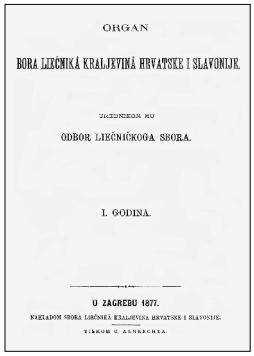
LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Utemeljen 1877.

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


ORGAN
BORA LIEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.
ODBOR LIEČNIČKOGA SBORA.
I. GODINA.
U ZAGREBU 1877.

UDK 61(061.231)=862=20
Liječnički vjesnik citiraju: EMBASE/Excerpta Medica, Scopus, EBSCO, Hrčak

Liječnički vjesnik tiskano izdanje ISSN 0024-3477
Liječnički vjesnik on line 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
Lektor za hrvatski jezik
Branko Erdeljac
Lektorica za engleski jezik
Mirjana Marečić
Deskriptori
Anamarija Laboš
Naslovnica
KONTRAST
Tehnički urednik
Josip Vlahović
Slog
„Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Hrvatska
Tisak
PRINTERA grupa – Franje Tuđmana 14, Sveta Nedelja, Hrvatska
Web stranica
Alen Babacanli
Naklada
7850 primjeraka

SAVJET

Predsjednik
Mladen Belicza

Tajnik
Miroslav Hromadko

Članovi
Nada Čikeš (Zagreb) – **Hedvig Hricak** (New York) – **Miroslav Hromadko** (Zagreb) – **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) – **Ljiljana Zergollern-Čupak** (Zagreb)

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

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

Zagreb 2020.

Opis

Liječnički vjesnik je najstariji hrvatski medicinski časopis koji neprekidno izlazi od 1877. te redovito bilježi sva važna stručna i strukovna dostignuća u hrvatskoj i svjetskoj medicini. U Liječničkom vjesniku objavljuju se uvodnici, stručni i znanstveni radovi, pregledni članci, prikazi bolesnika, lijekova i metoda, preliminarna znanstvena i stručna priopćenja, osvrti, pisma uredništvu, prikazi knjiga, referati iz literature i drugi prilozi. Svi rukopisi podvrgnuti su procesu recenzija.

Rukopis i svi članci šalju se *Uredništvu Liječničkog vjesnika*, Zagreb, Šubićeva ul. 9, tel. (01) 46-93-300, e-mail: 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 200 kuna; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 100 kuna. Pretplata za Liječnički vjesnik je 315 kuna (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 187,50 kuna + PDV.

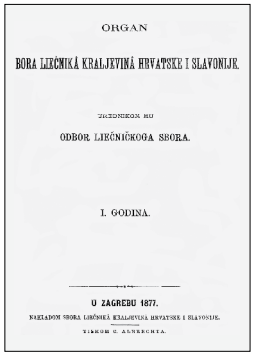
Tiskano u Hrvatskoj

Autorska prava: Objava: Hrvatski liječnički zbor.
Svi su članci slobodno dostupni pod uvjetima Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 međunarodna licenca. Ova licenca dopušta drugima da preuzimaju radove i podijele ih s drugima sve dok vam priznaju, ali ih ne mogu ni na koji način promijeniti ili komercijalno koristiti. 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 LIJEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.
TIEDNIKOM RU
ODBOR LIJEČNIČKOGA SBORA.
I. GODINA.
U ZAGREBU 1877.

UDK 61(061.231)=862=20
Liječnički vjesnik indexed or abstracted in: EMBASE/Excerpta Medica, Scopus, EBSCO, Hrčak

Liječnički vjesnik printed edition ISSN 0024-3477
Liječnički vjesnik on line edition ISSN 1894-2177

Founder and Publisher
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
For Publisher
ŽELJKO KRZNARIĆ
Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ
Secretary of the Editorial Board
Željko Ferenčić
Secretary of the Editorial Office
Draženka Kontek
Croatian Language Revision
Branko Erdeljac
English Language Revision
Mirjana Marečić
Descriptors
Anamarija Laboš
Front Page
KONTRAST
Technical Board
Josip Vlahović
Typesetting
"Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Croatia
Printed by
PRINTERA grupa – Franjo Tuđman street 14, Sveta Nedelja, Croatia
Web page
Alen Babacanli
Edition
7850 copies

ADVISORY BOARD

President
Mladen Belicza
Secretary
Miroslav Hromadko
Members
Nada Čikeš (Zagreb) – Hedvig Hricak (New York) – Miroslav Hromadko (Zagreb) – 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) – Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb)

EDITORIAL BOARD

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

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Jurgen Deckert (Wüzburg, 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 2020

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 200,00 HRK. The membership fee for the family member is 100,00 HRK. Subscription fee for Liječnički vjesnik is 315,00 HRK (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 187,50 HRK + 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*

Pripremili članovi radne skupine Hrvatskog društva za regionalnu anesteziju i analgeziju (HDRAA) i suradnici: Katarina Šakić-Zdravčević, Tatjana Šimurina, Miroslav Župčić, Livija Šakić, Sandra Graf Župčić, Viktor Đuzel
Preporuke za primjenu neuroaksijalne anestezije i perifernih živčanih blokova tijekom pandemije koronavirusne bolesti 2019. (COVID-19)
Recommendations for neuraxial anaesthesia and peripheral nerve blocks during the coronavirus pandemic 2019 (COVID-19). 123

IZVORNI RADOVI / *ORIGINAL ARTICLES*

Dražan Butorac, Ivka Djaković, Ana-Meyra Potkonjak, Krunoslav Kuna, Blaženka Sumpor, Mirjana Radošević Vrkljan, Vesna Košec
Utjecaj intrapartalne analgezije petidinom ili tramadolom na opstetričke ishode – usporedbeno dvostruko slijepo randomizirano prospektivno intervencijsko istraživanje
Impact of Intrapartal Analgesia Using Petihdine or Tramadol on Obstetrical Outcomes – a Head-to-Head Randomized Double Blind Prospective Interventional Study 129

Katarina Kličan-Jaić, Maja Pešić, Ivan Ivanovski, Ivona Banožić, Marinko Vučić, Krunoslav Kuna
Trend i razvoj epiduralne analgezije i epiduralne anestezije u rodilištu KBC-a Sestre milosrdnice tijekom prošlih deset godina
Trend and development of epidural analgesia and epidural anesthesia in the maternitiy ward of UHC Sestre milosrdnice over the past ten years 135

KLINIČKA ZAPAŽANJA / *CLINICAL OBSERVATIONS*

Dagmar Oberhofer, Tino Klancir, Ana Jadrijević Štefek, Ninoslav Rudman
Perzistentna lijeva gornja šuplja vena prepoznata nakon postavljanja centralnoga venskog katetera – prikaz bolesnice
Persistent Left Superior Vena Cava Identified after Central Venous Catheter Placement – Case Report 140

Dinko Tonković, Martina Miklić Bublić, Daniela Bandić Pavlović, Ante Sekulić, Igor Balenović, Slobodan Mihaljević, Renata Curić Radivojević, Robert Baronica
Neočekivana otežana ekstubacija zbog mehaničkih uzroka nakon parotidektomije: prikaz bolesnice
Unexpected difficult extubation due to mechanical cause following parotidectomy: a case report 144

LIJEKOVI I METODE / *DRUGS AND PROCEDURES*

Stjepan Barišin, Helena Ostović, Ivan Gospić, Viktor Đuzel, Ana Barišin, Igor Grubješić, Miroslav Župčić
Hemodinamski monitoring: od invazivnog nadzora do personaliziranog pristupa
Haemodynamic monitoring: from invasive monitoring to personalised medicine 148

Livija Šakić, Miroslav Župčić, Ivan Šklebar, Tatjana Šimurina, Kata Šakić
Regionalne anesteziološke tehnike liječenja karcinomske boli
Regional anesthesia techniques in cancer pain management 155

PREGLEDI / *REVIEWS*

Tatjana Šimurina, Boris Mraović, Miroslav Župčić, Sandra Graf Župčić, Igor Grubješić, Livija Šakić, Tomislav Sorić
Sindrom transuretralne resekcije predstojne žlijezde: kostur iz ormara i dalje vreba!
Transurethral prostate resection syndrome: skeleton in the closet is still lurking! 160

Miroslav Župčić, Sandra Graf Župčić, Tatjana Šimurina, Viktor Đuzel, Igor Grubješić, Dinko Tonković, Livija Šakić, Ivana Šutić, Višnja Ivančan, Stjepan Barišin
Utjecaj primjene različitih tehnika anestezije na imunosni odgovor organizma: pregled literature
The effect of different anaesthetic techniques on the immune response: review of the literature 170

IN MEMORIAM / *OBITUARIES*

Prof. dr. sc. Vladimir Gruden, dr. med., doc. dr. sc. Bruno Salamon, dr. med., prim. Rudolf Rudi Muhvić, dr. med. 176

VIJESTI / *NEWS* 159, 175

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). 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 prijenosa 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 prije Literature.
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).
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)):* 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

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 at the end of the paper and before the References 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).
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.
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.

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 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.

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 1975. godine, revidiranom 1983. 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.

U slučaju sumnje na plagijat Uredнички odbor će nakon vlasite 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, tekstualni dio 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

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.

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.

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

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 slika 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.
  (preporuke za oblikovanje rada prilikom pisanja kako bi se kasnije iz postojećeg teksta što lakše kreirao XML)

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 prva tri i dodati: i sur. Časopise treba prikazivati kraticom koju rabi *Index Medicus* (http://www.pubmed.gov)

Primjeri citiranja literature:

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 Jun [pristupljeno 2002 Aug 12];102(6):[oko 3 str.]. Dostupno na: http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm

15. ***Popratno pismo***, mora sadržavati ime, adresu i telefonski broj (fiksni/mobilni) autora koji će komunicirati sa 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. ***Zahvala***

U zahvali treba navesti sve suradnike koji nisu zadovoljili kriterije za autorstvo, poput osoba koje su pružile tehničku podršku pomoć pri pisanju ili opću podršku. Financijska i materijalna potpora također treba biti navedena.

PROCES OCJENE RADA

Svaki će se rukopis tretirati kao strogo povjerljiv materijal, a proces ocjene rada provodi se anonimno. Prispjele rukopise najprije procijenjuje uredнички odbor te ih potom šalje najmanje dvojici recenzenata anonimno. Svaki upućeni rad dobiva svoj broj i oznaku (ID), a autori će biti obaviješteni o prijmu rada i njegovu broju. Autori su se dužni tim ID brojem koristiti u svakoj budućoj korespondenciji. Autor kojega su ostali autori imenovali za korespondenciju djeluje u ime ostalih u procesu vezanom za publikaciju rada. Rukopisi i ostali dostavljeni materijali ne vraćaju se pošiljateljima.

Nakon što uredнички odbor razmotri pristigle recenzije upućuje ih autoru/ima na uvid i popravak rukopisa. Ovisno o naravi recenzentskih primjebi popravljeni rukopis se može ponovno uputiti na recenziju istim recenzentima. Prihvaćeni radovi ne moraju se objavljivati onim redom kojim pristižu. Izneseni stavovi predstavljaju mišljenje autora.

Rukopisi se ne vraćaju, a svi tiskani prilozi vlasništvo su Hrvatskog liječničkog zbora. Sadržaj Liječničkog vjesnika može se reproducirati uz navod „preuzeto iz Liječničkog vjesnika".

Svaki objavljeni članak dobiva svoj DOI *(Digital Object Identifier)* koji je jedinstven za svaki članak objavljen u *Liječničkom vjesniku*. Uredništvo će osigurati svakom autoru (ili autoru koji je zadužen za korespondenciju ako je grupa autora prijavila rad) jednu kopiju *Liječničkog vjesnika*.

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.
  (recommendations for formatting a manuscript to enable easier XML creation from the text)

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 "et al.". 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]. Liječ Vjesn 1985;107:11–4. Croatian.

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, p. 406.

Editor

Dausset J, Colombani J, editor. Histocompatibility testing. Copenhagen: Munksgaard; 1973, pp. 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, pp. 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 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about p. 3]. Available from: http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm

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. ***Acknowledgements***

All contributors who do not meet the criteria for authorship, such as persons who have provided technical help, or support in general, should be listed under Acknowledgements. Financial and material support should also be listed.

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).

Liječ Vjesn 2020;142:123–128
https://doi.org/10.26800/LV-142-5-6-22

Smjernice | Guidelines

Preporuke za primjenu neuroaksijalne anestezije i perifernih živčanih blokova tijekom pandemije koronavirusne bolesti 2019. (COVID-19)

Recommendations for neuraxial anaesthesia and peripheral nerve blocks during the coronavirus pandemic 2019 (COVID-19).

Pripremili članovi radne skupine Hrvatskog društva za regionalnu anesteziju i analgeziju (HDRAA) i suradnici:
Katarina Šakić-Zdravčević[1], Tatjana Šimurina[2,3,4], Miroslav Župčić[5,6]✉, Livija Šakić[1,7], Sandra Graf Župčić[6,8], Viktor Đuzel[9]

[1] Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
[2] Odjel za anesteziologiju i intenzivnu medicinu, Opća bolnica Zadar
[3] Katedra za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Medicinski fakultet Sveučilišta „Josip Juraj Strossmayer" u Osijeku
[4] Odjel za zdravstvene studije, Sveučilište u Zadru
[5] Klinika za anesteziologiju i intenzivno liječenje, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka
[6] Katedra za fiziologiju, imunologiju i patofiziologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
[7] Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica „Sveti Duh", Zagreb
[8] Klinika za neurologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka
[9] Department of Anaesthesia, Barking, Havering and Redbridge University Hospitals NHS Trust, London RM7 0AG, United Kingdom

Deskriptori
INFEKCIJE KORONAVIRUSOM – liječenje, prevencija, prijenos; PANDEMIJA – prevencija;
SPINALNA ANESTEZIJA – standardi;
EPIDURALNA ANALGEZIJA – standardi;
ANESTEZIJA U PORODNIŠTVU – metode, standardi;
AEROSOLI – neželjeni učinci;
POSTPUNKCIJSKA GLAVOBOLJA – liječenje;
ŽIVČANI BLOK – metode; OSOBNA ZAŠTITNA OPREMA – standardi; MEDICINSKA OPREMA – standardi;
ZDRAVSTVENI DJELATNICI – organizacija, standardi;
PREPORUKE; HRVATSKA

SAŽETAK. Globalna pandemija COVID-19 ima snažan utjecaj na zdravstvene sustave svih zemalja svijeta. Zbog nedovoljnog broja znanstvenih istraživanja većina preporuka za anesteziološko postupanje za vrijeme pandemije bazira se prvenstveno na mišljenju stručnjaka. Za vrijeme pandemije potrebno je odložiti sve planirane operacije, a izvode se jedino hitne operacije koje imaju za cilj spriječiti trajnu invalidnost i smrtni ishod bolesnika te zahvati kod zloćudnih bolesti. Opća anestezija je povezana s postupcima koji stvaraju aerosol, stoga se prednost daje regionalnoj anesteziji kad god je to moguće. Ovim radom obuhvaćene su preporuke za primjenu neuroaksijalne anestezije i perifernih živčanih blokova tijekom COVID-19 pandemije u Hrvatskoj, pri čemu su uvaženi trenutni stavovi europskog i američkog društva za regionalnu anesteziju i liječenje boli. Ove preporuke su usmjerene na pripremu i planiranje osoblja, potrebnih sredstava, lijekova i opreme, izbor odgovarajuće zaštitne opreme, prilagodbu kliničkog okruženja novonastalim uvjetima, odgovarajuću primjenu terapije kisikom, procjenu sigurnog izvođenja postupaka regionalne anestezije i nadzor tijekom i poslije operacijskog zahvata. Primjena ovih praktičnih uputa od ključne je važnosti za sigurnost bolesnika te ujedno osigurava zaštitu zdravstvenih djelatnika od moguće zaraze.

Descriptors
CORONAVIRUS INFECTIONS – prevention and control, transmission, therapy; PANDEMICS – prevention and control; ANESTHESIA, SPINAL – standards;
ANALGESIA, EPIDURAL – standards;
ANESTHESIA, OBSTETRICAL – metode, standardi;
AEROSOLS – adverse effects; POST-DURAL PUNCTURE HEADACHE – therapy; NERVE BLOCK – methods;
PERSONAL PROTECTIVE EQUIPMENT – standards;
EQUIPMENT AND SUPPLIES – standards;
HEALTH PERSONNEL – organization and admministration, standards;
PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

SUMMARY. The global COVID-19 pandemic has a significant impact on healthcare systems across the world. Due to insufficient scientific research on the impact of the pandemic, the majority of recommendations on anaesthesia during the pandemic are based primarily on expert opinion. During the pandemic, it is recommended to postpone all elective procedures and carry out only essential and urgent surgery and procedures, such as those for oncological surgery, and those whose aim is to prevent permanent disability or prevent other life-threatening conditions. General anaesthesia is an aerosol generating procedure and therefore it is recommended to utilise regional anaesthesia whenever this is possible. This document provides an overview of guidance for the administration of neuraxial anaesthesia and peripheral nerve blocks during the COVID-19 pandemic in Croatia, with regard to the recommendations of the European and American societies for regional anaesthesia and pain medicine. This guidance is aimed at preparation and planning of personnel, required personal protective and other equipment, medication, clinical environment strategy, oxygen supplementation strategy, safety assessment of regional anaesthesia procedures, and monitoring during and after surgery. The implementation of these recommendations is crucial in preventing the spread of the pandemic for both the patients and medical personnel.

Ove su preporuke napisane za sve medicinske stručnjake koji sudjeluju u primjeni neuroaksijalne anestezije i perifernih živčanih blokova tijekom pandemije COVID-19 u Republici Hrvatskoj, a radi postizanja najviših standarda pri liječenju i perioperacijskom praćenju tih bolesnika. Usklađene su s preporukama

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Miroslav Župčić, https://orcid.org/0000-0002-1989-7255
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka,
Krešimirova ul. 42, 51000 Rijeka,
e-pošta: miro_zupcic@yahoo.com; miroslav.zupcic@uniri.hr

Primljeno 8. svibnja 2020., prihvaćeno 12. svibnja 2020.

europskog i američkog društva za regionalnu anesteziju i liječenje boli (American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine – ASRA; European Society of Regional Anesthesia and Pain Therapy – ESRA).[1] Navedene preporuke su ažurirane 28. travnja 2020. u najnovijem preglednom članku Uppal V. i suradnika.[2] U izradi ovih nacionalnih preporuka sudjelovali su članovi Hrvatskog društva za regionalnu anesteziju i analgeziju (HDRAA) Hrvatskoga liječničkog zbora i suradnici. Pisanje ovih preporuka nije financijski potpomognuto. Ovaj dokument donosi trenutne preporuke utemeljene u prvom redu na ekspertnim mišljenjima s obzirom na ograničen broj dosadašnjih znanstvenih istraživanja te se predložene upute mogu mijenjati u skladu s najnovijim spoznajama o načinu širenja, dijagnostici i liječenju bolesti COVID 19 te razvoju situacije za vrijeme pandemije. Obuhvaćaju anestezijsku skrb koja se odnosi na operacijske zahvate prvog i drugog reda hitnosti te operacije zbog smrtonosnih bolesti poput zloćudnih bolesti. Hitne operacije moraju se obaviti u najkraćem mogućem roku kako bi se izbjegao trajni invaliditet ili smrtni ishod. Operacije drugog reda hitnosti izvode se s odgodom do najviše 24 sata radi potrebne dijagnostike ili stabilizacije stanja bolesnika. Sve hladne (elektivne) operacije trebaju biti odgođene kako bi se smanjilo izlaganje bolesnika i osoblja infekciji, sačuvao kapacitet zdravstvenog sustava, planiralo raspoloživo zdravstveno osoblje koje može biti smanjeno zbog izolacije ili bolesti te kako bi se očuvala zaliha sredstava uključujući lijekove i osobnu zaštitnu opremu u uvjetima povećanih zahtjeva zbog priljeva bolesnika s COVID-19.[1,2]

Prilikom opće anestezije izvode se postupci koji uključuju dišni put te se osobito prilikom endotrahealne intubacije i ekstubacije stvara aerosol (male kapljice u zraku) preko kojega se cijeli zdravstveni tim izlaže riziku prijenosa COVID-19.[3] Rizik prijenosa akutne infekcije dišnog sustava na zdravstvenog djelatnika tijekom endotrahealne intubacije višestruko je povećan u usporedbi sa slučajevima kada nema takve izloženosti osoblja postupku intubacije (omjer rizika iznosi 6,6).[4] Endotrahealnu intubaciju bolesnika pozitivnog na COVID-19 idealno je izvesti u prostoriji s negativnim tlakom, ali takvi uvjeti nisu na raspolaganju u svim okolnostima niti u svakoj prilici.[5] Izbjegavanje opće anestezije također je od koristi za bolesnike, budući da regionalna anestezija smanjuje rizik poslijeoperacijskih komplikacija, što posebno dolazi do izražaja u kontekstu popratne infekcije dišnog sustava.[6,7] Regionalnoj anesteziji (neuroaksijalna anestezija i periferni blokovi) trebalo bi dati prednost pri izboru anestezije kada god je to moguće.[1] S obzirom na očekivanu nestašicu lijekova za vrijeme pandemije, veća primjena regionalne anestezije omogućava uštedu sedativa i hipnotika neophodnih za opću anesteziju.[2] Pažljivim promišljanjem treba omogućiti da se operacija u cijelosti obavi u regionalnoj anesteziji. Najmanje poželjan scenarij jest neplanirani prijelaz u opću anesteziju tijekom kirurškog zahvata. Ako se zbog produljenog trajanja ili složenosti operacijskog zahvata pretpostavlja velika vjerojatnost naknadnog prijelaza u opću anesteziju, bolje je odmah započeti s općom anestezijom.[1] Također je u tom slučaju potrebno planirati nošenje odgovarajuće zaštitne respiracijske maske.[2] Planiranje primjerenog pristupa podrazumijeva dobru komunikaciju s bolesnikom te primjerenu komunikaciju između anesteziološkog i kirurškog tima.

Priprema i planiranje

Prvi je korak u planiranju anestezije za vrijeme trajanja pandemije COVID-19 utvrditi je li bolesnik COVID-19 negativan, COVID-19 pozitivan ili suspektan da je pozitivan te je ispitivanje u tijeku (engl. *patient under investigation* – PUI).[8]

COVID-19 negativan bolesnik

Ako je rasprostranjenost bolesti COVID-19 u zajednici niska, a pacijent asimptomatski ili ako je testiran te se pokazalo da je COVID-19 negativan, može se izvoditi regionalna anestezija u skladu s uobičajenim smjernicama prihvaćenim u određenoj zdravstvenoj ustanovi jednako kao prije nastanka pandemije.[1,2]

Jednom kad je širenje bolesti COVID-19 u zajednici postalo značajno, za sve asimptomatske slučajeve treba pretpostaviti da su COVID-19 pozitivni ako se ne vrši testiranje ili su rezultati testa u tijeku.[1,2]

COVID-19 pozitivan bolesnik ili suspektan bolesnik kod kojeg je ispitivanje u tijeku (PUI)

Neuroaksijalna anestezija i blokovi perifernih živaca ne smatraju se postupcima koji stvaraju aerosol; prema tome, rad s COVID-19 pozitivnim bolesnikom ili suspektnim bolesnikom kod kojeg još traje ispitivanje (PUI), zahtijeva redovite mjere opreza prilikom kontakta i izlaganja kapljicama.[9] To uključuje uporabu kirurške maske, zaštite za oči zaštitnim naočalama i vizirom, jednokratnog zaštitnog odijela i duplih rukavica za osoblje uključeno u obavljanje ovih postupaka.

Odgovarajuća razina osobne zaštitne opreme (engl. *personal protective equipment* – PPE) određena je kako medicinskim postupkom tako i blizinom zdravstvenog radnika samom bolesniku. Uporaba N95 (FFP3) maski ili sličnih respiratora za pročišćavanje zraka (engl. *Powered Air Purifying Respirator* – PAPR) općenito nije nužna, ali se može razmotriti u slučaju produljenog bliskog kontakta s pozitivnim bolesnikom u zatvorenom okruženju.[10] S obzirom na nedostatak respiracijskih maski, trebalo bi maske N95 ili FFP3

čuvati za postupke pri kojima se stvara aerosol poput intubacije i ekstubacije.[11,12] Zdravstveni radnik koji skrbi o bolesniku koji je suspektan ili je potvrđeno COVID-19 pozitivan unutar 2 m udaljenosti od bolesnika trebao bi primijeniti mjere zaštite od širenja infekcije putem kapljica, ako sam postupak ne dovodi do stvaranja aerosola.[2]

Važno je povesti računa o tome da svi bolesnici trebaju nositi kiruršku masku kako bi se ograničilo širenje kapljica.[13]

Izbjegava se primjena visokih protoka kisika preko nosnih nastavaka jer to može dovesti do raspršivanja kapljica i mogućeg stvaranja aerosola.[14]

Ako je pacijentu potreban dodatni kisik, preferira se maska s kisikom ispred nosnih nastavaka.[1,2]

Način isporuke i protok kisika određuje mogućnost stvaranja aerosola i njegovu putnu udaljenost. Protok dodatnog kisika treba održavati na minimumu potrebnom za održavanje zasićenja arterijske krvi kisikom (po mogućnosti <5 l/min), kako bi se smanjio rizik od zamagljivanja (aerosolizacije).[2]

Kirurška maska može se koristiti preko maske za kisik kako bi se ograničilo raspršivanje kapljica.[1]

Postupci regionalne anestezije kod bolesnika s COVID-19 ili PUI trebaju se obaviti u operacijskoj sali ili u izolacijskim sobama te u sobi za porode ako se radi o rodilji. Bolesnici mogu biti operirani u sali s pozitivnim tlakom sve dok postoje mjere za sprječavanje protoka zraka iz operacijske sale u zajedničke prostorije. Treba izbjegavati uporabu zajedničkih prostora, kao što su soba za izvođenje regionalnih blokova ili prostor za pripremu, jer to može dovesti do unakrsne infekcije.[1,2]

Najiskusnija osoba trebala bi izvesti tehniku regionalne anestezije. Odijevanje osobne zaštitne opreme treba uslijediti prije ulaska u operacijsku dvoranu.[1,2]

Oprema

Koristiti samo osnovnu opremu za rad uz primjenu plastificiranih zaštitnih pokrova.[2]

Potrebnu opremu i lijekove treba pripremiti i složiti u posebne plastične vrećice prije postupka.[15]

Ultrazvučnu opremu, uključujući ultrazvučne sonde, treba zaštititi od onečišćenja posebnim plastičnim ulošcima te ih koristiti bez dodataka (printera, košara). Koristiti ultrazvučni gel za jednokratnu upotrebu. Donošenje kolica s lijekovima i opremom u sobu za perioperacijske postupke trebalo bi izbjegavati.

Tijekom izvođenja postupaka treba minimalizirati broj osoblja, ali pomoć treba biti uvijek dostupna.[2]

Budući da virus COVID-19 može ostati aktivan na plastičnim površinama do 3 dana, preporuka je dvostruko brisanje ultrazvuka (jednom u prostoriji, a drugi put izvan prostorije s bolesnicima). Svakako treba omogućiti dovoljno vremena za sušenje površina nakon svakoga postupka dezinfekcije.[16,17]

Spinalna anestezija i epiduralna analgezija

Primjena spinalne anestezije nije kontraindicirana za pozitivnu COVID-19 ili PUI osobu, iako postoje ograničeni dokazi. Rutinske indikacije i kontraindikacije za spinalnu anesteziju primjenjuju se i kod liječenja PUI ili COVID-19 bolesnika.[1,2]

Potrebno je paziti prilikom nastojanja da se skrati trajanje djelovanja lokalnoga anestetika upotrebom kratkodjelujućih lokalnih anestetika ili smanjenjem doze istoga kod spinalne anestezije, jer konverzija u opću anesteziju apsolutno nije poželjna.

Preporuka je isključiti trombocitopeniju jer već postoje preliminarni dokazi pojave trombocitopenije u bolesnika s teškim oblikom COVID-19.[18,19]

Pridržavati se rutinske tehnike asepse kao kod uobičajenih bolesnika.

Čestice virusa COVID-19 dulje se zadržavaju na plastici nego na poroznijim materijalima prema podatcima laboratorijske studije; ako je dostupno, može se uzeti u obzir izmjena u praksi pri odvajanju bolesnika sterilnim papirnatim pregradnim zavjesama umjesto plastičnih.[19]

Nakon lumbalne punkcije ne smije se dopustiti slobodno istjecanje cerebrospinalne tekućine (skr. CST) kako bi se smanjila mogućnost kontaminacije, s obzirom na to da je virus izoliran iz CST-a u bolesnika koji su bolovali od encefalitisa COVID-19.[20]

Trenutno se ne preporučuje prilagođavanje doza lijekova u spinalnoj anesteziji kao niti dodavanje opioida. Međutim, izmjena u kontinuiranu primjenu epiduralne infuzije može biti potrebna kako bi se smanjila potreba za dodatnim dozama za nadopunu koje zahtijevaju češći kontakt s bolesnikom.[2]

Nije primijećena povećana osjetljivost COVID-19 pozitivnih bolesnika na hipotenziju nakon neuroaksijalne tehnike, iako se izdvaja nekoliko slučajeva COVID-19 pozitivnih rodilja koji su upućivali na mogućnost duboke intraoperacijske hipotenzije kada nisu korišteni profilaktički vazoaktivni lijekovi.[21,22] Pri rješavanju hipotenzivnih stanja nakon primjene neuroaksijalnih tehnika anesteziolog mora postupati u skladu s rutinskim protokolom.[2,23]

Ophođenje s bolesnicima pozitivnim na COVID-19 mora se zbivati u prostorijama s negativnim tlakom ako određeni centri to omogućuju.[5] Sve grafičke i elektroničke snimke moraju biti dostupne izvan prostorije ako je moguće.

Nakon izvršenih postupaka treba pažljivo ukloniti potrošni materijal kako bi se izbjegao rizik od prijenosa.

Upravljanje postpunkcijskom duralnom glavoboljom (engl. *post-dural puncture headache* – PDPH)

Trenutno nema dostupnih uputa za liječenje glavobolje nakon duralne punkcije (PDPH) u bolesnika s COVID-19. Prvo treba pokušati primjenu konzervativnih mjera.

Blok nazalnog sfenopalatinskog ganglija treba izbjegavati u COVID-19 pozitivnih bolesnika, budući da uključuje bliski kontakt s aerosolom bolesnika i povećava rizik od prijenosa COVID-19 zdravstvenim djelatnicima.[2]

Ako postoji potreba za primjenom krvne zakrpe, poželjno je odgoditi njezinu primjenu do oporavka od infekcije. Iako nema jasnih dokaza, postoji pojačana zabrinutost zbog ubrizgavanja viremične krvi u epiduralni prostor, posebno tijekom aktivne bolesti.[2] Međutim, postupak se treba izvesti ako je glavobolja jaka i teško podnošljiva, uravnotežujući rizik od neuroloških komplikacija povezanih s teškom neliječenom glavoboljom i teorijskim rizikom injiciranja viremične krvi u epiduralni prostor.[24]

Primjena neuroaksijalnih postupaka u porodništvu

Iako postoje manjkavi dokazi primjene neuroaksijalne anestezije ili analgezije kod COVID-19 pozitivnih trudnica ili onih sumnjivih na infekciju, i dalje vrijede standardne indikacije i kontraindikacije.[18]

Neposredno prije izvođenja neuroaksijalnih postupaka potrebno je učiniti kontrolu trombocita jer se u trećini bolesnika s COVID-19 infekcijom pojavljuje trombocitopenija, dok je kod zdrave populacije trudnica taj postotak od 7–12%.[19]

Kod trudnica je broj trombocita od 70,000 × 10^6/L povezan s niskim rizikom, a sve vrijednosti ispod toga značajno povećavaju rizik od razvoja spinalnoga hematoma.[20]

Prilikom poroda kod trudnica koje su uslijed bolesti COVID-19 razvile simptome poput hipoksije, smanjenog funkcionalnoga rezidualnog kapaciteta pluća, preporučuje se primjena neuroaksijalne anestezije ili analgezije jer će primjena opće anestezije dovesti do pogoršanja navedenih simptoma, razvoja atelektaza i primitka u jedinicu intenzivne medicine.[21]

Periferni živčani blokovi

Potrebno je biti vrlo oprezan kod izvođenja blokova na glavi i vratu zbog mogućnosti kapljičnoga širenja virusa.

Općenito, smatra se da periferni živčani blokovi rezultiraju s manje fizioloških ili hemodinamičkih komplikacija u usporedbi s neuroaksijalnim tehnikama.[2]

Uvjeti pripreme i asepse kod bolesnika trebaju biti jednaki kao kod primjene neuroaksijalnih postupaka. Ako je moguće, treba primijeniti blok koji najmanje ometa respiracijsku funkciju. Dakle prednost imaju infraklavikularni i aksilarni naspram supraklavikularnoga bloka brahijalnoga spleta. Također se preporučuje primjenjivati blokove trupa (paravertebralni blok) nasuprot interskalenskoga.[23,25]

Doze lijekova za sedaciju prije primjene perifernih živčanih blokova treba reducirati kako bismo izbjegli respiracijsku insuficijenciju te posljedično tome potrebu za nadomjesnom primjenom kisika.

Pažljivo treba izračunati doze lokalnih anestetika (LA) s obzirom na pridružene bolesti. Blokove treba primjenjivati uz korištenje ultrazvuka kako bi se reducirala doza lokalnoga anestetika i time izbjegla sustavna toksičnost.[26]

Primjene dodataka lokalnim anesteticima i njihov povoljan utjecaj treba pažljivo regulirati zbog pojave određenih nuspojava: sedacije, imunosupresije (deksametazon), bradikardije i hipotenzije (klonidin i deksmedetomidin) te interakcije lijekova.[27]

Odluku o primjeni perineuralnih katetera za kontinuiranu perioperacijsku analgeziju treba donijeti ovisno o pojedinom slučaju. Iako primjena ovakvih tehnika zahtjeva češće kontakte s bolesnicima, povoljan učinak primjene regionalne anestezije i analgezije na smanjenje perioperacijske primjene opioida posebno je značajan kod bolesnika s respiracijskim tegobama.[28] Stoga se primjena bolničkih perineuralnih katetera mora ocjenjivati na temelju potreba pacijenata i raspoloživih sredstava. Ambulantni perineuralni kateteri i dalje se mogu koristiti uz jasne upute za pacijenta.

Rizik ili korist od primjene perifernih i/ili blokova fascije mišića treba također evaluirati pojedinačno. Ako se primjena bloka izvodi tijekom opće anestezije i zahtijeva promjenu položaja bolesnika, tada može doći do odvajanja endotrahealnoga tubusa od anesteziološkoga uređaja ili čak ekstubacije. Stoga je bolje odabrati blok koji ne zahtijeva promjenu položaja bolesnika [*transversus abdominis plane* (TAP) bloka] nasuprot paravertebralnoga ili bloka mišića ispravljača kralježnice (engl. *erector spinae block*).

Općenito, izbjegavati svaku dodatnu primjenu analgetskih postupaka ako se uspije postići zadovoljavajuća analgezija sistemskom primjenom analgetika.

Nadzor i izvođenje anestezije

Prije početka kirurškoga postupka treba temeljito ispitati uspješnost primjene neuroaksijalne anestezije i perifernih živčanih blokova kako bi se minimalizirala mogućnost potrebe za primjenom opće anestezije.

Nadzor respiracijske funkcije bolesnika uz primjenu antivirusnih filtera.[2]

Prilikom primjene perifernih živčanih blokova potrebno je osigurati dovoljno vrijeme za provjeru učinkovitosti bloka kako bi se minimalizirala potreba za općom anestezijom. Ako je ipak potrebno primijeniti opću endotrahealnu anesteziju, treba se pridržavati uputa za intubaciju i ventilaciju COVID-19 bolesnika.[29]

Treba izbjegavati pretjeranu ili duboku sedaciju kako bi se smanjila potreba za bilo kakvim postupcima ili intervencijama na dišnim putevima.

Izbjegavati dulji kontakt s bolesnicima pozitivnima ili sumnjivima na COVID-19 infekciju jer kašljanje i kihanje takvih bolesnika značajno ugrožavaju osoblje.

Bolesnici kod kojih se obavlja operacijski zahvat u regionalnoj anesteziji trebaju nositi kiruršku masku tijekom cijele operacije.[2]

Ako bolesnici nemaju kirurške maske, trebaju okrenuti glavu suprotno od operatera uz postavljanje plastične pregrade između bolesnika i anesteziologa.[2]

Nakon primjene opće anestezije uz pomoć anesteziološkog uređaja kod bolesnika pozitivnoga ili sumnjivoga na COVID-19 potrebno je zamijeniti filter za praćenje ugljičnoga dioksida iako on filtrira 99,999% virusa.[2]

Kraj operacijskog postupka

Bolesnika treba nadzirati u operacijskoj dvorani dok ne postane siguran (hemodinamski i respiracijski stabilan) za premještaj u dio bolničke ustanove koji je određen za smještaj COVID-19 bolesnika u skladu s lokalnim smjernicama.

Dokazano je da je rizik od prenošenja bolesti najveći tijekom svlačenja osobne zaštitne opreme.

Treba izdvojiti dodatno vrijeme za simulacijske vježbe, oblačenje i svlačenje uz prisutnost promatrača.[30]

Svu opremu koja se može ponovo upotrebljavati tijekom slijedećih postupaka potrebno je dezinficirati u skladu s važećim smjernicama.[1,2]

Zaključak

Uslijed nedovoljnog broja znanstvenih istraživanja, a time i čvrstih dokaza, većina donesenih preporuka za anesteziološko postupanje za vrijeme pandemije COVID-19 osniva se na mišljenju stručnjaka. Trenutni dokazi generirani su kroz prikaze slučajeva ili pregledne članke vezane uz primjenu regionalne anestezije tijekom pandemije COVID-19.[2] Upravo individualna iskustva djelatnika unutar medicinskih ustanova i utemeljeni teorijski pristup vrlo su važni za planiranje liječenja tijekom ovakve vrste pandemije ili u prošlosti teškoga akutnoga respiracijskoga sindroma (engl. *severe acute respiratory syndrome* – SARS).[2,31] Daljnja istraživanja i prikupljanje podataka putem nacionalnih registara omogućit će kvalitetniji pristup liječenju bolesnika s COVID-19 kod kojih je primijenjena regionalna anestezija, uz stvaranje okvira za sigurniji rad zdravstvenih djelatnika.

LITERATURA

1. *Uppal V, Sondekoppam RV, Lobo CA, Krolli S, Kalagara HKP.* Practice Recommendations on Neuraxial Anesthesia and Peripheral Nerve Blocks during the COVID-19 Pandemic. A Joint Statement by the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA) and European Society of Regional Anesthesia and Pain Therapy (ESRA). 2020 March 31. Dostupno na: https://esraeurope.org/wp-content/uploads/2020/04/ESRAASRA-COVID-19-Guidelines-.pdf. Pristupljeno: 3. 5. 2020.
2. *Uppal V, Sondekoppam RV, Landau R, El-Boghdadly K, Narouze S, Kalagara HKP.* Neuraxial anaesthesia and peripheral nerve blocks during the COVID-19 pandemic: a literature review and practice recommendations. [Review article]. Anaesthesia. 2020 April 28. Dostupno na: https://doi.org/10.1111/anae.15105. Pristupljeno: 3. 5. 2020.
3. *World Health Organization.* Infection prevention and control of epidemic-and pandemic-prone acute respiratory diseases in health care. Geneva: WHO; 2014.
4. *Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J.* Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: A systematic review. PLoS One 2012;7:e35797.
5. *Wax RS, Christian MD.* Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-ncov) patients. Can J Anaesth 2020 Feb 12. Dostupno na: doi: 10.1007/s12630-020-01591-x. [Epub ahead of print].
6. *Warren J, Sundaram K, Anis H i sur.* Spinal anesthesia is associated with decreased complications after total knee and hip arthroplasty. J Am Acad Orthop Surg 2020;28:e213–e221.
7. *von Ungern-Sternberg BS, Boda K, Chambers NA i sur.* Risk assessment for respiratory complications in paediatric anaesthesia: A prospective cohort study. Lancet 2010;376:773–83.
8. *Wong J, Goh QY, Tan Z i sur.* Preparing for a covid-19 pandemic: A review of operating room outbreak response measures in a large tertiary hospital in singapore. Can J Anaesth 2020 Mar 11. Dostupno na: doi: 10.1007/s12630-020-01620-9. [Epub ahead of print].
9. *Faculty of Intensive Care Medicine, Intensive Care Society, Association of Anaesthetists, The Royal College of Anaesthetists.* Personal protective equipment (ppe) for clinicians. 2020 March 27. Dostupno na: https://icmanaesthesiacovid-19.org/personal-protective-equipment-ppe-for-clinicians. Pristupljeno: 30. 3. 2020.
10. *World Health Organization.* Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease 2019 (covid-19). 2020 Feb 27. Dostupno na: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331215/WHO-2019-nCov-IPCPPE_use-2020.1-eng.pdf. Pristupljeno: 30. 3. 2020.
11. *American Society of Anesthesiologists.* UPDATE: the use of personal protective equipment byanesthesia professionals during the covid-19 pandemic. 2020 March 22. Dostupno na: https://www.asahq.org/about-asa/newsroom/news-releases/2020/03/update-the-use-of-personalprotective-equipment-

by-anesthesia-professionals-during-the-covid-19-pandemic. Pristupljeno: 30. 3. 2020.

