonin serve as discriminative inflammatory biomarkers and can predict the prognosis of severe fever with thrombocytopenia syndrome in its early stages. Front Microbiol. 2023;14:1168381.
9. *Farkas JD.* The complete blood count to diagnose septic shock. J Thorac Dis. 2020;12(Suppl 1):S16-S21.
10. *Watt DG, Horgan PG, McMillan DC.* Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review. Surgery. 2015;157 (2):362-80.
11. *Honda T, Uehara T, Matsumoto G, Arai S, Sugano M.* Neutrophil left shift and white blood cell count as markers of bacterial infection. Clin Chim Acta. 2016;457:46-53.
12. *Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L.* Neutrophil to lymphocyte ratio: an emerging marker of the relationships between the immune system and diseases. Int J Mol Sci. 2022;23(7):3636.
13. *Zahorec R.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. Bratisl Med J. 2021;122(7):474-88.
14. *Lemaire B, Frias MA, Golaz O, Magnin JL, Viette V, Vuilleumier N i sur.* Ferritin: a biomarker requiring caution in clinical decision. Diagnostics (Basel). 2024;14(4):386.
15. *Alkhateeb AA, Connor JR.* The significance of ferritin in cancer: anti-oxidation, inflammation and tumorigenesis. Biochim Biophys Acta. 2013;1836(2):245-54.
16. *Mahroum N, Alghory A, Kiyak Z, Alwani A, Seida R, Alrais M i sur.* Ferritin – from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. J Autoimmun. 2022;126:102778.
17. *Sheftel AD, Mason AB, Ponka P.* The long history of iron in the universe and in health and disease. Biochim Biophys Acta. 2012;1820(3):161-87.
18. *Ulvik RJ.* Hereditary haemochromatosis through 150 years. Tidsskr Nor Laegeforen. 2016;136(23–24):2017-21.
19. *Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV.* Serum ferritin: past, present and future. Biochim Biophys Acta. 2010;1800(8):760-9.
20. *He L, Guo C, Su Y, Ding N.* The relationship between serum ferritin level and clinical outcomes in sepsis based on a large public database. Sci Rep. 2023;13(1):8677.
21. *Gabay C, Kushner I.* Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med. 1999;340(6): 448-54.
22. *Lawrence HS.* William Smith Tillett, 1892–1974. J Infect Dis. 1974;130(3):311-2.
23. *Jimenez RV, Szalai AJ.* Therapeutic lowering of C-reactive protein. Front Immunol. 2021;11:619564.
24. *Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, Mantovani A.* An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm. Annu Rev Immunol. 2010;28:157-83.
25. *Ali SB, Cecchin A, Lucchesi C, Putty T, Edwards S, Petrou T i sur.* Can C-reactive protein be used as a surrogate marker of IL-6 in a broad array of clinical entities? Biomark Med. 2023;17(24):1001-10.
26. *Ali S, Zehra A, Khalid MU, Hassan M, Shah SIA.* Role of C-reactive protein in disease progression, diagnosis and management. Discoveries. 2023;11(4):e179.
27. *Mouliou DS.* C-reactive protein: pathophysiology, diagnosis, false test results and a novel diagnostic algorithm for clinicians. Diseases. 2023;11(4):132.
28. *Olson ME, Hornick MG, Stefanski A, Albanna HR, Gjoni A, Hall GD i sur.* A biofunctional review of C-reactive protein (CRP) as a mediator of inflammatory and immune responses: differentiating pentameric and modified CRP isoform effects. Front Immunol. 2023;14:1264383.
29. *Mužina Mišić D, Zovak M, Kopljar M, Čiček S, Bilić Z.* Comparison of C-reactive protein levels in serum and peritoneal fluid in early diagnosis of anastomotic leakage after colorectal surgery. Acta Clin Croat. 2023;62(1):11-8.
30. *Weidhase L, Wellhöfer D, Schulze G, Kaiser T, Drogies T, Wurst U i sur.* Is interleukin-6 a better predictor of successful antibiotic therapy than procalcitonin and C-reactive protein? A single center study in critically ill adults. BMC Infect Dis. 2019;19(1):150.
31. *Binnie A, Lage J, Dos Santos CC.* How can biomarkers be used to differentiate between infection and non-infectious causes of inflammation? U: Deutschman CS, Neligan PJ, ur. Evidence-based practice of critical care. 3 izd. Philadelphia: Elsevier; 2020, str. 319-24.
32. *Alhayyan AM, McSorley ST, Kearns RJ, Horgan PG, Roxburgh CSD, McMillan DC.* The relationship between anaesthetic technique, clinicopathological characteristics and the magnitude of the postoperative systemic inflammatory response in patients undergoing elective surgery for colon cancer. PLoS One. 2020;15(4):e0228580.
33. *Brábek J, Jakubek M, Vellieux F, Novotný J, Kolář M, Lacina L i sur.* Interleukin-6: molecule in the intersection of cancer, ageing and COVID-19. Int J Mol Sci. 2020;21(21):7937.
34. *Trovato M, Sciacchitano S, Facciolà A, Valenti A, Visalli G, Di Pietro A.* Interleukin-6 signalling as a valuable cornerstone for molecular medicine (Review). Int J Mol Med. 2021;47 (6):107.
35. *Jawa RS, Anillo S, Huntoon K, Baumann H, Kulaylat M.* Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care part II: clinical implications. J Intensive Care Med. 2011;26(2):73-87.
36. *Alazawi W, Pirmadjid N, Lahiri R, Bhattacharya S.* Inflammatory and immune responses to surgery and their clinical impact. Ann Surg. 2016;264(1):73-80.
37. *Yu B, Chen M, Zhang Y, Cao Y, Yang J, Wei B i sur.* Diagnostic and prognostic value of interleukin-6 in emergency department sepsis patients. Infect Drug Resist. 2022;15:5557-66.
38. *Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T.* Translating IL-6 biology into effective treatments. Nat Rev Rheumatol. 2020;16(6):335-45.
39. *Kang S, Narazaki M, Metwally H, Kishimoto T.* Historical overview of the interleukin-6 family cytokine. J Exp Med. 2020;217(5):e20190347.
40. *Vivas MC, Villamarin Guerrero HF, Tascon AJ, Valderrama-Aguirre A.* Plasma interleukin-6 levels correlate with survival in patients with bacterial sepsis and septic shock. Interv Med Appl Sci. 2021;11(4):224-30.
41. *Choy E, Rose-John S.* Interleukin-6 as a multifunctional regulator: inflammation, immune response, and fibrosis. J Scleroderma Relat Disord. 2017;2(Suppl 2):S1-S5.
42. *Weber B, Sturm R, Henrich D, Lupu L, Rottluff K, Marzi I i sur.* Diagnostic and prognostic potential of exosomal cytokines IL-6 and IL-10 in polytrauma patients. Int J Mol Sci. 2023; 24(14):11830.
43. *Rettig TC, Verwijmeren L, Dijkstra IM, Boerma D, van de Garde EM, Noordzij PG.* Postoperative interleukin-6 level and

early detection of complications after elective major abdominal surgery. Ann Surg. 2016;263(6):1207-12.
44. *Xu HG, Tian M, Pan SY.* Clinical utility of procalcitonin and its association with pathogenic microorganisms. Crit Rev Clin Lab Sci. 2022;59(2):93-111.
45. *Lippi G.* The origin of some laboratory medicine milestones. J Lab Precis Med. 2019;4:14.
46. *Moya F, Nieto A, R-Candela JL.* Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. Eur J Biochem. 1975;55(2):407-13.
47. *Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C.* High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. Lancet. 1993;341(8844):515-8.
48. *Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R i sur.* Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. J Intensive Care. 2017;5:51.
49. *Hamade B, Huang DT.* Procalcitonin: where are we now? Crit Care Clin. 2020;36(1):23-40.
50. *Samsudin I, Vasikaran SD.* Clinical utility and measurement of procalcitonin. Clin Biochem Rev. 2017;38(2):59-68.
51. *Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, Ferrer R, Gavazzi G, Gluck EH i sur.* Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. Clin Chem Lab Med. 2019;57(9):1308-18.
52. *Nargis W, Ibrahim M, Ahamed BU.* Procalcitonin versus C-reactive protein: usefulness as biomarker of sepsis in ICU patient. Int J Crit Illn Inj Sci. 2014;4(3):195-9.
53. *Kralovcova M, Müller J, Hajsmanova Z, Sigutova P, Bultasova L, Palatova J i sur.* Understanding the value of monocyte distribution width (MDW) in acutely ill medical patients presenting to the emergency department: a prospective single center evaluation. Sci Rep. 2024;14(1):15255.
54. *Malinovska A, Hernried B, Lin A, Badaki-Makun O, Fenstermacher K, Ervin AM i sur.* Monocyte distribution width as a diagnostic marker for infection: a systematic review and meta-analysis. Chest. 2023;164(1):101-13.
55. *Agnello L, Lo Sasso B, Bivona G, Gambino CM, Giglio RV, Iacolino G i sur.* Reference interval of monocyte distribution width (MDW) in healthy blood donors. Clin Chim Acta. 2020;510:272-7.
56. *Hausfater P, Robert Boter N, Morales Indiano C, Cancella de Abreu M, Marin AM, Pernet J i sur.* Monocyte distribution width (MDW) performance as an early sepsis indicator in the emergency department: comparison with CRP and procalcitonin in a multicenter international European prospective study. Crit Care. 2021;25(1):227.
57. *Meraj F, Shaikh S, Maqsood S, Kanani F, Khan H, Jamal S.* Monocyte distribution width, a novel biomarker for early sepsis screening and comparison with procalcitonin and C-reactive protein. J Lab Physicians. 2023;15(2):294-9.
58. *Jo SJ, Kim SW, Choi JH, Choi SP, Lee J, Lim J.* Monocyte distribution width (MDW) as a useful indicator for early screening of sepsis and discriminating false positive blood cultures. PLoS One. 2022;17(12):e0279374.
59. *Formenti P, Gotti M, Palmieri F, Pastori S, Roccaforte V, Menozzi A i sur.* Presepsin in critical illness: current knowledge and future perspectives. Diagnostics. 2024;14(12):1311.
60. *Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, Suzuki Y, Kojika M, Imai S i sur.* Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. J Infect Chemother. 2005;11(5):234-8.
61. *Galliera E, Massaccesi L, de Vecchi E, Banfi G, Romanelli MMC.* Clinical application of presepsin as diagnostic biomarker of infection: overview and updates. Clin Chem Lab Med. 2019;58(1):11-7.
62. *Zou Q, Wen W, Zhang XC.* Presepsin as a novel sepsis biomarker. World J Emerg Med. 2014;5(1):16-9.
63. *Memar MY, Baghi HB.* Presepsin: a promising biomarker for the detection of bacterial infections. Biomed Pharmacother. 2019;111:649-56.
64. *Lee S, Song J, Park DW, Seok H, Ahn S, Kim J i sur.* Diagnostic and prognostic value of presepsin and procalcitonin in non-infectious organ failure, sepsis, and septic shock: a prospective observational study according to the Sepsis-3 definitions. BMC Infect Dis. 2022;22(1):8.
65. *Drăgoescu AN, Pădureanu V, Stănculescu AD, Chiuțu LC, Florescu DN, Gheonea IA i sur.* Presepsin as a potential prognostic marker for sepsis according to actual practice guidelines. J Pers Med. 2021;11(1):2.
66. *Velissaris D, Zareifopoulos N, Karamouzos V, Karanikolas E, Pierrakos C, Koniari I i sur.* Presepsin as a diagnostic and prognostic biomarker in sepsis. Cureus. 2021;13(5):e15019.
67. *de Hond TAP, Oosterheert JJ, van Hemert-Glaubitz SJM, Musson REA, Kaasjager KAH.* Pancreatic stone protein as a biomarker for sepsis at the emergency department of a large tertiary hospital. Pathogens. 2022;11(5):559.
68. *Bottari G, Caruso M, Paionni E, De Luca M, Romani L, Pisani M i sur.* Accuracy of pancreatic stone protein for diagnosis of sepsis in children admitted to pediatric intensive care or high-dependency care: a pilot study. Ital J Pediatr. 2023;49 (1):134.
69. *Ventura F, Eggimann P, Daix T, François B, Pugin J.* Pancreatic stone protein measurement to screen and diagnose sepsis in the context of the surviving sepsis campaign recommendations. Med Res Arch. 2023;11(12):1-19.
70. *Eggimann P, Que YA, Rebeaud F.* Measurement of pancreatic stone protein in the identification and management of sepsis. Biomark Med. 2019;13(2):135-45.
71. *Li L, Jia D, Graf R, Yang J.* Elevated serum level of pancreatic stone protein/regenerating protein (PSP/reg) is observed in diabetic kidney disease. Oncotarget. 2017;8(24):38145-51.
72. *Fidalgo P, Nora D, Coelho L, Povoa P.* Pancreatic stone protein: review of a new biomarker in sepsis. J Clin Med. 2022;11 (4):1085.

