LIJEČNIČKI VJESNIK 11/12 2024

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

UTEMELJEN 1877.

Liječ Vjesn God./Vol.146(2024) Broj/Num.11-12 Str./Pag.385-458 Zagreb,Hrvatska/Croatia
UDK 61(061.231)=862=20 / CODEN LIVJA5 / ISSN 0024-3477 (TISAK) / ISSN 1849-2177 (ONLINE)

FOUNDED 1877



HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR 1874.-2024. sto pedeset godina

LIJEČNIČKI VJESNIK 11/12 2024

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

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

Osnivač i izdavač
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

Za izdavača
ŽELJKO KRZNARIĆ

Glavni i odgovorni urednik
BRANIMIR ANIĆ

Tajnik uredničkog odbora
Željko Ferenčić

Tajnica redakcije
Draženka Kontek

Urednik web stranice
Alen Babacanli

Urednik suplemenata
Anko Antabak

Urednik smjernica
Mislav Planinc

Lektorica za hrvatski jezik
Silvija Brkić Midžić

Lektorica za engleski jezik
Mirjana Marečić

Deskriptori
Anamarija Laboš

Dizajn naslovnice
Ante Rašić, Studio Rašić

Tehnički urednik
Goran Vlahović

Slog
Gredice - Horvaćanska 67, Zagreb, Hrvatska

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

Naklada
4000 primjeraka

SAVJET

Predsjednik
Mladen Belicza

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

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

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

Zagreb, 2024.

OPIS

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

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

Na naslovnici: Julije Knifer, *Kompozicija III*, 1960.

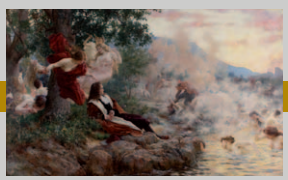
© Nacionalni muzej moderne umjetnosti Zagreb. Sva prava pridržana. Slike se ne mogu reproducirati bez odobrenja NMMU, Zagreb.

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

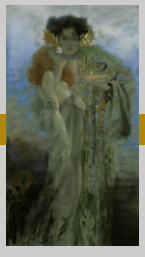
Liječnički vjesnik povodom obilježavanja jubilarne sto pedesete obljetnice Hrvatskoga liječničkog zbora (1874.-2024.) predstavlja se u 2024. godini s novim vizualima naslovnica čiji osnovni motiv čine ponajbolja umjetnička djela iz fundusa Nacionalnog muzeja moderne umjetnosti u Zagrebu.

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

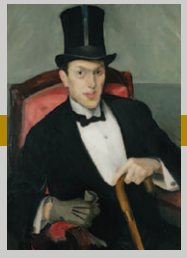
1/2



3/4



5/6



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

Founder and Publisher
CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

For Publisher
ŽELJKO KRZNARIĆ

Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ

Secretary of the Editorial Board
Željko Ferenčić

Secretary of the Editorial Office
Draženka Kontek

Website editor
Alen Babacanli

Editor of supplements
Anko Antabak

Guidelines Editor
Mislav Planinc

Croatian Language Revision
Silvija Brkić Midžić

English Language Revision
Mirjana Marečić

Descriptors
Anamarija Laboš

Front page
Ante Rašić, Studio Rašić

Technical Board
Goran Vlahović

Typesetting
Gredice - Horvaćanska 67,
Zagreb, Croatia

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

Edition
4000 copies

ADVISORY BOARD

President
Mladen Belicza

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

EDITORIAL BOARD

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

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Jurgen Deckert (Würzburg, Germany) - Patrick Erik Eppenberger (Zürich, Switzerland) - Michael Fuchsjager (Graz, Austria) - Primož Gradišek (Ljubljana, Slovenia) - Andrej Grajn (Manchester, UK) - Emir Q. Haxhija (Graz, Austria) - Tomas Jovaisa (Kaunas, Lithuania) - Jamin Kashwa (London, UK) - Živko Steven Pavletić (Bethesda, USA) - Semir Vranic (Doha, Qatar)
Zagreb 2024