12. *Centers for Disease Control and Prevention.* Interim infection prevention and control recommendations for patients with suspected or confirmed coronavirus disease 2019 (covid-19) in healthcare settings. 2020 March 19. Dostupno na: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/infection-control/controlrecommendations.html. Pristupljeno: 30. 3. 2020.
13. *World Health Organization.* Coronavirus disease (covid-19) advice for the public: when and how to use masks. 2020. Dostupno na: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advicefor-public/when-and-how-to-use-masks. Pristupljeno: 30. 3. 2020.
14. *Simonds AK, Hanak A, Chatwin M i sur.* Evaluation of droplet dispersion during non-invasive ventilation, oxygen therapy, nebuliser treatment and chest physiotherapy in clinical practice: implications for management of pandemic influenza and other airborne infections. Health Technol Assess 2010;14: 131–72.
15. *Matava CT, Yu J, Denning S.* Clear plastic drapes may be effective at limiting aerosolization and droplet spray during extubation: implications for COVID-19. Can J Anaest 2020. Epub 3 April. doi.org/10.1007/s12630-020-01649-w
16. *van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH i sur.* Aerosol and surface stability of SARSCoV-2 as compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med 2020. Epub 16 April. doi.org/10.1056/NEJMc2004973
17. *Kim DJ, Jelic T, Woo MY, Heslop C, Olszynski P.* Just the facts: recommendations on point of care ultrasound use and machine infection control during the COVID-19 pandemic. Can J Emerg Med 2020. Epub 9 April. doi.org/10.1017/cem.2020.364
18. *Society of Obstetric Anesthesia and Perinatology (SOAP).* Interim considerations for obstetrical anesthesia care related to COVID19. Dostupno na: https://soap.org/education/provider-education/expert-summaries/interim-considerations-for-obstetric-anesthesia-care-related-to-covid19/. Pristupljeno: 18. 3. 2020.
19. ACOG Practice Bulletin No. 207: Thrombocytopenia in pregnancy. Obstetr Gynecol 2019;133:181–93.
20. *Lee LO, Bateman BT, Kheterpal S i sur.* Multicenter Perioperative Outcomes Group Investigators. Risk of epidural hematoma after neuraxial techniques in thrombocytopenic parturients: a report from the multicenter perioperative outcomes group. Anesthesiology 2017;126:1053–63.
21. *Bauer ME, Chiware R, Pancaro C.* Neuraxial procedures in COVID-19 positive parturients: a review of current reports. Anesth Analg 2020;10.1213/ANE.0000000000004831. doi: 10.1213/ANE.0000000000004831. Pristupljeno: 26. 3. 2020.
22. *Chen R, Zhang Y, Huang L, Cheng BH, Xia ZY, Meng QT.* Safety and efficacy of different anesthetic regimens for parturients with COVID-19 undergoing Cesarean delivery: a case series of 17 patients. Can J Anaest 2020. Epub 16 March.
23. *Wang X, Zhang H, Xie Z, Zhang Q, Jiang W, Zhang J.* The effectiveness of additional thoracic paravertebral block in improving the anesthetic effects of regional anesthesia for proximal humeral fracture surgery in elderly patients: study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2020;19; 21:204.
24. *Cohen SP, Baber ZB, Buvanendran A i sur.* Pain Management Best Practices from Multispecialty Organizations during the COVID-19 Pandemic and Public Health Crises. Pain Med 2020 Apr 7. pii: pnaa127. doi: 10.1093/pm/pnaa127.
25. *Koyyalamudi VB, Arulkumar S, Yost BR, Fox CJ, Urman RD, Kaye AD.* Supraclavicular and paravertebral blocks: Are we underutilizing these regional techniques in perioperative analgesia? Best Pract Res Clin Anaesth 2014;28:127–38.
26. *El-Boghdadly K, Pawa A, Chin KJ.* Local anesthetic systemic toxicity: Current perspectives. Local Reg Anesth 2018;11: 35–44.
27. *Graf Zupcic S, Zupcic M, Duzel V i sur.* Effect of clonidine on the cutaneous silent period during spinal anesthesia. World J Clin Cases 2018;6:1136–45.
28. *Župčić M, Graf Župčić S, Brundula A, Zrinjščak Korečić I, Peršec J, Husedžinović I.* The application of paravertebral block in high-risk patient with cardiorespiratory, liver and kidney problems: a case report. Period Biol 2015;117:307–9.
29. *Meng L, Qiu H, Wan L i sur.* Intubation and ventilation amid the covid-19 outbreak: Wuhan's experience. Anesthesiology 2020;26.
30. *Wong J, Goh QY, Tan Z i sur.* Preparing for a covid-19 pandemic: A review of operating room outbreak response measures in a large tertiary hospital in Singapore. Can J Anaesth 2020;11.
31. *Nanji KC, Orser BA.* Managing Ebola: Lessons Learned from the SARS Epidemic. Anesth Analg 2015;121:834–5.

Liječ Vjesn 2020;142:129–134
https://doi.org/10.26800/LV-142-5-6-23

Izvorni rad | Original article

Utjecaj intrapartalne analgezije petidinom ili tramadolom na opstetričke ishode – usporedbeno dvostruko slijepo randomizirano prospektivno intervencijsko istraživanje

Impact of Intrapartal Analgesia Using Petihdine or Tramadol on Obstetrical Outcomes – a Head-to-Head Randomized Double Blind Prospective Interventional Study

Dražan Butorac[1], Ivka Djaković[1], Ana-Meyra Potkonjak[1]✉, Krunoslav Kuna[1], Blaženka Sumpor[1], Mirjana Radošević Vrkljan[2], Vesna Košec[1]

[1] Klinika za ženske bolesti i porodništvo, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice
[2] Odjel za ginekologiju i porodništvo, Opća bolnica Gospić

Deskriptori
OPSTETRIČKA ANALGEZIJA – metode; OPIOIDNI ANALGETICI – nuspojave, terapijska uporaba; TRAMADOL – farmakologija, nuspojave, terapijska uporaba; MEPERIDIN – farmakologija, nuspojave, terapijska uporaba; POROĐAJNA BOL – farmakoterapija; KARDIOTOKOGRAFIJA; APGAR OCJENA, PROSPEKTIVNA ISTRAŽIVANJA; DVOSTRUKO SLIJEPA ISTRAŽIVANJA

SAŽETAK. *Cilj:* Cilj istraživanja bila je usporedba djelovanja tramadola i petidina tijekom poroda na opstetričke ishode (njihov analgetski učinak, trajanje poroda, pojavnost nuspojava u rodilja i neonatalni status). *Metode:* Djelovanje analgetika ispitano je prospektivnim usporedbenim (engl. *head-to-head*) randomiziranim dvostruko slijepim intervencijskim istraživanjem na uzorku od 60 rodilja tijekom ročnog poroda. U istraživanju su upotrijebljene doze tramadola i petidina od 50 mg primijenjene intravenski. Pri analizi podataka služili smo se testom razlike u proporcijama dvaju nezavisnih skupova i Studentovim t-testom. Prije provedbe t-testa normalnost je ispitana Kolmogorov-Smirnovljevim testom. *Rezultati:* Primjena tramadola povezana je s manje prijavljenih nuspojava te kraćim trajanjem poroda u odnosu prema skupini rodilja liječenih petidinom. Analizom analgetskog učinka statistički značajno niža vrijednost boli nakon 10 minuta i 30 minuta utvrđena je u pacijentica kojima je primijenjen petidin u odnosu prema onima na tramadolu, uz negativnu razliku osjeta boli u obje promatrane točke mjerenja. Efekt primjene tramadola iščeznuo je nakon 30 minuta. Nisu utvrđene statistički značajne razlike u karakteristikama CTG zapisa, Apgarina zbroja, vrijednosti pH iz pupkovine. *Zaključak:* Prema rezultatima istraživanja, tramadol skraćuje trajanje poroda, a petidin ima jači analgetski učinak, ali i više neugodnih nuspojava za majku. Neonatalni je ishod neovisan o vrsti opioida.

Descriptors
ANALGESIA,OBSTETRICAL – methods; ANALGESICS,OPIOID – adverse effects, therapeutic use; TRAMADOL – adverse effects, pharmacology, therapeutic use; MEPERIDINE – adverse effects, pharmacology, therapeutic use; LABOR PAIN – drug therapy; CARDIOTOCOGRAPHY; APGAR SCORE; PROSPECTIVE STUDIES; DOUBLE-BLIND METHOD

SUMMARY. *Objective:* The aim of the study is to compare the effects of tramadol and pethidine during labor on the obstetrical outcomes (their analgesic effect, duration of labor, and the occurrence of adverse events in mother and neonate. *Methods:* The effect of analgesia was investigated by a prospective head-to-head randomized double-blind intervention study on a sample of 60 women in labor. In the study, 50 mg of tramadol and pethidine was administered intravenously. Data analysis was performed using tests of the difference of two independent proportions and Student's tests. Prior to the comparison of groups, normality was tested using Kolmogorov-Smirnov test. *Results:* The use of tramadol is associated with side effects less frequently reported and a shorter labor duration compared to the use of pethidine. Compared to tramadol, a statistically significant lower level of pain was determined after ten minutes and 30 minutes in patients among whom pethidine was used. In the tramadol group, a negative difference in the sensation of pain was determined in both points of measurement that were observed. The effect of tramadol administration vanished after 30 minutes. There were no statistically significant differences in fetal heart rate characteristics, Apgar score, and fetal acid-base status at birth. *Conclusion:* According to the study, tramadol shortens the duration of labour, whereas pethidine has a stronger analgesic effect, but is also accompanied with more maternal side effects being reported. No difference in the neonatal outcome was found.

Porođajna bol spominje se još od biblijskih vremena. Povijest poznaje razne načine obezboljenja poroda, a u nekim suvremenim društvima drevni načini kupiranja boli poput akupunkture, konzumacije opijata ili primjene ljekovitih biljnih pripravaka i dalje zauzimaju istaknuto mjesto. U suvremenoj rađaonici zlatni je standard epiduralna analgezija, metoda koja i u današnje vrijeme nije još dostupna svim rodiljama. Zbog nedostatka optimalnih uvjeta obezboljavanja poroda epiduralnom analgezijom parenteralna primjena opioida jedna je od prihvatljivih alternativa. Cilj ovog istraživanja bila je usporedba djelovanja dvaju opioida, tramadola i petidina, tijekom poroda na opstetričke ishode.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Ana-Meyra Potkonjak, dr. med.
Klinika za ženske bolesti i porodništvo, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb; e-pošta: ampotkonjak@gmail.com

Primljeno 15. svibnja 2019., prihvaćeno 2. ožujka 2020.

Tablica 1. Usporedba nuspojava u rodilja nakon primjene tramadola i petidina (test razlike u proporcijama)
Table 1. Comparison of adverse effects in mothers following administration of tramadol and pethidine (difference of proportion)

Nuspojave / Adverse effects	tramadol / Tramadol (N = 30)	petidin / Pethidine (N = 30)	P	CI tramadol / Tramadol (%)	CI petidin / Pethidine (%)
Bez / Without adverse effects (%)	46,20	0,00	**< 0,001**	**18,15%**	**0,00%**
Vrtoglavica / Dizziness (%)	0,00	37,50	**< 0,001**	**0,00%**	**17,62%**
Povraćanje / Vomiting (%)	7,69	18,75	0,206	9,7%	14,21%
Suhoća usta / Dryness of mouth (%)	0,00	18,75	**0,013**	**0,00%**	**14,21%**
Mučnina / Nausea (%)	7,69	18,75	0,206	9,70%	14,21%
Zamućenost vida / Blurred vision (%)	7,69	14,20	0,419	9,7%	12,70%
Pospanost / Drowsiness (%)	38,30	12,50	**0,022**	**17,69%**	**12,04%**
Svrbež / Itching (%)	0,00	6,25	0,164	0,00%	8,81%
Nesvjestica / Fainting (%)	0,00	12,50	**0,046**	**0,00%**	**12,04%**

Metode

Prospektivno usporedbeno (engl. *head-to-head*) randomizirano dvostruko slijepo intervencijsko istraživanje provedeno je u rodilištu Klinike za ženske bolesti i porodništvo KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu. Etičko povjerenstvo odobrilo je istraživanje. U vrijeme njegova provođenja epiduralna analgezija kao metoda obezboljavanja poroda nije bila dostupna u rodilištu Klinike za ginekologiju i porodništvo. Uz pismeni pristanak ispitanice su bile zdrave rodilje neovisno o dobi, podijeljene u dvije skupine metodom restriktivne randomizacije: rodilje kod kojih je primijenjen tramadol i rodilje u kojih je primijenjen petidin. Ampule lijekova numerirane su i upisane bez vidljiva naziva lijeka. Liječnici nisu znali koji su analgetik odabrali niti su rodilje znale koji su analgetik primile. Navedeni lijekovi aplicirani su u dozi od 50 mg intravenski. Tijek poroda praćen je partogramom prema Friedmanu, a stanje ploda nadzirano kontinuiranim kardiotokografskim zapisom (CTG). Prema smjernicama opstetričke struke, u slučajevima prepatološkog ili patološkog CTG zapisa izmjeren je stupanj kiselosti fetalne krvi (fetalna pH-metrija). Stanje novorođenčeta procijenjeno je nalazom acidobaznog statusa iz krvi pupkovine, a vitalnost neposredno nakon rođenja bodovanjem prema Apgarovoj. Pri respiratornoj depresiji uz održanu srčanu akciju novorođenčeta primijenjen je antidot nalokson u dozi od 0,1 mg/kg. Kriteriji za uključivanje ispitanica u istraživanje bili su: postojanje znakova spastičnog poroda (uznemirenost, zadebljanje i rigiditet ušća maternice, nenapredovanje poroda unatoč dobrim trudovima), otvorenost ušća od 3 do 7 cm, stav ploda glavom, uredan CTG zapis pri prijmu u trajanju od 20 minuta i pismeni pristanak rodilje. Svaka rodilja s određenim nalazom otvorenosti ušća imala je svoj par u drugoj skupini. U istraživanje nisu uključene rodilje s poznatom preosjetljivošću na opioidne analgetike, bolestima bubrega, jetre, težim srčanim bolestima, znakovima prijeteće eklampsije ili s eklampsijom, težim plućnim bolestima, glaukomom, ulceroznim kolitisom, akutnim traumama glave, duljom opstipacijom ili akutnim proljevima, one u stanjima koja nalažu primjenu drugih lijekova u porođaju poput psihofarmaka, hormona štitne žlijezde, cimetidina, tricikličkih antidepresiva, antihipertenzivnih lijekova, u akutnom ili kroničnom pijanstvu, ovisnostima o drogama ili lijekovima, s akutnom i kroničnom respiratornom insuficijencijom posteljice. Iz istraživanja su isključene i rodilje koje su tijekom porođaja odustale od sudjelovanja. Skupine su posebno analizirane s obzirom na trajanje porođaja, subjektivan doživljaj boli prema numeričkoj ljestvici za procjenu boli (VAS od 0 do 10 bodova) prije aplikacije, 10 minuta i 30 minuta poslije aplikacije lijeka, CTG zapis, pojavnost nuspojava nakon primjene lijekova, Apgarin zbroj u novorođenčeta u prvoj i petoj minuti nakon rođenja te vrijednosti pH iz njegove pupčane vene. Kao vrijednost standardne devijacije upotrijebljen je teorijski raspon od 30% srednje vrijednosti, što je granica prihvatljive disperzije. Pri analizi podataka služili smo se testom razlike u proporcijama dvaju nezavisnih skupova i Studentovim t-testom. Prije provedbe t-testa normalnost je ispitana Kolmogorov-Smirnovljevim testom.

Rezultati

Istraživanjem je obuhvaćeno 60 rodilja, podijeljenih u dvije skupine ovisno o vrsti primijenjenog opijata.

Tablica 2. Srednja razlika osjeta boli 10 i 30 minuta nakon apliciranja lijekova (Studentov t-test)
Table 2. Mean difference in pain 10 and 30 minutes after drug application (Student's t-test)

	tramadol / Tramadol (N = 30)	petidin / Pethidine (N = 30)	p	CI tramadol / Tramadol (%)	CI petidin / Pethidine (%)
10 min nakon apliciranja lijeka / 10 min after drug application	-0,92 (0,28)	-1,650 (0,50)	< 0,001	0,100	0,180
30 min nakon apliciranja lijeka / 30 min after drug application	0,62 (0,19)	-0,700 (0,21)	< 0,001	0,068	0,076

Tablica 3. Usporedba kardiotokografskog (CTG) zapisa nakon primjene tramadola i petidina (test razlike u proporcijama)
Table 3. Comparison of continuous cardiotocography characteristics after administration of tramadol and pethidine (difference in proportions test)

	tramadol / Tramadol (N = 30)	petidin / Pethidine (N = 30)	p	CI tramadol / Tramadol (%)	CI petidin / Pethidine (%)
Učestalost DIP I i sužene undulacije / Frequency of early decelerations and minimal variability (%)	7,70	12,50	0,537	9,70%	12,04%
Učestalost silentnog tipa CTG zapisa i DIP II / Frequency of absent variability and late decelerations (%)	0,00	6,25	0,164	0,00%	8,81%

Tablica 4. Usporedba vrijednosti Apgarina zbroja nakon primjene tramadola i petidina (Studentov t-test)
Table 4. Comparison of Apgar after administration of tramadol and pethidine (Student's t-Test)

	tramadol / Tramadol (N = 30) (SD)	petidin / Pethidine (N = 30) (SD)	p	CI tramadol / Tramadol (%)	CI petidin / Pethidine (%)
Apgarin zbroj u prvoj minuti nakon rođenja / Apgar score after 1 min	8,69 (2,61)	8,53 (2,56)	0,811	0,009	0,009
Apgarin zbroj u petoj minuti nakon rođenja / Apgar score after 5 min	9,54 (2,86)	9,40 (2,82)	0,849	0,010	0,010

Jedna je skupina od 30 ispitanica primila tramadol, a drugih 30 ispitanica primalo je petidin. Analizom skupina ispitane su razlike u analgetskom učinku, trajanju porođaja, pojavnosti nuspojava, CTG zapisu i neonatalnom ishodu s obzirom na ocjenu vitalnosti novorođenčeta prema Apgarovoj i vrijednosti pH iz pupčane vene. Nakon provedenog istraživanja zabilježena je veća učestalost nuspojava u rodilja kod kojih je primijenjen petidin u odnosu prema onima kod kojih je primijenjen tramadol, uz statistički značajnu povezanost (tablica 1.). Analizom zastupljenosti nuspojava utvrdili smo da je najčešća nuspojava u rodilja kod kojih je primijenjen tramadol bila pospanost, dok je u rodilja kod kojih je primijenjen petidin najzastupljenija bila vrtoglavica (tablica 1.). Statistički značajno češća bila je pojava vrtoglavice, suhoće usta i nesvjestice u rodilja kod kojih je primijenjen petidin, dok je pospanost bila statistički značajno češća pojava u rodilja koje su primile tramadol (tablica 1.). Neke su pacijentice imale više nuspojava.

Statistički značajno niža vrijednost boli nakon 10 minuta i 30 minuta utvrđena je u pacijentica kod kojih je upotrijebljen petidin (tablica 2.).

U obje promatrane točke mjerenja utvrđena je negativna razlika boli u pacijentica kod kojih je primijenjen petidin, dok je već nakon 30 minuta efekt primjene tramadola iščeznuo (pozitivna razlika osjeta boli u odnosu prema početnom mjerenju) (tablica 2.). Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti ranih deceleracija (DIP 1) na CTG zapisu, sužene undulacije, kasnih deceleracija (DIP 2) ili silentnog CTG zapisa između promatranih skupina (tablica 3.). U novorođenčadi obje promatrane skupine nije bilo statističke značajne razlike u vrijednostima Apgarina zbroja (tablica 4.), kao ni u vrijednostima pH iz pupkovine (tablica 5.). Statistički značajno dulje trajanje porođaja zabilježeno je nakon primjene petidina u odnosu prema tramadolu (tablica 6.).

Rasprava

Poznavanje složenosti i interakcije različitih aspekata bolnog doživljaja može pomoći u pristupu trudnici i uklanjanju boli. Nociceptivna, kognitivno-bihevioralna i afektivno-motivacijska najvažnije su dimenzije

Tablica 5. Usporedba vrijednosti pH iz vene pupkovine (Studentov t-test)
Table 5. Comparison of umbilical venous blood pH (Student's t-Test)

	tramadol / Tramadol (N = 30) (SD)	petidin / Pethidine (N = 30) (SD)	p	CI tramadol / Tramadol (%)	CI petidin / Pethidine (%)
pH	7,32 (2,2)	7,29 (2,19)	0,958	0,799	0,796

Tablica 6. Trajanje porođaja nakon primjene tramadola i petidina (Studentov t-test)
Table 6. Duration of labor after administration of tramadol and pethidine (Student's t-Test)

	tramadol / Tramadol (N = 30) (SD)	petidin / Pethidine (N = 30) (SD)	p	CI tramadol / Tramadol (%)	CI petidin / Pethidine (%)
Trajanje porođaja u satima / Duration of labor	6,16 (1,85)	7,53 (2,26)	0,013	0,67	0,67

boli pri porođaju. Nociceptivni bolni podražaj za vrijeme drugoga porođajnog doba zbog rastezanja tkiva porođajnog kanala osnovni je neurofiziološki mehanizam boli u porođaju.[1] U integraciji percepcije i stvaranja negativnog doživljaja boli zasnovanog na prethodnim iskustvima i emocijama sudjeluju veze limbičkih struktura mozga s korteksom i opisuju afektivno-motivacijsku dimenziju boli.[1,2] Pri procjeni kvalitete boli kod svake rodilje potrebno je imati na umu i različite načine individualne ekspresije neugode, tj. kognitivno-biheviorale dimenzije boli.[1] Bez obzira na prethodno opisane spoznaje o boli, intenzivna neugoda pri porođaju često je praćena strahom. Aktivacija simpatičkoga živčanog sustava i porast razine cirkulirajućih katekolamina u stanjima boli i straha smanjuju protok krvi kroz posteljicu, a hiperventilacija majke s posljedičnom hipokarbijom i pomicanjem krivulje oksihemoglobina ulijevo ometa dostatnu opskrbu fetusa kisikom i pojačava doživljaj boli.[3] Zbog toga je poželjan terapijski pristup usmjeren prema prepoznavanju različitih dimenzija boli i uklanjanju straha i patnje, uz istodobno osiguranje urednog tijeka porođaja. Nefarmakološke metode ublažavanja boli, temeljene na endogenim mehanizmima modulacije boli, zasad nisu općeprihvaćene u kliničkom radu. U modernoj rađaonici prednost se daje narkoticima, sedativima i spazmoliticima. Epiduralna analgezija najučinkovitija je metoda obezboljavanja porođaja.[4] Kad epiduralna analgezija nije dostupna, kao što je to bilo u rodilištu Klinike tijekom provođenja ovog istraživanja, a u želji za brzom i učinkovitom analgezijom u vrijeme jake boli i intenzivnih trudova, izbor je parenteralna primjena opioida.[5,6] Kupiranje boli postiže se primjenom pojedinačnih doza opioida, koje se mogu i ponoviti ovisno o željenom stupnju kontrole boli. Bolja kontrola boli uz smanjenje neželjenih učinaka može se postići i primjenom trajnih intravenskih pumpa.[7] Prijenos opioida preko posteljice zbiva se pasivnom difuzijom.[8] U odraslih se eliminacija opioida uvelike postiže konjugacijom s glukuronidima u jetri. Jedan od najčešće propisanih opioidnih analgetika za ublažavanje umjerene do jake boli pri porođaju jest petidin, sintetski derivat s farmakološkim učinkom sličnim morfinu, u anglosaskoj literaturi poznat kao meperidin. Metabolizam petidina u jetri zbiva se N-demetilacijom u norpetidin. Neželjena djelovanja petidina jesu pospanost, zamućenost vida, retencija urina, suhoća usta, mučnina, povraćanje, a svojstvo norpetidina kod visokih doza petidina jest i halucinogeni i konvulzivni učinak. Osim depresije disanja, moguće posljedice u novorođenčadi jesu hipotermija, problemi s hranjenjem, suženo stanje svijesti.[9] U sustavnom pregledu literature koji su proveli Bricker i Lavender, a uključivao je analizu intravenske, intramuskularne i epiduralne analgezije, paracervikalnog bloka i metode analgezije koju kontrolira pacijentica za vrijeme porođaja, ne postoje jasni dokazi o prednosti jednog od opioida (tramadol, meptazinol, dijamorfin, pentazocin, nalbufin, butorfanol, morfij i fentanil) u odnosu prema petidinu s obzirom na neonatalni ishod.[10]

Zbog mogućega jačeg djelovanja petidina na majku u obliku pospanosti, ali i depresije disanja u novorođenčadi, njegova uloga u ublažavanju porođajne boli i dalje je predmet istraživanja. Učinak depresije disanja u novorođenčeta najuočljiviji je ako je porođaj dovršen dva do tri sata nakon intravenske primjene lijeka.[6] Aktivni metabolit normeperidin djeluje na centar za disanje i srčanu akciju fetusa, fetalno ponašanje i prihvaćanje dojenja.[11–13] Slijedom navedenoga potrebno je razmotriti primjenu drugih, učinkovitijih lijekova s povoljnijim analgetskim učinkom i opstetričkim ishodima. U odnosu prema petidinu najčešće rabljeni opioidni analgetik jest tramadol.[14] To je slabi agonist u-opioidnih receptora i slabi inhibitor unosa noradrenalina. Prednost tramadola u odnosu prema petidinu jest da ne izaziva depresiju disanja. Unatoč slabijem analgetskom učinku tramadola primjena kombinirane epiduralne/spinalne analgezije, kao i epiduralne analgezije koju kontrolira pacijentica (PCEA) te intravenske analgezije što ju kontrolira pacijentica (PCIA) s

tramadolom znatno skraćuje drugo porođajno doba, a bez važnijeg utjecaja na srčanu akciju djeteta.[6,15] Metabolizam tramadola zbiva se preko citokrom-oksidaza, enzimima CYP2D6 i CYP3A4, zbog čega kod osoba s pojačanom ili oslabljenom funkcijom enzima postoje i razlike u analgetskom učinku i pojavnosti nuspojava.[16] Osobe koje su brzi metabolizatori imaju slabiji odgovor na lijek, ali i manje neželjenih reakcija. Prema rezultatima farmakogenetičkog istraživanja koje je provedeno u Hrvatskoj istodobno kad i naše istraživanje, učestalost fenotipa slabih metabolizatora supstrata CYP2D6 iznosila je 3%, a brzih metabolizatora 4%.[17]

U izvješću Svjetske zdravstvene organizacije iz 2018. godine navedeni su rezultati 6 studija koje su uspoređivale ishode nakon intramuskularne primjene tramadola i petidina u porođaju. Objavljeni su rezultati istraživanja provedenih na ukupno 483 ispitanice. Usporedbom rezultata istraživanja koja su ispitivala intramuskularnu primjenu tramadola i petidina utvrđeno je da ne postoje sigurni dokazi o prednosti jednog od dvaju lijekova s obzirom na analgetski učinak, način dovršenja porođaja, nuspojave u obliku pospanosti i povraćanja, Apgarinog zbroja u novorođenčadi i pojavnosti njihova respiratornog distresa. Stoga, a na temelju analize podataka o intramuskularnoj primjeni lijeka, u preporukama Svjetske zdravstvene organizacije iz 2018. primjena tramadola nije navedena.[18] U kontekstu usporedbe primjene tramadola s primjenom neopioidnih analgetika pri porođaju, godine 2014. objavljeno je istraživanje na uzorku od 200 rodilja koje je uspoređivalo analgetski učinak tramadola i paracetamola i dokazalo da je paracetamol u dozi od 1000 mg intravenski imao znatno bolji analgetski učinak uz kraće trajanje porođaja te manju pojavnost nuspojava poput mučnine i povraćanja u odnosu prema tramadolu primijenjenom u dozi od 100 mg intramuskularno.[19] Iako je donedavno prevladavalo mišljenje da paracetamol ne utječe na zatvaranje arterijskog duktusa u novorođenčadi, novija klinička istraživanja pokazuju kako paracetamol u dozi od 15 mg/kg tjelesne težine novorođenčeta tijekom tri dana učinkovito zatvara arterijski duktus.[19–23] S obzirom na navedeno, preostaje ispitati ulogu i analgetski učinak tramadola u porođaju, kao i djelovanje na neonatalni ishod. U velikom dijelu radova koji su analizirali analgetski učinak tramadola tijekom porođaja, doza tramadola bila je 100 mg ili 1 mg/kg primijenjena intramuskularno. Malen je broj radova koji su uspoređivali minimalne doze, obje primijenjene intravenski. U našem je slučaju intravenska primjena bila poželjnija s obzirom na jednostavnost primjene lijeka i brže djelovanje. Žarište interesa bila je analiza primjene minimalne početne doze. Rezultati našeg istraživanja pokazali su znatno kraće trajanje porođaja u rodilja nakon primjene tramadola u odnosu prema petidinu i podudaraju se sa zaključcima istraživanja Maryam Khooshideh o ulozi ovih dvaju analgetika u porođaju.[13] Za razliku od Khooshidehina istraživanja, u kojemu je srednje vrijeme trajanja porođaja bilo 4 sata nakon primjene tramadola,[13] dovršetak porođaja u našem istraživanju bio je u roku od 6,16 sati. Dulje srednje vrijeme trajanja porođaja zabilježeno je u istraživanju Viegasa i suradnika i iznosilo je 7,9 sati.[24] Isto tako, dulje trajanje porođaja zabilježeno je i u Hussleinovoj studiji, no bez dokazane statističke značajnosti.[25] Testiranjem djelovanja petidina na glatku muskulaturu uterusa miševa pokazano je da petidin u aktivnoj fazi porođaja povećava kontraktilnost mišića uterusa i može biti razlog kraćeg trajanja porođaja. Na histološkim preparatima tkiva uterusa rodilja, dobivenog carskim rezom, dokazan je suprotni efekt petidina.[26] Za razliku od petidina, studija o učinku tramadola na kontraktilnost uterine muskulature zečeva u porođaju pokazala je stimulirajući efekt na tkivo uterusa u obliku povećanja amplitude i trajanja kontrakcije, bez učinka na učestalost kontrakcija.[27] Analiza neželjenih učinaka pokazala je da je učestalost nuspojava bila veća u skupini ispitanica koje su primale petidin. U našem istraživanju najčešća nuspojava u rodilja nakon primjene tramadola bila je pospanost, a u rodilja kod kojih je primijenjen petidin vrtoglavica. U literaturi se spominje manja učestalost mučnine, povraćanja i pospanosti nakon primjene tramadola u odnosu prema petidinu iako postoje i suprotni zaključci.[13,24,28] Keskin i suradnici u svojem su radu dokazali veću učestalost mučnine i pospanosti nakon primjene tramadola u odnosu prema petidinu.[28] U našem istraživanju statistički značajno manja bila je učestalost vrtoglavice, suhoće usta i nesvjestice u rodilja kod kojih je primijenjen tramadol. Iako je porođaj trajao dulje, statistički značajno manja bol utvrđena je u pacijentica koje su primale petidin, dok je efekt primjene tramadola iščeznuo nakon 30 minuta (pozitivna razlika osjeta boli u odnosu prema početnom mjerenju). Nedostatak ove studije koji utječe na interpretaciju rezultata jest činjenica da nisu istaknute razine VAS-a prije i poslije primjene lijeka. U istraživanju smo pratili objektivne znakove spastičnog porođaja (uznemirenost trudnice, zadebljanje i rigiditet ušća maternice, nenapredovanje porođaja unatoč dobrim trudovima), a razlikama vrijednosti prema VAS-u praćen je subjektivan doživljaj boli. Buduća istraživanja trebala bi usporediti početni i konačni subjektivan doživljaj boli prema VAS-u. Analizom CTG zapisa za vrijeme porođaja nije utvrđena statistički značajna razlika pojavnosti prepatološkog ili patološkog CTG zapisa. Prema našem istraživanju, neposredno nakon rođenja, u prvoj i petoj minuti, srednje vrijednosti Apgarina zbroja u novorođenčadi majka koje su primale tramadol bile su više nego u novorođenčadi majka koje su primale petidin, ali bez statistički značajne razlike. Srednje vrijednosti Apgarina zbroja nakon primjene tramadola iznosile su 8,69 ±

2,61 u prvoj minuti te 9,54 ± 2,86 u petoj minuti poslije rođenja, što je više od srednjih vrijednosti 8 (+ 1,7) i 9,1 (+ 1,2) koje navode Hedi Claahsen-van der Grinten i suradnici,[29] dok statistički značajne razlike nisu zabilježene u studiji Keskina i suradnika.[28]

Pri analizi dviju vrsta opioidnih analgetika nije utvrđena statistički značajna razlika u vrijednosti pH iz pupčane vene.

Zaključak

Oba primijenjena opioidna analgetika imaju prednosti i nedostatke. Tramadol skraćuje trajanje porođaja, a petidin ima jači analgetski učinak, ali i više neugodnih nuspojava za majku. Neonatalni je ishod neovisan o vrsti opioida. Zato je u kliničkoj praksi potrebno individualizirati pristup rodiljama i odlučiti se za opioid koji nam u danom trenutku učinkovitije pomaže pri vođenju porođaja. Želimo li bolji analgetski učinak, upotrijebit ćemo petidin, a ako želimo skratiti porođaj, odlučit ćemo se za tramadol.

Svi postupci u ovom istraživanju provedeni su sukladno etičkim standardima institucijskog odbora odgovornog za izvođenje istraživanja na ljudima i u skladu su s Helsinškom deklaracijom iz 1975. godine, revidiranom 1983. godine.

LITERATURA

1. *Bonapace J, Gagné GP, Chaillet N, Gagnon R, Hébert E, Buckley S.* No. 355-Physiologic Basis of Pain in Labour and Delivery: An Evidence-Based Approach to its Management. J Obstetr Gynaecol Can 2018;40:227–45.
2. *Xiao X, Zhang YQ.* A new perspective on the anterior cingulate cortex and affective pain. Neurosci Biobehav Rev 2018;90: 200–11.
3. *Labor S, Maguire S.* The pain of labour. Rev Pain 2008;2:15–9.
4. *Kranke P, Weibel S.* Pain relief during labour: challenging the use of intramuscular pethidine. Lancet 2018;392:617–9.
5. *Anim-Somuah M, Smyth RM, Cyna AM, Cuthbert A.* Epidural versus non-epidural or no analgesia for pain management in labour. Cochrane Database Syst Rev 2018;5:CD000331.
6. *Jain S, Arya VK, Gopalan S, Jain V.* Analgesic efficacy of intramuscular opioids versus epidural analgesia in labor. Int J Gynaecol Obstetr 2003;83:19–27.
7. *Schnabel A, Hahn N, Broscheit J i sur.* Remifentanil for labour analgesia: a meta-analysis of randomised controlled trials. Eur J Anaesthesiol 2012;29:177–85.
8. *Griffiths SK, Campbell JP.* Placental structure, function and drug transfer. Anaesth Crit Care Pain 2014;15:84–9.
9. *Reynolds F.* The effects of maternal labour analgesia on the fetus. Best Pract Res Clin Obstetr Gynaecol 2010;24:289–302.
10. *Bricker L, Lavender T.* Parenteral opioids for labor pain relief: a systematic review. Am J Obstetr Gynecol 2002;186:S94–109.
11. *Petrie RH, Yeh SY, Murata Y i sur.* The effect of drugs on fetal heart rate variability. Am J Obstetr Gynecol 1978;130:294–9.
12. *Mattingly JE, D'Alessio J, Ramanathan J.* Effects of obstetric analgesics and anesthetics on the neonate. Pediatr Drugs 2003;5:615–27.
13. *Khooshideh M, Shahriari A.* A comparison of tramadol and pethidine analgesia on the duration of labour: a randomised clinical trial. Aust N Z J Obstetr Gynaecol 2009;49:59–63.
14. *Fieni S, Angeri F, Kaihura CT i sur.* Evaluation of the peripartum effects of 2 analgesics: meperidine and tramadol, used in labor. Acta Biomed Ateneo Parmense 2000;71:397–400.
15. *Long J, Yue Y.* Patient controlled intravenous analgesia with tramadol for labor pain relief. Chin Med J 2003;116(11): 1752–5.
16. *Miotto K, Cho AK, Khalil MA, Blanco K, Sasaki JD, Rawson R.* Trends in tramadol: pharmacology, metabolism, and misuse. Anesth Analg 2017;124:44–51.
17. *Bozina N, Granić P, Lalić Z, Tramisak I, Lovrić M, Stavljenić-Rukavina A.* Genetic polymorphisms of cytochromes P450: CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 in Croatian population. Croat Med J 2003;44:425–8.
18. *World Health Organization.* WHO recommendation on opioid analgesia for pain relief during labour. Geneva: WHO, 2018. Dostupno na: https://extranet.who.int/rhl/topics/preconception-pregnancy-childbirth-and-postpartum-care/care-during-childbirth/care-during-labour-1st-stage/who-recommendation-opioid-analgesia-pain-relief-during-labour. Pristupljeno: 18. prosinca 2019.
19. *Lallar M, Anam HU, Nandal R, Singh SP, Katyal S.* Intravenous paracetamol infusion versus intramuscular tramadol as an intrapartum labor analgesic. J Obstetr Gynaecol India 2015;65:17–22.
20. *Ohlsson A, Shah PS.* Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2018;4:CD010061.
21. *Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, Schimmel MS, Kaplan M, Fink D.* Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. Pediatrics 2011;128:e1618–21.
22. *Kaur Makkar J, Jain K, Bhatia N, Jain V, Mal Mithrawal S.* Comparison of analgesic efficacy of paracetamol and tramadol for pain relief in active labor. J Clin Anesth 2015;27:159–63.
23. *Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O i sur.* Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. J Pediatr 2014;164:510–4.
24. *Viegas OA, Khaw B, Ratnam SS.* Tramadol in labour pain in primiparous patients. A prospective comparative clinical trial. Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biol 1993;49:131–5.
25. *Husslein P, Kubista E, Egarter C.* Obstetrical analgesia with tramadol – Results of a prospective randomized comparative study with pethidine. Z Geburtshilfe Perinatol 1987;191:234–7.
26. *Yoo KY, Lee J, Kim HS, Jeong SW.* The effects of opioids on isolated human pregnant uterine muscles. Anesth Analg 2001;92:1006–9.
27. *Yakovleva AA, Nazarova LA, Prokopenko VM, Pavlova NG.* Effect of Tramadol on Rabbit Uterine Contractile Activity Induced in Late Pregnancy. Bull Exp Biol Med 2017;162: 349–52.
28. *Keskin HL, Aktepe Keskin E, Avsar AF, Tabuk M, Caglar GS.* Pethidine versus tramadol for pain relief during labor. Int J Gynaecol Obstetr 2003;82:11–6.
29. *Claahsen-Van Der Grinten HL, Verbruggen I, Van Den Berg PP, Sporken JM, Kollee LA.* Different pharmacokinetics of tramadol in mothers treated for labour pain and in their neonates. Eur J Clin Pharmacol 2005:61:523–9.

Liječ Vjesn 2020;142:135–139
https://doi.org/10.26800/LV-142-5-6-24

Izvorni rad | Original article

Trend i razvoj epiduralne analgezije i epiduralne anestezije u rodilištu KBC-a Sestre milosrdnice tijekom prošlih deset godina

Trend and development of epidural analgesia and epidural anesthesia in the maternitiy ward of UHC Sestre milosrdnice over the past ten years

Katarina Kličan-Jaić[1], Maja Pešić[1], Ivan Ivanovski[1], Ivona Banožić[1], Marinko Vučić[1], Krunoslav Kuna[2]

[1] Zavod za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb
[2] Klinika za ženske bolesti i porodništvo, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

Deskriptori
EPIDURALNA ANALGEZIJA – statistički podatci, trend; OPSTETRIČKA ANALGEZIJA – statistički podatci, trend; EPIDURALNA ANESTEZIJA – statistički podatci, trend; OPSTETRIČKA ANESTEZIJA – statistički podatci, trend; CARSKI REZ – statistički podatci; POROĐAJ – statistički podatci; POROĐAJNA BOL; RETROSPEKTIVNA ISTRAŽIVANJA

SAŽETAK. Tijekom posljednjih godina epiduralna analgezija za obezboljavanje vaginalnog porođaja primjenjuje se sve češće i jedna je od najčešće rabljenih regionalnih tehnika. Epiduralna anestezija uglavnom se rabi za hitni carski rez u rodilja koje već imaju postavljen epiduralni kateter za epiduralnu analgeziju tijekom vaginalnog porođaja. U rodilištu Kliničkoga bolničkog centra Sestre milosrdnice proveli smo retrospektivnu kohortnu studiju od 2008. do 2018. godine. Proučavali smo desetogodišnji trend incidencije epiduralne analgezije u odnosu prema ukupnom broju porođaja i incidencije epiduralne anestezije za hitni carski rez u odnosu prema ukupnom broju hitnih carskih rezova. U 2008. godini učestalost epiduralne analgezije u odnosu prema ukupnom broju porođaja bila je 21% (662/3125), a u 2018. godini 34% (1059/3083). U 2008. godini broj epiduralnih anestezija u odnosu prema ukupnom broju anestezija za hitni carski rez bio je 9% (51/552), a u 2018. 27% (172/639). Trend porasta vidljiv je kod obaju postupaka i iznosi 13% za epiduralne analgezije i 18% pri epiduralnim anestezijama.