Liječ Vjesn 2025;147:66–74
https://doi.org/10.26800/LV-147-1-2-7

Obilježja fotografija objavljenih uz medicinske članke na stranicama *Liječničkog vjesnika* u razdoblju 1877. – 1950.

Characteristics of photographs accompanying medical articles in *Liječnički vjesnik* between 1877 and 1950

Stella Fatović-Ferenčić[1], Martin Kuhar[1]✉

[1] Odsjek za povijest medicinskih znanosti, Zavod za povijest i filozofiju znanosti, Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Zagreb

Deskriptori
FOTOGRAFIJA – povijest;
PERIODIČNE PUBLIKACIJE – povijest;
POVIJEST 19. STOLJEĆA;
POVIJEST 20. STOLJEĆA; HRVATSKA

SAŽETAK. U radu smo analizirali fotografije objavljene na stranicama *Liječničkog vjesnika* u razdoblju od 1877. do 1950. godine. Istraživanje je obuhvaćalo 251 klinički slučaj praćen najmanje jednom fotografijom. Cilj nam je bio prikazati osnovna obilježja fotografija objavljenih uz članke, njihovu dokumentarnu i epistemološku vrijednost, propitati motivaciju liječnika za objavljivanje fotografija uz članke, te strategije *Liječničkog vjesnika* u objavljivanju fotografija u analiziranom razdoblju. Rezultati naše raščlambe pokazali su da su osnovna obilježja objave fotografija u analiziranom razdoblju: crno-bijela tehnika i lošija kvaliteta otiska bez navedenog autorstva, a nerijetko i legende, te činjenica da pojavnost fotografija ne prati bolesti s najvećom incidencijom već je orijentirana na raritete, iznimke i uspješno riješene komplicirane slučajeve. Objavom fotografija otvorila se mogućnost zornog prikaza uspjeha pojedinih terapijskih postupaka te afirmacije pojedinih medicinskih specijalnosti. Fotografija je vizualno bilježila proces liječenja u svim njegovim razvojnim fazama, kao i napore oko eventualne rehabilitacije i/ili resocijalizacije pacijenata. Uočeno je da *Liječnički vjesnik* u promatranom razdoblju još uvijek nema jasno definiranu strategiju spram objave fotografija, kao niti razrađene etičke okvire njihove objave.

Descriptors
PHOTOGRAPHY – history;
PERIODICALS AS TOPIC – history;
HISTORY, 19TH CENTURY; HISTORY, 20TH CENTURY; CROATIA

SUMMARY. In this paper, we analyzed photographs published on the pages of *Liječnički vjesnik* in the period from 1877 to 1950. The research included 251 clinical cases accompanied by at least one photograph. Our goal was to show the basic characteristics of photographs published with articles, as well as their documentary and epistemological value. We also questioned the motivation of doctors for including the photographs in their case reports, and explored the strategies of the editors of *Liječnički vjesnik* in publishing photographs in the analyzed period. The results of our analysis showed that the basic characteristics of the photographs in the analyzed period were: black-and-white technique and poor print quality without stated authorship, and the fact that the appearance of photographs does not follow the diseases with the highest incidence but is oriented towards rarities, exceptions and successfully resolved complicated cases. The publication of photographs opened up the possibility of presenting the success of individual therapeutic procedures and the affirmation of individual medical specialties. The photographs visually recorded the treatment processes in all their stages, as well as the efforts regarding eventual rehabilitation and/or resocialization of patients. We also note that *Liječnički vjesnik* did not have a clearly defined strategy for the publication of photographs, nor an elaborate ethical framework for their publication.

Tijekom, a osobito krajem 19. stoljeća intenzivno se utemeljuju novi medicinski časopisi, koji svojom dostupnošću i sadržajem snažno utječu na diseminaciju znanja i razmjenu iskustava, okupljajući predstavnike struka u zajednicu istovjetnih interesa i svjetonazora.[1] Za istraživanje razvoja medicinskih specijalnosti i medicine općenito u Hrvatskoj ključno mjesto u tom smislu pripada *Liječničkom vjesniku*, koji je osnovan 1877. godine kao službeno glasilo tadašnjeg Sbora liečnika Kraljevina Hrvatske i Slavonije, a koji se s vremenom profilirao u prepoznatljiv znanstveno-stručni forum u kojemu se bilježe promišljanja vezana uz bolest, zdravlje, medicinsku etiku, javno zdravstvo i zaštitu zdravlja.[2] Samim time, *Liječnički vjesnik* već zbog činjenice svog kontinuiteta otvara mogućnost sustavnog istraživanja i dijakronijske analize njegova vizualnog oblikovanja, uključujući objavu fotografija. Ipak, sustavnija analiza toga istraživačkog aspekta do sada nije ozbiljnije zaokupila istraživače.

U ovom radu prezentirat ćemo dio rezultata vezanih uz pojavnost fotografija na stranicama *Liječničkog vjesnika* u razdoblju od njegovog osnutka do 1950. godine. S obzirom na to da je riječ o našemu najstarijem časopisu koji izlazi u kontinuitetu do danas, on nam je poslužio kao vjerodostojan arhivski fond iz kojeg je

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Martin Kuhar, https://orcid.org/0000-0002-3917-8143
Odsjek za povijest medicinskih znanosti, Zavod za povijest i filozofiju znanosti, Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Gundulićeva 24, 10000 Zagreb,
e-pošta: mkuhar@hazu.hr

Primljeno 29. listopada 2024., prihvaćeno 15. studenoga 2024.

bilo moguće iščitati sve aspekte pojavnosti fotografije i strategija njihovog objavljivanja. Kako je riječ o obimnom materijalu ograničit ćemo se na analizu specifičnog uzorka fotografija koje su objavljene isključivo uz članke koji prikazuju medicinsku kazuistiku, bez ulaženja u analizu fotografija koje prikazuju dijagnostičke aspekte (rendgenske slike), medicinske odjele, zavode, ustanove i medicinsko osoblje. Naš uzorak obuhvaćao je ukupno 251 prikaz slučaja praćen jednom ili više fotografija koje smo okvirno razvrstali u portretne fotografije i fotografije u funkciji afirmacije pojedinih medicinskih specijalnosti. Analizirali smo njihovu dokumentarnu vrijednost, sadržaj i obilježja te naznačili etička stajališta koja se iz njih mogu iščitati.

Prva fotografija u *Liječničkom vjesniku*

Na samim početcima izdavanja *Liječničkoga vjesnika* skromna financijska sredstva nisu bila dovoljna kako za njegovo izrazitije grafičko oblikovanje tako ni za uključivanje fotografija koje bi pratile članke.[3] Stoga se prva medicinska fotografija na njegovim stranicama pojavljuje tek deset godina nakon izlaska prvog broja, dakle 1887. godine (slika 1). Objavljena je uz članak naslovljen *Molluscum pedis cum nuce ossea* (Mekana izraslina s koštanom jezgrom) koji potpisuje Josip Antolković, tada sekundarni liječnik u Bolnici milosrdne braće u Zagrebu.[4] Fotografija je otisnuta u središtu samog članka, zadirući u prostor obaju tekstualnih stupaca, a ne sadrži legendu jer je čitav kratki tekst zapravo njezin opis i tumačenje. Nakon objave ove fotografije, praksa uključivanja vizualnih formata u tekst članaka postaje sve učestalija. Objavljuju se fotografije medicinske kazuistike, aparature, medicinskih ustanova, odjela, fakulteta, mikropreparata i makropreparata, portreti domaćih i stranih liječnika, a po otkriću rendgena i rendgenogrami. Vizualni identitet i sadržaj *Liječničkog vjesnika* do 1950. godine varira, premda ne odstupa znatno od već uhodanoga grafičkog pristupa, s tim da se pozicija fotografija ubacuje u tkivo časopisa na različite načine. Isprva su fotografije dio članka kao prateći dokumentarni materijal tekstu, a najčešće su pozicionirane u središnjem dijelu stranice ili pak uz lijevu ili desnu marginu teksta te variraju u dimenzijama. U razdoblju od 1924. do 1934. fotografije se ne objavljuju u samom tekstu članka, nego u posebnom prilogu *Liječničkog vjesnika* na kraju svakoga pojedinog broja i na sjajnom bijeljenom papiru posebne kvalitete. Takva će se praksa slijediti i u kasnijem razdoblju, ali tek u pojedinačnim godištima ili posebnim brojevima.

Portretne fotografije – cjelovitost pacijenta kao promatračkog objekta

Velik dio objavljenih fotografija u analiziranom razdoblju činile su portretne fotografije, dakle fotografije čiji je cilj prenošenje ekspresije, osobnosti i raspoloženja fotografiranih osoba.[5] Autori koji se bave medicinskom fotografijom često ističu da su rane medicinske fotografije slijedile praksu umjetničke fotografije te tako uključivale i suvišne detalje nebitne za postavljanje medicinske dijagnoze ili praćenje tijeka bolesti.[6] To se pokazalo i u našem materijalu. Budući da je u analiziranom razdoblju još uvijek važan holistički pristup ljudskom zdravlju te da je opservacija individualnog u kontekstu generaliziranih parametara specifičnost liječničke prakse prve polovine 20. stoljeća, takva je orijentacija i razumljiva. Dijagnostika je tek u začetku pa su uzimanje detaljne anamneze i iscrpnog statusa pacijenata nezaobilazni u kliničkoj evaluaciji. Fotografija pacijenta otvarala je mogućnost precizne i ponovljene vizualizacije podataka iz anamneze i statusa pacijenta njegovom ordinarijusu, a po objavljivanju i zainteresiranom korpusu čitateljstva otvarajući je potencijalnoj raspravi.