Description
The Croatian Medical Association started publishing its professional journal *Liječnički Vjesnik* in 1877. *Liječnički Vjesnik* is one of only about a hundred international journals that were coming out in the late 19th century, maintained continuity during the 20th century, and then entered the 21st century. It is also the oldest Croatian medical journal and regularly captures all important achievements, professional and trade events. Editorials, professional and scientific papers, review articles, patient reviews, medications and methods, preliminary scientific and expert papers, reviews, letters to the editor, book reviews, literature papers and other contributions are published in the journal *Liječnički Vjesnik*. Through publishing original scientific and professional papers by local authors, *Liječnički Vjesnik* has contributed to the overall health care improvement. All manuscripts are subjected to a review process.
All articles should be addressed to the Croatian Medical Association, Office of *Liječnički Vjesnik*, Zagreb, Šubićeva 9, tel. (01) 46-93-300, e-mail: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.
MEMBERSHIP AND SUBSCRIPTION: Membership, subscription or any other cash dispatches should be sent to the Croatian Medical Association, Zagreb, Šubićeva 9, Croatia. Bank account HR7 4236000011012148 18, VAT number HR60192951611. The membership fee for the Croatian Medical Association is 30 euros. The membership feefor the family member is 15 euros. Subscription fee for *Liječnički Vjesnik* is 42 euros (foreign countries 84 euros). Members and other legal entities are advised to inform Croatian Medical Association - Editorial Board of *Liječnički Vjesnik* about any change of address in order to receive the journal regularly. Each member of the Croatian Medical Association is allowed to publish the article in the journal *Liječnički vjesnik* for free. Non-members are also allowed to publish the article with administration fee in amount of 27 euros + VAI.
Printed in Croatia
Author's. Published by: Croatian Medical Association.
All articles are freely available underthe terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 International Licence. This license allows others to download works and share them with others as long as they credit you, but they can't change them in any way or use them commercially. https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode

Sto pedeset godina za stalež i struku

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

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

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

POPIS REPRODUCIRANIH DJELA IZ FUNDUSA NACIONALNOG MUZEJA MODERNE UMJETNOSTI ZAGREB

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

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

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

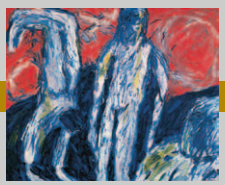
7/8. Đuro Seder: Pelivani, 1982.
ulje, platno; 160 x 130 cm
inv. br. MG-4277

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

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

Foto: Goran Vranić
© Nacionalni muzej moderne umjetnosti Zagreb

7/8



9/10



11/12

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Spreman imunitet je pola zdravlja!

PRAKTIČNE VREĆICE UVIJEK PRI RUCI



Plivit C 1000 Plus

- Vitamini C, D, cink i bioflavonoidi
- Sinergija važnih imunomodulatora

PRIRODNA KAPSULA BEZ ŠEĆERA



Plivit Imuno Booster

- Ljekovita ehinaceja u snažnoj kombinaciji s vitaminima D, C, B te mineralima cinkom i selenom
- Čak 2000 IJ vitamina D

PLIVA | teva

Dodatak prehrani nije nadomjestak ili zamjena uravnoteženoj prehrani.
Važno je pridržavati se uravnotežene i raznovrsne prehrane te zdravog načina života.

LIJEČNIČKI VJESNIK 11/12 2024
https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/
https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik
GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA / THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

SADRŽAJ / CONTENTS

UVODNA RIJEČ / INTRODUCTORY WORD

. 385

ZDRAVSTVENA ZAŠTITA / HEALTH CARE

SKRB NA KRAJU ŽIVOTA – O SKRBI I ŠIRE (ŠTO ZNAMO I MOŽEMO)
END OF LIFE CARE – OUT AND ABOUT
Vlasta Merc, Davorka Židak, Jasminka Peršec 387

END-OF-LIFE DECISIONS AND PALLIATIVE CARE IN SURGICAL INTENSIVE CARE UNITS
ODLUČIVANJE O KRAJU ŽIVOTA I PALIJATIVNA SKRB U KIRURŠKIM ODJELIMA INTENZIVNOG LIJEČENJA
Polona Gams, Anja Kramarič Lozar, Primož Gradišek, Maja Šoštarič 391