Descriptors
ANALGESIA, EPIDURAL – statistics and numerical data, trends; ANALGESIA, OBSTETRICAL – statistics and numerical data, trends; ANESTHESIA, EPIDURAL – statistics and numerical data ,trends; ANESTHESIA, OBSTETRICAL – statistics and numerical data, trends; CESAREAN SECTION – statistics and numerical data; DELIVERY, OBSTETRIC – statistics and numerical data; LABOR PAIN – therapy; RETROSPECTIVE STUDIES

SUMMARY. Over the years, epidural analgesia for pain relief of vaginal delivery is increasingly being applied and is one of the most frequently used regional techniques. Epidural anesthesia is mainly used in emergency cesarean section in parturients who already have an epidural catheter for epidural analgesia during vaginal delivery. In the delivery ward at the Sestre milosrdnice University Hospital Center we have conducted a retrospective cohort study from 2008 to 2018.We studied the incidence of epidural analgesia in relation to the total number of births and the incidence of epidural anesthesia for emergency cesarean section in relation to the total number of emergency cesarean sections. In 2008, the incidence of epidural analgesia in the relation to the total number of births was 21% (662/3125),and in 2018 it was 34% (1059/3083). In 2008, the number of epidural anesthesia for emergency cesarean section in the relation to the total number of emergency cesarean sections was 9% (51/552), and in 2018 it was 27% (172/639). An increasing trend is seen in both procedures and is 13% for epidural analgesia and 18% for epidural anesthesia.

Povijest analgezije za porođaj seže od davne 1847. godine kada je James Simpson upotrijebio eter za analgeziju pri vaginalnom porođaju, a velika prekretnica u obezboljavanju porođaja dogodila se 1853. kada je John Snow upotrijebio kloroform za obezboljenje porođaja kraljice Viktorije.[1,2] U sljedećih 150 godina ponovo se raspravljalo o učincima analgezije tijekom porođaja na majku i na dijete. Brojna randomizirana ispitivanja pokazala su da se ipak ne mogu lako odrediti potencijalni neželjeni učinci analgezije pri porođaju te da postoje brojni prijepori.[3–7]

Epiduralna analgezija (EA) idealna je metoda za suzbijanje porođajne boli i blokiranje neželjenih fizioloških nuspojava koje ta bol izaziva.[8,9] Primjenjuje se ponajprije na majčin zahtjev i pri postojanju medicinske indikacije preporučene međunarodnim smjernicama.[10–12] Primjena epiduralne analgezije omogućila je znatnom broju rodilja da rode vaginalnim putem, iako su zbog patologije trudnoće imale potencijalan rizik od carskog reza. U svijetu su još nedostupni točni statistički podatci o incidenciji EA i epiduralne anestezije. Prema francuskome nacionalnom perinatalnom istraživanju (engl. *French National Perinatal Surveys*), broj porođaja u velikim bolnicama stalno se povećava od 1996. U 2016. godini 83,8% žena imalo je epiduralnu analgeziju/anesteziju, a samo 14,6% žena prije dolaska u bolnicu nije željelo EA.[13] Incidencija EA u Kanadi varira od 30 do 69%.[14] Primjena EA u SAD-u utrostručila se u razdoblju od 1981. do 2001., a današnja učestalost EA u SAD-u u velikim bolnicama iznosi 60%.[15] U preglednom članku iz 2005. koji govori o

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Katarina Kličan-Jaić, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-2848-3855
Zavod za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli,
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb;
e-pošta: katarina.klican@gmail.com

Primljeno 1. kolovoza 2019., prihvaćeno 3. veljače 2020.

opstetričkoj anesteziji tijekom dvadeset godina spominje se da učestalost EA u svijetu iznosi 60%.[15]

Literaturni podatci pokazuju manji broj komplikacija i bolji ishod za majku i dijete primjenom regionalnih tehnika analgezije i anestezije za vrijeme vaginalnog porođaja i carskog reza. Kao alternativne metode obezboljavanja porođaja primjenjuju se ove tehnike: inhalacija smjese didušičnog oksida (dušičnog oksidula) i zraka, remifentanilske pumpe, intravenska i intramuskularna primjena analgetika, akupunktura, hidroterapija, aromaterapija, masaža te prisutnost osobe za potporu (*doula*). Primjenom epiduralne analgezije kao metode obezboljavanja rodilje su mnogo zadovoljnije nego alternativnim metodama olakšanja boli tijekom porođaja pa je epiduralna analgezija postala zlatni standard za liječenje porođajne boli.[16–18]

Cilj ovoga retrospektivnog istraživanja bilo je utvrđivanje postojanja očekivanog trenda porasta primjene epiduralne analgezije i anestezije pri porođajima u Kliničkome bolničkom centru Sestre milosrdnice (KBCSM) s obzirom na razvoj i usavršavanje tehnike te edukaciju osoblja i bolju informiranost trudnica.

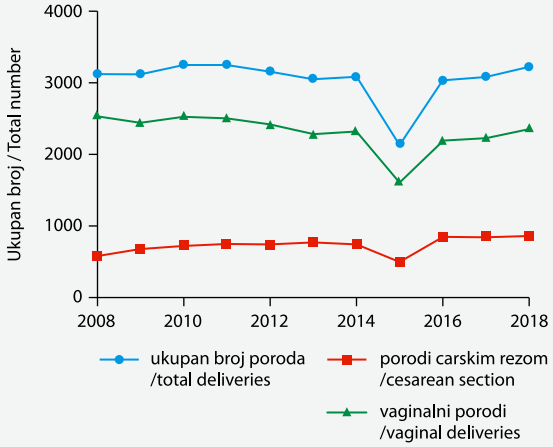
Ispitanice i metode

Retrospektivnu longitudinalnu studiju od 2008. do 2018. godine proveli smo u Klinici za ženske bolesti i porodništvo Kliničkoga bolničkog centra Sestre milosrdnice u Zagrebu. U Zavodu za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli provodi se godišnje izvješće o broju i vrsti anesteziooloških postupaka za svaki odjel naše bolnice pa smo podatke za pojedinu godinu prikupili iz kompjutorske baze. Proučavali smo incidenciju epiduralne analgezije u odnosu prema ukupnom broju vaginalnih porođaja i incidenciju epiduralne anestezije za hitni carski rez u žena koje već imaju epiduralnu analgeziju započetu za vaginalni porođaj.

Podatke o broju trudnica koje su rodile vaginalno ili su podvrgnute carskom rezu te o onima podvrgnutima epiduralnoj analgeziji, epiduralnoj anesteziji i spinalnoj anesteziji analizirali smo jednosmjernom analizom varijance (*1-way ANOVA*) i Dunninim *post-hoc*-testom višestrukih usporedaba svake od navedenih grupa po godinama. Također, Pearsonovom korelacijom pratili smo povezanost među grupama (vaginalni porođaj, carski rez, epiduralna analgezija, epiduralna anestezija i spinalna anestezija). Za obradu navedenih statističkih podataka upotrijebljen je program *GraphPad Prism 5.0*.

Rezultati

Analiza ukupnog broja porođaja pokazala je da tijekom deset promatranih godina nema znatne promjene u broju ukupnih porođaja, uz izuzetak 2015. godine kad je zabilježen znatan pad ukupnog broja porođaja.



Slika 1. Ukupan broj porođaja, vaginalnih porođaja i porođaja carskim rezom od 2008. do 2018.

Figure 1. Total number of deliveries, number of vaginal deliveries, and cesarean section deliveries from 2008 to 2018

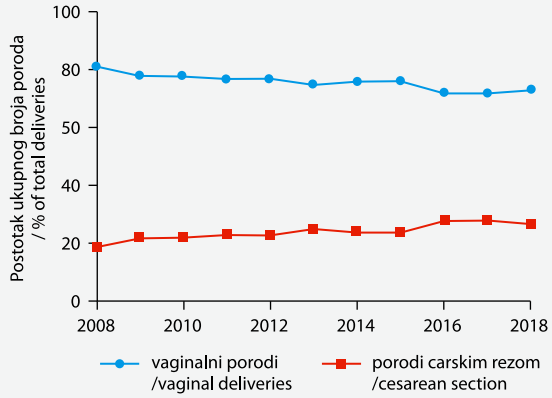
Gledano prema vrstama porođaja, osim pada u 2015. godini, povećao se broj porođaja carskim rezom u 2018. godini u odnosu prema 2008. godini (slika 1.). Zbog češćih porođaja carskim rezom prisutan je trend laganog opadanja vaginalnih porođaja.

Analizirali smo udio pojedine vrste porođaja u odnosu prema njihovu ukupnom broju. Ova je analiza pokazala statistički porast broja porođaja carskim rezom u usporedbi s brojem vaginalnih porođaja (2008. u odnosu prema 2018.; p = 0,0068) (slika 2.).

Analiziran je ukupan broj postupaka aplikacije epiduralne analgezije i anestezije. Pokazalo se da je ukupan broj epiduralnih anestezija i epiduralnih analgezija znatno porastao tijekom promatranih deset godina (slika 3.).

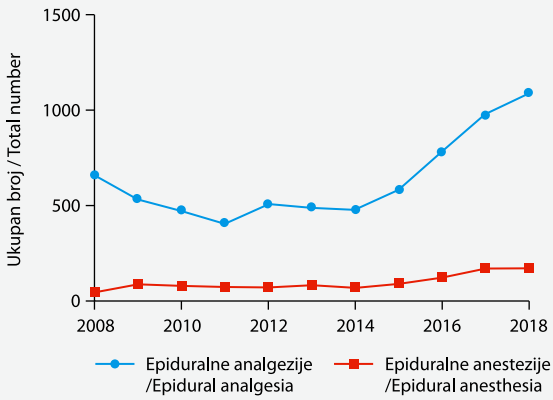
Također smo analizirali učestalost EA u odnosu prema ukupnom broju porođaja te je primijećeno da se primjena EA tijekom godina neprestano povećava. Ukupno povećanje broja EA u našem rodilištu u posljednjih deset godina iznosi 13%. U 2008. godini broj vaginalnih porođaja uz primjenu EA iznosio je 21% (662/3125) u odnosu prema ukupnom broju porođaja, a u 2018. godini broj vaginalnih porođaja s EA-om u odnosu prema ukupnom broju porođaja bio je 34% (1059/3083) (slika 4.).

Udio epiduralne analgezije pokazuje tri trenda u posljednjem desetogodišnjem razdoblju. Prvo je razdoblje od 2008. do 2011. godine kad se uočava lagani pad; slijedi razdoblje stagnacije između 2012. i 2014. godine te statistički značajan porast od 2015. do 2018. godine (p = 0,0038). Epiduralna anestezija pokazuje znatan trend rasta od 2008. do 2018. godine (p = 0,0010). Uočen je porast trenda epiduralne anestezije pri hitnome carskom rezu u posljednjih deset godina



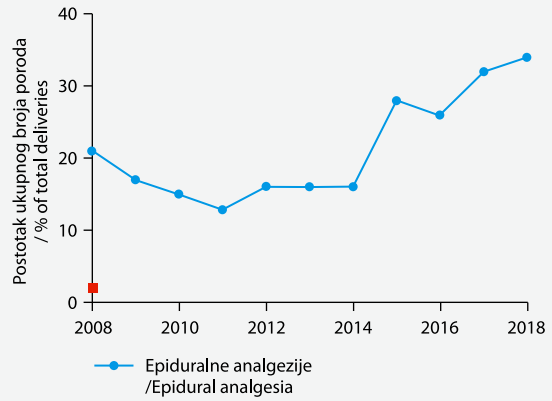
Slika 2. Postotak vaginalnih porođaja i carskih rezova u odnosu prema ukupnom broju porođaja od 2008. do 2018.

Figure 2. Percentage of vaginal deliveries and cesarean sections in relation to total number of deliveries from 2008 to 2018



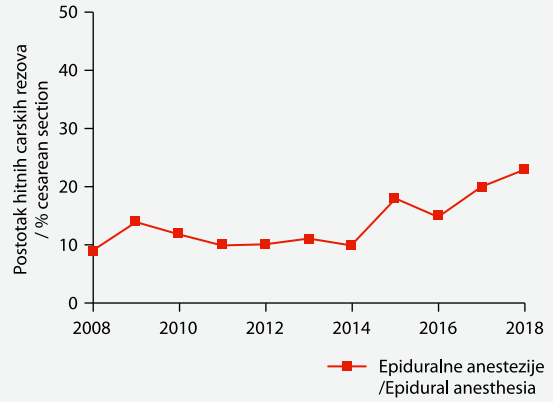
Slika 3. Ukupan broj epiduralnih analgezija pri vaginalnom porođaju i epiduralnih anestezija tijekom deset godina

Figure 3. Total number of epidural analgesia for vaginal delivery and epidural anesthesia in ten years



Slika 4. Učestalost epiduralnih analgezija

Figure 4. Frequency of epidural analgesia



Slika 5. Postotak hitnih carskih rezova izvedenih u epiduralnoj anesteziji

Figure 5. Percentage of emergency cesarean sections done with epidural anesthesia

za 18%. U 2008. postotak epiduralnih anestezija za hitni carski rez u odnosu prema ukupnom broju hitnih carskih rezova iznosio je 9% (51/552), a u 2018. 27% (172/639) (slika 5.).

Rasprava

U razdoblju od 2008. do 2018. godine uočeni su trendovi porasta epiduralne analgezije kao metode obezboljavanja vaginalnog porođaja te porasta epiduralne anestezije za hitni carski rez u rodilištu KBCSM-a. Korist EA poznata je već desetljećima prije, ali nedostatan broj anesteziologa dostupnih dvadeset četiri sata nije dopuštao ranije uvođenje epiduralne analgezije u naše rodilište.

Primjena EA pri vaginalnom porođaju u našem rodilištu pokazuje znatan porast u desetogodišnjem razdoblju (13%). Smatra se da je velik medijski utjecaj pri isticanju prednosti ove metode primarni razlog tog trenda te je tako želja majke postala vodeća indikacija za davanje epiduralne analgezije.

Osim medijske popularizacije ove metode, organizacijska i tehnološka poboljšanja, bolja edukacija i stjecanje iskustva također su pridonijeli ovom trendu. Povećanje broja EA i u svijetu i u našoj zemlji može biti uzrokovano i povećanjem broja patoloških trudnoća.[10,12,19] Epiduralna analgezija često se daje i pri medicinskim indikacijama kod kojih je povišen rizik od carskog reza poput spastičnog porođaja i nenapredovanja porođaja. Pri takvim indikacijama EA može pomoći rodilji da ipak rodi vaginalnim putem.[10,20–24] Zbog prirode naše studije koja je retrospektivna ovim istraživanjem nismo ispitali razloge porasta trenda EA u našem rodilištu, kao ni indikacije za postupak. Stoga smo naveli svoja razmatranja i moguće uzroke.

Sustavna opservacijska studija iz Cochraneove baze naglasila je da epiduralna analgezija povisuje rizik od

dovršenja porođaja carskim rezom.[24] Međutim, randomizirana su ispitivanja pokazala da epiduralna analgezija ne povisuje rizik od carskog reza, nego je taj rizik vezan u prvom redu uz disfunkcionalni porođaj, indukciju porođaja, malpoziciju i/ili veliki fetus, koji sami po sebi nose rizik od carskog reza, a istodobno nalažu aplikaciju epiduralne analgezije.[22,24,25] Ova studija pokazuje statistički značajno povećanje broja carskih rezova između 2008. i 2018. godine. Uzrok takvog trenda leži uglavnom u proširenju opstetričkih indikacija za planirani (elektivni) i za hitni carski rez. U promatranome desetogodišnjem periodu zabilježen je porast epiduralne anestezije za hitni carski rez od 18% (9% u 2008. naspram 27% u 2018.). Epiduralna anestezija za hitni carski rez u našem se rodilištu daje samo kad je epiduralni kateter već postavljen za epiduralnu analgeziju tijekom vaginalnog porođaja. Kod većine hitnih carskih rezova još ima dovoljno vremena da se lokalni anestetik aplicira na postavljeni epiduralni kateter kako bi se epiduralna analgezija produbila u epiduralnu anesteziju.

Ova studija statistički je opravdala pozitivnu korelaciju između porasta broja epiduralnih analgezija za vaginalni porođaj i epiduralne anestezije za hitni carski rez. Navedena tvrdnja nimalo ne iznenađuje s obzirom na to da je epiduralna anestezija metoda izbora za hitni carski rez u rodilja koje već imaju epiduralni kateter za analgeziju.

U prvom razdoblju od 2008. do 2011. godine uočen je lagani pad s obzirom na učestalost epiduralne analgezije tijekom vaginalnog porođaja zbog uhodavanja i uspostavljanja suradnje anesteziološko-ginekološkog tima. Drugo razdoblje od 2012. do 2014. godine bilo je razdoblje stagnacije zbog tada kod nas još nedefiniranih kriterija i za davanje EA i za dovršavanje trudnoće carskim rezom u epiduralnoj anesteziji. Znatan porast primjene EA zamijećen je u promatranom razdoblju od 2015. do 2018. godine kad smo se znatno približili postotku učestalosti EA u svijetu, ali smo i dalje daleko od zemalja zapadnog svijeta kao što su Francuska, Kanada ili SAD u kojima je prije nekoliko godina postotak EA pri porođaju bio 70 – 80%.[13–16] Primjena epiduralne analgezije uklanja bol i omogućuje ženi da aktivno sudjeluje u porođaju. Budući da nema nikakvih nuspojava za dijete, a majci iskustvo porođaja čini ugodnijim, EA je danas primjer gotovo savršene metode uklanjanja boli. Na odabir i primjenu epiduralne analgezije kao metode obezboljenja vaginalnog porođaja uvelike utječu svjesnost i želja same rodilje. Važno je pravodobno informiranje žena o prednostima i nedostatcima epiduralne analgezije.

Zaključak

Ova studija potvrđuje da je epiduralna analgezija preferirana metoda analgezije pri vaginalnom porođaju. Tijekom posljednjih deset godina sve se više rabi za hitni carski rez.

U 2008. godini učestalost epiduralne analgezije u odnosu prema ukupnom broju porođaja bila je 21%, a u 2018. godini 34%. Vidljiv je znatan porast broja epiduralnih analgezija u rodilištu KBC-a Sestre milosrdnice za 13% u promatranome desetogodišnjem razdoblju.

Pristupačnost informacija o postupku epiduralne analgezije za rodilje i edukacija osoblja za aplikaciju i vođenje epiduralne analgezije pridonijeli su porastu primjene ove metode analgezije pri porođaju.

U posljednjem desetogodišnjem razdoblju primijećen je i porast broja epiduralnih anestezija za 18% (od 9% 2008. na 27% 2018. godine), što se moglo i očekivati zbog prije objašnjene pozitivne korelacije između epiduralne analgezije za vaginalni porođaj i epiduralne anestezije za hitni carski rez.

Povećanje broja indukcija porođaja, proširenje opstetričkih indikacija za carski rez i stečeno iskustvo tijekom ovih deset godina zasigurno su pridonijeli pozitivnom trendu razvoja epiduralne analgezije i epiduralne anestezije, statistički potvrđenom rezultatima ove studije.

LITERATURA

1. *Lurie S.* Euphemia Maclean, Agnes Sampson and pain relief during labour in 16th century Edinburgh. Anaesthesia 2004; 59:834–5.
2. *Reynolds F.* What a blessing she had chloroform. BMJ 2000; 320(7229):256.
3. *Obstetric analgesia and anesthesia.* American College of Obstetrics and Gynecology practice bulletin. American College of Obstetrics and Gynecology. Int J Gynaecol Obstetr 2002; 78(3):321–35.
4. *ACOG Committee on Obstetric Practice.* ACOG Committee Opinion No. 443: Optimal goals for anesthesia in obstretics. Obstetr Gynecol 2009;113(5):1197–9.
5. *Elbourne D, Wiseman RA.* Types of intra-muscular opioids for maternal pain relief in labour. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD001237.
6. *Tsui MH, Ngan Kee WD, Ng FF, Lau TK.* A double blinded randomised placebo-controlled study of intramuscular pethidine for pain relief in the first stage of labour. Brit J Obstetr Gynaecol 2004;111(7):648–55.
7. *Mårtensson L, Wallin G.* Labour pain treated with cutaneous injections of sterile water: a randomised controlled trial. Br J Obstetr Gynaecol 1999;106(7):633–7.
8. *Gomar C, Fernandez C.* Epidural analgesia-anaesthesia in obstetrics. Eur J Anaesthesiol 2000;17:542–58.
9. *Neri A, Nitke S, Lachman E, Ovadia J.* Lumbar epidural analgesia in hypertensive patients during labour. Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biol 1986;22:1–6.
10. *Bilić N, Djaković I, Kličan-Jaić K, Rudman SS, Ivanec Ž.* Epidural analgesia in labor – controversies. Acta Clin Croat 2015;54:330–6.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG Committee Opinion No. 295: pain relief during labor. Obstetr Gynecol 2004;104(1):213.

12. *Djaković I, Sabolović Rudman S, Košec V.* Effect of epidural analgesia on mode of delivery. Wien Med Wochenschr 2017; 167:390–4.
13. *Blondel B, Coulm B, Bonnet C, Goffinet F, Le Ray C; National Coordination Group of the National Perinatal Surveys.* Trends in perinatal health in metropolitan France from 1995 to 2016: Results from the French National Perinatal Surveys. J Gynecol Obstetr Hum Reprod 2017;46:701–13.
14. *Canadian Institute of Health Information.* Highlights of 2008–2009: Selected indicators describing the birthing process in Canada. Dostupno na: http://www.cihi.ca. Pristupljeno 29. 7. 2019.
15. *Bucklin BA, Hawkins JL, Anderson JR, Ullrich FA.* Obstetric anesthesia workforce survey: Twenty-year update. Anesthesiology 2005;103:645–53.
16. *Eltzschig HK, Lieberman ES, Camann WR.* Regional anesthesia and analgesia for labor and delivery. N Engl J Med 2003; 348(4):319–32.
17. *Camann W.* Pain relief during labor. N Engl J Med 2005;352 (7):718–20.
18. *Bekavac Mišak V.* Anestezija i analgezija u porodništvu. U: Kurjak A. i sur. (ur.). Ginekologija i perinatologija. Varaždinske Toplice: Tonimir; 2003, str. 663–79.
19. *American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice.* ACOG committee opinion. No. 339: Analgesia and cesarean delivery rates. Obstetr Gynecol 2006; 107(6):1487–8.
20. *Elvander C, Ekéus C, Gemzell-Danielsson K, Cnattingius S.* Reason for the increasing use of vacuum extraction in Sweden: a population-based study. Acta Obstetr Gynecol Scand 2013;92(10):1175–82.
21. *Hasegawa J, Farina A, Turchi G, Hasegawa Y, Zanello M, Baroncini S.* Effects of epidural analgesia on labor length, instrumental delivery, and neonatal short-term outcome. J Anesth 2013;27(1):43–7.
22. *Leighton BL, Halpern SH.* Epidural analgesia: effects on labor progress and maternal and neonatal outcome. Semin Perinatol 2002;26(2):122–35.
23. *van den Bosch AAS, Goossens M, Bonouvrié K i sur.* Maternal quality of life in routine labor epidural analgesia versus labor analgesia on request: results of a randomized trial. Qual Life Res 2018;27(8):2027–33.
24. *Sng BL, Leong WL, Zeng Y i sur.* Early versus late initiation of epidural analgesia for labour. Cochrane Database Syst Rev 2014;9(10):CD007238.
25. *Kličan-Jaić K, Roso I, Pešić M, Djaković I, Bilić N.* Conducting an epidural analgesia in University Hospital Center "Sisters of Mercy": Croatian experience. Gazz Med Ital – Arch Sci Med 2018;177(12):689–95.

SMJERNICE ZA HIGIJENU RUKU U ZDRAVSTVENIM USTANOVAMA

GUIDELINES ON HAND HYGIENE IN HEALTH CARE INSTITUTIONS

https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/lijecnicki-vjesnik/smjernice-za-higijenu-ruku-u-zdravstvenim-ustanovama/

PREPORUKE DRUŠTAVA HLZ-a
ZA VRIJEME TRAJANJA KORONAVIRUSNE BOLESTI COVID-19

RECOMMENDATIONS OF HLZ SOCIETIES
DURING THE COURSE OF CORONAVIRUS DISEASE COVID-19

https://www.hlz.hr/category/covid-19/

Liječ Vjesn 2020;142:140–143
https://doi.org/10.26800/LV-142-5-6-25

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Perzistentna lijeva gornja šuplja vena prepoznata nakon postavljanja centralnoga venskog katetera – prikaz bolesnice

Persistent Left Superior Vena Cava Identified after Central Venous Catheter Placement – Case Report

Dagmar Oberhofer[1]✉, Tino Klancir[1], Ana Jadrijević Štefek[1], Ninoslav Rudman[2]

[1] Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb
[2] Zavod za radiologiju, Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb

Deskriptori
GORNJA ŠUPLJA VENA – anomalije, dijagnostički slikovni prikaz; CENTRALNI VENSKI KATETERI – komplikacije; VASKULARNE MALFORMACIJE – dijagnostički slikovni prikaz; KOMPJUTORIZIRANA TOMOGRAFIJA; TRODIMENZIONALNI SLIKOVNI PRIKAZ; DIGITALNA SUPTRAKCIJSKA ANGIOGRAFIJA; SLUČAJNI NALAZI

SAŽETAK. Perzistentna lijeva gornja šuplja vena najčešća je prirođena anomalija velikoga (kardinalnog) pritočnog venskog sustava. Uobičajeno ne daje simptome pa se otkrije nakon uspostavljanja centralnoga venskog pristupa kroz lijevu unutarnju jugularnu ili lijevu potključnu venu. U radu prikazujemo 86-godišnju bolesnicu primljenu zbog ozljeda glave i lijevog prsišta. Centralni venski kateter (CVK) postavljen je kroz lijevu unutarnju jugularnu venu pod kontrolom ultrazvuka bez teškoća. Na rendgenskoj snimci pluća i srca prikazan je položaj CVK paravertebralno lijevo, što je shvaćeno kao malpozicija. Postavljen je novi CVK u desnu unutarnju jugularnu venu s urednim položajem u gornjoj šupljoj veni na kontrolnom rendgenogramu. Praćenje (monitoriranje) centralnoga venskog tlaka pokazalo je jednake vrijednosti tlakova na oba katetera, uz atipičnu krivulju centralnoga venskog tlaka na lijevom CVK-u. Radiološkom obradom koja je uključivala kompjutoriziranu tomografiju toraksa s kontrastom i digitalnu suptrakcijsku angiografiju kroz lijevu kubitalnu venu prikazana je perzistentna lijeva gornja šuplja vena s utokom u koronarni sinus neposredno prije njegova utjecanja u desnu pretklijetku. Kod opisane anomalije nužno je isključiti utok centralne venske krvi u lijevu pretklijetku, što kontraindicira upotrebu CVK postavljenog u lijevu gornju šuplju venu.

Descriptors
VENA CAVA, SUPERIOR – abnormalities, diagnostic imaging; CENTRAL VENOUS CATHETERS – adverse effects; VASCULAR MALFORMATIONS – diagnostic imaging; TOMOGRAPHY, X-RAY COMPUTED; IMAGING, TREE-DIMENSIONAL; ANGIOGRAPHY, DIGITAL SUBTRACTION; INCIDENTAL FINDINGS

SUMMARY. Persistent left superior vena cava (PLSVC) is the most frequent congenital anomaly of the cardinal systemic venous return. It is usually asymptomatic and discovered incidentally during central venous access procedures via the left internal jugular or subclavian vein. We present a case of an 86-year old female admitted with a head injury and rib fractures on her left side. A central venous catheter (CVC) was inserted into the left internal jugular vein under ultrasound guidance without complication. The post insertion chest X-ray showed the catheter in the left paravertebral position and malposition of CVC was suspected. Another CVC was placed in the right internal jugular vein with the correct positioning of the CVC in the superior vena cava on chest X-ray. Although central venous pressure on the right and left side was the same, the left central venous pressure waveform was atypical. A thoracic computed tomography with contrast and digital subtraction angiography through the left cubital vein confirmed the diagnosis of a PLSVC draining into the right atrium via the coronary sinus. Ascertaining the pattern of cardiac venous return is essential, as the site of drainage (right or left atrium) determines the possible use of a CVC placed in PLSVC.

Perzistentna lijeva gornja šuplja vena (engl. *Persistent left superior vena cava* – PLSVC) prirođena je anomalija velikoga pritočnog venskog sustava koja se javlja kod 0,3 – 0,5% zdrave populacije, dok je učestalost u bolesnika s prirođenim srčanim grješkama do deset puta veća.[1,2] Uobičajeno ne daje simptome pa se otkrije kao slučajan nalaz pri postavljanju centralnoga venskog katetera (CVK) ili elektroda elektrostimulatora srca kroz lijevu unutarnju jugularnu ili lijevu potključnu venu.

Iako PLSVC nije tako rijedak, mnogi kliničari nisu upoznati s ovom venskom anomalijom, što može uzrokovati dijagnostičke dvojbe i komplikacije pri postupcima koji nalažu centralni venski pristup.[1,3] U radu smo prikazali bolesnicu kod koje je postojanje PLSVC-a otkrio CVK postavljen kroz lijevu unutarnju jugularnu venu.

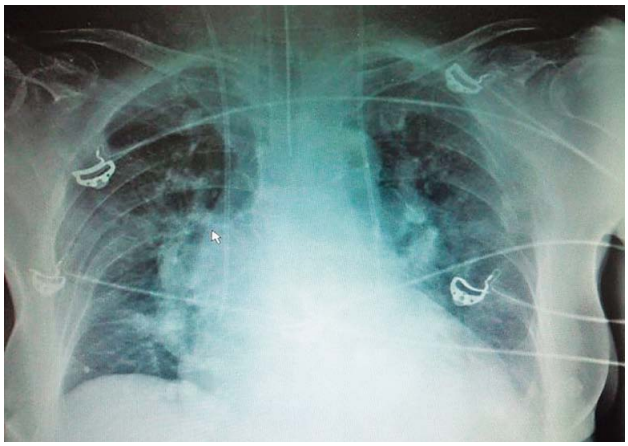
Prikaz bolesnice

Osamdesetšestogodišnja bolesnica primljena je u Jedinicu intenzivnog liječenja zbog ozljeda glave i lijevog prsišta sa serijskim frakturama drugoga do sedmog rebra. Zbog respiratornog pogoršanja bolesnica

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Dagmar Oberhofer, prim. dr. med.,
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje,
Klinička bolnica Sveti Duh, Sveti Duh 64, 10000 Zagreb;
e-pošta: dagmar.oberhofer@zg.htnet.hr; doberhofer14@gmail.com

Primljeno 2. srpnja 2019., prihvaćeno 19. prosinca 2019.

je intubirana i stavljena na mehaničku ventilaciju. CVK je postavljen kroz lijevu unutarnju jugularnu venu pod kontrolom ultrazvuka bez teškoća te je na kateter dobiven povrat venske krvi. Na rendgenskoj snimci pluća i srca CVK je prikazan paravertebralno lijevo s vrhom uz gornji rub IX. rebra, što je shvaćeno kao malpozicija. Postavljen je novi CVK u desnu unutarnju jugularnu venu pod kontrolom ultrazvuka, dok je postojeći ostavljen *in situ*. Kontrolna rendgenska snimka pokazala je dobar položaj desnog CVK u gornjoj šupljoj veni (slika 1.). Oba katetera spojena su na monitor za invazivno mjerenje tlakova (*Philips Intelli-Vue MP 20 Patient Monitor*). Vrijednosti centralnoga venskog tlaka mjerene preko desnog i lijevog CVK bile su jednake, uz atipičan izgled krivulje centralnoga venskog tlaka sa šiljastim valovima na lijevom CVK-u. Daljnja dijagnostička obrada uključivala je kompjutoriziranu tomografiju toraksa s kontrastom koja je pokazala zasebnu desnu i lijevu gornju šuplju venu koje nisu bile povezane preko brahiocefalične vene (slike 2. i 3.). Pretraga je potvrdila dijagnozu PLSVC-a, ali se nije moglo sa sigurnošću odrediti mjesto utoka centralne venske krvi u srčane šupljine (desna ili lijeva pretklijetka). Radi toga učinjena je digitalna suptrakcijska angiografija kroz lijevu kubitalnu venu kojom je prikazan PLSVC s utokom u desnu pretklijetku preko koronarnog sinusa (slika 4.).

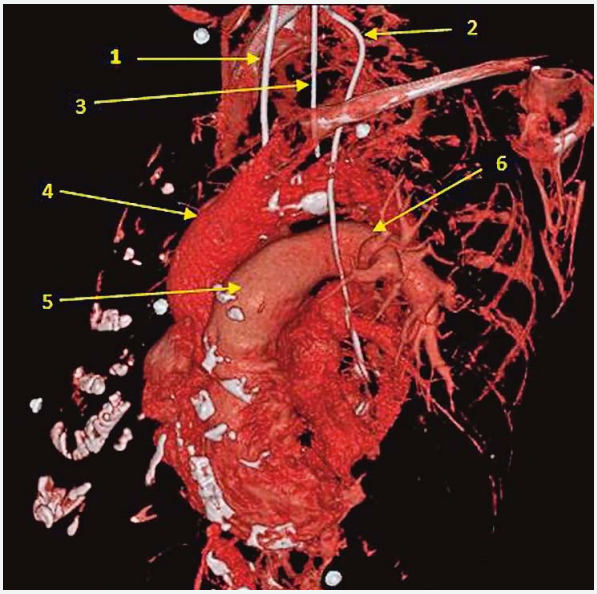


Slika 1. Rendgenogram pluća i srca pokazuje CVK uveden kroz desnu unutarnju jugularnu venu u dobrom položaju u gornjoj šupljoj veni, dok CVK uveden kroz lijevu unutarnju jugularnu venu slijedi lijevi paramedijastinalni tok (PLSVC)

Figure 1. Chest X-ray showing a CVC inserted through the right internal jugular vein in the correct position in the superior vena cava. Another CVC inserted through the left internal jugular vein is following the left paramediastinal course (PLSVC)

Rasprava

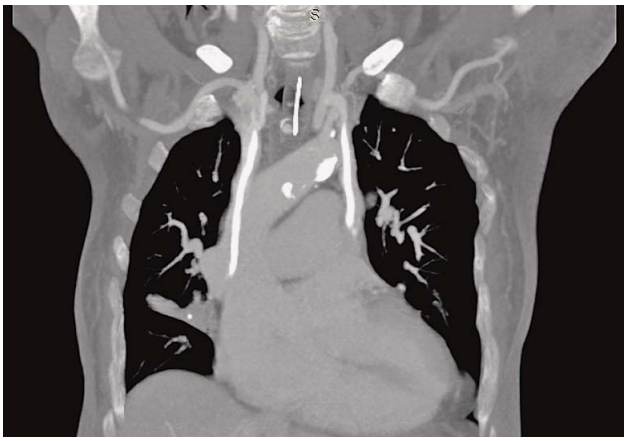
Perzistentna lijeva gornja šuplja vena kao prirođena anomalija posljedica je zaostale prednje lijeve kardinalne vene koja normalno atrofira u osmom tjednu gestacije i postaje Marshallov ligament.[1,4,5] U 82 – 90% slučajeva uz PLSVC postoji i normalna desna gornja šuplja vena, dok lijeva brahiocefalična vena povezuje dvije gornje šuplje vene u otprilike 60% bolesnika.[1–3,5,6] Budući da se centralni venski kateteri češće postavljaju pristupom s desne strane kroz desnu unutarnju jugularnu venu ili desnu potključnu venu, PLSVC koji postoji uz desnu gornju šuplju venu često ostane neprepoznat. PLSVC utječe preko koronarnog sinusa u desnu pretklijetku u više od 90% slučajeva. PLSVC ne remeti normalnu hemodinamiku i uobičajeno ne daje simptome iako neki navode veću učestalost tahiaritmija i smetnja provođenja zbog razvojnog poremećaja provodnog sustava.[7] U 8 – 10% slučajeva PLSVC se ulijeva u lijevu pretklijetku, što dovodi do desno-



Strjelice/Arrows:
1 – CVK u desnoj unutarnjoj jugularnoj veni /CVC in the right vena jugularis interna;
2 – CVK u lijevoj unutarnjoj jugularnoj veni /CVC in the left vena jugularis interna;
3 – endotrahealni tubus/endotracheal tube;
4 – aorta;
5 – glavna plućna arterija/main pulmonary artery;
6 – lijeva plućna arterija/left pulmonary artery

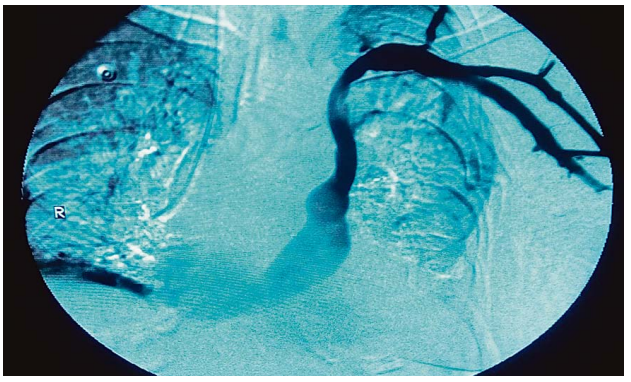
Slika 2. Kompjutorizirana tomografija toraksa s kontrastom (3D rekonstrukcija) prikazuje tok CVK postavljenog kroz lijevu unutarnju jugularnu venu u PLSVC koji prolazi ispred luka aorte i lijeve plućne arterije te se spušta prema desnoj pretklijetki.

Figure 2. Chest CT with contrast (3D reconstruction) showing the course of CVC placed through the left internal jugular vein into PLSVC delineating PLSVC course in front of the aortic arch and the left pulmonary artery, descending then towards the right atrium.



Slika 3. Kompjutorizirana tomografija toraksa pokazuje desnu unutarnju jugularnu venu i potključnu venu koje čine desnu gornju šuplju venu. Lijeva unutarnja jugularna vena i potključna vena tvore zasebnu lijevu gornju šuplju venu. Dvije gornje šuplje vene nisu povezane preko lijeve brahiocefalične vene

Figure 3. Chest CT with contrast showing the right internal jugular and subclavian vein forming the right superior vena cava; the left internal jugular and subclavian vein are forming a separate left superior vena cava. There is no bridging left brachiocephalic vein between the two superior vena cavas



Slika 4. Digitalna suptrakcijska venografija ljevostranoga centralnog venskog sustava potvrdila je utok PLSVC-a kroz koronarni sinus u desnu pretklijetku

Figure 4. Digital subtraction venogram of the left-sided central venous system demonstrates a PLSVC draining through the coronary sinus into the right atrium

-lijevog pretoka i neobjašnjive cijanoze. Ovaj oblik PLSVC-a najčešće je povezan s rijetkom prirođenom srčanom grješkom kod koje nedostaje dio ili cijela stijenka između koronarnog sinusa i lijeve pretklijetke, tj. sa sindromom *unroofed coronary sinus*. Učestalost sindroma iznosi 0,1 – 0,36% kod bolesnika s prirođenim srčanim grješkama, a osim PLSVC-a i atrijskoga septalnog defekta, mogu biti prisutne i druge kardiovaskularne malformacije.[8] Važno je spomenuti da pri postavljanju CVK u PLSVC s utokom u lijevu pretklijetku postoji rizik od sustavne embolizacije zrakom ili krvnim ugruškom.[1,2,4–6,9,10]

Invazivni postupci koji uključuju centralni venski pristup dio su svakodnevne prakse liječnika različitih specijalnosti kao što su anesteziolozi, intenzivisti, kardiolozi i intervencijski radiolozi.

Dobro poznavanje normalne vaskularne anatomije i prirođenih anomalija nužno je za uspješno izvođenje tih postupaka te da bi se snizio rizik od komplikacija. Iako rijetke, u literaturi se navode različite komplikacije pri kateterizaciji PLSVC-a poput aritmija, tromboze koronarnog sinusa, srčanog aresta zbog iritacije koronarnog sinusa, stenoze vene i tamponade srca.[1,3–5] Kateterizacija desne unutarnje jugularne vene kod bolesnice s PLSVC-om i odsutnom desnom gornjom šupljom venom dovela je do perforacije desne brahiocefalične vene i masivnog hemotoraksa.[3] Ipak, u većini slučaja, kao kod naše bolesnice, postupak kateterizacije protječe uredno, a na dijagnozu PLSVC-a posumnja se kada se na rendgenogramu pluća i srca CVK prikaže paravertebralno lijevo. Diferencijalna dijagnoza ljevostrano pozicioniranog CVK uključuje, uz PLSVC, malpoziciju katetera u descendentnoj aorti, lijevoj unutarnjoj mamarnoj veni, perikardiofreničnoj ili gornjoj interkostalnoj veni i ekstravaskularnu malpoziciju u pleuri, perikardu ili medijastinumu.[1,3,10–12] Prepoznavanje PLSVC-a važno je i kod operacija na otvorenom srcu jer dodatna količina sustavne venske krvi koja se preko koronarnog sinusa ulijeva u desnu pretklijetku nalaže odgovarajuće postupke kaniliranja ili podvezivanje PLSVC-a.[2,3]

Kliničke metode kojima se može postaviti dijagnoza PLSVC-a uključuju plinsku analizu krvi iz CVK koja će isključiti intraarterijsku malpoziciju katetera i invazivno mjerenje tlaka s prikazom krivulje centralnoga venskog tlaka.[1,2,10,11] Pri ekstravaskularnoj malpoziciji katetera neće biti povrata krvi tijekom aspiracije na kateter. Kod naše bolesnice centralni venski tlak mjeren na desnom i lijevom CVK-u bio je identičan. Međutim, izgled krivulje tlaka mjerenog na lijevom CVK-u bio je atipičan sa šiljastim valovima. Ghadiali i suradnici[2] opisali su sličan izgled krivulje tlaka na CVK-u u PLSVC-u i kao mogući razlog naveli bliski odnos koronarnog sinusa i CVK s desnom klijetkom.