Portretne fotografije nam stoga razotkrivaju pacijenta s njegovim lokalnim obilježjima: ruralnim (žene s maramama, djevojke s pletenicama), odnosno radničkim, vojničkim ili građanskim (odijelo, kravata, frizura). Iz njihove odjeće možemo iščitati jesu li hospitalizirani (primjerice ako su u pidžami) ili su u civilu (ako su fotografirani u odijelu). Taj će se aspekt fotografskog prikaza pacijenata na fotografijama tijekom druge polovine 20. stoljeća postupno izgubiti. Već se i u našem uzorku javljaju naznake iz kojih je vidljivo kako medicinski sustav s vremenom subordinira suvišna obilježja pacijenata i njegove emocionalne reakcije snažnije fokusiranoj analitičkoj procjeni. Za razliku od medicinskih fotografija u časopisima koji izlaze u Europi tijekom 19. stoljeća, scenografija uhvaćena na našim fotografijama u funkciji je fokusa na patologiju pacijenta, a jedini dekor čine blijedi bolnički zidovi i priručni bolnički namještaj (stolica na koju se pacijent oslanja ili na kojoj sjedi, metalni bolnički tronožac, stolovi za previjanje). Taj će aspekt dodatno biti podvrgnut redukciji u kasnijim desetljećima 20. stoljeća, kada će fokus fotografija biti isključivo na organskoj promjeni.

U razdoblju iz kojeg datira naš uzorak fotografija liječnici se prvenstveno bave identifikacijom, istraživanjem i objavljivanjem nacionalne patologije, njezine zastupljenosti i specifičnostima. Trude se prepoznavati obrasce i iznimke kako bi utvrdili o kojoj se patologiji u pojedinom slučaju radi. Uočljiva je stoga tendencija objavljivanja fotografija rijetke patologije koja je upravo zbog svojih ekstremnih obilježja privlačna u smislu rasprave i dodatne izobrazbe. Među njima se ističu fotografije kongenitalnih anomalija te fotografije izrazito uznapredovalih tumorskih tvorbi, odnosno vrlo zapuštenih slučajeva kao što su ekstremni defekti lica odraslih i djece.[7] Jednu od takvih portretnih fotografija

1898. godine donosi Miroslav Čačković, tada sekundarni liječnik u Bolnici Milosrdnih sestara (slika 2). U svom članku o hernijama mozga prisjetio se slučaja koji je predstavio na skupštini Zbora liječnika ranije iste godine, a u kojem se radilo o petnaestogodišnjem dječaku s velikom bilateralnom encefalokelom u etmoidnom sinusu.[8] Fotografija prikazuje dječaka koji sjedi na stolici odjeven u pidžamu s glavom u položaju koji razotkriva encefalokelu. U skladu s propozicijama portretnih fotografija, ni u ovom slučaju nije prikazana samo patološka promjena na licu pacijenta, već cjelokupna figura oboljelog dječaka.

Fotografije ovakvih rijetkih slučajeva pridonose definiranju *patološkog*, paralelno konstruirajući koncept *normalnog.* Granice se pomiču do ekstrema i to ne samo u veličini prikazanih promjena, već i u smislu anatomskih struktura koje definiraju spolove, čemu pridonose i fotografije koje vizualiziraju i prve slučajeve ženskog[9] i muškog hermafroditizma, odnosno rijetke kombinacije bolesti poput tuberkuloze testisa u pacijentice s testikularnom feminizacijom, koja je svoje dijagnoze postala svjesna tek nakon obolijevanja od tuberkuloze.[10] Paradigmatski primjer portretne fotografije ekstremne patologije predstavlja jedna od najranijih fotografija u *Liječničkom vjesniku* uopće, a radi se o petnaestogodišnjoj djevojci iz Gospića s hipertrofijom dojki (slika 3).[11] Dojke, za koje je liječnik procijenio da imaju masu 5 – 6 kilograma, djevojci su narasle tijekom godine dana i to prije menarhe, a liječniku se javila radi flegmone obiju dojki. U tekstualnom dijelu prikaza slučaja iz 1896. godine, liječnik je pacijenticu u vrlo kratkom tekstu naveo punim imenom i prezimenom, a takav pristup nastavio je i u fotografiji koja zauzima dvije trećine stranice te prikazuje ne samo uvećane dojke, već razotkriva i lice pacijentice.

Odnos patološkog i normalnog dozvoljava uvid u spoznaju da definiranje određenog stanja kao bolesnog često ovisi o socioekonomskom kontekstu i/ili društvenim normama. Dobar primjer toga je dijagnoza *obesitas universalis* za koju je kao dokaz priložena fotografija gole, pretile žene (slika 4). Za autora članka iz Bosiljeva slučaj je „vrijedan posebnog spomena", uz gotovo banalno objašnjenje da je „odlučujući momenat valjda ovdje chemički, to jest produkcija sala je veća, nego li potrošak istoga".[12] U današnje vrijeme, kada je svaka peta osoba u Hrvatskoj pretila, ovakav slučaj sasvim sigurno ne bi privukao pažnju liječnika. Drugim riječima, definicija normalnog ovisi o frekvenciji pojavljivanja određenih značajki u populaciji, a primjer pretilosti plodno je tlo za propitivanje ideje da se zdravlje izjednači s normalnošću. Imajući u vidu činjenicu da je u današnje doba pretilost snažno korelirana sa siromaštvom jasno je da su definicije normalnog, pa čak i zdravog i bolesnog, pod utjecajem ne samo prevalencije određenih karakteristika, već i socioekonomskog konteksta i društvenih normi.

Početkom 20. stoljeća liječnicima su od osobitog interesa bile slabije poznate ili nove bolesti. Identifikacija unutar Hrvatske stavljala ih je u širi kontekst rasprostranjenosti, dok su opisi ovih bolesti potvrđivali uključenost naših liječnika u nove spoznaje. Nova otkrića na području endokrinologije, primjerice, svraćaju pozornost na bolesti kojima se do tada nije znao uzrok, a često se uz takve nove uvide objavljuju i fotografije. Dobar primjer je prvi slučaj pacijenta s akromegalijom, uz koji su priložene i dvije fotografije (slika 5).[13] Obje prikazuju istog pacijenta hospitaliziranog u osječkoj bolnici u ožujku 1894. zbog žestokih reumatskih bolova u koljenima te tumora na lijevoj strani lubanje i lica. Prva fotografija prikazuje glavu i polovinu gornjeg dijela tijela pacijenta fotografiranog u prugastoj pidžami s rukama prekriženim na prsima. Na licu pacijenta vidljive su tumorske tvorbe od kojih one s lijeve strane izrazito deformiraju uho i lice vukući lijevi ugao usta s brkovima prema dolje. Pogled pacijenta je pomalo bezizražajan i fokusiran na fotografa, a šake su velike i promijenjene. Druga fotografija prikazuje drugu polovicu tijela pacijenta koji sada sjedi na stolici kako bi se bolje vidjele njegove noge na kojima su vidljivi izrazito promijenjeni zglobovi, osobito koljena.

Da je ovaj prikaz slučaja objavljen bez fotografija ušao bi u medicinsku povijest kao prvi dokumentirani slučaj akromegalije na području Hrvatske. Međutim, upravo fotografije koje ga prate dozvoljavaju i drugačija zapažanja s aspekta suvremenih uvida i znanja o ovoj bolesti, tj. spekulaciju vezanu uz diferencijalnu dijagnozu prikazane bolesti. Dok su za autora fotografije definitivan dokaz akromegalije, iz današnje perspektive vidljivo je, primjerice, da je lice pacijenta izobličeno tumorskim tvorbama te da nema tipičnu ekspresiju akromegaličnog pacijenta prema kojoj lice poprima grublje crte uslijed povećanja kostiju i sinusa. Jedan od alata dostupnih liječniku ako se postavi sumnja na akromegaliju jesu prijašnje fotografije pomoću kojih je moguće vidjeti razvoj promjena. Autor članka ne navodi taj dijagnostički aspekt, a po svemu sudeći u vremenima kada je fotografija još uvijek bila nepristupačna širim slojevima vjerojatno je takvo praćenje pacijenata bilo tehnički teže izvedivo. Sukladno navedenom, kao i činjenici da pacijent nema tipične promjene na licu, moguće je retrospektivno staviti znak upitnika na prvotnu dijagnozu. U ovom slučaju, a sukladno Barthesovom osvrtu na fotografiju kao temporalnu halucinaciju koja svjedoči prvenstveno o vremenu,[14] upravo uporaba fotografije omogućuje ponovno propitivanje ovog slučaja i njegovu eventualnu reviziju kao prvog opisa akromegalije u Hrvatskoj.

U većini portretnih fotografija razvidan je nedostatak zaštite privatnosti pacijenata u smislu prikrivanja njihovoga identiteta. Upada u oči izloženost tijela ili



Slika 1. Josip Antolković, *Molluscum pedis cum nuce ossea*, 1887.
Figure 1. Josip Antolković, *Molluscum pedis cum nuce ossea*, 1887

Slika 2. Miroslav Čačković, Etmoidna encefalokela, 1898.
Figure 2. Miroslav Čačković, Ethmoidal encephalocele, 1898

Slika 3. Ljudevit Brotzki, *Hypertrophia mammarum*, 1896.
Figure 3. Ljudevit Brotzki, *Hypertrophia mammarum*, 1896

Slika 4. J. Partsch, *Obesitas universalis*, 1900.
Figure 4. J. Partsch, *Obesitas universalis*, 1900

Slika 5. Pavao Ćulumović, Akromegalija, 1896.
Figure 5. Pavao Ćulumović, Acromegaly, 1896

Slika 6. Božidar Špišić, Prirođena mana femura i fibule, 1918.
Figure 6. Božidar Špišić, Congenital femoral and fibular defect, 1918

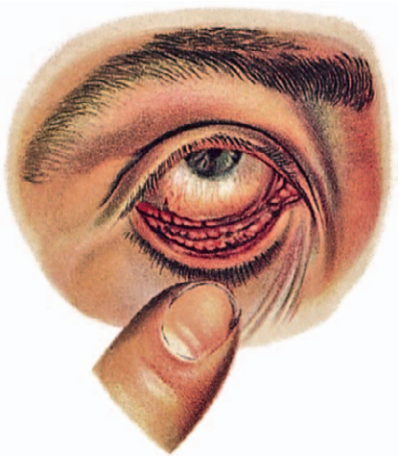
dijelova tijela bez zastiranja, dok su u tekstu pacijenti često navedeni punim imenom i prezimenom ili inicijalima, uz podatke o njihovoj dobi i prebivalištu, ponekad i zanimanju. Tek na ponekim fotografijama možemo vidjeti da pacijentice prekrivaju glavu vlastitom odjećom (haljinom), ili im je pogled zastrt rukama.