KLINIČKA ZAPAŽANJA / CLINICAL OBSERVATIONS

ACHALASIA COMPLICATED WITH BILATERAL PNEUMONIA AND SEPSIS
AHALAZIJA KOMPLICIRANA OBOSTRANOM PNEUMONIJOM I SEPSOM
Jelena Isaković, Ivana Spasojević, Stanislava Petrović, Ivan Ergelašev, Branislava Jorović, Dajana Lendak 397

NOVONASTALA PSEUDOANEURIZMA POTKLJUČNE ARTERIJE U POLITRAUMATIZIRANOG BOLESNIKA S PRIJELOMOM LIJEVE KLJUČNE KOSTI I OZLJEDOM BRAHIJALNOG PLEKSUSA
DELAYED PRESENTATION OF SUBCLAVIAN ARTERY PSEUDOANEURYSM AFTER POLYTRAUMA WITH LEFT CLAVICLE AND BRACHIAL PLEXUS INJURY
Mirela Dobrić, Goran Sabo, Ana Miletić, Stjepan Dokuzović, Tomislav Krpan, Tatjana Beker, Morana Banić, Romana Hodalin Vidović 403

PREGLEDI / REVIEWS

MASIVNA OPSTETRIČKA KRVARENJA: NARATIVNI PREGLEDNI RAD
MASSIVE OBSTETRIC HEMORRHAGE: A NARRATIVE REVIEW
Sandro Glumac, Mate Perković, Neven Elezović 407

UTJECAJ ANESTEZIJE NA KIRURŠKI STRESNI ODGOVOR
THE INFLUENCE OF ANESTHESIA ON SURGICAL STRESS RESPONSE
Marcela Čučković, Jasminka Peršec 413

UČINAK INTRAVENSKE TERAPIJE TEKUĆINOM NA ENDOTELNU DISFUNKCIJU U ŽIVOTNO UGROŽENIH BOLESNIKA
THE EFFECT OF FLUID THERAPY ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CRITICALLY ILL PATIENTS
Lea Cofek, Antea Kršek, Božena Ćurko-Cofek, Tanja Batinac, Danijel Knežević, Vlatka Sotošek, Lara Batičić 419

ALBUMINI – SIVA ZONA INDIKACIJA
ALBUMINS – THE GRAY ZONE OF INDICATIONS
Tamara Murselović, Sanja Berić, Višnja Nesek Adam, Ante Penavić, Vesna Ćosić, Blaženka Miškić 429

LIJEKOVI I METODE / DRUGS AND PROCEDURES

VASOPRESSORS AND INOTROPES IN SEPSIS
VAZOPRESORI I INOTROPI U SEPSI
Radmilo Janković, Milena Stojanović 437

IZ HRVATSKE MEDICINSKE PROŠLOSTI / FROM CROATIAN MEDICAL HISTORY

KAROLINA MILOBAR – PRVA LICENCIRANA LIJEČNICA I PRVA AUTORICA NA STRANICAMA *LIJEČNIČKOG VJESNIKA*
KAROLINA MILOBAR – THE FIRST LICENSED FEMALE DOCTOR AND THE FIRST FEMALE AUTHOR ON THE PAGES OF *LIJEČNIČKI VJESNIK*
Stella Fatović-Ferenčić, Željko Krznarić 444

PISMA UREDNIKU / LETTERS TO THE EDITOR

ZAKLJUČCI II. HRVATSKOG SIMPOZIJA *MEDICINA U OKOLNOSTIMA KATASTROFA*: I. SPECIFIČNOSTI UPRAVLJANJA I VOĐENJA, UZROCI I POSLJEDICE KATASTROFA
THE CONCLUSIONS OF THE 2ND CROATIAN SYMPOSIUM OF DISASTER MEDICINE. I. SPECIFICS OF MANAGEMENT AND LEADERSHIP, CAUSES AND CONSEQUENCES OF DISASTERS
Nenad Karanović, Marinko Ogorec, Marta Zorko, Branka Ivančan-Picek, Orehovec Zvonko, Alenko Ribić, Damir Ivan Anić, Robert Mikac, Josip Žunić 453