Da bi se potvrdila dijagnoza PLSVC-a, precizno prikazali položaj CVK i mjesto utoka PLSVC-a može se rabiti nekoliko slikovnih metoda. Precizna je dijagnoza važna jer je za odluku o uporabi CVK postavljenog u PLSVC nužno potvrditi utok PLSVC-a u koronarni sinus i desnu pretklijetku.[4,13] Standardne dijagnostičke pretrage uključuju kompjutoriziranu tomografiju toraksa s kontrastom i transtorakalni ultrazvuk srca s fiziološkom otopinom apliciranom na CVK kao kontrastom (engl. *agitated saline microbubble test*).[1–4,14] Na standardnome transtorakalnom ultrazvuku srca proširen koronarni sinus može postaviti sumnju na PLSVC.[1,2,4,5,10] Dodatne dijagnostičke pretrage koje se

mogu iskoristiti jesu venografija za vrijeme kateterizacije uz primjenu fluoroskopije, digitalna suptrakcijska venografija gornjih ekstremiteta, transezofagealni ultrazvuk srca i magnetska rezonancija toraksa s kontrastom. Najčešće rabljena dijagnostička metoda jest kompjutorizirana tomografija toraksa s kontrastom koja je u studiji Suna i suradnika[8] na 6323 bolesnika s prirođenim srčanim grješkama imala veću dijagnostičku točnost (100%) od transtorakalnog ultrazvuka (69%) pri dijagnozi sindroma *unroofed coronary sinus* koji je kod 15 od 23 bolesnika bio povezan s PLSVC-om.

Kako bismo razjasnili nalaz ljevostranog CVK kod naše bolesnice, učinili smo kompjutoriziranu tomografiju toraksa s kontrastom kojom se prikazala anatomija centralnoga venskog sustava uključujući PLSVC s CVK-om uvedenim kroz lijevu unutarnju jugularnu venu. Pretraga je pokazala odvojenu lijevu i desnu gornju šuplju venu koje nisu bile međusobno povezane preko lijeve brahiocefalične vene, što je rječi nalaz.[3,4] Mjesto utoka PLSVC-a nije se moglo prikazati sa sigurnošću pa smo učinili digitalnu suptrakcijsku venografiju kroz lijevu kubitalnu venu čime smo potvrdili utok centralne venske krvi u koronarni sinus i desnu pretklijetku. Valja istaknuti da smo radi postavljanja CVK u lijevu i desnu unutarnju jugularnu venu rabili ultrazvučnu sondu za postupak punkcije vene te prikaz vodilice i katetera u unutarnjoj jugularnoj veni. Danas se upotreba ultrazvuka preporučuje, odnosno smatra standardom dobre kliničke prakse pri postupcima koji nalažu centralni venski pristup jer povećava uspješnost i snižava rizik od komplikacija. Usprkos tome, ultrazvuk ima ograničenu ulogu za prikaz toka katetera u lumenu vene. Klasičan rendgenogram pluća i srca jednostavna je pretraga za utvrđivanje dobrog položaja CVK u gornjoj šupljoj veni. Rendgenogram može pokazati malpoziciju katetera ili položaj koji odgovara PLSVC-u.[15] Dijagnozu treba potvrditi kompjutoriziranom tomografijom toraksa ili drugim metodama navedenima prije.

Zaključak

Kliničari koji izvode kateterizaciju centralnih vena, najčešće radi postavljanja terapijskih centralnih venskih katetera, katetera za hemodijalizu ili elektroda elektrostimulatora srca, trebaju dobro poznavati normalnu vaskularnu anatomiju, kao i prirođene i/ili stečene anomalije. PLSVC je najčešća prirođena anomalija velikoga (kardinalnog) pritočnog venskog sustava koja uobičajeno ne daje simptome i otkrije se kao slučajan nalaz nakon postavljanja CVK koji na kontrolnom rendgenogramu pluća i srca slijedi lijevi paramedijastinalni tok, što može izazvati dijagnostičke nedoumice. Kompjutorizirana tomografija toraksa s kontrastom najčešće je rabljena metoda za precizan prikaz položaja katetera i vaskularne anatomije, o čemu ovisi moguća upotreba CVK.

LITERATURA

1. *Rossi UG, Rigamonti P, Torcia P i sur.* Congenital anomalies of superior vena cava and their implications in central venous catheterization. J Vasc Access 2015;16(4):265–8. doi: 10.5301/jva.5000371.
2. *Ghadiali N, Teo LM, Sheah K.* Bedside confirmation of a persistent left superior vena cava based on aberrantly positioned central venous catheter on chest radiograph. Br J Anaesth 2006;96:53–6. doi: 10.1093/bja/aei272.
3. *Schummer W, Schummer C, Fröber R.* Persistent left superior vena cava and central venous catheter position: clinical impact illustrated by four cases. Surg Radiol Anat 2003;25:315–21. doi: 10.1007/s00276-003-0138-6.
4. *Zhou Q, Murthy S, Pattison A, Werder G.* Central venous access through a persistent left superior vena cava: a case series. J Vasc Access 2016;17(5):e143–7. doi: 10.5301/jva.5000554.
5. *Rana C, Das M, Altheeb Z, Shamoon F.* Incidental finding of an isolated persistent left-sided superior vena cava during central venous catheter placement: a case report and review. Internet J Cardiol 2016;12(1):40712. doi: 10.5580/IJC.40712.
6. *Sohns JM, Fasshauer M, Staab W i sur.* Persistent left superior vena cava detected after central venous catheter insertion. SpringerPlus 2014;3:437. doi: 10.1186/2193-1801-3-437.
7. *Morgan LG, Gardner J, Calkins J.* The incidental finding of a persistent left superior vena cava: implications for primary care providers-case and review. Case Rep Med 2015;2015:198754. doi: 10.1155/2015/198754.
8. *Sun L, Juan YH, Chen J i sur.* Evaluation of unroofed coronary sinus syndrome using cardiovascular CT angiography: an observational study. AJR Am J Roentgenol 2018;211:314–20. doi: 10.2214/AJR.17.19128.
9. *Evans D, Elison B, Zanders T, Jeanmonod R.* Persistent left superior vena cava draining into the pulmonary venous system discovered after central venous catheter placement. Am J Emerg Med 2014;32(8):943.e1–3. doi: 10.1016/j.ajem.2013.12.042.
10. *Wasse H.* Persistent left superior vena cava: diagnosis and implications for the interventional nephrologist. Semin Dial 2006;19(6):540–2. doi: 10.1111/j.1525-139X.2006.00219.x.
11. *Fares WH, Birchard KR, Yankaskas JR.* Persistent left superior vena cava identified during central line placement: a case report. Respir Med CME 2011;4(3):141–3. doi: 10.1016/j.rmedc.2010.11.003.
12. *Wang L, Liu ZS, Wang CA.* Malposition of central venous catheter: presentation and management. Chin Med J 2016;129:227–34. doi: 10.4103/0366-6999.173525.
13. *Parreira LF, Lucas CC, Gil CC, Barata JD.* Catheterization of a persistent left superior vena cava. J Vasc Access 2009;10(3):214–5.
14. *Povoski SP, Khabiri H.* Persistent left superior vena cava: Review of the literature, clinical implications, and relevance of alterations in thoracic central venous anatomy as pertaining to the general principles of central venous access device placement and venography in cancer patients. World J Surg Oncol 2011;9:173. doi: 10.1186/1477-7819-9-173.
15. *Aydin K, Tokur ME, Ergan B.* A rare vascular anomaly during central venous catheterization: a persistent left-sided superior vena cava. Turk Thorac J 2018;19(1):46–8. doi: 10.5152/TurkThoracj.2017.17020.

Liječ Vjesn 2020;142:144–147
https://doi.org/10.26800/LV-142-5-6-26

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Neočekivana otežana ekstubacija zbog mehaničkih uzroka nakon parotidektomije: prikaz bolesnice

Unexpected difficult extubation due to mechanical cause following parotidectomy: a case report

Dinko Tonković[1,2], Martina Miklić Bublić[1], Daniela Bandić Pavlović[1,2], Ante Sekulić[1,2], Igor Balenović[1], Slobodan Mihaljević[1,2], Renata Curić Radivojević[1], Robert Baronica[1]

[1] Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

Deskriptori
EKSTUBACIJA – komplikacije; ODRŽAVANJE DIŠNOG PUTA – metode; ENDOTRAHEALNA INTUBACIJA – instrumenti; ALGORITAM; OPĆA ANESTEZIJA; TUMORI ZAUŠNE ŽLIJEZDE – kirurgija; BRONHOSKOPIJA; LARINGOSKOPIJA; VIDEO ZAPIS

SAŽETAK. Termin *otežani dišni put* odnosi se na teškoće pri intubaciji i ekstubaciji. U ovom radu prikazujemo otežanu ekstubaciju i postupak zbrinjavanja dišnog puta u bolesnice nakon učinjene parotidektomije. Iako postoje smjernice za otežani dišni put, ne postoje jasne upute za mehanički uzrokovanu otežanu ekstubaciju kada se endotrahealni tubus ne može izvaditi. Takva stanja rijetko se spominju u literaturi, obično u obliku prikaza bolesnika. Nemogućnost vađenja endotrahealnog tubusa zbog mehaničkih uzroka hitno je stanje, stoga nalaže izradu smjernica i algoritma postupanja. Algoritam koji smo rabili u ovom slučaju protekao je bez komplikacija i bolesnica se dobro oporavila.

Descriptors
AIRWAY EXTUBATION – adverse effects; AIRWAY MANAGEMENT – methods; INTUBATION, INTRATRACHEAL – instrumentation; ALGORITHMS; ANESTHESIA,GENERAL; PAROTID NEOPLASMS – surgery; BRONCHOSCOPY; LARYNGOSCOPY; VIDEO RECORDING

SUMMARY. Difficult airway management usually refers to intubation or extubation problems. We present a case report of difficult extubation, and airway management algorithm that was used in a female patient following parotidectomy. Although there are algorithms for difficult airway management, there are no recommendations for difficult extubation that is mechanically caused and where endotracheal tube cannot be easily removed. Such conditions are rarely mentioned in the literature,usually in the form of case reports. Inability to remove endotracheal tube due to mechanical causes is an urgent condition and calls for an algorithm and guidelines. The algorithm that was performed in this case went uneventfully, and the patient recovered well.

Termin *otežani dišni put* razumijeva probleme vezane uz intubaciju ili ekstubaciju. Ipak, stanja pri kojima je otežana ekstubacija nastala jer se endotrahealni tubus ne može ukloniti zbog mehaničkih uzroka rijetko se spominju u literaturi, najčešće u obliku prikaza bolesnika.[1,2]

Brojna stanja mogu uzrokovati otežano uklanjanje endotrahealnog tubusa poput grešaka na endotrahealnom tubusu, njegova oštećenja tijekom kirurških postupaka, traume larinksa ili fiksacije tubusa Kirschnerovom žicom,[3–5] a mogu nastati tijekom kirurgije glave i vrata. Drugi uzroci mogu biti presavijanje tubusa, njegovo prianjanje uz stijenku traheje zbog suhoće mukoze i problemi vezani uz ispuhavanje balončića tubusa. Problemi s ispuhavanjem balončića na tubusu mogu nastati zbog grešaka na balončiću,[2] oštećenja sustava za napuhavanje balončića pri čemu se on ne može ispuhati, a opisuju se i slučajevi pogrešne fiksacije tubusa koja je kao posljedicu imala neispravnu funkciju balončića.[6] Poseban problem neispravnosti balončića jest njegova hernijacija, posebno ako je nastala u kombinaciji s primjenom dušičnog oksidula tijekom opće anestezije.[7,8] Hernijacija balončića može rezultirati opstrukcijom tubusa i onemogućiti prikladnu ventilaciju bolesnika,[9] što vodi do situacije koja može ugroziti život, stoga su važni hitna dijagnostika i liječenje. Cilj je ovog rada prikazati mogući algoritam za zbrinjavanje dišnog puta u bolesnice s otežanom ekstubacijom, s naglaskom na važnost videolaringoskopije i fiberbronhoskopije pri dijagnostici i planiranju postupaka.

Prikaz bolesnice

57-godišnja bolesnica, ASA-ina statusa 3, primljena je radi planiranoga kirurškog zahvata uklanjanja tumora lijeve parotidne žlijezde u stilomastoidnoj regiji. Prijeoperacijskim pregledom nisu uočeni znakovi moguće otežane intubacije, uz Mallampatijev stupanj 2.

Bolesnica je uvedena u opću balansiranu anesteziju intravenskom (iv.) primjenom sufentanila (3 mcg/kg), propofola (2 mg/kg) i esmerona (0,6 mg/kg). Nakon

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Martina Miklić Bublić, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-4471-1117
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb,
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; e-pošta: mmbublic@gmail.com

Primljeno 19. ožujka 2020., prihvaćeno 7. travnja 2020.



Slika 1. Videolaringoskopija bolesnice s otežanom ekstubacijom
Figure 1. Videolaryngoscopy of a patient with difficult extubation

uredne vizualizacije i procijenjenog Cormack-Lehaneova stupnja 1 intubirana je iz prvog pokušaja spiralnim endotrahealnim tubusom veličine 8 na dubini od 21 cm te je napuhan balončić. Poslije intubacije primijenjen je deksametazon u dozi od 8 mg iv., što je standardna procedura s obzirom na tip kirurškog zahvata.

Opća anestezija održavana je sevofluranom u mješavini kisika i zraka, uz kontinuiranu primjenu remifentanila i višekratnih ponavljanih doza esmerona. Nije bilo problema s mehaničkom ventilacijom tijekom kirurškog zahvata koji je trajao 9 sati, s obzirom na to da je, prema operateru, zahvat proširen selektivnom disekcijom vrata. Poslije zahvata bolesnica je smještena u jedinicu intenzivnog liječenja (JIL), analgosedirana i mehanički ventilirana. U poslijeoperacijskoj fazi buđenja, a nakon procjene da bolesnica diše prikladno spontano uz urednu minutnu ventilaciju, planirana je ekstubacija. Bolesnica je pritom bila budna, u kontaktu, a klinički su znakovi pokazivali urednu mišićnu snagu. Stridora nije bilo. Balončić tubusa ispuhao se, no unatoč tomu tubus se nije mogao izvući zbog velikog otpora.

Stoga se prvo izvadila nazogastrična sonda zbog sumnje na ispreplitanje, ali time problem otežane ekstubacije nije riješen, kao ni rotacijom i nježnim povlačenjem tubusa.

Bolesnica je dobila deksametazon u dozi od 16 mg iv. i kalcijev glukonat u dozi od 10 mg iv. radi sprječavanja nastanka edema glasnica i okolnih struktura, a za održavanje hemodinamske stabilnosti dobila je i 100 mg lidokaina iv. Savjetovali smo se i s operaterom, koji je odbacio mogućnost kirurške fiksacije tubusa tijekom zahvata.

Pri daljnjem postupanju prvo je izvedena fiberoptička bronhoskopija kroz nos zbog sumnje na edem i mehaničku zapreku proksimalno od tubusa. Vizualiziran je tubus pravilno smješten između glasnica, uz blagi edem aritenoida. Fiberoptička bronhoskopija zatim je obavljena kroz tubus te pritom nisu nađeni opstrukcija, hernijacija balončića ni znakovi kirurške fiksacije.

Bolesnica je zatim kratkotrajno sedirana propofolom za videolaringoskopiju, uz očuvano spontano disanje. U tubus je stavljen elastični gumeni provodnik (fr. *bougie*) da bi se osigurao dišni put i omogućila naknadna hitna intubacija ako dođe do opstrukcije i laringospazma. Najprikladnije je za to rabiti kateter za izmjenu tubusa s otvorom za dovod kisika, no u navedenim okolnostima on nije bio dostupan. Da se naknadna intubacija na taj način nije mogla izvesti, postupali bismo prema smjernicama za otežanu intubaciju.

Videolaringoskopija također je pokazala blagi edem aritenoida, možda kao rezultat manipulacije tubusom pri pokušajima izvlačenja. Nije bilo znakova krvarenja ni lateralnog pomaka anatomskih struktura pa je nakon eliminacije mogućih uzroka u dogovoru s operaterom endotrahealni tubus snažno povučen prema van (slika 1.), a zatim je izvađen i elastični gumeni provodnik (*bougie*).

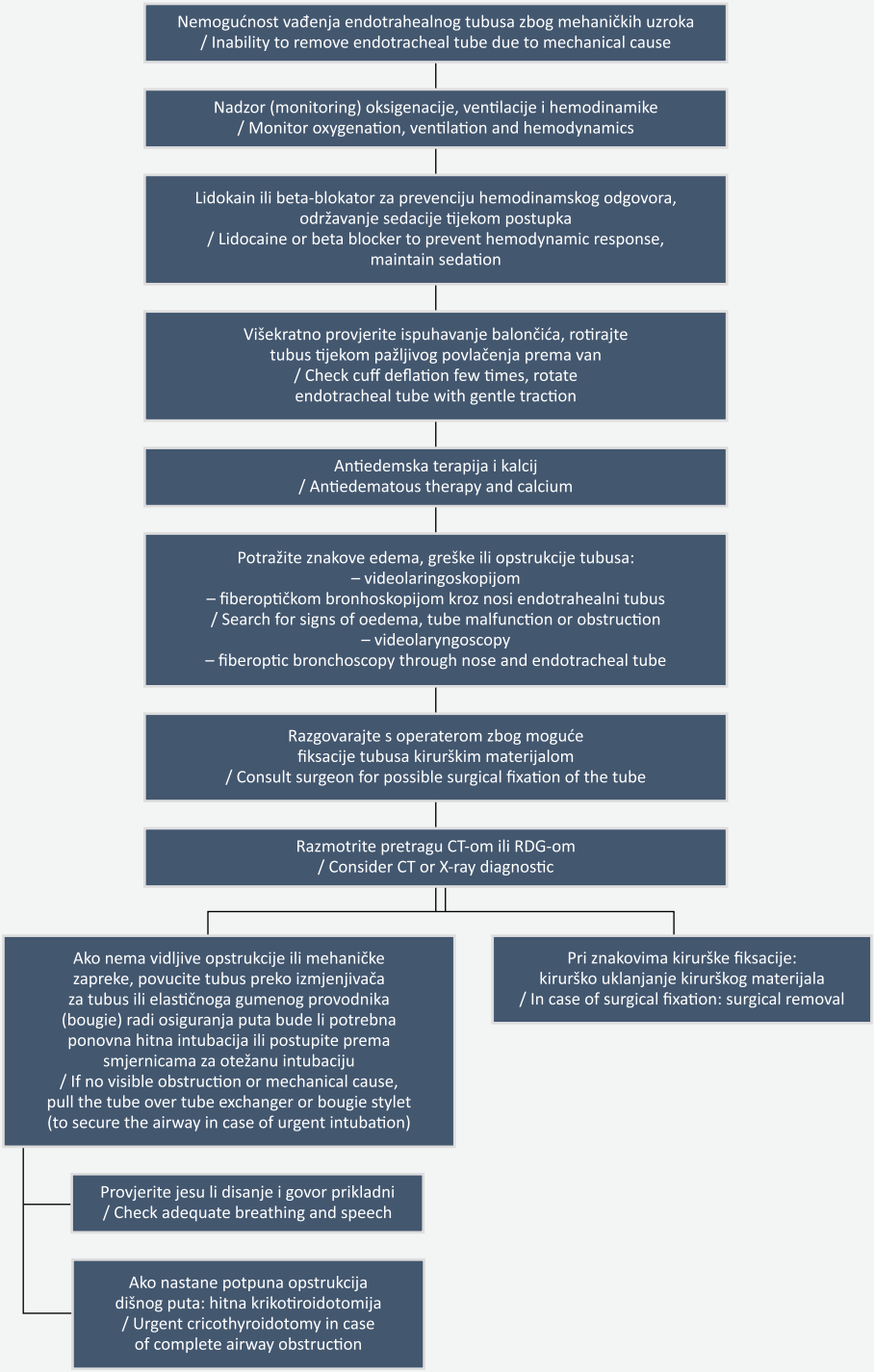
Poslije ekstubacije endotrahealni je tubus pažljivo pregledan. Nije uočena greška na tubusu ni hernijacija balončića.

Uzrok otežane ekstubacije bolesnice mogli su biti invaginacija balončića ili njegov rigiditet u kombinaciji s blagim edemom u regiji.

Unatoč otežanoj ekstubaciji nije bilo respiratornih komplikacija, bolesnica je odgovarajuće spontano disala, auskultatorno uredna šuma disanja, bez razvoja laringospazma i promuklosti. Poslijeoperacijski oporavak protekao je uredno.

Rasprava

Dobro su poznati algoritmi za otežani dišni put bilo da se radi o otežanoj intubaciji ili otežanoj ekstubaciji



Slika 2. Algoritam pri otežanoj ekstubaciji zbog mehaničkih uzroka

Figure 2. Difficult airway extubation management due to mechanical causes

zbog očekivanih komplikacija vezanih uz mogućnost održavanja spontanog disanja, opstrukciju dišnog puta ili laringospazam. No ne postoje algoritmi za postupanje pri mehaničkom uzroku otežane ekstubacije gdje postoji otpor za vrijeme izvlačenja tubusa.

Probleme s ekstubacijom teško je predvidjeti, a mogu uzrokovati znatnu neugodu budnom bolesniku. Takve situacije mogu pokrenuti hemodinamsku nestabilnost ili respiratorne komplikacije koje nalažu hitno liječenje. Uz navedeno, svjesnost bolesnika pri neugodnim medicinskim postupcima u perioperativnom razdoblju može uzrokovati anksioznost koja je katkad prolazna, ali može rezultirati i posttraumatskim stresnim poremećajem (PTSP).[10]

Viši rizik od otežane ekstubacije postoji kod pretilosti, strume, opstruktivne apneje u spavanju, velikih kirurških zahvata na glavi i vratu, kao i pri opstetričkim kirurškim zahvatima i zahvatima na cervikalnoj kralježnici.[11] Bolesnici s navedenim teškoćama ujedno su oni kod kojih treba imati razrađenu strategiju ekstubacije radi prevencije kolapsa dišnog puta i posljedica njegove opstrukcije.

Dijagnostika stanja temelji se na nemogućnosti mehaničkog uklanjanja endotrahealnog tubusa. Uzrok i lokalizacija problema u nekim će se situacijama razriješiti videolaringoskopijom ili fiberoptičkom bronhoskopijom.[12] Razgovor s kirurgom može otkloniti ili potvrditi sumnju na fiksaciju kirurškim materijalom tijekom zahvata.[5] Mogu se obaviti i CT ili RDG vrata i toraksa ako je potrebno dodatno objasniti uzrok otežane ekstubacije, uz dvojbu prihvatljivosti ozračivanja bolesnika, kao i transporta potencijalno nestabilnog bolesnika s neadekvatno osiguranim dišnim putom do dijagnostičke dvorane. U naše bolesnice, uz konzultaciju s operaterom, kontrolni CT vrata nije učinjen s obzirom na moguće rizike od transporta.

Dođe li do neočekivanih problema pri ekstubaciji bolesnika zbog mehaničkih uzroka, sedacija budnog bolesnika ublažit će stresni odgovor na takvu neugodnu situaciju. Tijekom cijelog postupka važni su nadzor (monitoring) i održavanje odgovarajuće oksigenacije, ventilacije i hemodinamske stabilnosti bolesnika. Valja provjeriti prohodnost tubusa i procijeniti moguće znakove edema epiglotisa ili glasnica, kao i prije navedene znakove kirurške fiksacije. Postupak koji pritom može pomoći jest lagano povlačenje tubusa uz rotaciju. U literaturi se opisuje i transtrahealno ispuhavanje balončića ili ispuhavanje iglom u sustavu za napuhavanje balončića ako se sumnja na njegovu grešku.[12] Kirurško uklanjanje šavova nužno je ako je tubus neplanirano fiksiran tijekom zahvata,[12] što se može evaluirati fiberoptičkom bronhoskopijom kroz endotrahealni tubus.

Mehanički uzrokovana nemogućnost uklanjanja endotrahealnog tubusa hitno je stanje koje nalaže algoritam i smjernice. Stoga pri otežanoj ekstubaciji zbog mehaničke zapreke predlažemo ovaj algoritam (slika 2.), a radi smanjenja komplikacija u danoj situaciji.

LITERATURA

1. *Hartley M, Vaughan RS.* Problems associated with tracheal extubation. Br J Anaesth 1993;71(4):561–8.
2. *Suman S, Ganjoo P, Tandon MS.* Difficult extubation due to failure of an endotracheal tube cuff deflation. J Anaesthesiol Clin Pharmacol 2011;27(1):141–2.
3. *Davila VR, Schwab C, Papadimos TJ, Casabianca AB.* A difficult extubation: Endotracheal tube ensnarement by a Kirschner wire. Int J Crit Illn Inj Sci 2015;5(2):128–9. doi: 10.4103/2229-5151.158426.
4. *Lee C, Schwartz S, Mok MS.* Difficult extubation due to transfixation of a nasotracheal tube by a Kirschner wire. Anesthesiology 1977;46:427.
5. *Leong S-L, Lin Y-T, Hsing C-H, Lan K-M, Lin M-C.* Unanticipated difficult nasotracheal extubation following oral surgery. Acta Anaesthesiol Taiwan 2014;52(4):197–200. doi: 10.1016/j.aat.2014.03.004.
6. *Nag DS, Samaddar DP.* Inappropriate fixation of an endotracheal tube causing cuff malfunction resulting in difficult extubation. Braz J Anesthesiol 2016;66(5):536–8. doi: 10.1016/j.bjane.2013.04.009.
7. *Bar-Lavie Y, Gatot A, Tovi F.* Intraoperative herniation of a tracheostomy tube cuff. J Laryngol Otol 1995;109(2):159–60.
8. *Viallard M, Sok S, Olivera C, Dehghani J, Riou B.* [Respiratory tract obstruction caused by ballooning of an intubation tube cuff during nitrous oxide inhalation]. Ann Fr Anesth Reanim 1990;9(5):460–2.
9. *Treffers R, de Lange JJ.* An unusual case of cuff herniation. Acta Anaesthesiol Belg 1989;40(1):87–90.
10. *Aceto P, Perilli V, Lai C i sur.* Update on post-traumatic stress syndrome after anesthesia. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013; 17(13):1730–7.
11. *Cavallone LF, Vannucci A.* Review article: Extubation of the difficult airway and extubation failure. Anesth Analg 2013; 116(2):368–83. doi: 10.1213/ANE.0b013e31827ab572.
12. *Karmarkar S, Varshney S.* Tracheal extubation. Contin Educ Anaesth Crit Care Pain 2008;8(6):214–220.

Liječ Vjesn 2020;142:148–154
https://doi.org/10.26800/LV-142-5-6-27

Lijekovi i metode | Drugs and procedures

Hemodinamski monitoring: od invazivnog nadzora do personaliziranog pristupa

Haemodynamic monitoring: from invasive monitoring to personalised medicine

Stjepan Barišin[1,2]✉, Helena Ostović[1,2], Ivan Gospić[1], Viktor Đuzel[3], Ana Barišin[4], Igor Grubješić[5], Miroslav Župčić[5]

[1] Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu Stomatološkog fakulteta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava, Referentni centar Ministarstva zdravstva za hemodinamski nadzor u intenzivnom liječenju kirurških bolesnika
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek
[3] Sveučilišne bolnice Barking, Havering i Redbridge, NHS Trust, London, Ujedinjeno Kraljevstvo
[4] Poliklinika Medikol, Zagreb
[5] Klinika za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka, Rijeka

Deskriptori
HEMODINAMSKI NADZOR – metode;
HEMODINAMIKA – fiziologija;
SRČANI MINUTNI VOLUMEN – fiziologija;
UDARNI VOLUMEN – fiziologija;
INTRAOPERACIJSKI NADZOR – metode;
TERMODILUCIJA – metode;
KRITIČAN BOLESNIK – liječenje;
LIJEČENJE TEKUĆINOM; KRVNI VOLUMEN;
ARTERIJSKI TLAK

SAŽETAK. Kontinuirano praćenje srčanoga minutnog volumena (CO) i održavanje normovolemije primarni su ciljevi optimizacije hemodinamskog (HD) statusa svakoga kritičnog bolesnika. Za razliku od samo invazivnog nadzora i intermitentne termodilucijske procjene CO-a s pomoću plućnog arterijskog katetera, danas se puno više primjenjuju minimalno invazivne i potpuno neinvazivne metode. Minimalno invazivne metode koje se s pomoću transpulmonalne termodilucije (TD) pri procjeni CO-a služe analizom krivulje tlaka pulsa dijele se na starije, kalibrirane i novije, nekalibrirane. Dinamički parametri kao što su varijacija udarnog volumena (SVV) i varijacija pulsnog tlaka (PPV), koji se kontinuirano prate ovim metodama, puno preciznije odražavaju potrebu za ciljanom optimalnom volumnom nadoknadom (GDVT) u odnosu prema tradicionalnim, statičkim parametrima (CVP i PCWP). Suvremenije neinvazivne kontinuirane metode koje još nisu dovoljno validirane u kliničkim uvjetima jesu aplanacijska tonometrija, pletizmografija, metoda djelomičnoga ponovnog udaha parcijalnog CO_2 i procjena CO-a temeljena na tranzicijskom vremenu pulsnog vala. Torakalna električna bioimpedancija i bioreaktancija koriste se slabom naizmjeničnom strujom koja prolaskom kroz prsni koš kontinuirano u sistoli prati fazne pomake napona i analizira krivulju udarnog volumena (SV). Poznato je da primjenom volumena u oko 50% kritičnih bolesnika neće doći do povećanja SV-a, stoga je važno prije primjene volumena kontinuiranim praćenjem SV-a/CO-a procijeniti hoće li biti prikladnoga HD odgovora na volumen. Danas postoji više metoda kojima se može procijeniti odgovor na volumnu nadoknadu poput mjerenja varijacije dijametra donje i gornje šuplje vene, okluzijskog testa na kraju ekspirija, testa respiratorne sistoličke varijacije, SVV-a i PPV-a. Pasivno podizanje nogu (PLR) ima najveću prediktivnu vrijednost u dinamičkoj procjeni volumnog statusa kod hemodinamski nestabilnog bolesnika.

Descriptors
HEMODYNAMIC MONITORING – methods;
HEMODYNAMICS – physiology;
CARDIAC OUTPUT – physiology;
STROKE VOLUME – physiology;
MONITORING, INTRAOPERATIVE – methods;
THERMODILUTION – methods;
CRITICAL ILLNESS – therapy; BLOOD VOLUME;
FLUID THERAPY; ARTERIAL PRESSSURE

SUMMARY. Continuous monitoring of cardiac output (CO) and maintenance of normovolaemia are the primary aims of haemodynamic (HD) optimization in every critical care patient. Previously, invasive monitoring and intermittent thermodilution with pulmonary artery catheterization were the main methods for determining CO. However, the methods more commonly used today are either minimally invasive or non-invasive. Minimally invasive methods of transpulmonary thermodilution (TD) in CO monitoring analyze the pulse pressure curve and are divided into older, calibrated and newer, non-calibrated systems. Dynamic parameters such as stroke volume variation (SVV) and pulse pressure variation (PPV) which can be continuously monitored, are far more precise in determining the optimal goal-directed volume therapy (GDVT) in comparison to the traditional static parameters such as CVP and PCWP. Modern non-invasive continuous methods, that are still not fully validated in clinical circumstances are: applanation tonometry, plethysmography, partial CO2 rebreathing technique, and pulse wave transit time measurements of CO. Thoracic electrical bioimpedance and bioreactance uses a weak alternating current, and through the phasic variations in the charge of the current during a systolic cycle, enables continuous analysis of the stroke volume (SV) curve. It is known that volume administration will not increase SV in roughly 50% of critically ill patients (*fluid non-responders*), therefore, prior to volume administration, through continuous SV/CO monitoring, it is important to assess whether a patient will have an adequate haemodynamic response to fluid administration (*responders*). There are some methods available for predicting the response to fluid administration, like measurement of variation in the diameter of the superior and inferior vena cava, the end-expiratory occlusion test, respiratory systolic variation test, SVV and PPV. The passive leg raising (PLR) test has the highest predictive score in dynamic assessment of the volume status in a haemodynamically unstable patient.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Stjepan Barišin, dr. med.,
https://orcid.org/0000-0002-6883-2108
Bulvanova 20, 10000 Zagreb;
e-pošta: sbarisin@gmail.com

Primljeno 20. ožujka 2020.,
prihvaćeno 1. travnja 2020.

Suvremeni hemodinamski (HD) monitoring u intenzivnoj medicini vezan je za kontinuirano praćenje fizioloških varijabla u realnom vremenu uz procjenu odgovora na terapijsku intervenciju. Ispravnost naših postupaka vezana je ponajprije za razumijevanje fizioloških procesa.[1] Stoga se od monitoringa *per se* ne može očekivati poboljšani ishod bolesnika, već precizno praćenje terapijskih odluka u kritičnih bolesnika.[2] Srčani minutni volumen (CO, skr. od engl. *cardiac output*) temeljna je hemodinamska varijabla koja utječe na optimizaciju perfuzijskog tlaka i dostavu kisika (DO_2) radi obnove prikladnoga staničnog metabolizma. Praćenje CO-a i održavanje normovolemije primarni su ciljevi optimizacije HD statusa uz poštovanje jasnih kliničkih protokola. No, praćenje CO-a ponajprije je vezano uz procjenu makrocirkulacije, ali nikako i mikrocirkulacije koje su u međusobnoj prirodnoj koherenciji. U patofiziološkim kliničkim stanjima (npr., teška sepsa, politrauma, sindrom malenoga srčanog minutnog volumena) dolazi do disbalansa mikrocirkulacije kao kritične odrednice perfuzije tkiva.[3] U takvim stanjima pri volumnoj nadoknadi dolazi do gubitka makro-mikrocirkulacijske koherencije, što dovodi do prekida korelacije između CO-a i tlaka pulsa (PP).[4,5]

Svjedoci smo brze evolucije tehnološkog razvoja u primjeni HD monitoringa: od invazivnoga, preko minimalno invazivnog do potpuno neinvazivnoga.[6] Konceptualno je došlo i do promjena u pristupu praćenju i razumijevanju hemodinamskih varijabla: od statičkih (CVP i PCWP)* prema dinamičkim parametrima kao što su varijacija udarnog volumena (SVV) i varijacija pulsnog tlaka (PPV), od apsolutnih brojčanih vrijednosti do kontinuiranog praćenja trendova u realnom vremenu i od različitih kliničkih algoritama i protokola prema personaliziranom pristupu.[7]

Hemodinamski monitoring: gdje smo danas i kamo idemo?

Od invazivnog intermitentnog nadzora prema neinvazivnomu kontinuiranom praćenju

Intermitentna termodilucijska metoda procjene CO-a srca temelji se na plućnom arterijskom kateteru (PAK) na čijem se vrhu nalazi napuhani balon koji flotirajući dospijeva u distalni ogranak plućne arterije. Ako je vrh katetera zaglavljen u ogranku arterije područja Westove zone 1, tad plućni tlak odražava alveolarni tlak, a ako je, primjerice, u Westovoj zoni 3, tad je to tlak lijevog atrija ili teledijastolički tlak lijeve klijetke.[8,9] Glavne varijable koje se ovom metodom dobivaju jesu minutni volumen, plućni arterijski tlakovi, vaskularni otpori i miješana venska saturacija. Modernija, kontinuirana termodilucija rabi filament ugrađen u kateter (*Vigilance* ili *OptiQ*) koji povremeno odašilje temperaturu zagrijavajući krv u desnom srcu. Razliku temperature prepoznaje termistor na vrhu plućnog katetera koji svakih 30 – 60 min skuplja podatke i nakon 5 – 15 min revidira vrijednosti CO-a desnog srca. Od 1970-ih godina pa sve do danas termodilucija ostaje i dalje zlatni standard pri procjeni hemodinamskog profila kritičnog bolesnika, kao i u usporedbi i validaciji s naprednijim i manje invazivnim tehnologijama. Danas je njezina uporaba ograničena na rizične kardiokirurške bolesnike i kompleksne hemodinamske situacije.[10]

Novije, manje invazivne metode u procjeni CO-a temelje se na analizi krivulje tlaka pulsa koju su prvi opisali Erlanger i Hooker još 1904. godine.[11] Wesseling i suradnici[12] tek su 80 godina poslije razvili algoritam izračuna udarnog volumena integrirajući površinu ispod krivulje arterijskog tlaka pulsa u fazi sistole. Manje invazivne metode koje su danas dostupne na kliničkom tržištu, a služe se analizom krivulje tlaka pulsa temelje se na transpulmonalnoj termodiluciji (TD) te se mogu podijeliti na starije, kalibrirane metode (*PiCCOplus*, *VolumeView, LidCOplus*) i novije, nekalibrirane metode (*FloTrack/Vigileo*, *LiDCOrapid*, *ProAQT/Pulsioflex*). Analiza krivulje invazivnog arterijskog tlaka temelji se na načelu ventrikuloarterijskog *couplinga*, što znači da je krivulja tlaka pulsa određena udarnim volumenom (SV) lijeve klijetke i obrnuto proporcionalna arterijskom otporu. Transpulmonalna termodilucija kao indikator rabi hladni injektat ili litij koji se injicira kroz centralni venski kateter. Indikator prolazi desnim srcem, plućnom cirkulacijom, lijevim srcem sve do ogranka descendentne aorte gdje je smješten termistor na vrhu arterijskog katetera u femoralnoj arteriji. Prema modificiranoj Stewart-Hamiltonovoj jednadžbi, krivulja transpulmonalne termodilucije drugačijeg je oblika, položenija je i s kasnijom vršnom točkom u odnosu prema transkardijalnoj termodiluciji. Iz krivulje TD-a u manje invazivnim kalibriranim metodama dobivaju se volumetrijski parametri intratorakalnog volumena (ITBVI i GEDV), koji su objektivniji parametri procjene cirkulirajućeg volumena venskog bazena od CVP-a, te parametri procjene ekstravaskularne vode u plućima (EVLW i PVPI). Dodatni parametri koje dobivamo analizom krivulje arterijskog tlaka jesu SVV, PVV i GEF kao parametar kontraktilnosti.

Druga skupina minimalno invazivnih monitora kojima nije potrebna vanjska kalibracija, odnosno koji se služe autokalibracijom pri izračunu SV-a imaju integrirane algoritme što u obzir uzimaju antropometrijske, demografske podatke i parametre: impedanciju, popustljivost arterijskog bazena te sustavnu vaskularnu rezistenciju.[13] Od nekalibriranih minimalno invazivnih monitora najviše je validirana preciznost *FloTraca* u odnosu prema metodi TD-a. Pregledna studija Slagta i suradnika[14] iz 2014. godine, koja je obuhvatila

* Popis skraćenica korištenih u radu jest na kraju teksta.

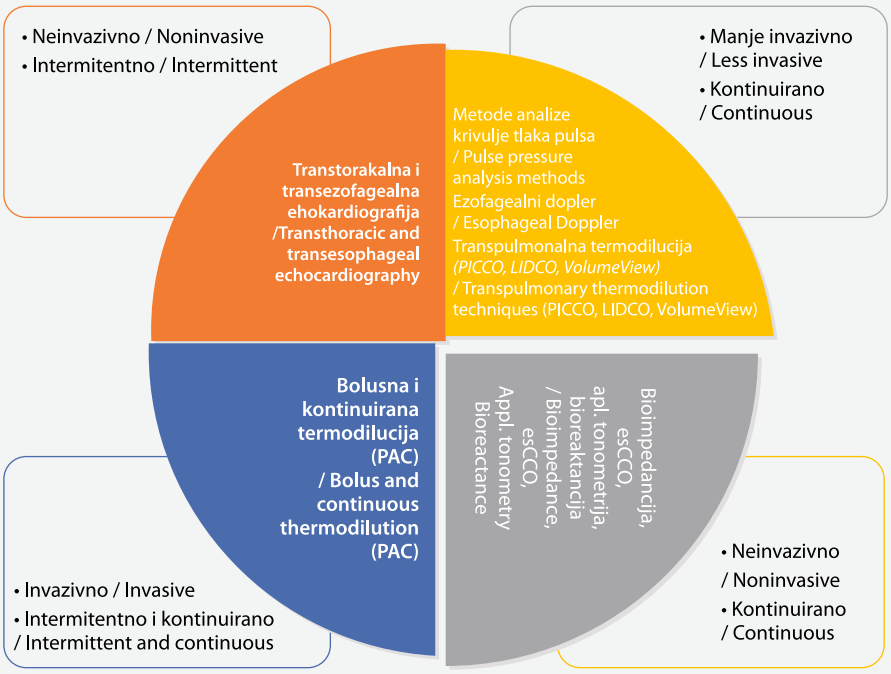
65 radova na 2234 bolesnika i 44.592 opservacije, pokazala je da treća generacija metode *FloTraca* ima veliku preciznost u uvjetima HD stabilnosti i hipodinamskim uvjetima (npr., nakon kardijalne kirurgije), ali ne i u hiperdinamskim uvjetima (npr., pri kirurgiji jetre ili u uvjetima sepse) te da je praćenje SVV-a u 85% kirurških bolesnika dobar navještivač (prediktor) odgovora na volumen. S druge strane, Monnet i suradnici[15] utvrdili su da ista metoda nije precizno mjerila HD parametre u uvjetima hipotenzije uz primjenu viših doza noradrenalina, a što je SVR bio viši, to su i odstupanja u mjerenjima između *FloTraca* i transpulmonalne termodilucije bila veća.