Fotografija kao strategija u utemeljenju i afirmaciji pojedinih medicinskih specijalnosti

Mnoge medicinske specijalnosti tijekom prve polovine dvadesetog stoljeća koriste fotografiju kao alat za vlastitu potvrdu i pozicioniranje unutar medicinskog sustava. U tom smislu prednjače fotografije koje podastiru predstavnici medicinskih specijalnosti koje se tek afirmiraju, poput ortopedije. Tomu u prilog govori i podatak da je najviše objavljenih slučajeva, čak 64 od ukupno 251, bilo objavljeno upravo iz ortopedije, uz najveći doprinos njezinog utemeljitelja Božidara Špišića. Kao jedan od pionira medicinske fotografije u Hrvatskoj, koji je još tijekom Prvoga svjetskog rata temeljito fotodokumentirao rehabilitaciju i resocijalizaciju ratnih vojnih invalida,[15] Špišić je inspirirao cijelu generaciju mladih ortopeda poput Mate Šarčevića i Vladimira Ćepulića koji su nastavili objavljivati fotografije uz svoje članke, podvlačeći pritom uspjehe specijalnosti kojom se bave. Kako je ortopedija kao medicinska specijalnost originalno izrasla iz potrebe korekcije različitih deformiteta u djece, Špišić je često objavljivao upravo pedijatrijske slučajeve (slika 6). Njegova argumentacija za takav postupak bila je da će se priopćavanjem slučajeva medicinskoj javnosti stvoriti sveobuhvatno znanje o etiopatogenetskoj podlozi različitih poremećaja.[16] Motiviran takvim razmišljanjem, redovito je objavljivao fotografije uz vrlo različite slučajeve, primjerice uz kongenitalnu luksaciju kukova,[17] tuberkulozu koljena,[18] skoliozu,[19] kontrakture koljena,[20] rahitis[21] i druge. Osobito mu je važno bilo potaknuti moralni i profesionalni pomak u pogledu na invalidno tijelo, redefinirati njegovu vrijednost prema sposobnosti za rad koju mu medicina mora omogućiti te tako doprinijeti u izgradnji zdrave nacije. Špišićeva je socijalnomedicinska ortopedija prikazivala korelaciju socijalnih bolesti i njihovih kliničkih manifestacija, afirmirajući pritom snagu njegove specijalnosti u korekciji nepravilnosti i priklanjajući ortopediju općim reformskim tokovima u medicini njegova doba.[22]

Sličan aspekt pogleda na bolest kao socijalnu kategoriju očituje se i kroz fotografije objavljene iz područja oftalmologije. Iz oftalmološke je prakse proizašla i prva kolor fotografija na stranicama *Liječničkog vjesnika* objavljena 1906. godine (slika 7). Riječ je o reprodukciji izrađenoj svjetlotiskarskom tehnikom Mosingerovog zavoda u Zagrebu, za koju oftalmolog Vladimir Katičić navodi: „zahvaliti mi se gosp. profesoru O. Haabu u Zürichu i nakladniku Lehmanu u Münchenu na susretljivosti, kojom su mi dozvolili reprodukciju priležećih slika, a kr. zemaljskoj vladi na blagonaklonosti, kojom je dozvolila tu reprodukciju na zemaljski trošak.“[23]

Retrospektivni pogled na fotografije dozvoljava uvid u pomake koji se odnose na epistemološke aspekte



Slika 7. Vladimir Katičić, Trahom, 1906.
Figure 7. Vladimir Katičić, Trachoma, 1906

razvoja pojedinih medicinskih specijalnosti. Dobar je primjer u tom smislu neuropsihijatrija, specijalnost koja početkom 20. stoljeća pokušava učvrstiti svoju poziciju unutar pozitivistički orijentirane medicinske znanosti. Budući da se tada postupno upoznaje biokemizam mozga, ovaj se organ počinje promatrati kao sjedište psihopatologije. Pokušavaju se utvrditi korelacije između organskih promjena na mozgu i mentalnih poremećaja te neuroloških ispada, pa se na taj način nastoji objasniti i slučaj umobolnosti jednoga župnika, uz koji je objavljena fotografija presjeka mozga (slika 8). Obdukcija je, naime, potvrdila da je pacijent bolovao od tumora mozga, uslijed čega su liječnici zaključili da je upravo on prouzročio opisanu simptomatologiju dotičnoga župnika.[24] Svođenjem psihijatrijskih simptoma na poremećaje anatomije mozga, neuropsihijatrija koristi i fotografiju kako bi afirmirala svoje empirijsko naginjanje i mjesto među biološki determiniranim specijalnostima unutar medicinskog korpusa.[25] Fotografija mozga uključena je i u članak psihijatra Aleksandra Kuljženka koji opisuje slučajeve frontotemporalne demencije, odnosno ograničene atrofije moždane kore.[26] Zanimljivo je ipak primijetiti da sama fotografija nije mogla prenijeti – kao što često ni danas ne može – kliničku korelaciju između anatomije mozga i psihopatologije, no slijeđenjem drugih medicinskih specijalnosti u fotografiranju zanimljivih i instruktivnih slučajeva psihijatrija je nastojala argumentirati da je kognitivni aparat biološki utemeljen. Tu argumentaciju opredmećuju u našem materijalu upravo fotografije mozga umjesto fotografija pacijenata, usmjeravajući psihijatrijski leksik i smještaj čitave medicinske specijalnosti – psihijatrije – u sustav koji čini odmak od apstraktnoga istraživačkog fokusa (duše) vizualizirajući ga konkretnim, odnosno organskim (mozak).

Analizirano razdoblje specifično je i po primjeni Mendelovog otkrića nasljeđivanja koje snažno potiče



Slika 8. Laza Stanojević, Presjek mozga, 1923.
Figure 8. Laza Stanojević, Brain slice, 1923



Slika 9. Artur Lang, *Dicephalus dibrachius*, 1904.
Figure 9. Artur Lang, *Dicephalus dibrachius*, 1904

ne samo oblikovanje medicinskih disciplina poput genetike, embriologije i teratologije, već i socijalnomedicinskih utjecaja koji se referiraju na rasu, konstituciju i hereditarnost. Ne čudi stoga činjenica da se velika pozornost posvećuje nasljednim anomalijama koje su često dokumentirane fotografijama. U toj skupini po svom sadržaju i nazivlju izdvajaju se fotografije koje prikazuju sijamske blizance. Ti su slučajevi u *Bibliografiji Liječničkog vjesnika* izdanoj 1978. godine svrstani u posebnu kategoriju *Nakaza*, a čak šest od njih sedam popraćeno je fotografijama ili crtežima. Prateće fotografije imale su ponajprije dokumentarističku svrhu, a korištene su i u edukativne svrhe te za komparativnu analizu sa sličnim slučajevima opisanim u inozemnoj literaturi. Premda su sve fotografije sijamskih blizanaca i ostalih rijetkih kongenitalnih anomalija dramatične, svojom se kvalitetom i veličinom izdvaja fotografija sijamskih blizanaca iz 1904. godine koja je pratila članak Artura Langa, općinskog liječnika u Nuštru i bivšeg asistenta na primaljskom učilištu u Zagrebu (slika 9). Blizanci su stegnuti bijelim užetom ispod pazuha i po svemu sudeći vise. Uslijed poprečnog položaja i dugog vremena između poroda prve i druge glave koža desne ruke i noge je tamnije boje. Ova „nagrda“ nakon poroda nikada nije pokazana roditeljima jer je liječnik procijenio da bi majka u Slavoniji mogla doživjeti da je proglase vješticom.[27]

Osim rijetkosti i ekstremnih prikaza kliničkih slučajeva u najčešće fotografske strategije u afirmaciji medicinskih specijalnosti ubrajamo i fotografske sljedove. Fotografska dokumentacija i medicinski narativi koji je prate putuju kroz vrijeme, dozvoljavajući nam uvid u prošlost, odnosno fotografije omogućavaju uvid i usporedbu unutar određenog segmenta vremena kada je riječ o bolesti i razdoblju njezine remisije. Premda je snimka medicinske fotografije trenutna, fotografija je katkad ovremenjena procesom koji ukazuje na različite faze tijeka bolesti ili procesa izlječenja, a na našem materijalu to se očituje u primjerima praćenja tijeka terapije. Jedan od najupečatljivijih primjera takve tehnike jest onaj onkologa Jurja Körblera iz Zavoda za liječenje radijem, koji 1934. godine donosi čak dvanaest fotografija sveukupno šestoro pacijenata prije i poslije terapije (slika 10). Evidentno je da je Körblerov cilj bio prikazati moć suvremenih terapijskih mogućnosti, kao i poštednost radioterapije prema okolnim strukturama i tkivima.[28] Općenito gledano, fotografski sljedovi kakvi su postali osobito prevalentni u kasnijim godinama izlaženja časopisa usmjereni su na isticanje kompetencije liječnika i moći terapijskih zahvata koji su mu na raspolaganju.



Slika 10. Juraj Körbler, Liječenje raka kože radijem, 1934.
Figure 10. Juraj Körbler, Treatment of skin cancer with radium, 1934

Diskusija

Liječnici se veoma rano uključuju u uporabu fotografije, ponajprije kao alata za dokumentiranje i jasniju opservaciju kliničkih slučajeva, za postavljanje toč-

nije dijagnoze, ali i donošenje zaključaka u okviru istraživačkog procesa.[29] Već 1840. Alfred François Donné u pariškoj bolnici Charité fotografira kosti i zube, a izrađivao je i dagerotipije iz mikroskopskih slika. Utemeljitelj berlinske ortopedske klinike Hermann Wolff Berend počeo je 1852. godine snimati fotografije pacijenata prije i poslije operacije. Hugh Welch Diamond, utemeljitelj Kraljevskoga fotografskog društva, koristio je fotografiju kao alat u fotografiranju mentalnih bolesti, želeći oblikovati katalog vizualnih simptoma mentalnog oboljenja, a slično je učinio 1856. i Guillaume-Benjamin Duchenne izrađujući fotografije pacijenta u bolnici Salpêtrière. Njegov učenik liječnik Jean-Martin Charcot na tom je tragu smatrao da će fotografije omogućiti dijagnostiku i razumijevanje mentalnih bolesti te je u bolnici Salpêtrière 1878. osnovao medicinsko-fotografski odjel. Tada je zaposlio Alberta Londa koji kao rezultat tog angažmana objavljuje djelo *La photographie médicale* koje je izašlo 1893. godine. Fotografija ujedno postaje instrumentalnim elementom razvoja nekih medicinskih disciplina poput dermatologije, a utemeljuju se i prvi medicinsko-fotografski časopisi, pa tako već 1869. izlazi prvi takav časopis – *Revue photographique des hôpitaux de Paris. Bulletin Médical*.[30]

Kada je riječ o početcima pojavnosti medicinske fotografije u Hrvatskoj, izvori koji omogućuju njezinu analizu do početka izlaženja *Liječničkog vjesnika* gotovo da i ne postoje. Bolnički arhivi s fotodokumentacijom vezanom uz patologiju pacijenata s područja Hrvatske, kao što je to slučaj u drugim medicinskim sredinama za razdoblje 19. stoljeća, nisu sačuvani. *Liječnički vjesnik* se time otvara kao jedinstven i relevantan izvor informacija vezanih uz istraživanje fenomena uporabe medicinske fotografije u liječničkoj praksi i njezine prezentacije i objave u kontinuitetu do danas.