LIJEČNIČKI VJESNIK 11/12 2024
https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/
https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik
GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA / THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

PROJEKT UVOĐENJA ROBOTSKI ASISTIRANE KIRURGIJE U KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR SPLIT
THE PROJECT OF INTRODUCING ROBOT-ASSISTED SURGERY AT UNIVERSITY HOSPITAL SPLIT
Zdravko Perko, Radoslav Stipić, Julije Meštrović, Dario Pečenković, Marija Ana Perko 455

VIJEST / NEWS

. 402

CC BY NC ND

Poštovane kolegice i kolege,

Dok kročimo u novu godinu, prisjećamo se s posebnim ponosom godine u kojoj smo zajedno proslavili veličanstveni jubilej – 150 godina Hrvatskoga liječničkog zbora. Taj povijesni trenutak bio je više od proslave, bio je priznanje našoj predanosti, zajedništvu i neprekinutom kontinuitetu služenja zdravlju i boljitku našeg društva.

Od svojih početaka 1874. godine, Hrvatski liječnički zbor izrastao je iz ideje utemeljitelja na čvrstim temeljima znanja, solidarnosti i humanosti. Ta ideja nije bila samo vizija – ona je postala temeljem pokreta koji je, kroz desetljeća, oblikovao smjer medicine i zdravstvene skrbi u Hrvatskoj. Danas, nakon stoljeća i pol postojanja, stojimo kao svjetionik medicinske izvrsnosti, potičući stručno usavršavanje, suradnju i inovacije. Naša tradicija nije tek prošlost, ona je živi izvor nadahnuća za nove generacije liječnika i medicinskih stručnjaka.

Proslava ovoga značajnog jubileja bila je prilika da se osvrnemo na brojna postignuća koja su naši članovi ostvarili kroz godine. Kroz različite povijesne epohe – od vremena Austro-Ugarske, preko formativnih godina moderne Hrvatske pa sve do današnjih globalnih izazova – naš Zbor bio je ne samo sudionik, već i pokretač promjena. Organizirali smo brojne konferencije, seminare i edukacije, uvijek imajući na umu potrebu trajne medicinske edukacije i usvajanja znanja i vještina. Naša je misija bila i ostala jasna: **unaprijediti medicinsku praksu i omogućiti najbolje moguće uvjete za liječenje svakog pacijenta**.

U prošloj smo godini svjedočili i jedinstvenim trenucima zajedništva. Na svečanoj akademiji 26. veljače 2024., na rođendan našega Hrvatskoga liječničkog zbora, okupili smo se da proslavimo rođenje vizije i nade – dan kada je, prije 150 godina, osnovan Hrvatski liječnički zbor. Pod svodom dostojanstvene svečanosti predstavili smo skulpturu prvom predsjedniku Hrvatskoga liječničkog zbora, lik što sada čuva duh struke, hrabrost znanja i predanost zdravlju. Pokazali smo i prigodnu poštansku marku koju je Hrvatska pošta u suradnji s Hrvatskim liječničkim zborom napravila našoj obljetnici u čast.

Liječnički bal 24. veljače te brojni stručni skupovi i događanja u povodu obilježavanja jubileja podsjetili su nas na bogatstvo naše zajednice. Ljeto je donijelo novu priliku za okupljanje, kada smo 8. lipnja održali godišnju skupštinu, osvježili svoje misije i ciljeve te još jednom potvrdili da je Zbor srce koje neumorno kuca za zdravlje nacije. Časopis *Liječnički vjesnik*, naš vjerni kroničar, obogaćen je ove godine posebnim suplementom – malom povjesnicom stvorenom trudom naših podružnica i stručnih društava. Ta povjesnica nije samo zbirka riječi, već mozaik posvećenosti i strasti što nas povezuje s korijenima, ali i vodi naprijed.

U još jednom svečanom činu, 12. prosinca prvi smo put uručili odličje *Dr. Franjo Miličić* – priznanje koje nosi ime čovjeka čija je predanost ostavila trag na našoj struci. Uz prigodnu plaketu, nagradili smo najistaknutije pojedince koji svojim djelima osnažuju naše nasljeđe i vode nas prema svjetlijoj budućnosti.