Ezofagealni dopler metoda je minimalno invazivnog monitoringa opisana još 70-ih koja postaje popularna 90-ih godina, posebice u operacijskim uvjetima, a čija je validnost pri mjerenju CO-a u kritično oboljelih i kirurških bolesnika jasno potvrđena pa je stoga ta metoda uvrštena u smjernice NICE-a iz 2011. godine. Temelji se na procjeni brzine protoka krvi kroz descendentnu aortu i analizama oblika krivulja protoka. Metoda nije tako precizna kod abnormalne distribucije krvi između donjih i gornjih ekstremiteta te pri velikim varijacijama u volumnom statusu za vrijeme uporabe katekolamina.[16]

Neinvazivne metode u procjeni srčane funkcije koje se ne rabe kontinuirano jesu transtorakalna ehokardiografija (TTE) i transezofagealna ehokardiografija (TEE). Kao rutinska intraoperativna metoda kojom kardijalni anesteziolog prati tijek kardiokirurškog zahvata, 2D-TEE i novije ehokardiografske tehnologije (RT-3D, TDI) imaju važnu ulogu i u praćenju hemodinamski nestabilnih bolesnika u nekardijalnoj kirurgiji te kritičnih bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja.[17–19] Iako se mogu rabiti u procjeni SV-a lijevog i desnog srca, te metode nisu prikladne u analizi CO-a srca.[20] Neinvazivne kontinuirane metode pokazale su prednosti u procjeni HD statusa bolesnika neposredno prije indukcije anestezije, pri optimizaciji volumnog statusa danima prije početka kirurškog zahvata, kao i u praćenju bolesnika s niskim do umjerenim rizikom u perioperativnim uvjetima kad nije potrebno invazivno mjerenje.

Od suvremenijih neinvazivnih kontinuiranih metoda koje pri praćenju CO-a rabe analizu krivulje tlaka pulsa metode su aplanacijske tonometrije (*T-line*) i pletizmografije (*Clearsight*, *CNAP*). Aplanacijska tonometrija koristi se senzorom postavljenim iznad radijalne arterije koji mehaničkom kompresijom i kratkotrajnim prekidom protoka kroz arteriju mjeri pulsni tlak od trenutka kada transmuralni tlak postane jednak nuli. Nakon prigušenja krivulje pulsnog tlaka pa sve do trenutka maksimalizacije pulsnog vala na temelju autokalibracije dobiva se vrijednost CO-a s granicom pogreške od 15 do 17% u odnosu prema invazivnom mjerenju tlaka radijalne arterije.[21,22] Pletizmografska procjena rabi LED tehnologiju s napuhanim tlakom *cuffa* oko prsta ruke gdje dolazi do korelacijskog izračuna arterijskog tlaka na prstu ruke. Iz idealnoga kontinuiranog oblika krivulje tlaka pulsa mogu se izračunati SVV, PPV i CO, dok u uvjetima hipotermije, edema prstiju ruke i slabosti srca ovaj izračun nije prikladan.[23] Metoda djelomičnoga ponovnog udaha parcijalnog CO_2 temelji se na Fickovu načelu gdje se prati eliminacija CO_2 i $ETCO_2$. S pomoću monitora NICO sa senzorom postavljenim na jednokratnoj petlji intubiranog bolesnika izračuna se CO tijekom ponovnog udaha parcijalnog CO_2 kroz tu petlju. Ponovni udah smanjuje potrošnju CO_2, a povećava $ETCO_2$, odnosno $CaCO_2$ iz čega se izračuna CO. Nedostatci ove respiratorne neinvazivne metode jesu postojanje intrapulmonalnog *shunta*, HD nestabilnost, trauma prsnog koša i neadekvatna minutna ventilacija.[24]

Za procjenu CO-a temeljenu na tranzicijskom vremenu pulsnog vala – PWTT (*esCCO*, *Nihon Kohden*) potrebni su simultano mjerenje EKG-a, periferne saturacije i neinvazivno mjerenje krvnog tlaka na podlaktici. PWTT je tranzicijsko vrijeme od početka vrha R-zupca na EKG-u do točke porasta pulsnog vala u kojoj pulsni val doseže 30% svoje vršne amplitude. Neke kliničke studije govore o 30 – 80%-tnim odstupanjima u validaciji esCCO-a u odnosu prema CO-u mjerenom PAK-om, dok druge govore o preciznoj linearnoj korelaciji.[25,26] Metoda torakalne električne bioimpedancije – TEB (*BioZ*, *Aesculon*) kontinuiranog mjerenja CO-a zasniva se na prolazu slabe naizmjenične struje sinkrono sa srčanim ciklusom analizirajući pulsatilnost vala kroz aortu u sistoli i mjereći vrijeme izbačaja lijeve klijetke. Vrijednosti bioimpedancije ovise o sadržaju tekućine u prsnom košu i respiraciji, a procjena je puno slabija kod HD nestabilnih bolesnika i u aritmijama. Učinjena validacija procjene CO-a TEB-om s metodom praćenja CO-a TD-om u 30 hemodinamski nestabilnih bolesnika nakon većih kirurških zahvata pokazala je velika odstupanja.[27,28] Bioreaktancija (*NICOM*, *Starling SV*), kao modificirana metoda torakalne električne bioimpedancije, jednostavna je i vrlo praktična neinvazivna metoda mjerenja SV-a/CO-a. Prolaskom slabe naizmjenične struje kroz prsni koš kontinuirano prati fazne pomake napona uračunavajući električni otpor tkiva te kapacitivna i induktivna svojstva krvi. Izbacivanjem krvi iz srca u aortu tijekom sistole javlja se fazni pomak napona koji je gotovo linearan pulzacijskom protoku krvi u aorti gdje je ukupna tekućina u prsištu statična (engl. *thoracic fluid content* – TFC) i ne pridonosi ukupnoj analizi krivulje SV-a. Metoda je validirana s mjerenjem CO-a termodilucijom s pomoću plućnog katetera na 110 kardiokirurških bolesnika uz srednji bias od 0,06 L/min^{-1} i prihvatljivi postotak greške od 30%, a objavljena je i visoka korelacija s mjerenjem CO-a TD-om i ezofa-



Slika 1. Načini i vrste hemodinamskog monitoringa
Figure 1 Modes and types of haemodynamic monitoring

gealnim doplerom.[29,30] Pasivnim dizanjem nogu (PLR) ili bolusnom tehnikom može se dinamički vrlo precizno procijeniti volumni status (ΔSVI) tijekom kirurškog zahvata, kao i u hemodinamski nestabilnih bolesnika u septičkom šoku.[31] Spomenuti načini i metode hemodinamskog praćenja prikazani su na slici 1.

Procjena odgovora na optimalnu primjenu volumena i strategije optimizacije

Kod hemodinamski nestabilnog bolesnika važno je prvo učiniti optimizaciju venskog priljeva. Tradicionalno, statički parametri CVP i PCWP dugo su godina u uporabi radi procjene cirkulirajućeg volumena venskog priljeva desnog i lijevog srca na terapiju volumenom. CVP zapravo reflektira volumen povišenja tlaka desnog atrija ili smanjenja kontraktilnosti desne klijetke ili oboje. Ovi statički parametri vrlo slabo koreliraju s odgovorom na primjenu volumena u odnosu prema dinamičkim parametrima SVV-om i PPV-om.[32] Canneson i suradnici[33] u mehanički su ventiliranih bolesnika podvrgnutih koronarnoj kirurgiji primjenom 500 mL 6%-tne otopine HES-a utvrdili vrlo visoku specifičnost i senzitivnost PPV-a (87 – 88%) i SVV-a (82 – 88%) u razlikovanju *fluid respondera* od onih koji to nisu, a u odnosu prema statičkim parametrima (CVP, PCWP, CI). Prema Frank-Starlingovu zakonu, s pomoću primjene intravenskih tekućina uz očuvanu kontraktilnost srca porastom venskog priljeva dolazi i do porasta SV-a.[34] No ovaj se mehanizam odnosi samo na polovicu bolesnika kod kojih primjena volumena rezultira porastom udarnog volumena (engl. *fluid responsiveness*). Poznato je da u oko 50% kritičnih bolesnika primjena volumena neće dovesti do povećanja SV-a (engl. *fluid non-responders*).[35] Stoga je preporuka da se prije očekivane veće nadoknade volumena kontinuiranim praćenjem CO-a ili SV-a prvo procijeni radi li se o bolesniku koji je *fluid responder* ili nije.[36] Rivers i suradnici[37] utvrdili su da je kod hemodinamski nestabilnih bolesnika s teškom sepsom i u septičkom šoku potrebno radi boljeg ishoda ekscesivno primijeniti volumen u prvih 6 sati. S druge strane, poznato je da prekomjerna primjena volumena rezultira povećanjem morbiditeta i mortaliteta u kritičnih bolesnika.[38,39] Stoga je kontinuirano praćenje dinamičkih parametara nužno pri nadoknadi volumena, posebice u brzoj nadoknadi. Danas postoji više metoda kojima se mogu procijeniti odgovor na volumnu nadoknadu i prag te procjene. Kod minimalno invazivnih tehnologija najčešće su u uporabi praćenje SVV-a ili PPV-a uz značajnost praga od 12%, ali i uz dosta limitacija. Bolesnik mora biti anesteziran i priključen na mehaničku ventilaciju uz volumen udisaja V_T > 8 mL/kg te u sinusnom ritmu. Otvaranje prsnog koša, visok intraabdominalni tlak i zatajenje desnog srca te visoka frekvencija disanja također limitiraju uporabu ove metode. Ostale metode jesu mjerenje varijacije dijametra donje šuplje vene transtorakalnom ehokardiografijom uz prag procjene od 12%, varijacije dijametra gornje šuplje vene primjenom ezofagealnog doplera uz prag od 36%, okluzijski test na kraju ekspirija uz prag

od 5% pri kojemu bolesnik mora biti intubiran te test respiratorno sistoličke varijacije koji nije ovisan o volumenu udisaja.[40–42] Pasivno podizanje nogu (PLR) kao provokativni test koji se početno primjenjivao u hitnim stanjima sinkope i u stanju šokiranog bolesnika ima potvrđeno vrlo visoku prediktivnu vrijednost (senzitivnost i specifičnost do 92%) u procjeni hipovolemije kod HD nestabilnog bolesnika. Ovim jednostavnim testom već inkorporiranim u metodu bioreaktancije (*NICOM*, *Starling SV*) može se pratiti porast SV-a za više od 10% u bolesnika *fluid responder-a* koji pri ovoj metodi ne moraju biti ovisni o mehaničkoj ventilaciji niti su im ograničenje srčane aritmije ili manja rastegljivost pluća.[43–45]

Strategije hemodinamske optimizacije: više ili manje volumena?

Uporaba kontinuiranoga HD monitoringa CO-a uz prikladnu primjenu intravenske tekućine i inotropne potpore temeljni je algoritam hemodinamske optimizacije.[46] Politrauma, veliki i dugotrajni kirurški zahvati i teška sepsa povezani su sa znatnom hipovolemijom, redukcijom kontraktilnosti i promjenama reaktibilnosti vaskularnog tonusa. Optimizacija hemodinamike primjenom prikladnog volumena i u prošlosti i danas ostaje nerazjašnjena i prijeporna. Koncept optimizacije prvi spominje Clowes,[47] a zatim i Shoemaker.[48] Njihove su studije prve pratile pojedinačne hemodinamske i oksigenacijske parametre bolesnika koji su preživjeli stanje teške sepse i šoka. Preživjeli su imali znatno veće CO, DO_2 i potrošnju kisika (VO_2) u odnosu prema onima koji su umrli. Otad se u kliničku praksu pri primjeni intravaskularne tekućine uvode algoritmi za procjenu SV-a ili CO-a, dok manjina intenzivista počinje primjenjivati i inotropnu potporu smatrajući da supranormalno povećanje CO-a > 4,5 L/min/m^2 i DO_2 > 600 mL/min/m^2 utječe na bolje preživljenje.[49,50] U perioperativnom periodu također je pomalo prijeporna primjena ukupne količine intravaskularne tekućine. Naime, liberalniji pristup s više primijenjene tekućine, kao i restriktivniji pristup s manje tekućine u odnosu prema masi bolesnika rezultirali su većim mortalitetom.[50,51] Prekomjerna nadoknada intravaskularnog volumena može biti opasna u stanju hipervolemije (edem, ileus, plućne komplikacije, smanjeni DO_2), kao i restrikcija u stanju hipovolemije (hipoperfuzija organa, SIRS, zatajenje bubrega). U oba slučaja zbog patološkog utjecaja na perifernu mikrovaskulaturu može doći do teškog disbalansa mikrocirkulacije, tj. dolazi do razaranja endotelnog glikokaliksa i izlaska tekućine u treći prostor.[52] Studija ANZICS,[53] provedena na 3000 bolesnika, utvrdila je da restriktivni način u primjeni intravaskularne tekućine nema prednosti pred liberalnim te da pravodobno održavanje centralne normovolemije iziskuje dublje razumijevanje hemodinamske optimizacije uz primjenu sofisticiranoga HD monitoringa. Visokorizični bolesnici koji su podvrgnuti velikoj i dugotrajnoj kirurgiji i u neposrednom poslijeoperacijskom razdoblju nalažu ozbiljniji i konceptualniji protokol za optimizaciju CO-a/SV-a, tj. ciljanije vođenu terapiju – GDT. Njezin su cilj osiguranje odgovarajućega cirkulacijskog statusa normovolemičnim bolesnicima, smanjenje upalnog odgovora organizma i prikladna dostava kisika u sva tkiva.[54] Brojne studije u kojima je za optimizaciju CO-a primjenjivan GDT nisu dovele do skraćenja boravka u bolnici, manjeg morbiditeta i mortaliteta, a osobito dvije posljednje studije OPTIMISE i POEMAS koje su provedene u visokorizičnih bolesnika podvrgnutih velikoj abdominalnoj kirurgiji.[55,56] Individualni pokušaji u optimalnoj primjeni volumena vezani su samo za bolesnike koji pripadaju skupini onih što će bilo na bolusni volumen ili na PLR-test odgovoriti povećanjem SV-a > 10%. Prosječan volumen kristaloidne otopine od 500 mL jest onaj provocirajući volumen koji može izazvati željeno povećanje SV-a ili je to, pak, primjena volumena od 4 mL/kg tijekom 5 min u neposrednome poslijeoperacijskom razdoblju.[57,58] Nakon svega jasno je da još nema univerzalnih i jednostavnih protokola koji bi u kliničkim uvjetima mogli biti vezani za rizike bolesnikâ i vrstu kirurškog zahvata, a ni za načine ili vrste HD monitoringa.

Zaključak

Posljednjih 20 godina HD monitoring razvija se od invazivnih i intermitentnih metoda, koje su nudile manji broj ciljanih parametara, prema manje invazivnim i neinvazivnim metodama što kontinuirano i u stvarnom vremenu prate veći broj varijabla, a to prati i velik broj novih sofisticiranih uređaja i softvera. Prema istraživanju globalnog tržišta, u budućnosti se predviđaju rast manje invazivnih metoda i stagnacija invazivnih. Kada se radi o brzoj procjeni terapijskih ili dijagnostičkih intervencija u kritičnih bolesnika kao što su primjena volumena ili brzi odgovor na vazoaktivne lijekove, kontinuirano praćenje SV-a ili CO-a puno je korisnije i informativnije nego intermitentno, iako je manje precizno.

Idealni HD monitoring trebao bi biti neinvazivan, kontinuiran, precizan, reproducibilan, jednostavan za primjenu i liječnicima i bolesnicima, jeftin, uz što manje nuspojava. Novije, minimalno invazivne i neinvazivne tehnologije koje kontinuirano prate CO i druge HD varijable tom se idealu iz dana u dan približavaju. Cilj novih tehnologija jesu pronalazak individualne procjene za svakog bolesnika te mogućnost optimalnog liječenja s obzirom na njegovo stanje i klinički scenarij. Funkcionalnost novih tehnologija jest u tome što su one sve manje vezane samo za operacijsku salu ili jedinicu intenzivnog liječenja radi personaliziranog pristupa svakom kritičnom bolesniku.[59]

Skraćenice/Abbreviations

CO – minutni volumen srca
CI – indeks srca
SV – udarni volumen srca
CVP – centralni venski tlak
PCWP – plućni kapilarni okluzivni tlak
SVR – sistemska vaskularna rezistencija
PAK – plućni arterijski kateter
TD – transpulmonalna termodilucija
SVV – varijacija udarnog volumena
PPV – varijacija pulsnog tlaka
GDVT – ciljna optimalna volumna nadoknada
PLR test – test pasivnog podizanja nogu
DO_2 – dostava kisika u tkiva
VO_2 – potrošnja kisika u tkivima
$CaCO_2$ – sadržaj CO_2 u arterijskoj krvi
PP – tlak pulsa
ITBVI – indeks intratorakalnog volumena krvi
GEDV – globalni end-dijastolički volumen
EVLW – ekstravaskularna voda u plućima
PVPI – indeks plućne vaskularne permeabilnosti
GEF – globalna istisna frakcija
TEE – transezofagealna ehokardiografija
RT-3D – 3D ehokardiografija u realnom vremenu
TDI – tkivni Doppler
$ETCO_2$ – CO_2 na kraju ekspirija
PWTT – vrijeme tranzicije pulsnog vala
esCCO – neinvazivna procjena kontinuiranog minutnog volumena srca
TEB – torakalna električna bioimpendanca
TFC – sadržaj tekućine u prsištu

LITERATURA

1. *Guyton AG.* Physiologic regulation of arterial pressure. Am J Cardiol 1961;8:401–8.
2. *Takala J.* The pulmonary artery catheter: the tool versus treatments based on the tool. Crit Care 2006;10:162.
3. *De Baker D, Donadello K, Sakr Y i sur.* Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. Crit Care Med 2013;41:791–9.
4. *Monnet X, Teboul JL.* Cardiac output monitoring: throw it out… or keep it? Crit Care 2018;22:35.
5. *De Baker D, Donadello K, Taccone FS, Ospina-Tascon G, Salgado D, Vincent JL.* Microcirculation alterations: potential mechanisms and implications for therapy. Ann Intens Care 2011;1:27.
6. *Alhashemi JA, Cecconi M, Hofer CK.* Cardiac output monitoring: an integrative perspective. Crit Care 2011;15:214.
7. *Hadian M, Pinsky MR.* Functional hemodynamic monitoring. Curr Opin Crit Care 2007;13:318–23.
8. *Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D.* Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. N Engl J Med 1970; 283:447–51.
9. *West JB.* The beginnings of cardiac catheterization and the resulting impact on pulmonary medicine. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2017;313:651–8.
10. *Cannesson M, Pestel G, Ricks C, Hoeft A, Perel A.* Hemodynamic monitoring and management in patients undergoing high risk surgery: a survey among the American and European anesthesiologists. Crit Care 2011;27:225–33.
11. *Erlanger J, Hooker DR.* Experimental study of blood-pressure and of pulse-pressure in man. John Hopkins Hosp Rep 1904; 12:145–378.
12. *Wesseling KH, de Wit B, Weber JAP, Ty SN.* A simple device for the continuous measurement of cardiac output. Adv Cardiovasc Phys 1983;2:16–52.
13. *Monge García MI, Saludes Orduña P, Cecconi M.* Understanding arterial load. Intens Care Med 2016;42:1625–7.
14. *Slagt C, Malagon I, Groeneveld AB.* Systematic review of uncalibrated arterial pressure waveform analysis to determine cardiac output and stroke volume variation. Br J Anaesth 2014;112:626–37.
15. *Monnet X, Anguel N, Jozwiak M, Richard C, Teboul JL.* Third-generation FloTrac/Vigileo does not reliably track changes in cardiac output induced by norepinephrine in critically ill patients. Br J Anaesth 2012;108:615–22.
16. *Dark PM, Singer M.* The validity of trans-esophageal Doppler ultrasonography as a measure of cardiac output in critically ill adults. Intens Care Med 2004;30:2060–6.
17. *Shanewise JS, Cheung AT, Aronson S i sur.* ASE/SCA guidelines for performing a comprehensive intraoperative multiplane transesophageal echocardiography examination: recommendation of the American Society of Echocardiography Council for Intraoperative Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force for Certification in Perioperative Transesophageal Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 1999;12:884–900.
18. *Barisin S, Sakic-Zdravcevic K, Barisin A, Gulam D.* Three-dimensional transoesophageal echocardiography: a new intraoperative perspective in follow-up of cardiac patients. Med Vjesn 2011;43:61–71.
19. *Barisin S.* Real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography assessment of left ventricular shape and function after surgical remodeling. Signa Vitae 2017;13(Suppl 1):20–3.
20. *Wetterslev M, Møller-Sørensen H, Johansen RR, Perner A.* Systematic review of cardiac output measurements by echocardiography vs. thermodilution: the techniques are not interchangeable. Intens Care Med 2016;42:1223–33.
21. *Langwieser N, Prechtl L, Meidert AS i sur.* Radial artery applanation tonometry for continuous noninvasive arterial blood pressure monitoring in the cardiac intensive care unit. Clin Res Cardiol 2015;104:518–24.
22. *Meidert AS, Huber W, Müller JN.* Radial artery applanation tonometry for continuous non-invasive arterial pressure monitoring in intensive care unit patients: comparison with invasively assessed radial arterial pressure. Br J Anaesth 2014; 112:521–8.
23. *Ameloot K, Palmers PJ, Malbrain ML.* The accuracy of noninvasive cardiac output and pressure measurements with finger cuff: a concise review. Curr Opin Crit Care 2015;21:232–9.
24. *Kotake Y, Yamada T, Nagata H i sur.* Improved accuracy of cardiac output estimation by the partial CO2 rebreathing method. J Clin Monit Comput 2009;23:149–55.
25. *Biais M, Berthezene R, Petit L, Cottenceau V, Sztark F.* Ability of esCCO to track changes in cardiac output. Br J Anaesth 2015;115:403–41.

26. *Yamada T, Tsutsui M, Sugo Y i sur.* Multicenter study verifying a method of noninvasive continuous cardiac output measurement using pulse wave transit time: a comparison with intermittent bolus thermodilution cardiac output. Anesth Analg 2012;115:82–7.
27. *Peyton PJ, Chong SW.* Minimally invasive measurement of cardiac output during surgery and critical care: a meta-analysis of accuracy and precision. Anesthesiology 2010;113: 1220–35.
28. *Raue W, Swierzy M, Koplin G, Schwenk W.* Comparison of electrical velocimetry and transthoracic thermodilution technique for cardiac output assessment in critically ill patients. Eur J Anaesthesiol 2009;26:1067–71.
29. *Squara P, Denjean D, Estagnasie P, Brusset A, Dib JC, Dubois C.* Noninvasive cardiac output monitoring (NICOM): a clinical validation. Intens Care Med 2007;33:1191–4.
30. *Waldron NH, Miller TE, Thacker JK i sur.* A prospective comparison of a noninvasive cardiac output monitor versus esophageal Doppler monitor for goal-directed fluid therapy in colorectal surgery patients. Anesth Analg 2014;118: 966–75.
31. *Latham HE, Bengtson CD, Satterwhite L i sur.* Stroke volume guided resuscitation in severe sepsis and septic shock improves outcomes. J Crit Care 2017;42:42–6.
32. *Kumar A, Anel R, Bunnell E i sur.* Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. Crit Care Med 2004;32: 691–9.
33. *Cannesson M, Musard H, Desebbe O i sur.* The ability of stroke volume variations obtained with Vigileo/FloTrac system to monitor fluid responsiveness in mechanically ventilated patients. Anesth Analg 2009;108:513–7.
34. *Jacob R, Dierberger B, Kissling G.* Functional significance of the Frank-Starling mechanism under physiological and pathophysiological conditions. Eur Heart J 1992;13(Suppl E):7–14.
35. *Michard F, Teboul JL.* Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. Chest 2002;121: 2000–8.
36. *Cecconi M, Parsons AK, Rhodes A.* What is a fluid challenge? Curr Opin Crit Care https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/215088382011;17:290–5.
37. *Rivers E, Nguyen B, Havstad S i sur.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001;345:1368–77.
38. *Payen D, de Pont AC, Sakr Y i sur.* A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. Crit Care 2008;12:R74.
39. *Benes J, Kirov M, Kuzkov V i sur.* Fluid therapy: double-edged sword during critical care? Biomed Res Int 2015;2015:729075.
40. *Vignon P, Repesse X, Begot E i sur.* Comparison of echocardiographic indices used to predict fluid responsiveness in ventilated patients. Am J Respir Crit Care Med 2017;195:1022–32.
41. *Monnet X, Osman D, Ridel C, Lamia B, Richard C, Teboul JL.* Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. Crit Care Med 2009;37:951–6.
42. *Preisman S, Kogan S, Berkenstadt H, Perel A.* Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the respiratory systolic variation test and static preload indicators. Br J Anaesth 2005;95:746–55.
43. *Bentzer P, Griesdale DE, Boyd J, MacLean K, Sirounis D, Ayas NT.* Will this hemodynamically unstable patient respond to a bolus of intravenous fluids? JAMA 2016;316:1298–309.
44. *Monnet X, Rienzo M, Osman D i sur.* Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. Crit Care Med 2006;34:1402–7.
45. *Benomar B, Ouattara A, Estagnasie P, Brusset A, Squara P.* Fluid responsiveness predicted by noninvasive bioreactance-based passive leg raise test. Intens Care Med 2010;36: 1875–81.
46. *Saugel B, Cecconi M, Wagner JY, Reuter DA.* Noninvasive continuous cardiac output monitoring in perioperative and intensive care medicine. Br J Anaesth 2015;114:562–75.
47. *Cloves GH Jr, Vucinic M, Weidner MG.* Circulatory and metabolic alterations associated with survival or death in peritonitis: clinical analysis of 25 cases. Ann Surg 1966;163:866–85.
48. *Shoemaker WC, Montgomery ES, Kaplan E, Elwyn DH.* Physiologic patterns in surviving and nonsurviving shock patients. Use of sequential cardiorespiratory variables in defining criteria for therapeutic goals and early warning of death. Arch Surg 1973;106:630–6.
49. *Donati A, Loggi S, Preiser JC i sur.* Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients. Crit Care Med 2000;28:3396–404.
50. *Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB.* Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients. Chest 1992;102:208–15.
51. *Bellamy MC.* Wet, dry or something else? Br J Anaesth 2006; 97:755–7.
52. *Jacob M, Chappell D.* Reappraising Starling: the physiology of the microcirculation. Curr Opin Crit Care 2013;19:282–9.
53. *Myles PS, Bellomo R, Corcoran T i sur.* Restrictive versus liberal fluid therapy for major abdominal surgery. N Engl J Med 2018;378:2263–74.
54. *Cecconi M, Corredor C, Arulkumaran N i sur.* Clinical review: Goal-directed therapy what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. Crit Care 2013; 17(2):209.
55. *Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N i sur.* Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. JAMA 2014;311:2181–90.
56. *Pestana D, Espinoza E, Eden A i sur.* Perioperative goal-directed hemodynamic optimization using noninvasive cardiac output monitoring in major abdominal surgery: a prospective, randomized, multicenter, pragmatic trial: POEMAS Study (PeriOperative goal-directed thErapy in Major Abdominal Surgery). Anesth Analg 2014;119:579–87.
57. *Cecconi M, Hofer C, Teboul JL i sur.* Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: a global inception cohort study. Intensive Care Med 2015;41:1529–37.
58. *Aya HD, Rhodes A, Chis Ster I, Fletcher N, Grounds RM, Cecconi M.* Hemodynamic effect of different doses of fluids for a challenge: a quasi-randomized controlled study. Crit Care Med 2017;45:161–8.
59. *Saugel B, Vincent JL, Wagner JY.* Personalized hemodynamic management. Curr Opin Crit Care 2017;23:334–41.

Liječ Vjesn 2020;142:155–159
https://doi.org/10.26800/LV-142-5-6-28

Lijekovi i metode | Drugs and procedures

Regionalne anesteziološke tehnike liječenja karcinomske boli

Regional anesthesia techniques in cancer pain management

Livija Šakić[1,5], Miroslav Župčić[2,3,4], Ivan Šklebar[1,5], Tatjana Šimurina[4,6,7], Kata Šakić Zdravčević[5,8]✉

[1] Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb
[2] Klinika za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka
[3] Katedra za fiziologiju, imunologiju i patofiziologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
[4] Medicinski fakultet Sveučilišta „Josip Juraj Strossmayer" u Osijeku
[5] Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb
[6] Odjel za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Sveučilište u Zadru, Opća bolnica Zadar, Zadar
[7] Odjel za zdravstvene studije, Sveučilište u Zadru
[8] Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Deskriptori
KARCINOMSKA BOL – farmakoterapija; OPIOIDNI ANALGETICI – neželjeni učinci, terapijska uporaba; MORFIJ – neželjeni učinci, terapijska uporaba; LOKALNI ANESTETICI – terapijska uporaba; EPIDURALNA ANALGEZIJA; NEPODNOSIVA BOL – liječenje; VISCERALNA BOL – etiologija, liječenje, BLOKADA ŽIVCA; IMPLANTIRANI KATETERI; KORDOTOMIJA – neželjeni učinci; PALIJATIVNA SKRB – metode

SAŽETAK. Farmakološko liječenje ostaje glavni terapijski pristup pri liječenju karcinomske boli, a mogu se integrirati i druge strategije tijekom trajanja i liječenja bolesti. Kontrola boli može se postići s pomoću tehnika regionalne anestezije upotrebom trajno implantiranih katetera koji omogućuju prekidanje nociceptivnih putova odgovornih za transmisiju signala boli u središnji živčani sustav. Postavljanje katetera za primjenu analgetika na različitim mjestima u bolesnika s intraktabilnom neuropatskom karcinomskom boli omogućuje odgovarajuću analgeziju i treba biti predloženo prije eventualne primjene destruktivnih tehnika. Cilj je rada prikaz liječenja karcinomske boli s pomoću regionalnih invazivnih tehnika.

Descriptors
CANCER PAIN – drug therapy; ANALGESICS, OPIOID – adverse effects, therapeutic use; MORPHINE – adverse effects, therapeutic use; ANESTHETICS, LOCAL – therapeutic use; ANALGESIA, EPIDURAL; PAIN, INTRACTABLE – therapy; VISCERAL PAIN – etiology, therapy; NERVE BLOCK; CATHETERS, INDWELLING; CORDOTOMY – adverse effects; PALLIATIVE CARE – methods

SUMMARY. Pharmacological therapy is the mainstay of treating cancer pain, but other strategies can also be integrated during the course of the disease. Control of pain can be achieved by regional anesthesia techniques using chronically implanted catheters providing interruption of nociceptive pathways responsible for pain transmission to the central nervous system. Placing catheters at different sites for administration of analgesics in patients with intractable (neuropathic) cancer pain provides adequate pain relief and has to be proposed before considering more destructive techniques. The aim of this review article is cancer pain management by using regional invasive techniques.

Prema prognozama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), u 2021. godini diljem svijeta bit će registrirano 15 milijuna novooboljelih od karcinoma te oko 9 milijuna smrtnih ishoda zbog te pojave.[1] Bol trpi 30 – 50% bolesnika s karcinomom, a njih 70 – 90% s uznapredovalom karcinomskom bolešću osjećaju umjerenu do jaku bol.[2,3] Procjenjuje se da svake godine karcinomsku bol trpi oko 9 milijuna ljudi diljem svijeta, što je također velik zdravstveni problem.[1] Stoga je bol jedna od najstrašnijih posljedica karcinoma, a loša kontrola boli može znatno negativno utjecati na kvalitetu života.[4] Štoviše, bol je važan prediktor preživljenja, a neodgovarajuće liječena, olakšava progresiju metastatske bolesti.[5] Cilj je ovog rada prikaz liječenja karcinomske boli s pomoću regionalne invazivne procedure.

Spinalna analgezija

Cilj spinalne opioidne terapije jest potaknuti oslobađanje boli primjenom niskih doza opioida u blizini opioidnih receptora smještenih na dorzalnim rogovima kralježnične moždine.[6] Pritom se ukupna doza primijenjenih opioida može znatno sniziti, što smanjuje učestalost opioidnih nuspojava. No, spinalni opioidi ne omogućuju uvijek odgovarajuću analgeziju. Dodatak niskih doza lokalnih anestetika, najčešće bupivakaina, može biti korisno, poglavito u bolesnika s neuropatskom boli.[7] Valja naglasiti da intratekalno primijenjeni lokalni anestetici mogu uzrokovati senzorna i motorička oštećenja, autonomnu disfunkciju i neurotoksičnost, iako se ove nuspojave rijetko događaju kod primjene bupivakaina u dozama nižim od 45 mg/d.[8] Izbor opioida za intratekalnu primjenu jest morfij, ponajprije zbog svojega hidrofilnog karaktera. U uspo-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Kata Šakić Zdravčević, https://orcid.org/0000-0001-5413-6382
Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Crkvena 2, 31000 Osijek; e-pošta: kszdravcevic@fdmz.hr

Primljeno 19. ožujka 2020., prihvaćeno 7. travnja 2020.

redbi s drugim opioidima intratekalno primijenjen morfij rezultira dugotrajnim oslobađanjem boli, čak i na višim dermatomima. Sufentanil je odgovarajuća alternativa u intolerantnih bolesnika s neželjenim nuspojavama pri primjeni morfija jer se maksimalan učinak može postići zahvaćanjem manjeg broja spinalnih opioidnih receptora.[9] Petidin, opioid s lokalno anestetskim svojstvima, učinkovito se rabi za selektivnu spinalnu analgeziju u bolesnika s intraktabilnom karcinomskom boli s manje nuspojava poput mučnine, povraćanja i svrbeža u usporedbi s morfijem.[10] Ipak, dugotrajna primjena petidina može rezultirati akumulacijom norpetidina, glavnog metabolita petidina odgovornoga za ekscitaciju središnjega živčanog sustava, posebice u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom jer je koncentracija norpetidina u plazmi ovisna o urinarnoj ekskreciji. U istraživanju koje su proveli Jaffe i suradnici deset bolesnika s neuropatskom karcinomskom boli liječeno je trajnom intratekalnom primjenom meperidina. Koncentracija meperidina i normeperidina u plazmi mjerena je u svih bolesnika prvih dana nakon započetog liječenja. Visoka koncentracija meperidina u plazmi bila je zamijećena u samo tri bolesnika. U njih je i razina normeperidina bila povišena, iako su koncentracije u plazmi bile niže od razine prihvaćene za indukciju toksičnosti središnjega živčanog sustava (500 ng/mL). Osmero bolesnika bilo je zadovoljno analgezijom. Intratekalna primjena meperidina podrazumijeva se sekundarnom linijom opioidne terapije pri liječenju neuropatske karcinomske boli u bolesnika s jakim nuspojavama kod intratekalne primjene morfina.[10]

Adjuvansi poput klonidina (α-2-agonist), neostigmina, lizin acetilsalicilata, analoga somatostatina, midazolama te ketamina također mogu biti primijenjeni intratekalno. Klonidin ima antinociceptivni učinak na spinalnu transmisiju signala boli.[11] Primijećen je također sinergistički učinak intratekalno primijenjenog klonidina i opioida u bolesnika s neuropatskom karcinomskom boli. U nekoliko nedavno objavljenih kliničkih istraživanja pri liječenju neuropatskoga bolnog sindroma preporučuje se snažna analgezija koja se postiže epiduralnom ili intratekalnom primjenom racemičnog ketamina. U prikazima bolesnika s jakom neuropatskom karcinomskom boli uspješno liječenje postiže se kontinuiranom intratekalnom infuzijom morfija, bupivakaina, klonidina i S(+)-ketamina. Tijekom paralelne primjene ketamina intratekalna doza morfija potrebna za kontrolu karcinomske boli može se sniziti zbog moguće interakcije ketamina i morfija.[12] Mehanizam djelovanja ketamina može biti bilo direktna antinocicepcija stimulacijom inhibicije spinalnih receptora N-metil-D-aspartata ili smanjenje razvoja tolerancije na morfij, koje time pojačava antinocicepciju morfijem na spinalnoj razini. Ipak, unatoč razmatranjima kliničkih iskustava u literaturi se nailazi na prijepore s obzirom na sigurnost ketamina i njegova enantiomera S(+)-ketamina i za intratekalnu primjenu i za epiduralnu. U jednom od svojih prikaza postmortalnih histopatoloških nalaza na kralježničnoj moždini i korijenima živaca u bolesnika s teškom neuropatskom karcinomskom boli koja je bila uspješno liječena kontinuiranom intratekalnom infuzijom morfija, bupivakaina, klonidina i S(+)-ketamina Vranken je našao teške histološke abnormalnosti uključujući centralnu kromatolizu, propadanje u obliku smanjivanja živčanih stanica, neuronofagiju i pojačanu mikroglijalnu aktivnost s gliozom. Prije kliničke upotrebe potrebni su testovi potencijalne neurotoksičnosti i sigurnosna istraživanja bolusne ili kontinuirane intratekalne primjene S(+)-ketamina.

Iako spinalna analgezija može omogućiti zadovoljavajuću analgeziju u nekih bolesnika, neželjeno nezadovoljstvo može biti i do 30%.[13] Slab odgovor na spinalnu analgeziju može se očekivati u bolesnika s epizodnim bolima pri pokretu, u onih s bolima kod kožnih ulceracija, pri neuropatskoj boli i boli povezanoj sa snažnim psihološkim čimbenikom. Komplikacije poput meningitisa zasigurno obeshrabruju davanje spinalne analgezije, što treba uvijek uzeti u obzir prije primjene ove tehnike.

Kateteri perifernih živaca u postupku liječenja karcinomske boli

Tumorska infiltracija ili kompresija tumora na periferne živce ili pleksuse može uzrokovati tešku neuropatsku bol rezistentnu na farmakološko liječenje. Iako opioidi mogu tu bol smanjiti, poznato je da povišenje doze opioida može dovesti do neprihvatljivih neželjenih događaja poput sedacije, mučnine, povraćanja, konstipacije i konfuzije s nedovoljnom analgezijom. U bolesnika s teškom boli bez odgovora na farmakološko liječenje može se pokušati s primjenom invazivne terapije boli. Perkutana cervikalna kordotomija indicira se u bolesnika s intraktabilnom boli, no ireverzibilni karakter te tehnike i pridružene komplikacije motiviraju liječnika da iscrpi sve moguće konzervativne metode. Prije primjene neuroablativnih postupaka u liječenju neuropatske boli preporučuje se razmotriti reverzibilne tehnike regionalne anestezije.

Tehnike kateterizacije perifernih živaca valjana su alternativa u postupcima liječenja teške boli zbog malignoma. Postavljanje katetera u području brahijalnog pleksusa (interskalenskim, aksilarnim, infraklavikularnim i supraklavikularnim pristupom) ili u ovojnicu femoralnog i ishijadičnog živca već su prije opisivane metode, iako primarno u poslijeoperacijskoj analgeziji.[14] Kateterske tehnike za blokove perifernih živaca kod neuropatske karcinomske boli rijetke su. Dugotrajnija analgezija može biti kompromitirana komplikacijama koje se odnose na dislokaciju katetera, cure-

nje i upalu na ulaznome mjestu katetera, a i lokalne anatomske različitosti kao posljedica neoplastične bolesti mogu utjecati na sigurno postavljanje katetera. Kontinuirana primjena lokalnog anestetika s pomoću katetera uvedenog uzduž brahijalnog pleksusa može dovesti do znakovitog olakšanja boli u bolesnika s rastom tumora u tom području. U istraživanju na šest bolesnika s teškom neuropatskom boli zbog Pancoastova sindroma primjena kontinuiranog bloka brahijalnog pleksusa s aksilarnim kateterom pokazala je znakovito oslobađanje od boli i poboljšanje kvalitete života.[15,16] Ipak, ako rast tumora u aksilarnom prostoru sprječava postavljanje aksilarnog katetera, kateter može biti postavljen uzduž brahijalnog pleksusa na cervikalnoj razini primjenjujući tada posteriorni pristup.[17,18]

Neuropatska bol u regiji lumbosakralnog pleksusa teže se liječi. Za razliku od brahijalnog pleksusa, lumbosakralni pleksus nije obavijen jednom fascijalnom ovojnicom, stoga postavljanje katetera uzduž lumbosakralnog pleksusa nije moguće pa se opisuju drugačije tehnike koje se mogu primijeniti.[19,20] Bolesnicima s neuropatskom boli zbog maligne infiltracije mišića psoasa i lumbalnog pleksusa kateterska primjena lokalnog anestetika kroz fasciju m. psoas omogućuje učinkovitu analgeziju.[21] Kod bolesnika s radikulopatijom zbog tumorske infiltracije, kompresije ili oštećenja jednog živca analgezija može biti postignuta primjenom lokalnog anestetika preko katetera postavljenoga uzduž korijena živca. Važno je naglasiti da blokada samo jednog živca može dovesti do nezadovoljavajuće analgezije ako bolno područje inervira više živaca. U takvih bolesnika karcinomska bol može biti dobro kontrolirana intratekalnom primjenom samo morfija ili kombinacije morfija s lokalnim anestetikom. Također se može kombinirati i primjena lokalnoga anestetika s drugim adjuvansima poput klonidina ili midazolama. Kontinuirana primjena lokalnog anestetika uzduž perifernih živaca može biti učinkovita metoda u liječenju jake neuropatske karcinomske boli.

Neurolitički blokovi pri liječenju visceralne karcinomske boli

Visceralna bol uzrokovana abdominalnim malignim tumorima ponajprije se liječi nesteroidnim protuupalnim lijekovima i opioidima. Opisane su stoga različite neurolitičke blokade za poboljšanje palijativnog liječenja karcinoma abdominalnih organa. Provođenje neurolitičkih blokada učinkovito je u kontroli visceralnih bolnih sindroma. No, budući da ti pacijenti često osjećaju koegzistirajuću somatsku i neuropatsku bol koja se ne smanjuje samo neurolitičkom blokadom, trajna farmakološka terapija ipak može biti potrebna. Premda se različite komponente boli (somatska, visceralna ili neuropatska) teško razlikuju u bolesnika koji trpe snažnu uznapredovalu bol, smanjenjem visceralne komponente blok može ipak ublažiti bol, smanjiti potrebe za analgeticima i opioidima, kao i njihove neželjene nuspojave.[22] Opisani su različiti pristupi u postizanju neurolize uključujući interpleuralni fenolni blok, blok pleksusa celijakusa, blok inferiornoga mezenterijskoga ganglija, superiorni hipogastrični blok te blok ganglija impara.