Usporedimo li pojavnost ranih fotografija koje smo analizirali s onima koje objavljuju autori u drugim časopisima, možemo uočiti podudarnost u reprezentaciji pacijenata u smislu učestalijih prikaza portretnih fotografija. Razlikuje ih međutim činjenica da su i najranije fotografije objavljene u *Liječničkom vjesniku* snimljene unutar bolničkih kulisa, dakle izvan profesionalnih fotografskih atelijera, što je katkada bio slučaj u drugim europskim sredinama. Većina analiziranih fotografija stoga je slabije kvalitete, kako u smislu njihove tehničke izvedbe tako i u smislu fokusiranosti na sama obilježja bolesti koje prikazuju. Tehnički lošiju kvalitetu fotografija pripisujemo činjenici da u pojedinim zdravstvenim ustanovama tek iznimno postoje profesionalni fotografi. Budući da naše fotografije nisu snimljene u fotografskim atelijerima, a mnoge nisu autorski potpisane, analizirani uzorak ne može biti relevantan u procjeni utjecaja komercijalnog fotografiranja na konkretne primjere objavljivanja u *Liječničkom vjesniku*, kao što je to slučaj s drugim sredinama.[31] Lošija kvaliteta fotografija dijelom se može pripisati i nedostatku posebnih odredbi u uputama autorima vezanih uz potrebnu kvalitetu fotografija za objavljivanje, poput njihovih dimenzija ili načina navođenja legendi. Primjerice, prva uputa autorima u *Liječničkom vjesniku* tiskana je tek 1922. godine. Dapače, u financijski osobito zahtjevnim vremenima, kao što su godine poslije Drugoga svjetskog rata, autorima je sugerirano da objavljuju što manje fotografija te da će u suprotnom morati samostalno pokrivati troškove njihovog objavljivanja.[32] Stoga možemo pretpostaviti da je veći dio fotografija objavljenih u *Liječničkom vjesniku* uzet iz bolničkih arhiva, dok je tek manji dio izrađen ekskluzivno za potrebe objavljivanja članka.

Zaključak

U istraživanju pojavnosti medicinske fotografije na stranicama *Liječničkog vjesnika* izdvojili smo uzorak od više stotina fotografija koje su pratile 251 prikaz slučaja u razdoblju od 1877. do 1950. godine. Riječ je o fotografijama koje prikazuju prve opise pojedinih bolesti, novotvorine, endokrinološke poremećaje, kongenitalne anomalije te pojedine epidemijske bolesti. Stoga je pogled na ove fotografije zapravo pogled na bolešću promijenjeno, izobličeno ili malformirano ljudsko tijelo, podvrgnuto specifičnome promatračkom fokusu, terapiji i/ili rehabilitaciji s ciljem mapiranja i objavljivanja nacionalne patologije. Kako piše Antun Culek 1914. godine, kada opisuje rascjep križne kosti, osnovni motiv liječnika bio je dokumentarne i akademske naravi: „snimiti dijete s prirodjenim ovim abnormitetom, da bude slučaj tako sačuvan u Liječničkom Vijesniku“.[33]

Objavljivanjem fotografija na stranicama *Liječničkog vjesnika* željela se intenzivirati rasprava o pojedinim temama te na temelju vizualnosti komparirati slučajeve iz lokalne patologije sa sličnim slučajevima iz inozemne liječničke prakse. Svojom vizualnošću fotografije su otvarale mogućnost boljeg uvida i preciznijeg propitivanja medicinske klasifikacije, determiniranja nozoloških entiteta, njihovog imenovanja i vrjednovanja. U razdoblju nedostatka i početaka institucionalizirane akademske edukacije te slabe dostupnosti adekvatnih vizualnih učila, fotografija postaje popularan medij u usvajanju medicinske tematike. Fotografija je bolje od teksta prezentirala uspjehe pojedinih terapijskih zahvata te je tako afirmirala pojedine medicinske specijalnosti. U skladu s time, ona je vizualno bilježila proces liječenja u svim njegovim razvojnim fazama, a prikazivala je i napore oko eventualne rehabilitacije i/ili resocijalizacije pacijenata.

Tehnike izrade fotografija tek su iznimno navođene. Iznimke su prve kolor fotografije trahoma koje je objavio Vladimir Katičić, kao i slučaj koji objavljuje neu-

Tablica 1. Zastupljenost fotografija prema medicinskim specijalnostima
Table 1. Distribution of photographs by medical specialty

Fotografije medicinske kazuistike Photographs of medical casuistry	1880. – 1889.	1890. – 1899.	1900. – 1909.	1910. – 1919.	1920. – 1929.	1930. – 1939.	1940. – 1949.	Ukupno po specijalnostima Total by specialties
Ortopedija / Orthopedics	1		1	17	13	21	11	64
Interna medicina / Internal medicine		2	2	5		4	4	17
Ginekologija / Gynecology		2	2	1	2	9	5	21
Neuropsihijatrija / Neuropsychiatry		1	1	1	1	4	3	11
Patologija / Pathology		1		1				2
Kirurgija i kirurške grane / Surgery		1	7	5	12	8	14	47
Pedijatrija / Pediatrics			2			2	8	12
Infektologija / Infectious diseases				5	2	7	6	20
Oftalmologija / Ophthalmology					8	1	19	28
Dermatologija / Dermatology					1	13	10	24
Balneologija / Balneology					1			1
Onkologija / Oncology						2	1	3
Forenzička medicina / Forensic medicine						1		1
Ukupno po dekadama / Total by decades	1	7	15	35	40	72	81	251

ropsihijatar Franjo Gutschy 1897. godine, u kojem ispod fotografije mozga u legendi stoji *Autotypija po naravi od V.I Margetića u Zagrebu*.[34] Dakle, fotografija je objavljena u grafičko-fotografskom reprodukcijskom postupku u tehnici visokog tiska, a izradio ju je Vaso Margetić. U to vrijeme Margetić ima svoj fotocinkografski, svjetloslikarski i heliografski obrt pod tvrtkom *V. J. Margetić* u Zagrebu na Trgu Franje Josipa 16 (danas Trg kralja Tomislava 18).[35] Riječ je, kako sam autor teksta navodi, o *photogramu* koji prikazuje jedan slučaj infantilne cerebralne kljenuti.

Fotografije koje prate objavljene slučajeve u *Liječničkom vjesniku* objavljuju se samostalno ili u različitim kombinacijama s drugim fotografijama (kao komparabilni materijal i/ili za praćenje procesa liječenja), uz rendgenograme (radi bolje vidljivosti unutrašnjosti uzroka bolesti), uz fotografije makropreparata ili mikropreparata (najčešće uz patološko-anatomsku ili mikrobiološku ekspertizu) te uz shematske ili umjetničke crteže (radi boljeg uvida u topografiju i anatomske odnose). Smještaj fotografija u tekstu također se s vremenom mijenja, uz šarolikost njihovog pozicioniranja unutar tekstualnog dijela članka. Ponekad se fotografije objavljuju u prilogu određenog broja časopisa, a postoje članci koje su fotografije pratile i u tekstu i u prilogu. Kao što je već prethodno spomenuto, od 1924. do 1934. sve se fotografije objavljuju u posebnom prilogu na kraju svakoga broja i na sjajnome bijeljenom papiru posebne kvalitete.

Gotovo da nema medicinske specijalnosti koja u prvoj polovini dvadesetog stoljeća nije iskoristila moć fotografije za dokumentiranje terapijskih mogućnosti unutar pojedine specijalnosti. Pa ipak, određene specijalnosti su brojnošću fotografija dominirale, ponajprije ortopedija, kirurgija, oftalmologija, dermatologija, ginekologija i porodništvo te infektologija (tablica 1).

Među fotografijama zaraznih bolesti dominiraju rjeđe manifestacije bolesti, dok se one najčešće tek ponekad dokumentiraju fotografijom. U našem materijalu tako nismo pronašli nijednu fotografiju koja prikazuje difteriju, koleru, šarlah, boginje, vodene kozice, malariju i tifus, tada još uvijek dominatne zarazne bolesti. To potvrđuje činjenicu da su za objavu portretnih fotografija bili većinom rezervirani raritetni, medicinski zapušteni ili iz nekoga drugog razloga zanimljivi slučajevi s idejom njihove identifikacije i upoznavanja šire medicinske javnosti. Vizualizacija zaraznih bolesti koje su bile vodeći javnozdravstveni problem tijekom cijele prve polovine dvadesetog stoljeća ispada iz domene značajnijeg interesa. Naime, kliničke manifestacije kod tih entiteta dobro su poznate tadašnjim liječnicima, a njihov vizualni prikaz uglavnom se svodi na statističku razinu, odnosno na shematske crteže njihovih mikrobioloških uzročnika. S druge strane, relativno slaba zastupljenost fotografija pacijenata s internističkim dijagnozama razumljiva je s obzirom na to da se one tek ponekad prezentiraju promjenama dostupnim fotografskoj zabilježbi. Pomalo je iznenađujuće da smo u cijelome analiziranom razdoblju pronašli samo jedan slučaj fotografije uz članak koji se tiče sudskomedicinske problematike, s prikazom točkastih krvarenja na nepcu pri nasilnom gušenju.[36] U svakom slu-

čaju, učestalost fotografija ne prati realnu incidenciju bolesti, već raritete, iznimke i uspješno riješene komplicirane slučajeve.

Konačno, etički aspekti pri fotografiranju nisu adresirani u navedenom razdoblju niti u uputama autorima niti samom tehnikom fotografske zabilježbe. Tek ponekad vidljivo je prekrivanje lica odjećom ili rukama, no pritom je teško decidirano tvrditi je li se radilo o svjesnom skrivanju identiteta, odnosno na čiji je prijedlog – liječnika ili pacijenta – fotografija na taj način izrađena. Sustavni razvoj početaka pojavnosti fotografije moguće je iščitati i pratiti upravo na stranicama *Liječničkog vjesnika* koje otvaraju široke mogućnosti slojevitog praćenja fotografije kao medija reprezentacije medicinske tematike u Hrvatskoj.

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: SFF

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: SFF, MK

Pisanje prve verzije rada: SFF

Kritička revizija: SFF, MK

LITERATURA

1. *Podolsky SH, Greene JA, Jones DS.* The evolving roles of the medical journal. N Engl J Med. 2012;366(16):1457–61.
2. *Fatović-Ferenčić S.* Liječnički vjesnik: medicinska komunikacija i memorija struke. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor; 2022.
3. *Brkić Midžić S, Fatović-Ferenčić S.* Vizualni identitet *Liječničkog vjesnika* od osnutka 1877. godine do danas. Liječ Vjesn. 2022;145:173–89.
4. *Antolković J.* Molluscum pedis cum nuce ossea. Liječ Vjesn. 1887;9:1–3.
5. *Francis K.* Portrait photography. U: Peres MR, ur. The Focal Encyclopedia of Photography. Oxford: Focal Press; 2007, str. 341–4.
6. *Amirault C.* Posing the subject of early medical photography. Discourse. 1994;16:51–76.
7. *Car, A.* Beitrag zum Sarkom der Orbita. Liječ Vjesn. 1925; 47:736–42.
8. *Čačković M.* O hernijah mozga. Liječ Vjesn. 1898;20:418–27.
9. *Culek A.* Dr. F. Dostal: Pseudohermafrodismus externus ženski. Liječ Vjesn. 1913;35:622.
10. *Zanela S.* Hermaphroditismus masculinus tubularis et externus. Liječ Vjesn. 1931;53:663–5.
11. *Brotzki Lj.* Hypertrophia mammarum. Liječ Vjesn. 1896;18 (3):70–1.
12. *Partsch J.* Slučaj 'obesitas universalis'. Liječ Vjesn. 1900;15(2): 40–2.
13. *Ćulumović P.* Akromegalia. Liječ Vjesn. 1896;18:8–14.
14. *Barthes R.* Camera lucida: Reflections on photography. New York: Hill and Wang; 1981, str. 115.
15. *Špišić B.* Kako pomažemo našim invalidima: slike iz naše ortopedijske bolnice i invalidskih škola. Zagreb: Dionička tiskara; 1917.
16. *Špišić B.* Prirodjene mane femura i fibule. Liječ Vjesn. 1918; 40(9):285–97.
17. *Špišić B.* Liječenje kongenitalne luksacije kuka kod posve male djece. Liječ Vjesn. 1936;58(7):286–9.
18. *Špišić B.* Naše liječenje kontraktura i ankiloza kod tuberkuloze koljena. Liječ Vjesn. 1936;58(11):465–9.
19. *Špišić B.* O skoliozi i njenom liječenju. Liječ Vjesn. 1938;60 (7):428–34.
20. *Špišić B.* Ortopedsko-kirurško liječenje teških kontraktura koljena. Liječ Vjesn. 1930;52(6):241–6.
21. *Špišić B.* Prilog operativnom liječenju rahitičkih deformnih kostiju. Liječ Vjesn. 1925;47(4):201–4.
22. *Fatović-Ferenčić S, Kuhar M.* "Images from our orthopaedic hospital": photography in the rehabilitation of disabled war veterans in Croatia during the First World War. Int Orthop. 2021;45(4):1109–15.
23. *Katičić V.* Prilog diagnozi trachoma. Liječ Vjesn. 1906;28(1):5.
24. *Stanojević L.* Katamnestički pregled i nalaz autopsije u sudbenom slučaju umobolnog župnika Jerčića. Liječ Vjesn. 1923; 45(10):396–400.
25. *Kuhar M, Fatović-Ferenčić S.* "Liječnik bolesnih duša": začetci i razvoj hrvatske psihijatrije kroz ulogu i djelovanje Ive Žirovčića. Studia lexicographica. 2016;10(1):129–49.
26. *Kuljženko A.* O ograničenim atrofijama mozgovne kore. Liječ Vjesn. 1937;59(3):91–5.
27. *Lang A.* Dicephalus dibrachius. Liječ Vjesn. 1904;26(11): 353–7.
28. *Körbler J.* Liječenje raka kože i kožnih bolesti radijem. Liječ Vjesn. 1934;56(1):23–35.
29. *Rosen G.* Medicine and early photography. Ciba Symposia. 1942;4:1330–59.
30. *Pasquali P.* History of medical photography. U: Pasquali P, ur. Photography in clinical medicine. Cham: Springer; 2020, str. 47–72.
31. *Freeland C.* Portraits in painting and photography. Philos Stud. 2007;135(1):95–109.
32. *xxx.* Upute saradnicima. Liječ Vjesn. 1947;69(1–2).
33. *Culek A.* Prirodjeni rascjep križne kosti s novotvorinom. Liječ Vjesn. 1914;36(11):529–30.
34. *Gutschy F.* Slučaj porencephalije kod cerebralne djetinje uzme. Liječ Vjesn. 1897;19(2):55.
35. *Gržina H.* Sunčani kip: povijest fotografije u Zagrebu 1839. – 1900. Zagreb: Hrvatski državni arhiv; 2022, str. 253.
36. *Premeru E.* Pokušaj umorstva gušenjem rukama. Liječ Vjesn. 1936;58(7):302–3.

Liječ Vjesn 2025;147:75–76
https://doi.org/10.26800/LV-147-1-2-8

Pismo uredniku | Letter to the Editor

Odgovor na pismo uredniku autora Zdravka Perka i suradnika u *Liječničkom vjesniku* 146(11/12)

Answer to the letter to the editor by author Zdravko Perko and associates in Liječnicki vjesnik 146(11/12)

Poštovani gospodine uredniče,

U prošlom broju *Liječničkog vjesnika* pročitali smo pismo uredniku kolega Zdravka Perka i suradnika iz Kliničkoga bolničkog centra Split. Drago nam je da kolege primjenjuju novi robotski sustav te da su izvijestili o prvim operacijama ovim sustavom u svojoj ustanovi. Raduje nas svako uvođenje novih tehnologija i unaprjeđenje kvalitete zdravstvene skrbi za naše bolesnike. Ipak, potrebno je naglasiti da je razvoj robotske kirurgije u Republici Hrvatskoj započeo 2019. godine u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, kao Središnjoj nacionalnoj bolničkoj ustanovi, uvođenjem prve robotske kirurške platforme u zdravstveni sustav Republike Hrvatske, što je vidljivo iz objavljenih radova u međunarodnim časopisima[1-7] i što je otvorilo put razvoju robotske kirurgije u našoj zemlji.

Tako smo od 2019. do danas u KBC-u Zagreb izveli ukupno 1.031 operaciju asistiranu robotom, od toga 833 operacije koristeći robotsku platformu *Senhance*, a od srpnja 2024. godine 198 operacija koristeći robotsku platformu *Da Vinci Xi*.

Koristeći robotsku platformu *Senhance* učinili smo:

- 798 radikalnih prostatektomija,
- 12 adrenalektomija,
- 11 operacija cisti bubrega/nadbubrežne žlijezde,
- 6 nefrektomija,
- 4 pijeloplastike,
- 2 histerektomije s obostranom adneksektomijom.

Koristeći robotsku platformu *Da Vinci Xi* posljednjih šest mjeseci učinili smo: 151 urološku operaciju (100 radikalnih prostatektomija, 35 parcijalnih nefrektomija, 16 ostalih zahvata), a naši kirurzi su izveli su 47 operacija (19 operacija kolona, 22 kolecistektomija, 6 operacija ingvinalnih hernija).

U primjeni robotske platforme *Senhance* među vodećim smo centrima te smo pojedine zahvate izveli među prvima u svijetu. Kada smo iste 2019. godine započeli s prvim operacijama, osnovali smo i Centar za robotsku medicinu u KBC-u Zagreb kao jedinstvenu platformu za daljnji razvoj robotske kirurgije u Republici Hrvatskoj. Kroz ovaj Centar povezali smo se s Regionalnim centrom izvrsnosti za robotske tehnologije Fakulteta strojarstva i brodogradnje Sveučilišta u Zagrebu, s kojim provodimo projekt razvoja robotskog sustava za biopsije prostate.

Rezultate i iskustva s korištenjem robotske platforme *Senhance* objavili smo u značajnom broju radova u domaćim i međunarodnim časopisima[1-7]. Potrebno je istaknuti i činjenicu da su se kod nas educirali kolege iz drugih zdravstvenih ustanova u Republici Hrvatskoj, ali i iz inozemstva (Njemačka, Slovačka). Naši stručnjaci sudjelovali su kao edukatori u Njemačkoj te kao pozvani predavači na međunarodnim kongresima u Australiji, Italiji, Njemačkoj, Sloveniji, Tajvanu i Turskoj, što dodatno potvrđuje prepoznatljivost KBC-a Zagreb u području robotske kirurgije.

Novi poticaj našem višegodišnjem programu na području robotske kirurgije dala je i implementacija novoga robotskog sustava *Da Vinci Xi* u srpnju 2024. godine, kao prvog ovakvog sustava u javnom zdravstvenom sustavu Republike Hrvatske. Trenutno je u tijeku edukacija i trening tima torakalnih kirurga, čime se širi spektar primjene robotske kirurgije u našem Centru.

Kao što su i kolege iz Splita navele, razvoj robotske kirurgije u Hrvatskoj koji je započeo u KBC-u Zagreb još 2019. godine, sigurno nije bio niti lagan niti jednostavan. Tražio se dodatni angažman svih struktura uz jasnu ideju vodilju: pružiti našim liječnicima mogućnost primjene najnovijih tehnologija u liječenju bolesnika, a još važnije, našim bolesnicima uvjete i mogućnosti liječenja koje se koriste u razvijenom svijetu.

KBC Zagreb, kao začetnik robotske kirurgije u Hrvatskoj, svojim je iskustvom pomogao da i druge ustanove nabave ili planiraju nabavku robotskih sustava. To će, na naše zadovoljstvo, učiniti robotsku kirurgiju šire dostupnom metodom liječenja u Republici Hrvatskoj.

Danas je KBC Zagreb temeljem svojih rezultata prepoznat centar u primjeni robotske kirurgije, ne samo u Republici Hrvatskoj, nego i u svijetu. Nastavit ćemo razvijati ovu granu medicine, pomagati drugim ustanovama te pružati najbolju moguću skrb našim bolesnicima.