Interpleuralni fenolni blok može biti učinkovit pri smanjenju visceralne boli kod karcinoma jednjaka. Indikacija za superiorni hipogastrični blok jest intraktabilna bol u zdjelici kao posljedica neoplastičnih bolesti (ginekološki, kolorektalni ili genitourinarni karcinomi). U jednog je pacijenta kao alternativa za blok superiornoga hipogastričnog pleksusa opisan kontinuirani blok inferiornoga mezenterijskoga ganglija, povezan sa superiornim hipogastričnim pleksusom, a za kontrolu visceralne boli iz distalnog kolona. Blokada ganglija impara uvedena je za liječenje intraktabilne neoplastične perinealne boli simpatičkog izvora. Iako ove tehnike obećavaju, potrebno je više iskustva za potvrđivanje sigurnosti i učinkovitosti tih pristupa pri liječenju karcinomske boli. Neurolitički blok pleksusa celijakusa (NBPC) najčešće se upotrebljava za kontrolu boli kod karcinoma gušterače. NBPC ima kratki analgetski učinak u 85% bolesnika, a sama kateterska tehnika s primjenom neurolitičkih lijekova ili lokalnih anestetika uklanja karcinomsku bol u gušterači do bolesnikove smrti u njih 10 – 24%, s boljom kvalitetom života tijekom liječenja.[23,24] Ograničenja ovih tehnika jasna su, jer progresijom tumorske infiltracije i širenjem rasadnica (metastaza) pankreatična karcinomska bol postaje multifaktorska, a u obzir se moraju uzeti i različiti mehanizmi i putovi boli (somatski, neuropatski) koji su drugačiji od visceralnih.[25,26] Blok pleksusa celijakusa učinkovit je samo u liječenju visceralne karcinomske boli pa stoga treba razmotriti dodatnu farmakološku terapiju. NBPC s alkoholom može dovesti do nepotpunog uništavanja neuronalnih struktura celijakalne osi.[24] Intermitentna kateterska primjena bupivakaina omogućuje zadovoljavajuću analgeziju.[26]

Neurodestruktivne procedure

Perkutana cervikalna kordotomija kralježnične moždine na razini C1 do C2 može biti uspješna blokada. Pouzdana je za liječenje unilateralne boli ispod razine C5. Više od 80% bolesnika ima optimalnu analgeziju od unilateralne boli. Valja ju primjenjivati kod bolesnika u terminalnom stadiju bolesti s očekivanim preživljenjem kraćim od 12 mjeseci jer se u 40% pacijenata bol vraća u roku od jedne godine. Pritom se moraju uzeti u obzir komplikacije i permanentne nuspojave poput Bernard-Hornerova sindroma (100%), retencije urina (6,5%), hemipareze (8,1%) te boli zrcalne slike

(6,5%). Bilateralna perkutana kordotomija, zbog ispreplетanja sa spinoretikularnim vlaknima, može dovesti do sindroma apneje u snu ili središnjega hipoventilacijskog sindroma.[27] Uloga drugih tehnika poput dorzalne rizotomije, skalenotomije, spinotalamičke traktotomije, mijelotomije, cingulotomije i subarahnoidalne instilacije fenola ili alkohola u postupku liječenja karcinomske boli nije još dovoljno jasna, a prate ih i mnoge poznate komplikacije.

Sve invazivne procedure u liječenju boli moraju se izvoditi jednakim sigurnosnim postupcima kao što se izvode kirurške procedure. Prije izvođenja procedure bolesnik mora dobiti pouzdane informacije u okviru procesa dobivanja pristanka informiranog bolesnika, uz odgovarajuće mjere opreza koje će biti poduzete pri liječenju bolesnika s poremećajem koagulacije.[28] Valja uzeti u obzir sigurnosnu uporabu neurostimulatora, ultrazvuka te odgovarajućih igala i lijekova, a štrcaljke s lijekovima moraju biti obilježene. Poslije injekcije bilo kojega lokalnog anestetika u odgovarajućem se intervalu, ovisno o bloku, moraju nadzirati vitalne funkcije i simptomi bolesnika. Ako se upotrijebi kateterska infuzija bilo kojega lokalnog anestetika, ona mora biti točno označena, a njezino uklanjanje kontrolirano tijekom 48 – 72 sata. Ovo se ne primjenjuje pri dugotrajnim kateterima. Poslije procedure bolesnik mora biti nadziran odgovarajuće vrijeme i dobiti relevantne informacije uključujući rizike od prolongiranog djelovanja motoričkog i osjetnog bloka. Ukoliko tijekom primjene ovih postupaka dođe do nastanka bilo koje komplikacije ili oštećenja živaca vrlo je važno pridržavati se jasnih protokola uključujući neurološki nadzor do razrješenja ili stabilizacije novonastaloga stanja.[29]

Zaključak

Oslobađanje od boli u većine se bolesnika postiže primjenom preporuka SZO-a. Upotreba trajno postavljenih katetera na različitim mjestima za primjenu analgetika u bolesnika s intraktabilnom neuropatskom karcinomskom boli omogućuje odgovarajuću analgeziju u tim situacijama i treba biti predložena prije eventualne primjene destruktivnih tehnika poput perkutane cervikalne kordotomija.

LITERATURA

1. *Ripamonti C, Dickerson ED.* Strategies for the treatment of cancer pain in the new millennium. Drugs 2001;61:955–77.
2. *Portenoy RK, Thaler HT, Kornblith AB i sur.* Symptom prevalence, characteristics and distress in a cancer population. Qual Life Res 1994;3:183–9.
3. *Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK i sur.* Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. N Engl J Med 1994;330:592–6.
4. *Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA i sur.* Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. J Pain 2016; 17:131–57.
5. *Zaza C, Baine N.* Cancer pain and psychosocial factors: a critical review of the literature. J Pain Sympt Man 2002;24: 526–42.
6. *Kiehelä L, Hamunen K, Heiskanen T.* Spinal Analgesia for Severe Cancer Pain: A Retrospective Analysis of 60 Patients. Scand J Pain 2017;16:140–5.
7. *Zheng S, He L, Yang X, Li X, Yang Z.* Evaluation of Intrathecal Drug Delivery System for Intractable Pain in Advanced Malignancies: A Prospective Cohort Study. Medicine (Baltimore) 2017;96:e6354.
8. *de Leon-Casasola OA, Lema MJ.* Postoperative epidural opioid analgesia: what are the choices? Anesth Analg 1996;83: 867–75.
9. *Jaffe RA, Rowe MA.* A comparison of the local anesthetic effects of meperidine, fentanyl, and sufentanil on dorsal root axons. Anesth Analg 1996;83:776–81.
10. *Careskey H, Narang S.* Interventional Anesthetic Methods for Pain in Hematology/Oncology Patients. Hematol Oncol Clin North Am 2018;32:433–45.
11. *Ver Donck A, Vranken JH, Puylaert M, Hayek S, Mekhail N, Van Zundert J.* Intrathecal Drug Administration in Chronic Pain Syndromes. Pain Pract 2014;14:461–76.
12. *Vranken JH, van der Vegt MH, Kal JE, Kruis MR.* Treatment of neuropathic cancer pain with continuous intrathecal administration of S +-ketamine. Acta Anaesthesiol Scand 2004; 48:249–52.
13. *Vranken JH.* Elucidation of Pathophysiology and Treatment of Neuropathic Pain. Cent Nerv Syst Agents Med Chem 2012; 12:304–14.
14. *Vranken JH.* Mechanisms and Treatment of Neuropathic Pain. Cent Nerv Syst Agents Med Chem 2009;9:71–8.
15. *Vranken JH.* Current Approaches to the Management of Peripheral Neuropathic Pain. J Pain Palliat Care Pharmacother 2015;29:307–10.
16. *Vranken JH, Zuurmond WWA, de Lange JJ.* Continuous brachial plexus block as treatment for the Pancoast's syndrome. Clin J Pain 2000;16:327–33.
17. *Boezaart AP, de Beer JF, du Toit C, van Rooyen K.* A new technique of continuous interscalene nerve block. Can J Anesth 1999;46:275–81.
18. *Vranken JH, van der Vegt MH, Zuurmond WWA, Pijl AJ, Dzoljic M.* Continuous brachial plexus block at the cervical level using a posterior approach in the management of neuropathic cancer pain. Reg Anesth Pain Med 2001;26:572–5.
19. *Rados I, Sakic K, Fingler M, Kapural L.* Efficacy of Interlaminar vs Transforaminal Epidural Steroid Injection for the Treatment of Chronic Unilateral Radicular Pain: Prospective, Randomized Study. Pain Med 2011;12:1316–21.
20. *Rados I, Sakic Zdravcevic K, Hrgovic Z.* painDETECT Questionnaire and Lumbar Epidural Steroid Injection for Chronic Radiculopathy. Eur Neurol 2012;69:27–32.
21. *Vranken JH, Van der Vegt MH, Ubags L, Pijl AJ, Dzoljic M.* Continuous sacral nerve root block in the management of neuropathic cancer pain. Anesth Analg 2002;95:1724–5.
22. *Vranken JH, Zuurmond W, de Lange JJ.* Increasing the efficacy of a Celiac Plexus Block in patients with severe pancreatic cancer pain. J Pain Sympt Man 2001;22:966–77.

23. *Koyyalagunta D, Engle MP, Yu J, Feng L, Novy DM.* The Effectiveness of Alcohol Versus Phenol Based Splanchnic Nerve Neurolysis for the Treatment of Intra-Abdominal Cancer Pain. Pain Phys 2016;19:281–92.
24. *Rahman A, Rahman R, Macrinici G, Li S.* Low Volume Neurolytic Retrocrural Celiac Plexus Block for Visceral Cancer Pain: Retrospective Review of 507 Patients With Severe Malignancy Related Pain Due to Primary Abdominal Cancer or Metastatic Disease. Pain Phys 2018;21:497–504.
25. *Sousa Correia J, Silva M, Castro C, Miranda L, Agrelo A.* The Efficacy of the Ganglion Impar Block in Perineal and Pelvic Cancer Pain. Support Care Cancer 2019;27:4327–30.
26. *Vranken JH, Zuurmond WWA, van Kemenade FJ, Dzoljic M.* Neurohistopathological Findings after a Neurolytic Celiac Plexus Block with Alcohol in Patients with Pancreatic Cancer Pain. Acta Anaesthesiol Scand 2002;46:827–30.
27. *Sanders M, Zuurmond W.* Safety of unilateral and bilateral percutaneous cervical cordotomy in 80 terminally ill cancer patients. J Clin Oncol 1995;13:1509–12.
28. *Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama CM.* Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol 2010;27:999–1015.
29. *UEMS Section and European Board of Anaesthesiology.* EBA Safety recommendations for Invasive Procedures in Pain Medicine (Acute and Chronic). 2016 Feb 14. Dostupno na: http://www.eba-uems.eu/resources/PDFS/safety-guidelines/EBA-Safety-recommendations-for-Invasive-Procedures-in-Pain-Medicine-2016.pdf. Pristupljeno 26. 2. 2020.

Vijest | News

AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE

raspisuje

N A T J E Č A J

za dodjelu znanstvenih nagrada

Nagrada »Ante Šercer«

• autoru iz Hrvatske za najbolji znanstveni rad objavljen u 2019. godini

Nagrada »Borislav Nakić«

• autoru iz Hrvatske mlađem od 35 godina za najbolji znanstveni rad objavljen u 2019. godini

Kandidate mogu predlagati: 1. Kolegiji AMZH; 2. Glavni odbor AMZH; 3. Znanstveno-nastavna vijeća medicinskih fakulteta; 4. Hrvatski liječnički zbor i njegova strukovna društva; 5. Podružnice AMZH

Prijedlozi trebaju sadržavati: životopis kandidata; publikaciju koja se predlaže za nagradu tiskanu u znanstvenim časopisima; detaljno obrazloženje i prijedlog za jednu od navedenih nagrada

Prijedloge s kompletnom dokumentacijom molimo poslati *(u tri primjerka i u elektronskom obliku snimljenom na CD-u ili USB stiku)* na adresu:

Akademija medicinskih znanosti Hrvatske – Odboru za nagrade i priznanja AMZH
Praška 2/III, 10 000 Zagreb

Natječajni rok traje od 27. travnja do 31. srpnja 2020.

Sve obavijesti su dostupne u tajništvu AMZH, tel. 01/4640 586, e-mail: amzh@zg.t-com.hr, www.amzh.hr

Liječ Vjesn 2020;142:160–169
https://doi.org/10.26800/LV-142-5-6-29

Pregled | Review

Sindrom transuretralne resekcije predstojne žlijezde: kostur iz ormara i dalje vreba!

Transurethral prostate resection syndrome: skeleton in the closet is still lurking!

Tatjana Šimurina[1,2,3]✉, Boris Mraović[4], Miroslav Župčić[5,6], Sandra Graf Župčić[6,7], Igor Grubješić[5], Livija Šakić[8], Tomislav Sorić[3,9]

[1] Odjel za anesteziologiju i intenzivnu medicinu, Opća bolnica Zadar
[2] Katedra za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
[3] Odjel za zdravstvene studije, Sveučilište u Zadru
[4] Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, School of Medicine, University of Missouri, Columbia, SAD
[5] Klinika za anesteziologiju i intenzivno liječenje, Klinički bolnički centar Rijeka
[6] Katedra za fiziologiju, imunologiju i patofiziologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
[7] Klinika za neurologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka
[8] Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb
[9] Odjel za urologiju, Opća bolnica Zadar

Deskriptori
TRANSURETRALNA RESEKCIJA PROSTATE – metode; UVEĆANJE PROSTATE – kirurgija; TERAPIJSKO ISPIRANJE – metode, neželjeni učinci; HIPOTONIČNE OTOPINE – neželjeni učinci; HIPONATREMIJA – etiologija; GLICIN – neželjeni učinci; SORBITOL – neželjeni učinci; POSTOPERACIJSKE KOMPLIKACIJE – dijagnoza, liječenje, prevencija; OTROVANJE VODOM – etiologija, komplikacije; ETANOL – analiza; SPINALNA ANESTEZIJA

SAŽETAK. *Cilj:* Transuretralna resekcija predstojne žlijezde (prostate) (TURP) često se izvodi kao jednodnevni kirurški zahvat. Iako je procedura relativno sigurna, ipak su moguće teške perioperativne komplikacije. Sindrom TURP-a rijetka je komplikacija, ali potencijalno opasna za život. Cilj su ovog rada trenutačni klinički pregled i analiza učestalosti, patofiziologije i kliničke prezentacije sindroma TURP-a temeljem najnovije objavljene medicinske literature. *Metode:* Pretraženi su medicinski podatci s pomoću bazâ *PubMed, Ovid Medline®* i *Google Scholar* za razdoblje od 1. siječnja 2017. do 1. siječnja 2020. godine. *Rezultati:* Više čimbenika ima ulogu u patofiziologiji sindroma TURP-a. Klinički simptomi variraju od blagih do teških, a ovise o brzini i količini intravaskularne apsorpcije i vrsti otopine za ispiranje te o čimbenicima koji se odnose na bolesnika i operaciju. Akutno povećanje cirkulacijskog volumena može dovesti do plućnog edema i srčanog zastoja, dok promjene u koncentraciji otoplje-nih tvari u plazmi poput hiponatremije te hipotoničnosti i hipoosmolalnosti plazme mogu dovesti do poremećaja središnjega živčanog sustava (SŽS). Rane kliničke simptome teško je otkriti u anesteziranog bolesnika, ali rano prepoznavanje presudno je za pravodobni tretman. Liječenje treba biti u skladu s težinom kliničkih simptoma i znakova. Spinalna anestezija ima prednosti pred općom anestezijom jer su olakšani nadzor i rano prepoznavanje simptoma središnjega živčanog sustava kada je bolesnik pri svijesti. *Zaključci:* Ovaj narativni pregledni članak iznosi novije činjenice u vezi sa sindromom TURP-a, s naglaskom na sadašnja stajališta o prevenciji, ranoj dijagnozi i liječenju ove ijatrogene komplikacije. Bolje razumijevanje etiologije i preventivnih mjera, novije kirurške tehnike i intenzivni nadzor bolesnika pridonose daljnjem sniženju rizika od nastanka sindroma TURP-a.

Descriptors
TRANSURETHRAL RESECTION OF PROSTATE – methods; PROSTATIC HYPERPLASIA – surgery; THERAPEUTIC IRRIGATION – adverse effects, methods; HYPOTONIC SOLUTIONS – adverse effects; HYPONATREMIA – etiology; GLYCINE – adverse effects; SORBITOL – adverse effects; POSTOPERATIVE COMPLICATIONS – diagnosis, prevention and control, therapy; WATER INTOXICATION – complications, etiology; ETHANOL – analiza; ANESTHESIA, SPINAL

SUMMARY. *Objectives:* Transurethral resection of the prostate (TURP) is often performed as a day case surgery. Although it is considered a safe procedure, serious perioperative complications could occur. TURP syndrome is a rare but potentially life-threatening complication.The objective of this clinical update, based on recently published literature, was to discuss the incidence, pathophysiology and clinical picture of TURP syndrome. *Methods:* A compre-hensive review of medical literature search utilizing PubMed, Ovid Medline® and Google Scholar from January 1st 2017 to January 1st 2020 was performed. *Results:* Pathophysiology of TURP syndrome is multifactorial. Clinical symptoms vary from mild to severe and they depend on the rate and amount of intravascular absorption of the irrigation solution into the circulation, type of the irrigation solution, and patients and surgical factors. Acute volume load into the circulation could lead to pulmonary edema and cardiac arrest, whilst solute changes in plasma like hyponatremia ,as well as hypotonicity and hypoosmolality of plasma may cause central nervous system (CNS) disturbances. Early detection of clinical symptoms in anesthetized patients is difficult but crucial for early treatment. The treatment must be in accordance with the severity of clinical symptoms and signs. Spinal anesthesia has advan-tages over general anesthesia because it allows monitoring and early detection of CNS symptoms in conscious patients. *Conclusions:* This narrative review provides an update on TURP syndrome with an emphasis on prevention, early diagnosis and treatment of this iatrogenic complication.Improved understanding of etiology, preventive measures, newer surgical techniques, and intensive monitoring facilitate further risk reduction of TURP syndrome.

Rad je napravljen na Odjelu za anesteziologiju i intenzivnu medicinu Opće bolnice u Zadru, na Katedri za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku i na Odjelu za zdravstvene studije Sveučilišta u Zadru.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Izv. prof., dr. sc. Tatjana Šimurina, https://orcid.org/0000-0002-2657-5537
Opća bolnica Zadar, Bože Peričića 5, 23000 Zadar; e-pošta: tsimurina@unizd.hr

Primljeno 19. ožujka 2020., prihvaćeno 7. travnja 2020.

Transuretralna resekcija predstojne žlijezde (prostate) (TURP) spada u najčešće izvođene endoskopske operacije muškaraca starijih od 60 godina. TURP je zlatni standard kirurškog liječenja opstruktivnih smetnja donjeg urotrakta uzrokovanih povećanom predstojnom žlijezdom. Operacija se izvodi tako da se resektoskop uvodi kroz mokraćnu cijev te se s pomoću monopolarne ili bipolarne kauterizacije uklanja tkivo predstojne žlijezde. Endoskopske procedure nalažu neprekidno ispiranje bistrom tekućinom koja omogućava kirurško vidljivost ispiranjem krvi i komadića uklonjenog tkiva. Brzina apsorpcije tekućine za ispiranje u krvotok tijekom TURP-a može biti znatna i kreće se od 10 do 30 mL u minuti te može dovesti do niza sustavnih poremećaja. Težina elektrolitske neravnoteže i poremećaja funkcije središnjega živčanog sustava (SŽS), srčano-žilnog sustava, plućnog, bubrežnog i drugih sustava ovisi o vrsti i količini otopine te brzini apsorpcije.[1] Apsorpcija u cirkulaciju bit će to brža što je veća razlika između irigacijskog tlaka otopine i tlaka u otvorenim krvnim žilama u kirurškome radnom polju. Nadalje, dulje trajanje resekcije, veći broj otvorenih venskih sinusa i veća oštećenja čahure predstojne žlijezde dovode do veće apsorpcije.[2]

Idealna otopina za ispiranje mokraćnog mjehura ne postoji. Apsorpcija preko otvorenih krvnih žila u operacijskom polju te iz nakupljene tekućine oko predstojne žlijezde može prouzročiti teške simptome sindroma TURP-a s mogućim smrtnim ishodom. Toksični efekti mogu nastati zbog otrovanja vodom i apsorpcije otopljenih tvari iz otopine za ispiranje, kao i zbog produkata njihove razgradnje. Unatoč stalnim poboljšanjima u kirurškom i anesteziološkom pristupu učestalost sindroma TURP-a i dalje je znatna i iznosi od 0,7 do 1,4% sa smrtnošću do 25%. Transuretralni resekcijski sindrom povezan je s apsorpcijom hipotoničnе otopine za vrijeme endoskopske resekcije i obuhvaća simptome ijatrogenog otrovanja vodom, volumnog opterećenja i hiponatremije (< 130 mmol/L). Opaža se nakon različitih endoskopskih zahvata pri kojima rabimo tekućinu za ispiranje poput ureterorenoskopije (URS), perkutane nefrolitotomije (PCNL), transuretralne resekcije tumora mokraćnog mjehura (TURBT), dijagnostičke cistoskopije, artroskopije, transcervikalne resekcije endometrija (TCRE) i drugih endoskopskih ginekoloških procedura.[1,3,4]

Za rano prepoznavanje ove kirurške komplikacije i poduzimanje pravodobnog liječenja ponajviše je odgovoran zdravstveni tim koji predvode anesteziolog i urolog. Razvoj novih tehnika endoskopske resekcije hiperplastičnog tkiva predstojne žlijezde omogućava izvođenje TURP-a kao izvanbolničke operacije (engl. *outpatient*, *ambulatory* ili *same-day surgery*). U RH izvanbolničke se operacije predstojne žlijezde još ne izvode dok se potpuno ne razviju organizacijski i drugi nužni preduvjeti koji će omogućiti da se TURP počne obavljati kao jednodnevni zahvat u sklopu dnevnih bolnica. Takav je pristup poželjan jer omogućava povratak na kućno liječenje na dan operacije, što je osobito važno za oporavak starijih bolesnika. Isto tako, koristan je s ekonomskoga gledišta s obzirom na priljev sve većeg broja starijih bolesnika s više popratnih bolesti, a koji su planirani za TURP.[5] Ovaj pregledni rad donosi osvrt na sadašnje spoznaje o sindromu TURP-a s obzirom na etiologiju, patofiziologiju, prevenciju, dijagnozu i terapiju.

Metode

Elektronički smo pretražili medicinsku literaturu koja je objavljena na engleskom i hrvatskom jeziku, a dostupna je u bazama *PubMed*, *Ovid Medline®* i *Google Scholar Search*. Pretraživanje je uključivalo recenzirane stručne članke, pregledne članke, opažajne studije, retrospektivna i prospektivna klinička ispitivanja, prikaze bolesnika i serije prikaza bolesnika u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 1. siječnja 2020. godine. Kriteriji isključenja pri pretraživanju bili su pisma uredniku, uvodnici, laboratorijske studije i eksperimenti na životinjama te podatci dostupni jedino u sažetcima. Strategija pretraživanja sastojala se od pojmova iz popisa *Medical Subject Headings* (MeSH) *Indexa Medicusa*: *Transurethral Resection of Prostate*, TURP; *Postoperative complications*; *TURP syndrome*. Početno pretraživanje obuhvaćalo je naslove i sažetke o sindromu TURP-a. U prvom koraku pročitano je 299 sažetaka dobivenih pretraživanjem navedenih ključnih riječi te su isključeni članci koji nisu zadovoljavali zadane kriterije i nisu bili važni za temu koja se u ovom radu željela istražiti (npr., neurološke operacije, proučavanje kirurških metoda, animalni modeli, patohistološke laboratorijske analize). Naposljetku smo uključili sedamnaest dostupnih članaka koji su zadovoljili uključne kriterije. Članci relevantni za istraženu problematiku obuhvatili su jednu opažajnu studiju, pet randomiziranih kliničkih radova, pet preglednih radova, pet prikaza bolesnika i jednu seriju prikaza bolesnika. Na temelju rezultata iz odabranih članaka sažeta su sadašnja stajališta o sindromu TURP-a u pogledu rane dijagnostike, prevencije i liječenja.

Patofiziologija sindroma TURP-a

Patofiziologija sindroma TURP-a složena je i uključuje različite mehanizme, a slijed događaja i razvoj simptoma često su nepredvidljivi. U važnije patofiziološke čimbenike ubrajamo volumno preopterećenje, akutni razvoj hiponatremije i hipoosmolalnost plazme te ijatrogeno otrovanje vodom, glicinom i amonijakom kao metabolitom razgradnje glicina.

Akutna hipoosmolalnost uzrokuje poremećaje SŽS-a. Budući da je krvno-moždana barijera potpuno

propusna za vodu, a gotovo nepropusna za natrij, dolazi do pomaka tekućine iz krvnih žila u moždano tkivo, što dovodi do moždane otekline, porasta intrakranijalnog tlaka s posljedičnim smanjenjem protoka krvi u mozak, razvoja neuroloških simptoma te, u najtežim oblicima, i do hernijacije moždane medule i smrti.

Dilucijska hiponatremija povezana je s nastankom uznemirenosti, smetenosti, glavobolje, osjećaja žarenja u licu i dlanovima, ubrzanog disanja, mučnine, povraćanja, respiratornih poremećaja, plućnog edema, epileptičkih napadaja i nesvjesnog stanja. Težina simptoma ne odražava uvijek stupanj hiponatremije, ali pri vrijednostima serumskog natrija nižim od 120 mmol/L gotovo se uvijek javljaju simptomi te, ako se hiponatremija ne liječi, završava smrtnim ishodom. Veliki i nagli pad koncentracije natrija dovodi do epileptičkih napadaja, gubitka svijesti, trajnoga moždanog oštećenja, prestanka disanja, uklještenja moždanog debla i smrti.[6] Brzo volumno opterećenje početno uzrokuje tahikardiju i hipertenziju koja u nekim slučajevima može biti prikrivena znatnijim krvnim gubitcima tijekom resekcije. Dilucijska hiponatremija i hipertenzija te hipoosmolalnost plazme pogoduju prijelazu vode iz krvnih žila prema plućnom intersticiju zbog nižega gradijenta hidrostatskog i osmotskog tlaka. Bolesnici s oslabljenom funkcijom lijeve klijetke osobito su podložni razvoju plućnog edema. Nakon početne prolazne hipertenzije slijedi produljena hipotenzija koja biva sve izraženija kirurškim gubitkom krvi i oslobađanjem u cirkulaciju aktiviranih tkivnih supstancija i endotoksina pri infekciji. Apsorpcija u krvotok jedne litre tekućine za ispiranje tijekom jednog sata operacije obično dovodi do sniženja koncentracije natrija u serumu za 5 – 8 mmol/L. Ako uslijedi apsorpcija velikog volumena u kratkom vremenu, primjerice 3,5 – 5 L tekućine za ispiranje koja ne sadržava natrij poput otopine glicina, glukoze, manitola ili sorbitola, koncentracija natrija u plazmi može pasti na niže od 120 mmol/L. Tad nastaju teški simptomi sindroma TURP-a ili hiponatremijskog šoka koji može dovesti do smrtnog ishoda ako se zbog pogrešne procjene pristupi volumnoj nadoknadi koja pogoršava volumetrijsko preopterećenje umjesto da se pribjegne spasonosnoj korekciji akutne hiponatremije 3%-tnom hipertoničnom otopinom natrija. Ako je vrijednost serumskog natrija niža od 120 mmol/L, korekcija ne smije biti prebrza jer može dovesti do sindroma osmotske demijelinizacije (engl. *osmotic demyelination syndrome* – ODS; prijašnji naziv: *central pontine myelinolysis* – CPM).[7–10]

Otopine za ispiranje mokraćnog mjehura kod TURP-a

Neprekidno ispiranje tijekom endoskopskih zahvata kojim se želi ukloniti tkivo predstojne žlijezde omogućava ispiranje krvi i komadića tkiva i poboljšavanje vidljivosti u operacijskom polju. Otopina za ispiranje savršenih svojstava bila bi: izotonična, bez utjecaja na osmolalnost plazme, neelektrolitskog sastava da bi se izbjegle ozljede zbog provođenja električne struje i razvoja topline, ne bi dovodila do hemolize i toksičnosti nakon resorpcije u cirkulaciju ni stvarala metabolite, omogućavala bi dobru kiruršku vidljivost, brzo bi se izlučivala, djelovala kao osmotski diuretik te njezina proizvodnja ne bi bila složena ni skupa. U uporabi su hipotonične otopine glicina, manitola i sorbitola koje nemaju elektrolitski sastav, stoga su prikladne za ispiranje ako se rabe monopolarni električni sustavi za zgrušavanje i rezanje tkiva.[11] Danas sve češće susrećemo bipolarnu elektrokauterizaciju koja je omogućila uporabu elektrolitskih izotoničnih otopina poput fiziološke otopine i Ringerova laktata. Uporabom elektrolitskih otopina snižava se rizik od elektrolitske neravnoteže, ali ostaje rizik od volumnog preopterećenja.

Destilirana voda nekoć se često rabila za ispiranje mokraćnog mjehura kod monopolarne tehnike TURP-a jer je prozirna i električki inertna. Voda omogućava najbolju vidljivost, ali s obzirom na to da je hipotonična, može dovesti do hemolize, šoka i bubrežnog zatajenja nakon apsorpcije u krvotok. Dodatkom otopljenih tvari poput glicina, sorbitola, manitola i ureje osiguravaju se vrijednosti osmolaliteta približne normalnim plazmatskim vrijednostima. Danas se često rabi otopina sorbitol-manitol, dok se prije češće rabila 1,5%-tna otopina glicina. Glicin je neesencijalna aminokiselina koja u obliku neprovodljive i nehemolitične otopine za ispiranje osigurava dobru vidljivost u kirurškom polju, a niže je osmolalnosti (220 mmol/L) od plazme. Osmotska diureza potaknuta glicinom dovodi do smanjenja apsolutne količine natrija u tijelu. Glicin može pokazati nepovoljne efekte na miokard te se mogu uočiti depresija ili inverzija T-vala u elektrokardiografskom zapisu tijekom prva 24 sata nakon kirurškog zahvata. Hiperglicinemija ima kardiotoksično djelovanje i dovodi do bradikardije, hipotenzije i kome. Apsorpcija u cirkulaciju više od 500 mL otopine glicina može dvostruko povisiti rizik od pojave infarkta miokarda. Glicin također djeluje kao inhibitorni neurotransmitor u mrežnici oka. Hiperglicinemija usporava prijenos akcijskih potencijala iz rožnice prema moždanoj kori uz produljenje vidnih evociranih potencijala, što biva popraćeno vidnim poremećajima. Učestalost i težina simptoma hiperglicinemije izravno su razmjerne količini apsorbiranog glicina. Otopina sorbitol-manitol (Cytal – 2,7% sorbitola i 0,54% manitola) prozirna je, električki neprovodljiva, niže vrijednosti osmolalnosti (178 mmol/L) u odnosu prema plazmi i brzo se iz nje izlučuje. Sorbitol se metabolizira u fruktozu, stoga su mogući reakcija preosjetljivosti na fruktozu i razvoj kome u bolesnika s bolesnom jetrom.

Kod bolesnika sa šećernom bolesti valja paziti na mogućnost nastanka laktacidoze.[12]

Sorbitol i manitol osmotski su aktivne otopljene tvari te nakon apsorpcije u cirkulaciju pridonose povećanju tonične snosti i porastu izvanstaničnog volumena. Nasuprot tomu, ureja i glicin ne pridonose tonični snosti, stoga dolazi do povećanja unutarstaničnog i izvanstaničnog volumena.

Simptomi sindroma TURP-a

Simptomi se mogu javiti već tijekom prvih 15 minuta od početka endoskopske resekcije s otopinom za ispiranje, kao i u bilo koje vrijeme tijekom prva 24 sata nakon zahvata. Ne postoji jedinstvena klinička prezentacija sindroma TURP-a, već se susrećemo različiti nespecifični simptomi od blagih do težih poremećaja. U simptome SŽS-a spadaju nemir, glavobolja, gubitak orijentacije, smetenost, mučnina, vidni poremećaji, privremeni gubitak vida, epileptički napadaji, gubitak svijesti. Simptomi srčano-žilnog i dišnog sustava jesu hipertenzija i hipotenzija, bradikardija, bol u prsima, nepravilan srčani ritam, srčani zastoj, tahipneja, hipoksija, cijanoza i plućni edem.[13,14]

U nedavno objavljenom prikazu bolesnika opisan je nastanak znakova sindroma TURP-a neposredno nakon TURP-a u 80-godišnjeg bolesnika. TURP je obavljen uobičajeno, u litotomijskom položaju bolesnika u spinalnoj anesteziji, a za ispiranje je rabljena 1,5%-tna otopina glicina, ukupno 24 L. Pet minuta nakon završetka zahvata pojavile su se bradikardija, arterijska hipertenzija, hipoksemija (SpO_2 84%), vrtoglavica i smušenost. Krvna analiza potvrdila je elektrolitski poremećaj u serumu, pad vrijednosti natrija sa 131 na 120,6 mmol/L i porast kalija s 5,2 na 6,48 mmol/L. Mjerenjem razlike u količini dostavljene otopine i otopine prikupljene poslije ispiranja izračunalo se da je 3 L tekućine za ispiranje apsorbirano. Nije bilo znatnijih krvnih gubitaka. Ordinirana je nadoknada natrija tijekom šest sati hipertoničnom 3%-tnom otopinom natrijeva klorida. Rano prepoznati i odmah liječeni simptomi doveli su do brzog oporavka pa je bolesnik drugoga poslijeoperacijskog dana otpušten s bolničkog liječenja.[15]

Na simptomatologiju utječe i vrsta rabljene otopine za ispiranje. U nedavno objavljenom prikazu bolesnika prvi je put opisan rijedak simptom sindroma TURP-a – cijanopsija ili modrovidnost u 76-godišnjeg bolesnika. Bolesnik je, osim od opstrukcijskih smetnja mokrenja, patio od više popratnih bolesti poput astme i adrenalne insuficijencije liječenih steroidima, šećerne bolesti, cervikalne mijelopatije uz ataksiju i degenerativne bolesti diska lumbalnog dijela kralježnice.[16] TURP je obavljen u litotomijskom položaju u spinalnoj anesteziji, a zahvat je trajao 55 minuta pri čemu je za ispiranje upotrijebljena 1,5%-tna otopina glicina. Desetak minuta prije završetka TURP-a javili su se simptomi zamagljena vida i nemogućnosti razaznavanja osoba i stvari u neposrednoj okolini koje su se doimale kao plavi obrisi što se naziru kroz plavičastu maglu. Snižene vrijednosti natrija u serumu (112 mmol/L) nalagale su nadoknadu 3%-tnom otopinom natrijeva klorida tijekom četiri sata boravka u sobi za oporavak poslije anestezije. Vidni poremećaj postupno je iščeznuo za vrijeme intravenske nadoknade natrija i vid se potpuno oporavio sedam sati nakon početka komplikacije pa je bolesnik otpušten drugog dana poslije zahvata bez patoloških promjena u očnoj pozadini ili mrežnici. Na temelju prijašnjih studija na životinjama poznato je da visoke razine glicina inhibiraju ganglijske stanice u mrežnici, uzrokuju promijenjeni elektroretinogram, suprimiraju vidne evocirane potencijale, a u prikazanog bolesnika mogu se pretpostaviti i određena genska odstupanja koja obuhvaćaju fotoreceptore u mrežnici.

Nadalje, opisan je gubitak oštrine vida drugog dana nakon TURP-a u 66-godišnjeg muškarca. Četvrtog dana poslije zahvata vidni je poremećaj prerastao u trajni gubitak vida na oba oka. Pretpostavljen je vaskularni mehanizam nastanka ishemijske optičke neuropatije. Pregledom očne pozadine nađena je oteklina optičkog diska uz točkasta krvarenja.[17] Naknadnom analizom tog slučaja sljepoće došlo se do spoznaje da je bila riječ o volumetrijskom preopterećenju srca kod sindroma TURP-a.[18]

Sljedeći je primjer prikaz općenito zdravog bolesnika u dobi od 65 godina koji je zbog dobroćudne hiperplazije predstojne žlijezde podvrgnut TURP-u uz ispiranje otopinom 1,5%-tnoga glicina. Sindrom TURP-a prezentirao se razvojem hiponatremije, hemolize, oligurije, mučnine i povraćanja. Laboratorijska analiza krvi potvrdila je akutno bubrežno zatajenje uz akutno povišenje urejnog nitrata (engl. *Blood urea nitrogen* – BUN) u krvi, kreatinina i laktat dehidrogenaze, sniženje natrija i hemoglobina. Predoperacijski krvni nalazi i ultrazvučni pregled bubrega bili su uredni. Pristupilo se korekciji natrija i ograničenju volumnog unosa tekućine. Nakon potvrđene akutne tubularne nekroze primijenjena je intermitentna nadomjesna bubrežna terapija te se poslije četvrte hemodijalize bubrežna funkcija dobro oporavila. Uporaba glicina može prouzročiti hiponatremiju, hemolizu i akutno bubrežno zatajenje, stoga su ograničenje trajanja resekcije i izbjegavanje ekstravazacije za vrijeme kirurških manipulacija iznimno važni.[19]

Razgradnjom apsorbiranoga glicina nastaje amonijak koji u dovoljnoj koncentraciji može dovesti do encefalopatije. Kliničke simptome prate poremećaji elektrolitske ravnoteže, primjerice, hiponatremija i hiperkalemija, porast unutaržilnog volumena i promjena osmolalnosti plazme, intravaskularna hemoliza te mo-

gući razvoj diseminirane intravaskularne koagulacije s padom vrijednosti trombocita i porastom produkata razgradnje fibrina. Nedavno je provedeno prospektivno opažajno istraživanje koje je obuhvatilo 20 bolesnika podvrgnutih TURP-u radi utvrđivanja povezanosti poremećaja zgrušavanja krvi i sustavne apsorpcije otopine za ispiranje metodom rotacijske tromboelastometrije (ROTEM). Za ispiranje je rabljena otopina 2,7%-tnog sorbitola – 0,54%-tnog manitola uz dodatak 1%-tnog etanola, a količina apsorbirane otopine određivana je mjerenjem etanola u izdahnutom zraku. Prema rezultatima analize ROTEM-om, apsorpcija otopina za ispiranje tijekom TURP-a dovela je do oštećenja putova zgrušavanja krvi. Mehanizmi poremećaja zgrušavanja jesu inaktiviranje faktora zgrušavanja, pad njihove koncentracije u krvi zbog nastalog razrjeđenja te interferiranje sa stabilizacijom ugruška procesom polimerizacije fibrina.[20]

Nadalje, intraoperativno krvarenje može pridonijeti razvoju potrošne koagulopatije. Testiranje ROTEM-om na mjestu njegovanja ili u njegovoj blizini (engl. *point-of-care* – POC) može uvelike pomoći u procjeni funkcije zgrušavanja krvi i otkrivanju ranih poremećaja zgrušavanja krvi pri masivnoj apsorpciji otopine za ispiranje uz istodobno znatno kirurško krvarenje. Analiza ROTEM-om ne spada u standardne pretrage i u hrvatskim je bolnicama ograničena samo na veće kliničke centre.

Kako spriječiti sindrom TURP-a, a kako ga liječiti?