Željko Kaštelan, Davor Mijatović, Nikola Knežević, Tvrtko Hudolin, Tomislav Kulišℳ, Petar Matošević, Luka Penezić

Klinika za urologiju, Klinički bolnički centar Zagreb
Centar za robotsku medicinu, Klinički bolnički centar Zagreb
Klinika za kirurgiju, Klinički bolnički centar Zagreb

ℳ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Tomislav Kulišhttps://orcid.org/0000-0002-0895-5691
Klinika za urologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: tkulis@kbc-zagreb.hr

LITERATURA

1. *Kaštelan Ž, Knežević N, Hudolin T, Kuliš T, Penezić L, Goluža E i sur.* Extraperitoneal radical prostatectomy with the Senhance Surgical System robotic platform. Croat Med J. 2019; 60(6):556-9.
2. *Kastelan Z, Hudolin T, Kulis T, Penezic L, Gidaro S, Bakula M i sur.* Extraperitoneal Radical Prostatectomy with the Senhance Robotic Platform: First 40 Cases. Eur Urol. 2020;78 (6):932-4.
3. *Kulis T, Hudolin T, Penezic L, Zekulic T, Saic H, Knezevic N i sur.* Comparison of extraperitoneal laparoscopic and extraperitoneal Senhance radical prostatectomy. Int J Med Robot. 2022;18(1):e2344.
4. *Kastelan Z, Hudolin T, Kulis T, Knezevic N, Penezic L, Maric M i sur.* Upper urinary tract surgery and radical prostatectomy with Senhance® robotic system: Single center experience – first 100 cases. Int J Med Robot. 2021;17(4):e2269.
5. *Knežević N, Penezić L, Kuliš T, Zekulić T, Saić H, Hudolin T i sur.* Senhance robot-assisted adrenalectomy: a case series. Croat Med J. 2022;63(2):197-201.
6. *Hudolin T, Kuliš T, Penezić L, Zekulić T, Knežević N, Čikić B i sur.* Senhance robotic radical prostatectomy: A single-centre, 3-year experience. Int J Med Robot. 2023;19(6):e2549.
7. *Kulis T, Samalavicius NE, Hudolin T, Venckus R, Penezic L, Nausediene V i sur.* Robotic-assisted radical prostatectomy: a multicenter experience with the Senhance Surgical System. World J Urol. 2024;42(1):39.

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.

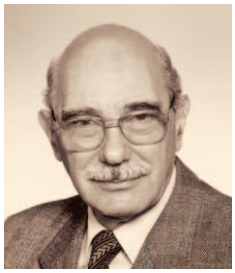
Na portalu u bazi nalaze se svi radovi od 2003. godine nadalje koji se mogu pretraživati po naslovu, autoru, godini ili rubrici.

Čitajte nas na web stranici:

https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr



In memoriam | Obituaries



Prim. mr. sc. Ante Tukić
[1932. – 2024.]

Dana 29. studenoga 2024. u Splitu je preminuo naš dragi kolega prim. mr. sc. Ante Tukić, dr. med., internist – kardiolog. Pamtit ćemo ga kao vrsnog stručnjaka, mudrog i plemenitog kolegu, poštovanog i omiljenog liječnika grada Splita i Dalmacije.

Rođen je u Splitu 1932. godine u obitelji Grge i Marice Tukić. U Splitu pohađa Osnovnu školu Manuš i Gimnaziju „Vladimir Nazor". Studij medicine završio je 1959. godine u Zagrebu. Specijalistički ispit iz interne medicine položio je 1969. godine u Zagrebu. Prvi poslijediplomski studij iz kardiologije u Zagrebu završio je polaganjem ispita u veljači 1974. godine. Magistrirao je 1980., a 1981. godine stekao je naziv *primarius*. U početku radi kao obiteljski liječnik u Zadru, zatim se vraća u rodni Split. Osniva ambulantu „Maksimir" u Domu zdravlja Split, u kojoj je zbog odlične organizacije medicinske skrbi dobio priznanje Mjesne zajednice. Za izvrsnu organizaciju IV. savjetovanja liječnika opće medicine 1964. također je nagrađen javnim priznanjem. Osnovao je Odsjek za kardiovaskularne bolesti pri Domu zdravlja „Dr. Petar Vitezica", za koji nabavlja nove uređaje u cilju kvalitetnijeg dijagnosticiranja kardiovaskularnih bolesti. Odsjek postaje poznat po kvaliteti rada i otvorenosti naspram bolesnika i obiteljskih liječnika u svrhu potrebitih konzultacija. Dr. Tukić aktivno sudjeluje u nastavi i edukaciji medicinskih sestara i liječnika, redovito prati aktualnosti u medicini, posebno u kardiologiji, s težnjom uvođenja suvremenih dijagnostičkih metoda. Tijekom 1970. uvodi testove opterećenja, a 1978. godine primjenjuje prvi *Holter* u Splitu. U suradnji s Odsjekom za sportsku medicinu uvodi telemetrijsko praćenje EKG-a s posebnom primjenom u sportaša, kao značajan doprinos kardiološkoj evaluaciji dalmatinskih sportaša. Prilikom proslave Svetog Dujma 1989. godine svečano je dodijeljena skupna nagrada grada Splita upravo kardiovaskularnom odsjeku na čelu s dr. Tukićem za osobite uspjehe postignute u oblasti zdravlja i socijalne politike. Plaketu *Grb grada Splita* 1992. godine primio je prim. dr. Ante Tukić za vrhunski stručni doprinos splitskoj kardiologiji.

Na stručnom i znanstvenom polju publicirao je više od pedeset stručnih i znanstvenih radova, većinom iz područja kardiologije. Aktivno je sudjelovao na brojnim internističkim, većinom kardiološkim sastancima, simpozijima i kongresima u bivšoj državi Jugoslaviji i Republici Hrvatskoj, kao i na susretima *Alpe Adria*. Bio je važan sudionik europskih i svjetskih kardioloških kongresa. Bio je predavač na brojnim seminarima i tečajevima, kao i na poslijediplomskim studijima. Predavanja kao i edukacijske radionice dr. Tukića bila su vrlo posjećena mjesta, osobito popularna kod mladih liječnika. Valja istaknuti njegov doprinos u osnivanju Centra za onkologiju i radioterapiju u Splitu kao i Lige za borbu protiv raka.

Za organizaciju IX. zajedničkog sastanka kardioloških sekcija ZLH-a i SLD-a 1983., nagrađen je Srebrnom medaljom Udruženja kardiologa Jugoslavije.

Poseban trag je ostavio u Zboru liječnika Hrvatske, gdje je obavljao brojne funkcije. U periodu dok je obavljao dužnost predsjednika Podružnice HLZ-a Split (1992. – 1997.) proširuje aktivnosti podružnice, nabavlja neophodnu opremu te pribavlja donacije za uređenje prostorija podružnice. Osigurava potrebitu potporu *Splitskim liječnicima pjevačima* koji su danas „zaštitni znak" splitske podružnice HLZ-a. Organizirao je 1994. znanstveni skup *Zaslužni splitski liječnici u prošlosti do 1945. godine* s prigodnom izložbom slikarskih radova liječnika i zdravstvenih radnika. U čast 200. obljetnice splitske bolnice 1996. godine organizira skup *Zaslužni splitski liječnici od 1946. do 1975. godine* uz izložbu portreta i fotografija zaslužnih splitskih liječnika te izložbu kiparskih radova dr. Jakova Miličića, donatora prostorija splitske podružnice HLZ-a. Njegovim zalaganjem ulica u Splitu dobiva naziv po dr. Boži Peričiću, poštovanom i značajnom liječniku Dalmacije. Kao odbornik sudjelovao je u radu socijalno-zdravstvenog vijeća Skupštine općine Split od 1969. do 1974. godine. Bio je vijećnik Gradskog vijeća Grada Splita u mandatu od 1993. do 1997. godine. Obnašao je dužnost zastupnika u Zastupničkom domu Hrvatskog sabora od 1995. do 1999., bio je član Liberalne stranke. Bio je član Odbora za rad, socijalnu politiku i zdravstvo te Odbora za predstavke i pritužbe Hrvatskog sabora.

Uz usku suradnju s Hrvatskim liječničkim zborom i Hrvatskom liječničkom komorom, tijekom rada u Hrvatskom saboru zalagao se za kvalitetu zdravstva i zdravstvenog osiguranja te očuvanje ugleda liječničke struke.

Bio je uporan u zastupanju interesa grada Splita, zalagao se za dovršenje izgradnje splitske obilaznice i uređenje Žnjanskog platoa za dolazak pape Ivana Pavla II. Po učestalosti nastupa u Hrvatskom saboru bio je na desetom mjestu.

Kao dugogodišnji član Društva prijatelja kulturne baštine Split u svojstvu člana Predsjedništva zalaže se za očuvanje kulturnih dobara i razvoj kvalitetne urbane sredine u našem gradu. Zaslužan je i za očuvanje prostora i mobilijara prve splitske ljekarne.

Tijekom cijeloga svog radnog, bolje reći životnog vijeka borio se za kvalitetu liječničke struke, posebice za očuvanje etičkih i moralnih načela. Njegova ljubav prema rodnom gradu utkana je u brojne aktivnosti, uključujući i političku angažiranost za izgradnju ljepšeg Splita i očuvanje kulturne baštine.

Bio je postojan čovjek, čvrstih moralnih stavova, oslonac svojoj obitelji, podrška svojim kolegama i nadasve brižan prema svojim pacijentima.

Cijeli svoj život proveo je uz suprugu Vesnu, inženjerku matematike; na kraju životnog puta o njemu je skrbila kći Zrinka, također inženjerka, a sin Tomislav je ekonomist.

Bio je posebno blizak sa svojim unucima Andrijom i Vesnom Tomić te Josefinom, Nikolom i Mijom Tukić.

Trudio se sačuvati baštinu brojnih poznatih liječnika u povijesti Splita koji nisu bili samo liječnici, već često humanisti, dobrotvori i arhitekti našega grada, koji su jednako kao on skrbili o kvaliteti života žitelja Dalmacije.

Ostavio nam je u zalog da sačuvamo i nastavimo pozitivnu tradiciju značajnih liječnika u povijesti Splita, kojima je i on pripadao.

Na poseban „splitski način", kratkom crticom u *Slobodnoj Dalmaciji* od njega se oprostio njegov zet, književnik Ante Tomić.

Komemoracija u čast prim. mr. sc. Ante Tukića održana je 6. prosinca 2024. u splitskom Hrvatskom narodnom kazalištu. Od ovog posebnog čovjeka koji je ostavio neizbrisiv trag u svom gradu oprostila se njegova obitelj, HLZ – podružnica Split i Društvo prijatelja kulturne baštine Splita. Najdirljiviji dio komemoracije bio je kratki film *Svi zastupnikovi papiri* koji je njegov unuk Andrija Tomić snimio o svom djedu.

Prof. dr. sc. Dušanka Martinović Kaliterna

In memoriam | Obituaries



Prim. dr. sc. Krešimir Čavka
[1953. – 2020.]

Prije četiri godine napustio nas je dr. Krešimir Čavka. Nikada nije isticao svoje znanje, predanost obitelji, poslu i prijateljima, ali u sjećanje treba navesti neke činjenice iz njegova života.