Sindrom TURP-a rijetka je komplikacija, no nalaže stalni oprez s obzirom na mogući dramatičan tijek i smrtni ishod. Odgovarajuća procjena i sniženje rizika dokazno su dobre mjere za sprječavanje loših ishoda i očuvanje sigurnosti bolesnika. Perioperativni tim koji predvodi anesteziolog mora na vrijeme prepoznati simptome, što je otežano ako je bolesnik u općoj anesteziji. Posebnu pozornost valja posvetiti starijim bolesnicima s pridruženim bolestima. U starijoj su dobi smanjene funkcionalne rezerve vitalnih organa. Smanjuju se aktivnosti plazmatskog renina, snizuju razine aldosterona u mokraći i krvi, slabi odgovor na antidiuretski hormon, a time i sposobnost bubrega u održavanju ravnoteže natrija i vode u tijelu. Osobito je važno ograničiti intravensku volumnu nadoknadu kod starijih bolesnika sa srčanim i bubrežnim bolestima. Stariji bolesnici imaju smanjen kapacitet za regulaciju tjelesne temperature, a tijekom zahvata izloženi su ispiranju otopinom na sobnoj temperaturi i intravenskim infuzijama pa mogu postati pothlađeni. Odgovor starijih bolesnika na pothlađenost dodatno je oslabljen ako se rabe sedativi i anestetici. Kombinirana uporaba pokrivača s toplim zrakom i električnih toplih pokrivača namještenih na 38 °C uspješna je metoda održavanja tjelesne topline za vrijeme TURP-a. Ovakvim praktičnim pristupom smanjuje se učestalost poremećaja srčanog ritma i drhtavice.[21] Optimalno vrijeme zagrijavanja bolesnika radi sprječavanja pothlađivanja iznosi 30 – 60 minuta.[22]

Procjena količine apsorbirane tekućine za ispiranje

Procjena količine tekućine za ispiranje apsorbirane u krvotok važna je kako bismo što bolje procijenili rizik od nastanka sindroma TURP-a. Količina apsorbirane tekućine često se u praksi ne može točno procijeniti ni izmjeriti. Pri utvrđivanju razlike između količine dostavljene tekućine i tekućine prikupljene nakon ispiranja potrebno je uzeti u obzir gubitke krvi i prolivene tekućine za ispiranje, izlučivanje mokraće i krvno razrjeđenje. Poboljšanje procjene apsorbirane tekućine omogućavaju dodavanje etanola u tekućinu za ispiranje i mjerenje razine etanola u izdahnutom zraku. Metoda nadzora s pomoću etanola može otkriti i manje količine apsorbirane tekućine bez obzira na to radi li se o bolesniku u regionalnoj ili općoj anesteziji. Metoda ne ovisi o stanju plućne funkcije, već je pouzdana i kod kronične opstruktivne plućne bolesti koju često imaju urološki bolesnici starije dobi.[23] Procjena količine apsorbirane tekućine za ispiranje s pomoću prijenosnog uređaja (alkometar) namijenjenog brzom mjerenju koncentracije etilnog alkohola (etanola) u izdahnutoj količini zraka jednostavna je, pouzdana i praktična metoda, isplativa i lako prihvatljiva za bolesnika, stoga nije opravdana nedovoljna zastupljenost te metode u hrvatskoj kliničkoj praksi. Nagli *porast središnjega venskog tlaka* može upućivati na apsorpciju tekućine za ispiranje. Na procjenu apsorpcije ovom metodom utječu krvni i volumni gubitci i intravenska volumna nadoknada. Manje rabljena metoda jest *mjerenje porasta tjelesne težine* dok je bolesnik na operacijskom stolu pri čemu treba voditi računa o krvnim gubitcima i primljenim infuzijama.[24]

Prevencija sindroma TURP-a

Potrebni su stalni oprez i visoka razina sumnje anesteziologa kako bi se što više snizio rizik od razvoja ove komplikacije koja i dalje ima visok pobol. Mjere prevencije sindroma TURP-a mogu pridonijeti znatnom smanjenju učestalosti ove komplikacije, ali ga ne mogu potpuno spriječiti zbog čega prepoznavanje sindroma TURP-a treba biti stalno na pameti i u diferencijalnoj dijagnozi svih kliničkih promjena tijekom operacije TURP-a. Rizik od nastanka komplikacija potrebno je svesti na najmanju moguću mjeru. Postupci kojima se to nastoji postići odnose se pretežno na ograničenje brzine apsorpcije otopine za ispiranje, rano uočavanje kliničkih znakova i simptoma te primjenu neodgodivih postupaka koji sprječavaju nastanak ili pogoršanje simptoma.

Priprema bolesnika za TURP

Stariji bolesnici s pridruženim bolestima iziskuju veću pozornost u pripremi za TURP. Bolesnikovo stanje potrebno je optimizirati, a čimbenike rizika pažljivo kontrolirati kako bi se rizik od nastanka sindroma TURP-a minimalizirao. Poželjno je da je bolesnik u stanju euvolemije, a serumski elektroliti normalizirani, pogotovo hiponatremija. Najčešći izbor perioperativnih intravenskih otopina jest fiziološka otopina jer sadržava 154 mmol/L natrija. Ipak, zbog mogućeg razvoja cirkulacijskog preopterećenja potrebno je ograničiti i pažljivo motriti količinu intravenske volumne nadoknade. Sniženi krvni tlak ubrzava apsorpciju otopine za ispiranje, stoga je katkad potrebno održavati tlak primjenom vazopresora poput fenilefrina.[2]

Konzumiranje cigareta, uključujući i prijašnje pušenje, važan je čimbenik koji pridonosi većoj apsorpciji tekućine za ispiranje u vrijeme TURP-a. Pretpostavlja se da pušenje utječe na rast krvožilja u predstojnoj žlijezdi s posljedicom više otvorenih žila tijekom operacije.[25]

Odabir otopine za ispiranje i ograničenje njezina volumena

Posljednjih se godina sve rjeđe rabi otopina glicina da bi se izbjegla toksičnost zbog hiperglicinemije koja može dovesti do poremećaja vida, a zbog povišene vrijednosti amonijaka i do encefalopatije.[26] Mnogi slučajevi sindroma TURP-a sa simptomima hemodinamske nestabilnosti i gubitka svijesti, povezani s otopinom glicina za ispiranje, pogrešno su pripisivani popratnoj hiponatremiji.

Kod bubrežnih bolesnika potrebno je ograničiti ispiranje na 15 L irigacijske otopine. Ako bolesnik ima koronarnu arterijsku bolest, preporučuje se rabiti do 20 L otopine za ispiranje. U bolesnika sa šećernom bolesti preporučuje se ograničenje na manje od 24 L otopine. Bolesnicima sa šećernom bolesti i hipertenzijom preporučuje se davati do najviše 20 L otopine za ispiranje.[27]

Hipotermija se izbjegava uporabom toplih otopina za ispiranje, to više jer ne izazivaju znatnu vazodilataciju u operacijskom području niti povećavaju gubitke krvi.[28]

Položaj bolesnika za vrijeme kirurškog zahvata

Sigurnosti bolesnika pogoduje vodoravno ležanje na operacijskom stolu, što osobito dolazi do izražaja kod bolesnika s povišenim rizikom od razvoja sindroma TURP-a. Trendelenburgov položaj s nagnućem tijela za 20 stupnjeva u smjeru glavom prema dolje smanjuje prag tlaka u mokraćnom mjehuru iznad kojeg započinje apsorpcija tekućine za ispiranje te se povišava rizik od nastanka sindroma TURP-a.[29]

Trajanje kirurškog zahvata

Apsorpcija manjih količina tekućine za ispiranje preko otvorenih venskih sinusa predstojne žlijezde događa se pri gotovo svakom zahvatu. Općenito se smatra da produljeno trajanje operacije TURP-a pridonosi povećanju ukupnog volumena apsorbirane otopine i pogoduje nastanku sindroma TURP-a. Preporučuje se ograničiti trajanje kirurškog zahvata na 60 minuta. Planira li se zahvat dulji od navedenoga, može se razmotriti profilaktička primjena furosemida.

Za bolesnike s bubrežnom insuficijencijom preporučuje se završiti TURP u 40 minuta, a kod bolesnika s hipertenzijom u roku od 45 minuta. U bolesnika sa šećernom bolesti i hipertenzijom preporučuje se završiti TURP za manje od 40 minuta.[27]

Valja naglasiti da se sindrom TURP-a može javiti već tijekom prvih 15 do 20 minuta od početka zahvata. Općenito uzevši, korelacija između trajanja TURP-a i količine apsorbirane irigacijske otopine slaba je. Također, nije utvrđena korelacija između učestalosti i težine hiponatremije, s jedne strane, i trajanja TURP-a, s druge strane. Međutim, utvrđena je korelacija pobola i smrti bolesnika s trajanjem TURP-a duljim od 150 minuta.[28]

Volumen predstojne žlijezde

Ako je predstojna žlijezda velika (> 45 g), ima bogate venske sinuse i očekuje se produljena resekcija s većim krvarenjem i većom potrebom za ispiranjem pa je time povećana resorpcija otopine za ispiranje.[29]

Visina spremnika s tekućinom za ispiranje

Dosadašnji rezultati nisu dokazali povezanost višega hidrostatskog tlaka pri višem položaju infuzijskih vrećica za ispiranje iznad razine bolesnika s količinom apsorpcije otopine za ispiranje, a ni s promjenom koncentracije natrija u serumu ili osmolalnosti plazme. U praksi se vrećica s otopinom za ispiranje ne postavlja na više od 100 cm od razine mokraćnog mjehura. Otjecanje tekućine tijekom ispiranja mora biti neprekinuto, čime se osigurava da tlak u mokraćnome mjehuru bude na najnižoj razini. Zasad ovo pitanje ostaje dvojbeno i otvoreno za daljnja ispitivanja.[29]

Kirurško iskustvo urologa

Veće kirurško iskustvo često razumijeva kraće kirurško vrijeme i poštednije operacijsko oštećenje tkiva predstojne žlijezde s manje otvorenih venskih sinusa i rjeđim razdorima čahure. Naime, oštećenja pogoduju nakupljanju irigacijske tekućine u prostoru oko predstojne žlijezde i retroperitonealno odakle se tekućina apsorbira u krvotok. Stoga se kod kirurga s većim iskustvom očekuje manja mogućnost apsorpcije tekućine za ispiranje. S druge strane, iskusniji kirurg katkad bržim radom i agresivnijim kirurškim pristupom dovede do ranih oštećenja čahure predstojne žlijezde.

U svakom slučaju pojedina mjesta krvarenja treba na vrijeme uočiti i koagulirati.[29]

Aplikacija vazopresina u predstojnu žlijezdu

Nakon injiciranja vazopresina u predstojnu žlijezdu slijedi smanjenje krvarenja tijekom resekcije, što povećava kiruršku vidljivost i mogućnost ranog uočavanja ijatrogenog oštećenja čahure te se smanjuje potreba za ispiranjem. Sve navedeno pridonosi smanjenju apsorpcije tekućine za ispiranje.[30]

Profilaktička uporaba antagonista vazopresinskih receptora

Jednokratna intravenska aplikacija antagonista vazopresinskih receptora pokazala se korisnom u sprječavanju znatnijeg sniženja razine serumskog natrija pri TURP-u. To je osobito važno ako je predstojna žlijezda velika te se očekuje produljeno trajanje zahvata.[31]

Ograničenje irigacijskog tlaka

Ispiranje pod nižim tlakom u mokraćnome mjehuru za vrijeme TURP-a smanjuje apsorpciju otopine za ispiranje u krvotok. Tlak u mokraćnome mjehuru može se ograničiti suprapubičnom kateterizacijom, povremenim uklanjanjem tekućine za ispiranje i uporabom resektoskopa koji omogućava resekciju uz neprekidni odvod tekućine.[29]

Bipolarni TURP

Kod monopolarnog TURP-a izvor je energije električna struja koja potječe iz aktivne elektrode te prolazi bolesnikovim tijelom do negativne elektrode, najčešće priljubljene na koži natkoljenice ili bedra. U tom se slučaju rabe otopine sorbitola ili glicina koje ne provode struju, a blago su hipoosmolarne. Istraživanja na životinjama, dobrovoljcima i bolesnicima upozorile su na manje komplikacija i manje smrtnih ishoda ako se otopina glicina zamijeni drugom neelektrolitskom otopinom. Preporučuje se napuštanje otopine glicina kod monopolarnog TURP-a radi boljih kliničkih ishoda i veće sigurnosti bolesnika.[26] Bipolarna elektrokauterizacija sigurnija je tehnika jer nema provođenja struje kroz tijelo. Ona omogućava perioperativnu uporabu elektrolitskih otopina za ispiranje. Može se rabiti fiziološka otopina, što omogućava dulju resekciju bez veće bojazni od razvoja dilucijske hiponatremije i edema mozga.[32–34] U ovom slučaju vrijednost natrija u serumu nije pouzdan pokazatelj apsorpcije tekućine za ispiranje, dok porast kloridnih iona ima dijagnostičku vrijednost.

Primjena novijih tehnika resekcije predstojne žlijezde

Postupno se uvode minimalno invazivne tehnike poput radiofrekventne ablacije, mikrovalne termoterapije, bipolarne elektrovaporizacije predstojne žlijezde te nove laserske tehnike kao što su laserska vaporizacija, ablacija, resekcija ili enukleacija predstojne žlijezde. Laserske tehnike omogućavaju dobru hemostazu uključujući bolesnike na antikoagulantnoj terapiji i općenito pokazuju dobre rezultate kod bolesnika s težim sustavnim bolestima. Niži rizik od kirurškog krvarenja i uporaba fiziološke otopine za ispiranje osobito pogoduju starijim i nemoćnim bolesnicima. Laserske tehnike obećavaju veću sigurnost za bolesnika i niži rizik od razvoja sindroma TURP-a. Doduše, ova je tehnologija zasad manje dostupna zbog skupoće uređaja, a uspješnost ovisi i o iskustvu kirurga u radu s laserom.[35–37]

Izbor anestezijske tehnike

Kratkoročni pobol i smrtni ishodi, kao i dugoročni ishodi usporedivi su kod obje anestezijske tehnike – regionalne (spinalne) anestezije i opće anestezije. Međutim, spinalna anestezija pri TURP-u ima više prednosti nego opća anestezija.[38] Ponajprije, kod svjesnog bolesnika u spinalnoj anesteziji mogući su procjena stanja svijesti i lakše prepoznavanje ranih simptoma sindroma TURP-a poput mučnine, napetosti, smetenosti, vrtoglavice, glavobolje, stezanja u prsima i grlu te plitkog disanja. Sindrom TURP-a može se početno manifestirati neurološkim znakovima poput letargije, nesvijesti, proširenih zjenica koje tromo reagiraju na svjetlo, toničko-kloničkih grčeva i kome, a lakše ih je uočiti u budnog bolesnika. Ako je posrijedi hiperglicinemija, bolesnik može upozoriti na poremećaje vida poput svjetlucanja te na žarenje i peckanje u licu. Dodatna je prednost periferna vazodilatacija u spinalnoj anesteziji sa smanjenjem cirkulacijskog preopterećenja tekućinom i plućnog edema. Sniženje krvnog tlaka u spinalnoj anesteziji povoljno je jer je kirurško krvarenje manje. Također, manji je kirurški stresni odgovor. Bolesnik se može požaliti na bol u ramenima ili oko pupka, što može upozoriti na oštećenja čahure predstojne žlijezde ili na puknuće mokraćnog mjehura.[39]

Nedavno objavljena petnaestogodišnja retrospektivna analiza obuhvatila je 1502 bolesnika podvrgnuta TURP-u. Standardno se rabila otopina 1,5%-tnoga glicina za ispiranje i svim je bolesnicima zahvat izveden u spinalnoj anesteziji. Sindrom TURP-a pojavio se u 48 bolesnika ili njih 3,2%. Rani simptomi odnosili su se na mučninu (21/48), bradikardiju (11/48), poremećaje vida (10/48) i smetenost (11/48). Nakon pojave simptoma sve su procedure zaustavljene, svi su bolesnici dobili intravenski diuretik furosemid, a njih devet tražilo je pojačan poslijeoperacijski nadzor. Nijedan bolesnik nije imao teže simptome poput stupora, kome ili napadaja i svi su se oporavili u sljedećih 48 sati (raspon 18 – 48 sati). Ovom je studijom potvrđeno da spinalna anestezija omogućava lakše rano prepoznavanje simptoma.[40]

Nadalje, spinalna anestezija ima prednost jer osigurava dobru poslijeoperacijsku analgeziju te je manja učestalost hipertenzije i tahikardije koje se često javljaju nakon oporavka iz opće anestezije.

Danas se sve više rabe bipolarne elektrode s uporabom fiziološke otopine za ispiranje i laserske tehnike s trenutačnom koagulacijom u operacijskom polju pa se očekuje rjeđa pojava dilucijske hiponatremije. Stoga je razumljivo da se danas sve manje naglašavaju prednosti regionalne anestezije za TURP, a veći je naglasak na brzom protoku bolesnika u dnevnoj kirurgiji. Nadalje, u nekih bolesnika na antikoagulantnoj terapiji izbor opće anestezije može biti sigurnija opcija. Ako bolesnik odbija spinalnu anesteziju ili pri postojanju drugih kontraindikacija, bolesnik se uvodi u opću anesteziju. Litotomijski položaj na operacijskom stolu uz nagib glavom prema dolje pridonosi smanjenju funkcionalnoga rezidualnog kapaciteta i dišnog volumena, što se rješava strojnom ventilacijom pozitivnim tlakom. Za prepoznavanje ranih simptoma kod bolesnika u općoj anesteziji anesteziolog se ponajprije oslanja na promjene krvnog tlaka koji je početno visok, a zatim nizak, zatim razvoj bradikardije i promjene u elektrokardiografskom zapisu gdje susrećemo nodalni ritam, promjene ST-spojnice, U-valove i proširene QRS-komplekse.[38]

Transezofagealni Dopplerov ultrazvuk silaznog dijela prsne aorte omogućava ranu dijagnostiku sindroma TURP-a tijekom zahvata u općoj anesteziji temeljem procjene hemodinamskih parametara i unutaržilnoga volumnog statusa.[41]

Iako spinalna anestezija ima spomenute prednosti pred općom anestezijom, broj smrtnih ishoda i pokazatelji kliničkog ishoda poslije TURP-a ne razlikuju se znatno među ovim dvjema anestezijskim tehnikama. Učestalost poslijeoperacijskih komplikacija poput infarkta miokarda, plućne embolije, cerebrovaskularnih incidenata, tranzitornih ishemijskih ataka, zatajenja bubrega ili jetre i potrebe za produljenom ventilacijom nakon TURP-a slična je u regionalnoj i općoj anesteziji.

Liječenje sindroma TURP-a

Unatoč brojnim preventivnim mjerama sindrom TURP-a još nije iskorijenjen. Rano prepoznavanje simptoma iznimno je važno. Ako se simptomi jave za vrijeme endoskopske resekcije, potrebno je odmah zaustaviti daljnje krvarenje u operacijskom polju i razmotriti prekid operacije. Pri blagim simptomima kirurški se zahvat može ubrzano završiti i valja što prije ordinirati diuretik Henleove petlje, najčešće furosemid u dozi od 40 mg, čime se potiče gubitak vode koji nadmašuje istodobni gubitak natrija. Standardno praćenje kod blažih simptoma obuhvaća neinvazivno mjerenje krvnog tlaka, očitavanje saturacije krvi kisikom (SpO_2) (pulsna oksimetrija) i kontinuirani elektrokardiografski zapis. Pri očuvanoj hemodinamskoj stabilnosti i umjerenim simptomima poput mučnine, povraćanja i nemira potrebno je praćenje u jedinicama pojačanog nadzora sve do nestanka simptoma. Potporna terapija uključuje lijekove za suzbijanje mučnine i povraćanja. Ako se prvi rani simptomi ne prepoznaju na vrijeme ili primijenjene mjere liječenja nisu prikladne, mogu se razviti teški simptomi. Tad se endoskopska resekcija odmah prekida i intravenske infuzije zaustave. Mjerama potpornog liječenja podupire se funkcija dišnog i srčano-žilnog sustava. Potrebno je što prije zatražiti premještaj u Jedinicu intenzivnog liječenja. Potpora disanju postiže se dodatnim kisikom te, ako je potrebno, intubacijom i mehaničkom ventilacijom. Napadaji nalažu intravensku antikonvulzivnu terapiju benzodiazepinima i, katkad, dodatak barbiturata ili antiepileptika. Niska razina magnezija, ako se ne korigira, može pogoršati epileptičke napadaje. Hemodinamska nestabilnost bolesnika nalaže invazivno mjerenje sustavnoga krvnog tlaka. Invazivni hemodinamski monitoring pomaže pri usmjeravanju farmakološke potpore i primjene infuzija. Ako su prisutne bradikardija i hipotenzija, primjenjuju se atropin, adrenergički lijekovi i kalcij.[38] Plinske analize iz arterijske ili venske krvi omogućavaju brzu procjenu vrijednosti elektrolita, šećera u krvi, hemoglobina i osmolalnosti u serumu.[2] Akutno sniženje razine natrija i njegova brza korekcija mogu dovesti do trajnoga neurološkog oštećenja. Korekcija vrijednosti serumskog natrija provodi se postupno i oprezno. Kod akutne hiponatremije (vrijednosti niže od 120 mmol/L) praćene neurološkim znakovima potrebno je osigurati nadoknadu hipertoničnom otopinom natrija (1,8 – 3%-tna otopina natrijeva klorida). Nadoknada natrija provodi se polako (1 mmol/L/h) jer brza korekcija može prouzročiti razvoj sindroma osmotske demijelinizacije. Nakon što se postigne vrijednost natrija viša od 120 mmol/L, u daljnjem su postupku dovoljni smanjen unos tekućine i primjena furosemida. Pravilnom nadoknadom natrija postižu se kontrola moždanog edema i povećanje volumena plazme, smanjuje se stanična oteklina, potiče mokrenje te, naposljetku, izbjegavaju posljedice poput zaostalih neuroloških oštećenja i smrtnog ishoda.[42] Akutni plućni edem neodgodivo nalaže primjenu diuretika (manitol, furosemid) pri čemu treba voditi računa o gubitku natrija zbog terapije i pogoršanju hiponatremije. Veći procijenjeni krvni gubitci nalažu nadoknadu deplazmiranim eritrocitima. Ako su prisutne vidne smetnje zbog hiperglicinemije, očekuje se da spontano iščeznu tijekom 24 sata nakon operacije s obzirom na to da je poluživot glicina 85 minuta. Pregled oftalmologa prije otpusta doma nuždan je. Anesteziolog se treba pobrinuti za to da se svaka teška komplikacija uredno dokumentira i navedu postupci koji su poduzeti kako bi se riješila.

Zaključak

Simptomi sindroma TURP-a različiti su i nepredvidljivi, stoga ne postoji unaprijed zadani slijed postupanja, nego se pri rješavanju ove komplikacije primjenjuje individualizirani pristup. Dijagnoza i liječenje ovise o dobroj kliničkoj prosudbi te nalažu multidisciplinarni pristup. Rana dijagnoza ključna je da bi se izbjegli trajne posljedice i smrtni ishod. Unatoč sve većem razumijevanju uzroka, patofiziologije i simptomatologije sindroma TURP-a te poboljšanjima kirurškog i anesteziološkog pristupa ovu komplikaciju često nije lako predvidjeti ni spriječiti. Pažljiv pristup i iskustvo anesteziologa tijekom pripreme bolesnika i procjene rizika od nastanka komplikacija, stalni perioperativni nadzor, uhodana suradnja članova zdravstvenog tima, prikladan odabir otopine za ispiranje i primjena modernih kirurških tehnika doveli su do manje učestalosti sindroma TURP-a i veće sigurnosti za bolesnika.

LITERATURA

1. *Hahn RG.* Fluid absorption in endoscopic surgery. Br J Anaesth 2006;96(1):8–20.
2. *Cheung GY-N, Tempany S, Hiu Man Chu M.* Complications Associated With Intraoperative Use of Irrigation Fluid for Endoscopic Procedures. Anaesthesia Tutorial of The Week; 2019. ATOTW Tutorial 410. Dostupno na: https://www.wfsahq.org/components/com_virtual_library/media/5d87c079929b79846bbd9082a479d7ef-atow-410-00.pdf. Pristupljeno: 15. veljače 2020.
3. *Reich O, Gratzke C, Bachmann A i sur.; Urology Section of the Bavarian Working Group for Quality Assurance.* Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: a prospective multicenter evaluation of 10,654 patients. J Urol 2008;180(1):246–9.
4. *Zepnick H, Steinbach F, Schuster F.* Value of transurethral resection of the prostate (TURP) for treatment of symptomatic benign prostatic obstruction (BPO): an analysis of eficiency and complications in 1015 cases. Aktuelle Urol 2008;39(5): 369–72.
5. *Eaton AC, Francis RN.* The provision of transurethral prostatectomy on a day-case basis using bipolar plasma kinetic technology. BJU Int 2002;89:534–7.
6. *Ghanem KA, Ghanem AN.* Volumetric overload shocks in the patho-etiology of the transurethral resection prostatectomy syndrome and acute dilution hyponatraemia: The clinical evidence based on 23 case series. Basic Res J Med Clin Sci 2017;6(4):35–43.
7. *Ghanem SA, Ghanem KA, Ghanem AN.* Volumetric Overload Shocks in the Patho-Etiology of the Transurethral Resection of the Prostate (TURP) Syndrome and Acute Dilution Hyponatraemia: The Clinical Evidence Based on Prospective Clinical Study of 100 Consecutive TURP Patients. Surg Med Open Access J 2017;1(1):1–7.
8. *Ghanem AN.* Post-Surgical Hyponatraemia: Problems of Management Resolved by Revealing its Relation to Volumetric Overload Shocks. EC Cardiology 2019;6(8):708–14.
9. *Ghanem KA, Pindoria N, Ghanem SA, Ghanem AN.* Volumetric Overload Shocks (VOS) Causing the Transurethral Resection of the Prostate (TURP) Syndrome: Case Reports. Ann Clin Case Rep 2018;3:1551.
10. *Pindoria N, Ghanem SA, Ghanem KA, Ghanem AN.* Volumetric overload shocks in the patho-etiology of the transurethral resection prostatectomy syndrome and acute dilution hyponatraemia. Integr Mol Med 2017;4(2):1–5.
11. *Dawkins GP, Miller RA.* Sorbitol-mannitol Solution for Urological Electrosurgical Resection – A Safer Fluid than Glycine 1.5%. Eur Urol 1999;36:99–102.
12. *Trepanier CA, Lessard MR, Brochu, J, Turcotte G.* Another feature of TURP syndrome: hyperglycaemia and lactic acidosis caused by massive absorption of sorbitol. Br J Anaesth 2001; 87(2):316–9.
13. *Subrata SA.* Health-related quality of life in patients undergoing TURP: Translating evidence into urological nursing practice. Int J Urol Nurs 2019;14(1):36–46.
14. *Subrata SA, Istanti YP, Kesetyaningsih TW.* Nursing assessment of TURP syndrome: a pilot study. Int J Urol Nurs 2018; 12(1):35–46.
15. *Kumar V, Vineet K, Deb A.* TUR syndrome – A report. Urol Case Rep 2019;26:100982. Doi: 10.1016/j.eucr.2019.100982.
16. *Fox WC, Moon RE.* Blue Vision (Cyanopsia) Associated With TURP Syndrome: A Case Report. A A Pract 2018;11(10): 279–81.
17. *Sadaba LM, Garcia-Layana A, Maldonado MJ, Berian JM.* Bilateral ischemic optic neuropathy after transurethral prostatic resection: a case report. BMC Ophthalmol 2006;6:32.
18. *El Sayed YS, Ghanem KA, Ghanem SA, Pindoria N, Ghanem AN.* Bilateral blindness complicating the transurethral resection of the prostate (TURP) surgery. Opth Clin Ther 2019;3 (1):3–5.
19. *Rais L, El Ati Z, Ben Fatma L i sur.* Acute tubular necrosis following transurethral resection of the Prostate using Glycine as irrigating fluid. Tunis Med 2017;95(2):139–41.
20. *Shin HJ, Na HS, Jeon YT, Park HP, Nam SW, Hwang JW.* The impact of irrigating fluid absorption on blood coagulation in patients undergoing transurethral resection of the prostate. A prospective observational study using rotational thromboelastometry. Medicine (Baltimore) 2017;96(2):e5468.
21. *Zhang R, Chen X, Xiao Y.* The effects of a forced-air warming system plus electric blanket for elderly patients undergoing transurethral resection of the prostate: A randomized controlled trial. Medicine (Baltimore) 2018;97(45):e13119.
22. *Nukić L, Filipović R, Kovačević M, Salčinović M, Begić A, Fazlihodžić K.* Utjecaj irigacionih tečnosti i prevencija perioperativne hipotermije kod transuretralne resekcije prostate. Bilten Ljekarske komore 2017;24:22–6.
23. *Hahn RG.* Early detection of the TUR syndrome by marking the irrigating fluid with 1% ethanol. Acta Anaesthesiol Scand 1989;33:146–51.
24. *Hultén J, Sarma VJ, Hjertberg H, Palmquist B.* Monitoring of irrigating fluid absorption during transurethral prostatectomy. Anaesthesia 1991;46:349–53.
25. *Hahn RG.* Smoking increases the risk of large scale fluid absorption during transurethral prostatic resection. J Urol 2001; 166(1):162–5.
26. *Hahn RG.* Glycine 1.5% for Irrigation Should Be Abandoned. Urol Int 2013;91:249–55.
27. *Narayanan KJ, Kannan VP.* Factors influencing development of trans urethral resection of prostate (TURP) syndrome in benign prostatic hyperplasia patients with various co morbid

medical illness: a prospective study. Int J Res Med Sci 2017;5 (8):3317–21. Dostupno na: https://www.msjonline.org/index.php/ijrms/article/view/3524.

28. *Miller RD, Cohen NH, Eriksson LI i sur.* (ur.). Miller's Anesthesia. 8. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015:2217–43.
29. *Hawary A, Mukhtar K, Sinclair A, Pearce I.* Transurethral Resection of the Prostate Syndrome: Almost Gone but Not Forgotten. J Endourol 2009;23(12):2013–20.
30. *Sharma DP, Harvey AB.* Does intraprostatic vasopressin prevent the transurethral resection syndrome? BJU Int 2000;86 (3):223–6.
31. *Ibrahim AN, Shabana T.* Conivaptan prophylactically in transurethral resection of prostate surgeries. Res Opin Anesth Intensive Care 2016;3:157–62.
32. *Cleves A, Dimmock P, Hewitt N, Carolan-Rees G.* The TURis System for Transurethral Resection of the Prostate: A NICE Medical Technology Guidance. Appl Health Econ Health Policy 2016;14:267–79.
33. *Issa MM, Young MR, Bullock AR, Bouet R, Petros JA.* Dilutional hyponatremia of TURP syndrome: a historical event in the 21st century. Urology 2004;64(2):298–301.
34. *Smith D, Khoubehi B, Patel A.* Bipolar electrosurgery for benign prostatic hyperplasia: transurethral electrovaporization and resection of the prostate. Curr Opin Urol 2005;15(2): 95–100.
35. *Rapisarda S, Russo GI, Osman NI i sur. EAU-ESRU.* The use of laser as a therapeutic modality as compared to TURP for the small prostate ≤40 mL: a collaborative review. Minerva Urol Nefrol 2019;71:569–75.
36. *Elhilali MM, Elkoushy MA.* Greenlight laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic obstruction: evidence from randomized controlled studies. Transl Androl Urol 2016;5(3):388–92.
37. *Thomas JA, Tubaro A, Barber N i sur.* A multicenter randomized noninferiority trial comparing GreenLight-XPS laser vaporization of the prostate and transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic obstruction: Two-yr Outcomes of the GOLIATH Study. Eur Urol 2016; 69:94–102.
38. *O'Donnell AM, Foo ITH.* Anaesthesia for transurethral resection of the prostate. Contin Educ Anaesth Crit Care Pain 2009;9(3):92–6.
39. *Kocman M, Bačak Kocman I, Kuliš T.* Prednosti i nedostatci pojedinih vrsta anestezije za transuretralne resekcije. Acta Med Croat 2018;72:355–60.
40. *McGowan-Smyth S, Vasdev N, Gowrie-Mohan S.* Spinal Anesthesia Facilitates the Early Recognition of TUR Syndrome. Curr Urol 2016;9(2):57–61.
41. *Schober P, Meuleman EJH, Boer C, Loer SA.* Schwarte LA. Transurethral Resection Syndrome Detected and Managed Using Transesophageal Doppler. Anesth Analg 2008;107: 921–5.
42. *Ghanem AN, Ghanem SA, Ghanem KA, Pindoria N.* The transurethral resection of the Prostate (TURP) syndrome and acute dilutional hyponatraemia (HN): A comprehensive literature review from first incidence in 1947 to disappearance in 2018. Glob J Urol Nephrol 2018:1:7. Dostupno na: https://escipub.com/Articles/GJUN/GJUN-2018-12-0308.pdf.

Liječ Vjesn 2020;142:170–175
https://doi.org/10.26800/LV-142-5-6-30

Pregled | Review

Utjecaj primjene različitih tehnika anestezije na imunosni odgovor organizma: pregled literature

The effect of different anaesthetic techniques on the immune response: review of the literature

Miroslav Župčić[1,2,3]✉, Sandra Graf Župčić[2,4], Tatjana Šimurina[3,5,6], Viktor Đuzel[7], Igor Grubješić[1], Dinko Tonković[8,9], Livija Šakić[10], Ivana Šutić[11], Višnja Ivančan[8,9], Stjepan Barišin[3,12]

[1] Klinika za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka
[2] Katedra za fiziologiju, imunologiju i patofiziologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
[3] Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
[4] Klinika za neurologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka
[5] Odjel za anesteziologiju i intenzivnu medicinu, Opća bolnica Zadar
[6] Odjel za zdravstvene studije, Sveučilište u Zadru
[7] Sveučilišne bolnice Barking, Havering i Redbridge, NHS Trust, London, Ujedinjeno Kraljevstvo
[8] Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[9] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[10] Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb
[11] Katedra za obiteljsku medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
[12] Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica Dubrava, Referentni centar Ministarstva zdravstva za hemodinamski nadzor u intenzivnom liječenju kirurških bolesnika, Zagreb

Deskriptori
HUMORALNA IMUNOST- djelovanje lijeka;
STANIČNA IMUNOST- djelovanje lijeka;
LOKALNI ANESTETICI – farmakologija;
OPIOIDNI ANALGETICI – farmakologija;
OPĆA ANESTEZIJA; REGIONALNA ANESTEZIJA;
ANALGEZIJA; TUMORI – imunologija;
FIZIOLOŠKI STRES – imunologija;
POSLIJEOPERACIJSKO KRVARENJE

SAŽETAK. Imunosni sustav uključuje specifičnu i nespecifičnu imunost. Promjene imunosnog odgovora u perioperativnom razdoblju posredovane su ozljedom tkiva, strahom, lijekovima, hipotermijom, boli, transfuzijom krvi, hiperglikemijom, infekcijom i povećanim stresom. Anestezija može utjecati na stresni odgovor središnjom modulacijom (opća anestezija), aferentnom blokadom (regionalna anestezija) ili interakcijom s endokrinim sustavom. Također, izbor anesteziloških tehnika može imati mnogo šire značenje svojim utjecajem na karcinomske stanice i njihovo metastaziranje. Ciljevi ovoga preglednog članka bili su istražiti učinke regionalne anestezije u usporedbi s općom (intravenskom i inhalacijskom) anestezijom na promjenu kirurškog odgovora na stres, progresiju maligne bolesti i poslijeoperacijsko funkcioniranje organa. Dokazano je da primjena općih anestetika ima supresivni učinak na staničnu i humoralnu imunost djelujući na funkciju imunokompetentnih stanica te gensku ekspresiju upalnih medijatora i njihovu sekreciju. Opioidni analgetici ili njihov način primjene pokazuju drukčiji efekt na imunosni sustav: imunosupresivni, imunostimulacijski ili oba. Nasuprot tomu, primjena lokalnih anestetika djelotvorna je u liječenju akutne i kronične upale jer ti anestetici inaktiviraju upalne procese na različitim razinama djelujući na monocitno-makrofagni sustav, smanjuju proupalne funkcije poput stvaranja kisikovih metabolita, oslobađanja histamina, interleukina (IL-1α) i leukotrijena. Da bi se izbjegla ova imunosna reakcija, preporučuje se primjena regionalne analgezije koja je nadmoćna naspram drugim analgetskim metodama te reducira količinu poslijeoperacijskog krvarenja. Upravo zbog tih važnih prednosti danas je regionalna analgezija u širokoj primjeni kod kirurških zahvata na onkološkim bolesnicima.

Descriptors
IMMUNITY, HUMORAL – drug effects;
IMMUNITY, CELLULAR – drug effects;
ANESTHETICS, LOCAL – pharmacology;
ANALGESICS, OPIOID – pharmacology;
ANESTHESIA, GENERAL; ANESTHESIA, CONDUCTION;
ANALGESIA; NEOPLASMS – immunology;
STRESS, PHYSIOLOGICAL – imunologija;
POSTOPERATIVE HEMORRHAGE

SUMMARY. The immune system comprises both specific and non-specific immunity. The immune response during the perioperative period is modulated by tissue trauma, fear/anxiety, medication, hypothermia, pain, transfusion of blood products, glycaemia regulation, infection and increased stress. Anaesthesia can influence the stress response by central modulation (general anaesthesia), afferent blockade (regional anaesthesia), or by interaction with the endocrine system. The choice of anaesthetic technique seems to have an influence on cancer cells and their possible dissemination. The aims of this review article are to review the effects of regional anaesthesia in comparison to general anaesthesia (intravenous and inhalational) on the immune response to surgical stress, malignant disease progression and postoperative organ function. It is known that general anaesthesia can

Rad je napravljen u Klinici za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli Kliničkoga bolničkog centra Rijeka i na Katedri za fiziologiju, imunologiju i patofiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Miroslav Župčić, https://orcid.org/0000-0002-1989-7255
Klinički bolnički centar Rijeka, Krešimirova ul. 42, 51000 Rijeka, Hrvatska;
e-pošta: miro_zupcic@yahoo.com

Primljeno 1. travnja 2020., prihvaćeno 3. travnja 2020.

suppress cellular and humoral immunity by acting on immune-competent cells, gene expression and secretion of inflammatory mediators. Opioids and/or their mode of administration show a different effect on the immune system: immune suppression, immune stimulation or both. In contrast, local anaesthetics are efficient in treating acute and chronic inflammation because they deactivate inflammatory processes on different levels, including the monocyte-macrophage system, decrease of oxygen metabolites and free radical formation, histamine liberation, release of interleukin (IL-1α) and leukotriens. To minimise or avoid immune reactions, the use of local and regional anaesthesia is recommended, as it is superior to other analgesic methods and also reduces postoperative blood loss. Because of these significant advantages, today the use of regional anaesthesia is widespread in oncological surgery.