Krešimir Čavka rođen je 6. kolovoza 1953. u Zagrebu, gdje je završio osnovnu školu i XV. gimnaziju (kasnije MIOC). Dio osnovnoškolskog obrazovanja pohađao je u Alžiru, a dio srednjoškolskog u Američkoj školi u Libiji gdje mu je otac radio kao specijalist interne medicine. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao je 1972., gdje je i diplomirao 1977. godine. Staž je odradio u bolnici za plućne bolesti u Rockeffelerovoj, a potom se zaposlio u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u Prekmurju u Sloveniji. Specijalizaciju iz radiologije započeo je 1981. godine u Kliničkome bolničkom centru Zagreb (tada KBC Rebro), a specijalistički ispit iz radiologije položio je 1984. godine. Kao specijalist radiolog radio je u Zavodu za radiologiju KBC-a do 1987., kada prelazi u Kliniku za traumatologiju u Draškovićevoj za voditelja jedinice za kompjutoriziranu tomografiju, koja nabavlja uređaj u vrijeme Univerzijade, a 1991. postaje šef radiološkog odjela iste klinike. Magistrirao je na PMF-u Sveučilišta u Zagrebu 1986. s radom *Evaluacija širine likvorskih prostora stražnje lubanjske jame primjenom kompjutorske tomografije*, a doktorsku disertaciju *Vrijednost kompjutorizirane tomografije u analizi trzajnih ozljeda vratne kralježnice* obranio je 1990. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Godine 1992. izabran je za znanstvenog suradnika na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Titula primarijusa mu je priznata 1997. godine.

Tijekom rada na Zavodu za radiologiju KBC-a Zagreb uže područje njegovog interesa bila je dijagnostička i intervencijska vaskularna radiologija gdje je u timu profesora Šimunića sudjelovao u uvođenju mnogih novih postupaka. Odlaskom u Kliniku za traumatologiju područje njegovog interesa postaje neuroradiologija. U Draškovićevoj uvodi nove tehnike, poput vlastite tehnike lateralne cervikalne mijelografije (dizajnirao je posebnu mrežicu za punkcije) kao i CT mijelografije. Godine 1990. organizirao je i dobrotvorni koncert u Koncertnoj dvorani Vatroslava Lisinskog, čiji je prihod bio namijenjen kupnji prvoga ultrazvučnog uređaja za Kliniku, nakon čega uvodi i sonografske metode u rad Klinike za traumatologiju. Krajem 1980-ih usavršavao se u Parizu te kao stipendist francuske vlade tri mjeseca u Lyonu, gdje se upoznaje s tehnikom primjene mikrokatetera pri intervencijskim postupcima kao i dijagnostičkim mogućnostima magnetske rezonancije (MR), a u to vrijeme je završio i tečajeve Europskoga neuroradiološkog društva, što je ekvivalent europske subspecijalizacije. U Francuskoj 1991. ponuđeno mu je mjesto radiologa u bolnici u Besançonu, no unatoč dugogodišnjoj želji za odlaskom u inozemstvo odbija poziciju zbog situacije u Hrvatskoj, ali nakon smirivanja ratnih zbivanja u Hrvatskoj odlazi u na rad u Švicarsku u kantonalnu bolnicu u kantonu Ticino. Povratkom u domovinu 1995. otvara prvu radiološku ordinaciju u Zagrebu s RTG-om, mamografijom, UZV-om i CT-om u Crnčićevoj ulici, 1999. nabavlja i jedan od prvih MR uređaja u Hrvatskoj, a 2009. seli ordinaciju i otvara *Polikliniku Maja i Krešimir Čavka* u novoj zgradi na Jordanovcu, s novim uređajima, gdje radi do odlaska u mirovinu 2020. godine. Bio je aktivan član HLZ-a te nekoliko puta član Upravnog odbora Hrvatskog društva radiologa, a od 1984. do 1988. i blagajnik Društva. Bio je i liječnik Rukometnog kluba Medveščak i Košarkaškog kluba Cibone.

Iako se veselio mirovini i provođenju vremenu s unucima, igrom sudbine prakticirao je radiologiju sve do nekoliko mjeseci prije smrti 30. prosinca 2020., kada je podlegao infekciji koronavirusom na Klinici za infektivne bolesti za vrijeme pandemije.

Krešu sam poznavao od specijalizantskih dana, kada smo na Rebru zajedno dežurali u hitnoj službi i noćima zajedno gledali i komentirali nalaze ozlijeđenih i bolesnih pacijenata. Nikad mu nije bilo teško napraviti dodatne snimke za postavljanje točne dijagnoze.

Prije svega bio je obiteljski čovjek koji se maksimalno davao u kvalitetnom odgoju djece i stvaranju mirnog i ugodnog okružja u kući.

Osim predanog rada u bolnici i brige za obitelj, u slobodno vrijeme volio je igrati mali nogomet, a bio je i veliki navijač Dinama. Redovito je petkom dolazio na Trešnjevku gdje se isticao kao neprelazni stoper. Moram spomenuti događaj kada je poslije duge vožnje autom iz Švicarske odmah došao

na nogometno igralište kako ne bi propustio utakmicu s prijateljima. Toga dana je loše igrao pa mu je prijatelj Zvonimir Krajnović Klara rekao: „Kad tak loše igraš nisi ni trebal dolazit u Zagreb". Jasno, on se nasmijao i nastavio dalje. Bio je ljubitelj sporta, tako da je redovito igrao i tenis sve do ozljede koljena. Pamtimo ga sa steznikom na koljenu uz dugo zagrijavanje prije početka meča. Ipak, kada je imao stalne bolove u koljenu rekao je: „Pa nije tenis sve, glavno da mogu hodat', a mogu igrati i belu". Zadnjih 25 godina volio je i jedrenje, gdje je bio član posade tzv. „Mundira", tada smo regatavali s pet posada po cijelom Jadranu uz teniske turnire i prvenstva u belotu. Bio je član i „Zagorske mornarice" koja je imala regate u proljeće i jesen, a na brodu je bio poznat po svojim kulinarskim specijalitetima. Ipak, najdraže od svega bilo mu je igrati belu, rijetko kojeg petka nije došao u T.K. Trešnjevku gdje su se odigravali turniri u beli.

Krešo je bio miran, samozatajan čovjek, nikad ga nismo čuli da je podizao glas ili prigovarao nekome kada bi pogriješio. Od Kreše smo se oprostili kruženjem brodova u viškoj uvali uz polaganje cvijeća (karata) u more. Bilo nam je zadovoljstvo i čast što smo se družili s mirnim, nenametljivim, tolerantnim i samozatajnim prijateljem Krešom.

Prof. dr. sc. Zdenko Stanec

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

DULOKSETIN PLIVA

Želučanootporne tvrde kapsule

caps. 28x30 mg / caps. 28x60 mg

Terapijske indikacije[1]:

- Veliki depresivni poremećaj
- Bol kod dijabetičke periferne neuropatije
- Generalizirani anksiozni poremećaj



PLIVA | teva

Literatura: 1. Sažetak opisa svojstava lijeka Duloksetin Pliva odobren 3.10.2024.

NAPOMENA: Upućujemo zdravstvene radnike na posljednji cjelokupni sažetak opisa svojstava lijeka te upute o lijeku Duloksetin Pliva koji je dostupan na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (www.halmed.hr). **Način izdavanja:** na recept, u ljekarni.
Datum sastavljanja: prosinac 2024., CNS-HR-00222

PLIVA HRVATSKA d.o.o., Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Hrvatska
Tel.: + 385 1 37 20 000, www.pliva.hr, www.plivamed.net

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Minkonti®

mirabegron

na Osnovnoj listi lijekova HZZO-a



PLIVA | teva

Literatura: Osnovna lista lijekova HZZO-a u primjeni od 18.12.2024., dostupno na internetskoj stranici www.hzzo.hr.

NAPOMENA: Upućujemo zdravstvene radnike na posljednji cjelokupni sažetak opisa svojstava lijeka te uputu o lijeku Minkonti® koji su dostupni na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (www.halmed.hr). **Način izdavanja:** na recept, u ljekarni.
Datum sastavljanja: prosinac, 2024. URO-HR-00121

PLIVA HRVATSKA d.o.o., Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Hrvatska. Tel.: + 385 1 37 20 000; **www.pliva.hr**, **www.plivamed.net**

rizik koji se ne može isključiti kod semaglutida primijenjenog peroralno. 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. Nema iskustva s peroralnim semaglutidom 25 mg i 50 mg u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 s nekontroliranom ili potencijalno nestabilnom dijabetičkom retinopatijom. 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:** Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju 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; omaglica, disestezija; komplikacije dijabetičke retinopatije; povraćanje, bol u abdomenu, distenzija abdomena, konstipacija, dispepsija, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolest, flatulencija; umor; povišena lipaza, povišena amilaza; *Manje često:* preosjetljivost; disgeuzija; povećana srčana frekvencija; eruktacija, odgođeno pražnjenje želuca; kolelitijaza; smanjenje težine; *Rijetko:* anafilaktička reakcija; akutni pankreatitis; *Nepoznato:* opstrukcija crijeva. **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. Ako je potrebno, doza se može povećati do sljedeće veće doze nakon najmanje jednog mjeseca na trenutnoj dozi. Preporučene dnevne doze održavanja su 7 mg, 14 mg, 25 mg ili 50 mg jednom dnevno.
Maksimalna preporučena dnevna doza semaglutida je 50 mg jednom dnevno. Rybelsus® uvijek treba primjenjivati u dozi od jedne tablete dnevno. Ne smije se uzimati više od jedne tablete dnevno s ciljem postizanja učinka veće doze. Učinak prelaska između peroralnog i supkutanog semaglutida ne može se predvidjeti jer peroralni semaglutid pokazuje veću farmakokinetičku varijabilnost apsorpcije u usporedbi sa supkutanim semaglutidom. Bolesnici liječeni supkutanim semaglutidom 0,5 mg jednom tjedno mogu prijeći na peroralni semaglutid 7 mg ili 14 mg jednom dnevno. Bolesnici liječeni supkutanim semaglutidom 1 mg jednom tjedno mogu prijeći na peroralni semaglutid 14 mg ili 25 mg jednom dnevno. Bolesnici liječeni supkutanim semaglutidom 2 mg jednom tjedno mogu prijeći na peroralni semaglutid 25 mg ili 50 mg jednom dnevno. Bolesnici mogu početi primjenjivati peroralni semaglutid (Rybelsus®) jedan tjedan nakon zadnje doze supkutanog semaglutida. 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 peroralno jednom dnevno, na prazan želudac nakon preporučenog razdoblja natašte u trajanju od najmanje 8 sati. 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, napitka ili uzimanja drugih peroralnih lijekova. 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, EU/1/20/1430/032, EU/1/20/1430/037. **Način izdavanja**: na recept. **Nositelj odobrenja**: Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danska. **Datum revizije sažetka:** 11/2024.

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

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

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Referenca: Posljednji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka Rybelsus®.

RYBELSUS®
semaglutid tablete

Novo Nordisk Hrvatska d.o.o. - Ulica D.T. Gavrana 17 - 10020 Zagreb, Hrvatska
HR24RYB00040 Datum sastavljanja: 12/2024.

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; Rybelsus® 25 mg tablete; Rybelsus® 50 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. U bolesnika liječenih agonistima GLP-1 receptora koji su podvrgnuti općoj anesteziji ili dubokoj sedaciji zabilježeni su slučajevi plućne aspiracije. Stoga bi prije provođenja postupaka pod općom anestezijom ili dubokom sedacijom trebalo razmotriti povećan rizik od rezidualnog želučanog sadržaja zbog odgođenog pražnjenja želuca. 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,

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
HR24RYB00040 Datum sastavljanja: 12/2024.

novo nordisk®