Promjene imunosnog odgovora u perioperativnom razdoblju posredovane su ozljedom tkiva, strahom, lijekovima, hipotermijom, boli, transfuzijom krvi, hiperglikemijom, infekcijom i povećanim stresom. Najvažniji utjecaj tih čimbenika na imunosni sustav jest suprimiranje adaptivne imunosne reakcije ili pojačavanje imunosnog odgovora.[1,2] Veliki kirurški zahvati ili traume organizma (opekline, politraume) često mogu dovesti do znatnog imunosupresivnog odgovora koji će uzrokovati produljenje cijeljenja rane i komplicirane infekcije.[3] Anestezija može utjecati na stresni odgovor središnjom modulacijom (opća anestezija), aferentnom blokadom (regionalna anestezija) ili interakcijom s endokrinim sustavom (etomidat). Regionalna anestezija može samostalno ili u kombinaciji s općom anestezijom znatno suprimirati endokrini odgovor organizma na stres.[4] Također, izbor anestezioloških tehnika može imati mnogo šire značenje svojim utjecajem na karcinomske stanice i njihovo metastaziranje. Ciljevi ovoga preglednog članka bili su istražiti učinke regionalne anestezije u usporedbi s općom (intravenskom i inhalacijskom) anestezijom na promjenu kirurškog odgovora na stres, progresiju maligne bolesti i poslijeoperacijsko funkcioniranje organa.[5]

Prirođena i stečena imunost

Imunosni sustav uključuje specifičnu i nespecifičnu imunost. Prirođeni imunosni odgovor nespecifična je imunosna obrana prisutna pri rođenju.[5] Prva je linija obrane i odnosi se na zaštitne mehanizme koji su prisutni čak i prije infekcije. Njezine glavne komponente jesu epitelne membrane (koje blokiraju ulaz patogena), fagocitne stanice (neutrofili i makrofagi), dendritičke stanice, ubilačke (engl. *natural killer* – NK) stanice i nekoliko proteina plazme uključujući komplementni sustav. Najvažnija stanična reakcija prirođene imunosti jest upala – proces posredovan dendritičkim i NK-stanicama, pri čemu se regrutiraju i aktiviraju fagocitne stanice kako bi uklonile uljeza.[5] Adaptivni imunitet, koji se naziva i specifična ili stečena imunost, sastoji se od mehanizama što su nastali prepoznavanjem specifičnih antigena patogena. Specifični imunosni sustav posredovan je primarno limfocitima, a njegova funkcija može se svrstati u dva tipa: humoralni imunitet, posredovan B-limfocitima i njihovim antitijelima, te stanični imunitet, posredovan uglavnom T-limfocitima i njihovim citokinima, koji imaju važnu ulogu pri aktivaciji imunosnih stanica, regulaciji i komunikaciji.[5] Osim svoje uloge u obrani organizma protiv tumorskih stanica i infektivnih uzročnika, upalni je odgovor ključan za obnavljanje tkiva nakon kirurških ili nekih drugih ozljeda. Poremećaj ovog procesa može povećati osjetljivost na infekcije, ubrzati rast stanica karcinoma i njihovo metastaziranje.[5,6]

Utjecaj opće anestezije na imunosni odgovor

Anestetici imaju supresivni učinak na staničnu i humoralnu imunost djelujući na funkciju imunokompetentnih stanica te gensku ekspresiju upalnih medijatora i njihovu sekreciju.[7] Kod malignih bolesti imunosupresija potencirana anesteticima (disfunkcija NK-stanica i limfocita) može ubrzati rast i metastaziranje rezidualnih malignih stanica te time pogoršati prognozu. Protuupalno djelovanje anestetika može biti i korisno u stanjima koja obuhvaćaju ishemiju, sindrom sustavnog upalnog odgovora (engl. *systemic inflammatory response syndrome* – SIRS) i reperfuzijsku ozljedu.[8] Procjene djelovanja anestetika na imunosni sustav bolesnika prilično su ograničene jer imaju više varijabla kao što su duljina i vrsta kirurškog zahvata te komplikacije povezane s njima.[9]

Intravenski anestetici

Dokazano je da primjena tiopentala i ketamina kod štakora suprimira NK-staničnu aktivnost i razinu NK-stanica u usporedbi s kontrolnim skupinama.[10] Također, dokazano je da propofol ima inhibicijski učinak na monocite, neutrofile i makrofage u prirođenoj imunosti, ali ne djeluje na limfocite i NK-stanice.[11] Propofol ima antioksidativno i protuupalno djelovanje inhibirajući prirođenu imunost.[12] Istraživanja u kritičnih bolesnika pokazala su da propofol ne utječe znatno na neutrofilnu funkciju.[13] Smanjuje sekreciju interleukina 8 (IL-8) iz neutrofila stimuliranih lipopolisaharidom, dok unutarstanična razina IL-8 i glasnička ribonukleinska kiselina (mRNK) (engl. *messenger ribonucleic acid* – mRNA) ostaju nepromijenjene, što upućuje na to da propofol djeluje na posttranslacijskoj razini (regulacija ekspresije eukariotskih gena), a

ne na mRNK.[14,15] Chen i suradnici[16] u svojem su istraživanju dokazali da je stvaranje proupalnih citokina – čimbenika tumorske nekroze alfa (engl. *tumor necrosis factor alpha* – TNF-α), IL-1β i IL-6 – u makrofaga aktiviranih lipopolisaharidom inhibirano na pretranslacijskoj razini nakon primjene propofola. Primjena propofola i fentanila pri anesteziji kod ljudi pokazuje izrazito smanjenje broja cirkulirajućih NK-stanica, dok u studijama *in vitro* nema utjecaja.[17]

Opioidi

Tradicionalan pojam vezan za opioide jest imunosupresija. Nedavna istraživanja pokazuju kompliciran utjecaj opioidnih receptora na imunosnu funkciju putem različitih mehanizama. Različiti opioidi ili njihov način primjene pokazuju drukčiji efekt na imunosni sustav: imunosupresivni, imunostimulacijski ili oba.[18] Imunomodulacija inducirana opioidom posredovana je opiodnim receptorima (δ, κ, μ i σ) te aktivacijom autonomnoga živčanog sustava i osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda.[19] Aktivacija opioidnih receptora potiče produkciju adrenokortikotropnog hormona (ACTH) iz hipofize, što potiče stvaranje glukokortikoida koji suprimiraju sve imunosne stanice osim regulacijskih T-limfocita.[20] NK-stanice i neutrofili imaju receptore δ i μ, dok monociti, makrofagi, B-limfociti i T-limfociti imaju receptore μ, δ i κ.[18] Morfij inhibira diferencijaciju i proliferaciju makrofaga, a suprimira funkciju neutrofila: fagocitozu, oksidaciju i prikazivanje receptora komplementa.[21] Smanjuju se aktivnost limfocita B i T te aktivnost NK-stanica.[22,23] Također, morfij pokazuje imunosupresivni učinak inhibicijom transkripcije IL-2 u aktiviranim T-limfocitima te inhibira aktivnost citotoksičnih limfocita CD4+ i CD8+.[24] Postoji dosta radova *in vitro* koji prikazuju metastatski ili inhibicijski učinak morfija na proliferativni potencijal tumorskih stanica.[25,26] Na modelu *in vivo* (štakori) dokazano je smanjeno preživljenje nakon primjene morfija pri karcinomu dojke. Dokazano je i da morfij potiče aktivaciju i degranulaciju mastocita, limfangiogenezu te povisuje razinu upalnih citokina, supstancije P i triptaze.[27] Rast tumora posredovan je ponajviše proliferacijom tumorskih stanica i angiogenezom, koje su nužne za metastaziranje.[28] Za razliku od morfija, sintetički opioidi poput fentanila, sufentanila i alfentanila nemaju imunosupresivni učinak zbog manje interakcije s opioidnim receptorima.[29] Sacerdote i suradnici otkrili su pojačanu aktivnost NK-stanica nakon perioperativne primjene tramadola kod bolesnica s tumorom maternice.[30]

Inhalacijski anestetici

Dokazano je da imaju inhibicijski učinak na aktivnost NK-stanica i funkciju neutrofila te da smanjuju limfocitnu proliferaciju i oslobađanje citokina u mononuklearnim stanicama.[31] Inhibirajući funkciju neutrofila, oslabljuju njihovu sposobnost za aktivaciju upalnog odgovora, ali time mogu osigurati i pozitivan utjecaj pri ishemijsko-reperfuzijskoj ozljedi smanjenjem stvaranja kisikovih radikala, čime se smanjuje prianjanje neutrofila na endotel krvnih žila, npr., kod ishemijskoga srčanog mišića.[32] Sevofluran suprimira izlučivanje proupalnih citokina, IL-6 i IL-8, dok inhalacija izoflurana smanjuje izlučivanje proupalnog citokina IL-1β.[33] Noviji radovi pokazuju i neuroprotektivni učinak sevoflurana na ishemijsko-reperfuzijsku ozljedu mozga (engl. *cerebral ischemia/reperfusion injury* – CI/RI) u uvjetima *in vitro* i *in vivo*, najvjerojatnije inhibicijom mikroRNK (engl. *microRNA miR--181*) i stimulirajući inhibitor apoptotičnog proteina vezanog X-kromosomom (engl. *X-chromosome-linked inhibitor of apoptosis protein* – XIAP).[34] Drugi inhalacijski anestetici poput enflurana i izoflurana suprimiraju oslobađanje TNF-α i IL-1β te inhibiraju limfocitnu funkciju.[35]

Dušični oksid

Dokazan je nepovoljan učinak nakon primjene dušičnog oksida. Dušični oksid deprimira neutrofilnu kemotaksiju i remeti proces sinteze deoksiribonukleinske kiseline (DNK; engl. *deoxyribonucleic acid* – DNA). Također, primjena dušičnog oksida povezana je s depresivnim učinkom na funkciju neutrofila i sa smanjenom produkcijom mononuklearnih stanica.[36] Istraživanja na miševima dokazala su povezanost pojačane izloženosti dušičnom oksidu s nastankom metastaza u jetri i plućima.[37]

Utjecaj lokalnih anestetika i regionalne anestezije na imunosni odgovor

Lokalni anestetici

Mehanizam djelovanja lokalnih anestetika ponajviše se bazira na interakciji s natrijevim kanalima u membrani živaca. Natrijevi kanali sadržavaju jednu veću alfa (α) podjedinicu i dvije manje beta (β) podjedinice. Alfa-podjedinice na mjestu vezanja lokalnog anestetika imaju četiri homologne jedinice gdje je svaka povezana sa šest transmembranskih uzvojnica.[38] Povećanom frekvencijom podražaja živčanih vlakana otvaraju se natrijevi kanali te omogućuju ulazak natriju i lokalnom anestetiku. Lokalni anestetici reverzibilnim učinkom sprječavaju depolarizaciju živčane membrane tako što blokiraju protok natrijevih iona, ne djelujući pritom previše na kalijeve ione. Stoga, što je frekvencija podražaja dulja, to su veće mogućnost vezanja lokalnog anestetika na unutrašnjost ionskog kanala i njegova inaktivacija.[39] Lokalni su se anestetici pokazali djelotvorni u liječenju akutne

i kronične upale jer inaktiviraju upalne procese na različitim razinama. Djeluju na monocitno-makrofagni sustav, smanjuju proupalne funkcije poput stvaranja kisikovih metabolita, oslobađanja histamina, IL-1α i leukotrijena.[40] Primjena lidokaina pokazuje antitumorski učinak, a primjena ropivakaina supresivni učinak na rast tumorskih stanica.[41,42] Mogući antiproliferativni učinak lidokaina na tumore izražen je putem receptora epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor receptor* – EGFR).[41] Deegan i suradnici dokazali su povoljan učinak levobupivakaina na poslijeoperacijsku razinu IL-10 kod bolesnica s karcinomom dojke.[43] Učinak IL-10 na rast tumora kompleksan je i nije potpuno razjašnjen. Svojim djelovanjem znatno inhibira produkciju proupalnih citokina, uključujući IL-1, IL-8, IL-6, TNF-α i matriks metaloproteinaze (engl. *matrix metalloproteinases* – MMPs), te pojačava učinak NK-stanica.[43]

Regionalna anestezija i analgezija

Primjena regionalne anestezije s lokalnim anestetikom tijekom kirurškog zahvata rezultira smanjenjem neuroendokrinog odgovora, a time i sprječava imunosupresiju. Osim toga, neuroaksijalna, regionalna anestezija i analgezija osiguravaju znatno smanjenje poslijeoperacijske boli, krvarenja, intravenske primjene opioida i inhalacijskih anestetika.[44,45] Ahlers i suradnici u svojem su istraživanju dokazali da intraoperativna primjena epiduralne analgezije u kombinaciji s općom anestezijom rezultira nižim razinama kortizola i adrenalina, a višim razinama interferona gama (IFN-γ) i IL-10 naspram primjeni samo opće anestezije.[46] Primjena regionalne analgezije (paravertebralnog bloka) u kombinaciji s propofolom kod karcinoma dojke ima inhibirajući učinak na poslijeoperacijski plazmatski neutrofilno-limfocitni porast naspram primjeni opće anestezije.[47] Razina T-pomoćničkih limfocita (Th) nakon primjene regionalne anestezije pokazuje znatno više poslijeoperacijske vrijednosti u usporedbi s općom anestezijom.[46] Regionalna anestezija znatno utječe i na povišenje poslijeoperacijskih vrijednosti TNF-β i sniženje krvožilnog endotelnog faktora rasta (engl. *vascular endothelial growth factor* – VEGF), koji su vrlo važni pokazatelji upale.[48] Neka su istraživanja otkrila da dodatak epiduralne anestezije općoj anesteziji održavanoj sevofluranom za vrijeme laparotomije odgađa supresiju jetrenih mononuklearnih stanica, održava Th1/Th2-citokinsku ravnotežu i NK-staničnu funkciju, rezultirajući redukcijom tumorskih metastaza.[49] Druga istraživanja govore da su imunokompetentne stanice osjetljivije na djelovanje inhalacijskih anestetika nego propofola i sintetskih opioida (fentanila).[50,51] Pérez-González i suradnici u svojem preglednom istraživanju nisu mogli naći dovoljan broj dokaza koji bi poduprli ili odbacili mogućnost da primjena paravertebralnog bloka poboljšava preživljenje ili smanjuje metastaziranje kod karcinoma dojke, ali su dokazali da njegova primjena u kombinaciji s propofolom smanjuje perioperativni upalni odgovor (IL-6, MMP-3 i MMP-9), sprječava imunosnu supresiju i smanjuje angiogenezu.[51] Sessler i suradnici nakon svojega su jedanaestogodišnjeg istraživanja (2007. – 2018.) dokazali da primjena regionalne anestezije – analgezije (paravertebralnog bloka i propofola) nije smanjila poslijeoperacijski recidiv karcinoma dojke naspram općoj anesteziji (inhalacijski anestetici – opioidi).[52] Stoga možemo reći da primjena opće anestezije s propofolom i fentanilom, kombinirana s regionalnom analgezijom, može biti optimalna za imunokompromitirane bolesnike, dok su inhalacijski anestetici korisni kod kardijalne kirurgije (premosnice) ili ishemijsko-reperfuzijske ozljede.[53]

Zaključak

Primjena općih anestetika i morfija suprimira staničnu i humoralnu imunost. Da bi se izbjegla ova imunosna reakcija, preporučuje se primjena regionalne analgezije koja je superiorna naspram drugim analgetskim metodama te reducira količinu poslijeoperacijskog krvarenja.[44,45] Imunosupresivni učinci regionalne anestezije i analgezije manji su od imunosupresivnih učinaka intravenskih opioida ili opće anestezije. Upravo zbog tih važnih prednosti danas je regionalna analgezija u širokoj primjeni kod kirurških zahvata na onkološkim bolesnicima.[43,46,47] S obzirom na to da još nema dovoljnog broja dokaza poput smanjenja metastaza, recidiva karcinomske bolesti i dugoročne stope preživljavanja, koji bi upućivali na prednost primjene regionalne anestezije i/ili analgezije u poslijeoperacijskom preživljenju onkoloških bolesnika, potrebno je provesti daljnja klinička istraživanja.

LITERATURA

1. *Homburger JA, Meiler SE.* Anesthesia drugs, immunity and long-term outcome. Curr Opin Anaesthesiol 2006;19:423–8.
2. *Kennedy BC, Hall BM.* Neuroendocrine and inflammatory aspects of surgery: do they affect outcome? Acta Anaesth Belg 1998;50:205–9.
3. *Elenkov IJ, Chrousos GP.* Stress Hormones, Th1/Th2 patterns, Pro/Anti-inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease. Trends Endocrinol Metab 1999;10:359–68.
4. *Adams HA, Hempelmann G.* The endocrine stress reaction in anesthesia and surgery–origin and significance. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1991;26:294–305.
5. *Iwasaki M, Edmondson M, Sakamoto A, Ma D.* Anesthesia, surgical stress, and "long-term" outcomes. Acta Anaesthesiol Taiwan 2015;53:99–104.
6. *Lin WW, Karin M.* A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. J Clin Invest 2007; 117:1175–83.

7. *Kirkley SA, Cowles J, Pellegrini VD Jr, Harris CM, Boyd AD, Blumberg N.* Cytokine secretion after allogeneic or autologous blood transfusion (letter). Lancet 1995;345:527.
8. *Kurosawa S, Kato M.* Anaesthetics, immune cells and immune responses. J Anaesth 2008;22:263–77.
9. *Heller A, Heller S, Blecken S, Urbaschek R, Koch T.* Effects of intravenous anesthetics on bacterial elimination in human blood in vitro. Acta Anaesthesiol Scand 1998;42:518–26.
10. *Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S.* Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumor metastasis by ketamine, thiopental, and halothane, but not by propofol: mediating mechanisms and prophylactic measures. Anesth Analg 2003;97:1331–9.
11. *Marik PE.* Propofol: an immunomodulating agent. Pharmacotherapy 2005;25(5 Pt 2) 28–33S.
12. *Heine J, Leuwer M, Scheinichen D, Arseniev L, Jaeger K, Piepenbrock S.* Flow cytometry evaluation of the in vitro influence of four i.v. anaesthetics on respiratory burst of neutrophils. Br J Anaesth 1996;77:387–92.
13. *Huetteman E, Jung A, Vogelsang H, Hout N, Sakka SG.* Effects of propofol vs methohexital on neutrophil function and immune status in critically ill patients. J Anaesth 2006;20:86–91.
14. *Larsen B, Hoff G, Wilchem W i sur.* Effects of intravenous anesthetics on spontaneus and endotoxin-stimulated cytokine response in cultured human whole blood. Anesthesiology 1998;89:1218–27.
15. *Chen RM, Wu CH, Chang HC i sur.* Propofol supresses macrophage functions and modulates mitochondrial membrane potential and cellular adenosine triphosphate synthesis. Anesthesiology 2003;98:1178–85.
16. *Chen RM, Chen TG, Chen TL i sur.* Anti-inflammatory and antioxidative effects of propofol on lipopolysaccharide-activated macrophages. Ann N Y Acad Sci 2005;1042:262–71.
17. *Brand JM, Frohn C, Luhm J, Kirchner H, Schmucker P.* Early alterations in the number of circulating lymphocyte subpopulations end enhanced proinflammatory immune response during opioid-based general anesthesia. Shock 2003;20: 213–7.
18. *Liang X, Liu R, Chen C, Ji F, Li T.* Opioid System Modulates the Immune Function: A Review. Transl Perioper Pain Med 2016;1:5–13.
19. *Flores LR, Dretchen KL, Bayer BM.* Potential role of the autonomic nervous system in the immunosupressive effects of the acute morphine administration. Eur J Pharmacol 1996;318: 437–46.
20. *Freier DO, Fucks BA.* A mechanism of action for morphine induced immunosuppression: corticosteroids mediates morphine induced suppression of NK cell activity. J Pharmacol Exp Ther 1996;270:1127–33.
21. *Einstein TK, Hilburger ME.* Opioid modulation of immune responses: effects on phagocyte and lymphoid cell population. J Neuroimmunol 1998;83:500–8.
22. *Bryant HU, Bernton EW, Holaday JW.* Morphine pellet-induced immunomodulation in mice: temporal relationships. J Pharmacol Exp Ther 1988;245:913–20.
23. *Yokota T, Uehara K, Nomoto Y.* Addition of noradrenaline to intrathecal morphine augments the postoperative suppression of natural killer cell activity. J Anesth 2004;18:190–5.
24. *Börner C, Warnick B, Smida M i sur.* Mechanisms of opioid-mediated inhibition of human T cell receptor signaling. J Immunol 2009;183:882–9.
25. *Page GG, Ben-Eliyahu S, Yirmiya R i sur.* Morphine attenuates surgery-induced enhancement of metastatic colonization in rats. Pain 1993;54:21–8.
26. *Lazarczyk M, Matyja E, Lipkowski AW.* A comparative study of morphine stimulation and biphalin inhibition of human glioblastoma T98G cell proliferation in vitro. Peptides 2010; 31:1606–12.
27. *Nguyen J, Luk K, Vang D i sur.* Morphine stimulates cancer progression and mast cell activation and impairs survival in transgenic mice with breast cancer. Br J Anaesth 2014;113 (Suppl 1):i4–13.
28. *Carmeliet P, Jain RK.* Angiogenesis in cancer and other diseases. Nature 2000;407:249–57.
29. *Missair A, Cata JP, Votta-Velis G i sur.* Impact of perioperative pain management on cancer recurrence: an ASRA/ESRA special article. Reg Anesth Pain Med 2019;44:13–28.
30. *Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L i sur.* The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. Anesth Analg 2000;90:1411–4.
31. *Desborough JP.* The stress response to trauma and surgery. Br J Anaesth 2000;85:109–17.
32. *Vinten-Johansen J.* Involvement of neutrophils in pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury. Cardiovasc Res 2004;61:481–97.
33. *Kawamura T, Kadosaki M, Nara N i sur.* Effects of sevoflurane on cytokine balance in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2006;20: 503–8.
34. *Zhang Y, Shan Z, Zhao Y, Ai Y.* Sevoflurane prevents miR--181a-induced cerebral ischemia/reperfusion injury. Chem Biol Interact 2019;308:332–8.
35. *Tschaikowsky K, Ritter J, Schroppel K, Kuhn M.* Volatile anaesthetics differentially affect immunostimulated expresion of inducible nitric oxide synthase: role of intracellular calcium. Anesthesiology 2000;92:1093–102.
36. *Kaye AD, Patel N, Bueno FR i sur.* Effect of opiates, anesthetic techniques, and other perioperative factors on surgical cancer patients. Ochsner J 2014;14:216–28.
37. *Shapiro J, Jersky J, Katzav S, Feldman M, Segal S.* Anesthetic drugs accelerate the progression of postoperative metastases of mouse tumors. J Clin Invest 1981;68:678–85.
38. *Wang SY, Barile M, Wang GK.* Disparate role of Na(+) channel D2-S6 residues in batrachotoxin and local anesthetic action. Mol Pharmacol 2001;59:1100–7.
39. *Jukić M.* Regionalna anestezija. U: Jukić M, Kogler Majerić V, Husedžinović I, Sekulić A, Žunić J (ur.). Klinička anesteziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2005, str. 360–8.
40. *Sinclair R, Eriksson AS, Gretzer C i sur.* Inhibitory effects of amide local anaesthestics on stimulus-induced human leukocyte metabolic activation, LTB4 release and IL-1 secretion in vitro. Acta Anaesthesiol Scand 1993;37:159–65.
41. *Sakaguchi M, Kuroda Y, Hirose M.* The antiproliferative effect of lidocaine on human tongue cancer cells with inhibition of the activity of epidermal growth factor receptor. Anesth Analg 2006;102:1103–7.
42. *Martinsson T.* Ropivacaine inhibits serum-induced proliferation of colon adenocarcinoma cells in vitro. J Pharmacol Exp Ther 1999;288:660–4.
43. *Deegan CA, Murray D, Doran P i sur.* Anesthetic technique and the cytokine and matrix metalloproteinase response to

primary breast cancer surgery. Reg Anesth Pain Med 2010; 35:490–5.
44. *Hong JY, Lim KT.* Effect of preemptive epidural analgesia on cytokine response and postoperative pain in laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer. Reg Anesth Pain Med 2008;33:44–51.
45. *Capdevila X, Barthelet Y, Biboulet P, Ryckwaert Y, Rubenovitch J, d'Athis F.* Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery. Anesthesiology 1999;91:8–15.
46. *Ahlers O i sur.* Intraoperative thoracic epidural anaesthesia attenuates stress-induced immunosuppression in patients undergoing major abdominal surgery. Br J Anaesth 2008;101: 781–7.
47. *Ní Eochagáin A, Burns D, Riedel B, Sessler DI, Buggy DJ.* The effect of anaesthetic technique during primary breast cancer surgery on neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and return to intended oncological therapy. Anaesthesia 2018;73:603–11.
48. *Looney M, Doran P, Buggy DJ.* Effect of anesthetic technique on serum vascular endothelial growth factor C and transforming growth factor β in women undergoing anesthesia and surgery for breast cancer. Anesthesiology 2010;113: 1118–25.
49. *Helmy SA, Wahby MA, El-Nawaway M.* The effect of anaesthesia and surgery on plasma cytokine production. Anaesthesia 1999;54:733–8.
50. *Woo JH, Baik HJ, Kim CH i sur.* Effect of propofol and desflurane on immune cell populations in breast cancer patients: a randomized trial. J Korean Med Sci 2015;30:1503–8.
51. *Pérez-González O, Cuéllar-Guzmán LF, Soliz J, Cata JP.* Impact of Regional Anesthesia on Recurrence, Metastasis, and Immune Response in Breast Cancer Surgery: A Systematic Review of the Literature. Reg Anesth Pain Med 2017;42: 751–6.
52. *Sessler DI, Pei L, Huang Y i sur.*; Breast Cancer Recurrence Collaboration. Recurrence of breast cancer after regional or general anaesthesia: a randomised controlled trial. Lancet 2019;394:1807–15.
53. *Chiari P, Durand M, Desebbe O i sur.* Multimodal cardioprotective strategy in cardiac surgery (the ProCCard trial): Study protocol for a multicenter randomized controlled trial. Trials 2019;20:560.

Vijest | News

Hrvatsko društvo umirovljenih liječnika
Hrvatskoga liječničkog zbora
HDUL HLZ

Pozivamo umirovljene liječnike da nam se pridruže!

- stručna predavanja
- druženje uz kavu
- izleti
- kulturne manifestacije
- pomoć potrebitim kolegama
- u pripremi IV. knjiga HDUL
- rješavanje naših problema

Pridruži se! Budi naš član!

Informacije: 098-350 108, 098-71 25 99, 098-457 117

E-mail: brinarpeter@gmail.com, kaiczvonimir@gmail.com, ankica.salamon@gmail.com

Prim. mr. sc. Peter Brinar, dr. med
Predsjednik HDUL HLZ

In memoriam | Obituaries



Prof. dr. sc. Vladimir Gruden, dr. med.
[24. lipnja 1939. – 11. siječnja 2020.]

U odnosu s prof. Grudenom, što je trajao više od trideset godina, javljale su se razne emocije. Radilo se zapravo o nizu odnosa: učitelja i učenika, mentora, supervizora i superviziranog, grupnog analitičara i edukanta, nadređenog rukovodioca i djelatnika, i u dnevnoj bolnici i šire, u tadašnjoj Klinici za psihološku medicinu. Naime, prof. Gruden bio mi je sve to: edukator iz grupne analize, supervizor iz individualne psihoanalitičke psihoterapije, mentor magisterija, učitelj autogenog treninga, nadređen u dnevnoj bolnici kao šef i u Klinici za psihološku medicinu kao predstojnik, a poslije kolega s kojim sam povremeno surađivao i nakon njegova odlaska u mirovinu. Prof. Gruden uobičajeno nije inzistirao ni na čemu te nije kontrolirao ljude ni događaje, nego ih je prihvaćao kako su dolazili, razvijao s njima odnose, a tolerirao je mirno i njihove odlaske držeći se svojih vodećih principa slobode i spontanosti.

Smrt prof. Grudena kao teško prihvatljiva, ali ipak nepobitna činjenica ponovo je prizvala te donekle zaboravljene emocije, a njegov posljednji ispraćaj, koji je bio u raznim detaljima iznimno dojmljiv, potaknuo je proces žalovanja, suočavanje s nerazriješenim osjećajima i prihvaćanje realnosti onakve kakva jest. Ili, kako bi prof. Gruden rekao, prihvaćanje 'istine' odnosno 'buđenje iz budnog sanjanja'.

Sloboda i spontanost bile su temeljne vrijednosti za prof. Grudena. On je nastojao obzirno 'probuditi' svoje pacijente i klijente, pomoći im da ostvare slobodu od nesvjesnih utjecaja koji koče kreativnost i realizaciju njihovih potencijala. Međutim, nas njegove učenike ujedno je upozoravao: „Ne analiziraj bližnjega svoga", svjestan mogućih neugodnih posljedica 'buđenja'.

Kant je bio filozof kojeg je prof. Gruden često citirao u svojim knjigama. Krajnju bit i istinu nije moguće spoznati mislima i emocijama jer je bitnost bilo čega ili koga 'stvar za sebe' koja se ne može reprezentirati, prikazati putem psihičkih slika, misli i emocija. Ali moguće je biti osjetljiv za poruke koje dolaze iz dubina nesvjesnog u obliku spontanih impulsa. Upravo tu senzibilnost za poruke nesvjesnih slojeva psihe, ali i za poruke tijela njegovao je i poučavao prof. Gruden.

Nastojao je tražiti i vidjeti pozitivno u svemu. U skladu s time prihvatio je koncepte prema kojima nesvjesno nije samo stovarište potisnutih, nepoželjnih, manje vrijednih i bolnih sadržaja nego i izvor najvrednijih impulsa i potencijal kreativnosti.

Prof. je Gruden i u praksi, a ne samo u teorijskom poimanju prihvatio koncept spontanosti u kojem osoba nastoji ostati osjetljiva na unutarnji kreativni poticaj, bez obzira na logiku. Kreativna metoda psihoterapije koju je razvio i nazvao 'agnostički optimizam' temelji se upravo na nepokolebljivom optimizmu.

Zanimala ga je i teorija kaosa kao nerazdvojna dinamička i neizbježna komponenta svakog uspostavljenog poretka, koja remeti, ali tako ujedno priprema novi, napredniji poredak. Kreativan, katkad nepredvidljiv, vispren – prof. Vladimir Gruden uvijek je bio zanimljiv. „Shvatimo život kao igru, jer jao si ga onomu tko život uzima ozbiljno", jedna je od njegovih važnih poruka.

Kao jedan primjer igre sjećam se situacije kad sam ga sreo prije vježbe. Trebao sam pred studentima razgovarati s pacijentom. Međutim, pacijent s kojim sam dogovorio intervju nije došao. Slučajno je hodnikom naišao prof. Gruden. Kao njegov učenik poprimio sam neke njegove osobine te sam tako neplanski, spontano pozvao profesora, svojega tadašnjeg šefa i predstojnika Klinike da odigra ulogu pacijenta. A on je, opet spontano, pristao. Tako smo od jedne profesionalne, potencijalno nezgodne situacije napravili zajedničku igru, u kojoj su sudjelovali i studenti. Dakako, bio je to vrlo zanimljiv intervju i studentima i meni. A i profesoru, koji je dobio priliku da bude saslušan i da se razumiju neki njegovi problemi.

Ta situacija pokazuje koliko je slobode prof. Gruden omogućavao u interakcijama, koliko nije bilo straha ni tjeskobe u odnosu s njim, što nije ugrozilo radni učinak ni duboko poštovanje, a u ovoj

situaciji usuđujem se reći i sublimiranu ljubav prema njemu, omiljenom učitelju. Dapače, takvi odnosi djelovali su poticajno na rad, što je i teorijski utemeljeno u istraživanjima čimbenika uspjeha najuspješnijih tvrtka.

Igra je aktivnost, a okvir igre cijeli je život. U stajalištu koje naglašava važnost igre i prijelaznog prostora kulture, mašte i fantazije, što je u praksi provodio prof. Gruden, može se prepoznati implementacija ideja D. Winnicotta.

Igra je zanimljiva. Igra je kreativna. Prof. Gruden nije odvajao rad od života te je za njega rad s pacijentima, poslovnim ljudima, edukantima i s drugim ljudima bio kreativna igra. Svaka osoba i odnos s njom za njega su bili poticajna zagonetka, a dobar odnos prirodno je slijedio iz dobrog razumijevanja i rješavanja te zagonetke.

U rad s pacijentima integrirao je mnogobrojne psihoterapijske pravce i utjecaje, a istraživao je i ideje, prakse i fenomene povezane sa psihom i izvan striktnih znanstvenih psihoterapijskih okvira. Iako je u znatnom dijelu svoje osobnosti bio vrlo usmjeren na unutarnji svijet, njegov životni put, njegova životna igra uvijek je uključivala ljude. Puno ljudi. Bliske ljude, njegovu obitelj, ali i edukante, kolege, stranačke kolege, prijatelje, pacijente, branitelje, poslovne ljude, široku populaciju u Zagrebu, Osijeku, Bjelovaru, Karlovcu, Valpovu i u nizu gradova koje je često obilazio i zainteresiranima prenosio svoja iskustva i poruke. Držao je predavanja o raznim zanimljivim i ljudima važnim temama. Neke od tema predavanja bile su istina, osobna vrijednost, samopoštovanje. Naslov njegova posljednjega najavljenog predavanja, predviđenoga za kraj ovog mjeseca bio je 'Nadilaženje pogrešaka'. Redovito je održavao i tečajeve autogenog treninga.

Ispred njegove ordinacije u Klinici za psihološku medicinu uobičajen je prizor bio puno ljudi koji strpljivo čekaju na svoje vrijeme s prof. Grudenom.

U psihoterapijskim znanstvenim krugovima prof. Gruden posebno je prepoznat po implementaciji i kreativnoj primjeni psihoterapijske metode autogenog treninga. Bavio se i raznim drugim vrstama i metodama psihoterapije. Na primjer, individualnom psihoanalitičkom psihoterapijom, grupnom analizom, grupnom psihoterapijom.

Važan dio identiteta prof. Grudena bio je aspekt učitelja. Kao učitelj prof. Gruden nudio je ljudima na jednostavan i pristupačan način inače prilično kompliciranе, a time i nepristupačne psihoterapijske i psihološke koncepte spoznaje, kao i životnu mudrost koju je stekao vlastitim iskustvima. Time se približio idejama M. Balinta.

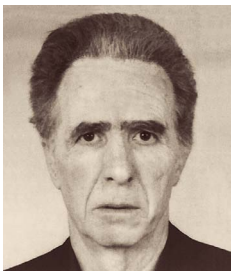
Osim čestih putovanja i gostovanja, prof. Gruden široj se publici često obraćao i putem medija. U novinarskim krugovima poznato je da im je prof. Gruden gotovo uvijek bio ljubazno na raspolaganju. Na internetu možemo pogledati niz videoprikaza u kojima je na razne načine i u raznim okvirima nastojao psihoterapijske i psihološke spoznaje učiniti pristupačnima široj publici.

Preminuo je u jednom od gradova koje je obilazio – u Bjelovaru. Njegova je smrt gotovo arhetipska. Nakon tri sata predavanja, nakon posljednje šale koju je rekao za rastanak, kad su ljudi već ustajali i spremali se na odlazak, rekao je: 'Nije mi dobro… to nije srce…' i bez ikakvih drugih reakcija, znakova boli, patnje, borbe koji često prate umiranja sjedeći je izdahnuo.

Carlos Castaneda, čije su knjige prije dvadesetak godina bile hit, a prof. Gruden je i te knjige čitao, piše da smrt besprijekornom ratniku, koji je tijekom života zbog svoje besprijekornosti prikupio puno osobne snage, daje priliku da otpleše svoj posljednji ples u kojem prikazuje cijeli svoj život. Dok traje ratnikov posljednji ples, smrt strpljivo sjedi i čeka. Prihvatimo li tu metaforu, smrt je sjedila u publici u Bjelovaru, dopustila je prof. Grudenu da se bez njezina upletanja posljednji put izrazi na način koji mu je bio najprimjereniji i koji je obilježio njegov život.

U prvom vremenu nakon odlaska voljene osobe ostaje praznina, osjećaj unutarnje rupe. Ali 'praznina' koja označava gubitak odnosa uskoro nestaje, jer unutarnji prof. Gruden ostaje. Dapače, vrlo je aktivan preko svojih učenika koji na raznim mjestima svakodnevno vježbaju. Temeljna pretpostavka vježbanja autogenog treninga jest postizanje unutarnjeg mira. Profesor Gruden, učitelj autogenog treninga, sada je ušao u trajni mir, potpuni mir.

Prim. dr. sc. Vedran Bilić, dr. med.,
Klinika za psihijatriju i psihološku medicinu,
KBC Zagreb



Doc. dr. sc. Bruno Salamon, dr. med.
[6. listopada 1928. – 3. srpnja 1996.]

Trećeg srpnja 1996. godine zauvijek nas je napustio cijenjeni kolega specijalist iz ginekologije i porodništva dr. Bruno Salamon.

Rođen je 6. listopada 1928. g. u Gračišću, u uglednoj i imućnoj obitelji, a preminuo je u Puli. Oca su mu odveli 1942. godine u Dachau odakle se nikada nije vratio te ga je odgajala majka.

Osmogodišnju školu završio je u rodnom Gračišću, a talijansku gimnaziju u Rovinju.

Godine 1956. diplomirao je na sarajevskome Medicinskom fakultetu. Prve dvije godine nakon diplome radio je kao liječnik u Domu zdravlja Pazin, a poslije se zapošljava u Medicinskom centru Pula kao specijalizant ginekologije i opstetricije. Zatim je 1965. položio specijalistički ispit u sarajevskoj Klinici.

U Općoj bolnici Pula radio je od 1958. do 1990. godine, a posljednje tri godine prije umirovljenja odradio je u Domu zdravlja Pazin, u ginekološkoj ambulanti.

Tijekom rada u Općoj bolnici Pula bio je rukovoditelj Odjela za ginekologiju i porodništvo, kao i pomoćnik ravnatelja za medicinska pitanja te predsjednik Radničkog savjeta Opće bolnice.

Magistrirao je s temom jednoslojnog šivanja uterusa kod gravidnih kunića.

Godine 1975. obranio je doktorsku disertaciju, također na sarajevskome Medicinskom fakultetu o temi: „Jednoslojno ekstraendometrijalno šivanje uterusa kod carskog reza", što je bio velik doprinos operativnoj tehnici u svakodnevnom radu.

Tim novouvedenim kirurškim zahvatom ostvarene su velike prednosti: za tri četvrtine skraćeno je trajanje carskog reza, a time je došlo i do kraćeg trajanja anestezije. Ujedno, znatno su smanjeni krvarenje i bol nakon poroda, dok je i zarašćivanje rane bilo mnogo kvalitetnije.

Godine 1980. izabran je u zvanje docenta Medicinskog fakulteta u Sarajevu s temom „Komparativne prednosti jednoslojnog šivanja uterusa u odnosu na višeslojno".

Kao priznati liječnik ginekolog-opstetričar bio je aktivan i objavio je kao autor i koautor više stručnih i znanstvenih radova.

Osnivač je Odjela za perinatologiju i neonatologiju s permanentnom prisutnošću neonatologa na porođaju.

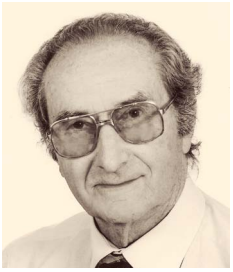
Rađaonicu je opremio suvremenom medicinskom opremom. Prvi ultrazvučni aparat u tadašnjem Medicinskom centru nabavljen je za potrebe Ginekološkog odjela upravo u vrijeme njegova rukovođenja odjelom.

Bio je vrstan operater i dobar poznavatelj struke, kao što je bio i odličan organizator, a velika mu je zasluga što je mlade specijalizante usmjerio na trajnu izobrazbu.

U svojem je radu bio priznati ginekolog-operater, pravi virtuoz, osoba široke opće naobrazbe, velikodušan te vrlo skroman i samozatajan.

Neka mu je vječna hvala i laka istarska gruda!

Prim. Anđelo Slivar, dr. med.



Prim. Rudolf Rudi Muhvić, dr. med.
[28. srpnja 1930. – 19. ožujka 2020.]

Prim. Muhvić rodio se 1930. godine u Moravicama u Gorskom kotaru. Gimnaziju je završio u Karlovcu, a Medicinski fakultet 1956. u Zagrebu. Pripravnički staž obavio je u Karlovcu.

Kao jedan od rijetkih studenata medicine posljednjih godina studija, za vrijeme zimskih i ljetnih praznika, dolazio je u našu staru bolnicu na Dubovcu kako bi što više vidio i naučio. I za vrijeme pripravničkog staža bio je vrijedan i zainteresiran, a takav je bio i tijekom cijeloga radnog vijeka. Zato nije čudno što je imao veliko i široko medicinsko znanje.

Budući da u Karlovcu nije imao uvjete za življenje i boravak, odlazi u Bosnu, u Stari Majdan, gdje od 1958. do 1963. radi kao liječnik i upravitelj Zdravstvene stanice. Zatim se vraća u svoj grad, u Opću bolnicu Karlovac, u kojoj ostaje do kraja radnog vijeka. Nakon specijalizacije iz interne medicine pohađa poslijediplomski studij iz kardiologije i 1973. polaže poslijediplomski ispit. Stalno se usavršava i predano radi na osnivanju i razvoju Koronarne jedinice, koju je podigao na visoku razinu i čiji je voditelj bio do 1992., kada je zbog bolesti umirovljen.

Prim. Muhvić bio je član Internističke i Kardiološke sekcije HLZ-a, član Upravnog odbora Internističke sekcije i godinama član predsjedništva HLZ-a – Podružnice Karlovac. Pribivao je, a često i aktivno sudjelovao s referatima na brojnim stručnim sastancima i kongresima. Objavio je više stručnih radova s područja interne medicine i kliničke farmakologije. Zvanje primarijusa stekao je 1982. godine.

Bio je predavač u Školi za medicinske sestre u Karlovcu, a održao je i niz predavanja u okviru zdravstvenog prosvjećivanja pučanstva. Za liječnike opće medicine i liječnike hitne medicinske pomoći držao je tečajeve iz elektrokardiografije i hitnih intervencija u kardiologiji.

Osim što je bio vrstan internist, napose kardiolog, imao je zavidno znanje iz gotovo svih područja medicine. Neiscrpne energije, neobično pedantan, sistematičan, marljiv i savjestan, nije gledao na radno vrijeme, nije ga zanimao novac. Odbijao je položaje i funkcije, živio je najviše za medicinu i za svoje bolesnike.

Za požrtvovan, uzoran rad dobio je više priznanja od kojih spominjem samo neka: Orden rada sa zlatnim vijencem, Plaketu Općine Karlovac i Medalju grada Karlovca, a bio je i začasni član Hrvatskoga liječničkog zbora.

Bio je rado viđen u svakom društvu gdje su njegovo široko obrazovanje i kultura, a posebno iznimna duhovitost dolazili do punog izražaja. Pamtili smo i godinama poslije u kakvoj zgodnoj prigodi spominjali neku od njegovih duhovitih dosjetaka. Ali na vizitama, uz bolesnički krevet, bio je to ozbiljan liječnik čija je svaka riječ bila odmjerena.

Jedno od područja zanimanja prim. Muhvića bila je povijest karlovačkog zdravstva, o čemu je govorio i pisao. Zahvaljujući njegovu radu i istraživanju, otrgnuti su od zaborava istaknuti pojedinci i važni događaji, posebno iz onog manje poznatoga, starijeg razdoblja. Za potrebe Karlovačkog leksikona napisao je biografije više od četrdeset liječnika, uglavnom onih već preminulih, što nije bio lak posao, jer je trebalo uložiti puno vremena i truda da bi se došlo do potrebnih podataka. Isto je učinio i za knjigu „160 godina Opće bolnice Karlovac". Poticao je liječnike da o tome pišu i upućivao ih kako to treba raditi.

Kada je u okviru Hrvatskog društva umirovljenih liječnika osnovan Ogranak u Karlovcu, njegovim prvim predsjednikom postao je prim. Muhvić. Ponajviše zahvaljujući njemu, Ogranak je okupio velik broj liječnika, koji su se družili, ćaskali „Pod starimi krovovi" u Radićevoj srijedom, izmjenjivali iskustva i uspomene, držali predavanja, odlazili na zajedničke izlete, na kazališne predstave i izložbe. Duša ogranka bio je njegov predsjednik, za prijatelje Rudi, koji je svemu davao ton, tako da je na sastancima vladala ugodna atmosfera, a razgovori su uvijek bili zanimljivi i kulturni. Bio je govornik koji je plijenio pozornost i oduševljavao svakom prigodom, pogotovo u javnim nastupima.

Kao što se svojedobno svesrdno i požrtvovno brinuo za svoje bolesnike, tako se i sada s istim žarom brinuo za svoje kolege, posebno one bolesne i nije propuštao da pri konačnom rastanku kaže o njima koju lijepu riječ; nad otvorenim grobom, na komemoraciji i u nekom glasilu.

Oni su, pak, voljeli svojeg predsjednika i cijenili njegov trud. Vidjelo se to na svakom koraku, a pokazao je to i pljesak koji se prolomio na prijedlog da i u drugome mandatu obnaša tu dužnost, kao i pljesak kada je nakon završetka drugog mandata proglašen doživotnim počasnim predsjednikom Ogranka.

Strpljivo i hrabro podnosio je bolesti i tegobe koje su ga snašle u poodmaklim godinama. Nikada se nije žalio, nikoga nije s tim opterećivao, pa ni onda kada je gubio vid i kad su se metastaze raka prostate širile po kralježnici i jetri. Često je sve to okretao na šalu i kad bi ga tko pitao čime se bavi, odgovorio bi: „Uzgajam rakove."

Dugo se borio sa zloćudnom bolešću, sam u stanu i gotovo slijep. Kada tako više nije mogao, otišao je u bolnicu, na Kardiologiju, odjel na kojem je proveo godine plodnog rada i na kojem je umro.

I kao liječnik i kao čovjek uživao je istinsko poštovanje i simpatije svojih bolesnika, svekolikoga medicinskog osoblja, kolega i sugrađana. Spada među najbolje i najuglednije liječnike koji su živjeli i radili u Karlovcu. Neka mu je slava i hvala! Zbogom, dragi Rudi!

Borivoj Vitas, internist u miru
Hrvatsko društvo umirovljenih liječnika
Ogranak Karlovac