Uza sve ovo, godinu je obilježila i vijest o nagradi *Medicina*, prestižnom priznanju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, a koje nam je uručeno za izniman doprinos razvoju struke, znanosti i obrazovanja. Ta nagrada, simbol visokih etičkih standarda i humanističkih vrijednosti, dodijeljena je 17. prosinca 2024., u okruženju znanstvenika, akademika i studenata, u čast onih koji medicini daruju svoje srce.

Ovi su trenutci, protkani ponosom i zahvalnošću, dokaz da Hrvatski liječnički zbor nije samo institucija, već obitelj koja čuva, njeguje i unaprjeđuje zdravlje naše zajednice. U ovoj jubilarnoj godini naša prošlost i budućnost isprepliću se u savršenoj harmoniji – melodija koja traje. Svaka izgovorena riječ zahvale, svaka razmijenjena ideja i svaki trenutak proveden u društvu kolega bio je potvrda da smo na pravom putu. Hrvatski liječnički zbor nije samo udruga ili institucija – on je obitelj, zajednica u kojoj svatko ima svoje mjesto i doprinosi svojoj misiji na jedinstven način.

No, jubilej nije samo prilika za slavlje. On nas podsjeća i na izazove koji nas čekaju. Svijet medicine ubrzano se mijenja. Suočavamo se s novim bolestima, tehnološkim inovacijama i sve većim potrebama društva za kvalitetnom zdravstvenom skrbi. Naša prošlost nas uči da je prilagodba ključ opstanka, a inovacija temelj napretka. Ulazimo u 2025. godinu s obnovljenom energijom i jasnom vizijom. Naša prošlost nas obvezuje, ali naša budućnost zove na nove iskorake.

Posebnu zahvalnost dugujemo svakom od vas, članovima Zbora. Vi ste ti koji svojim svakodnevnim radom, stručnošću i nesebičnošću činite razliku u životima pojedinaca i zajednica. Vaša strast za znanjem, etičnost i predanost pozivu liječnika ono su što Hrvatski liječnički zbor čini posebnim. Vaš rad nije samo posao, to je poziv koji mijenja svijet.

Nastavit ćemo graditi mostove između struke i društva, poticati izvrsnost u medicinskom radu i zajedno se suočavati s izazovima modernog doba. Vaša uloga u tome nezamjenjiva je, a vaša predanost nadahnjuje sve nas.

Hvala vam na svemu što činite. Neka vas u ozračju ugode Božića i u 2025. godini prate zdravlje, sreća i uspjeh. Neka naša zajednička misija bude izvor ponosa i zadovoljstva, a Hrvatski liječnički zbor ostane simbol izvrsnosti, zajedništva i napretka.

S iskrenim željama i poštovanjem,

prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.
predsjednik Hrvatskoga liječničkog zbora

Uvodna riječ | Introductory word

CC BY NC ND

Poštovane kolegice, poštovani kolege!

U Vašim rukama je knjiga znanstvenih i stručnih radova iz područja intenzivne medicine, koji su autorsko djelo cijenjenih kolega, predavača s *15. međunarodnog kongresa intenzivne medicine*, održanog u Zagrebu 12. – 13. travnja 2024. u organizaciji Hrvatskog društva za intenzivnu medicinu Hrvatskoga liječničkog zbora.

Kongres je obrađivao aktualne teme iz područja intenzivne medicine ističući novosti i brojne nedoumice iz svakodnevnog rada uz sudjelovanje predavača iz Hrvatske i inozemstva. Značajan dio kongresa bio je posvećen izlaganjima znanstvenih i stručnih radova sudionika kongresa, koji će zbog velikog broja prijavljenih radova biti objavljeni u ovom broju *Liječničkog vjesnika* i nekoliko sljedećih brojeva. Svi članci su recenzirani i jezično lektorirani prije prihvaćanja za objavljivanje. Tijekom godina intenzivna medicina u Hrvatskoj razvijala se prateći trendove, znanja i vještine naše struke. Ona je danas zasigurno vrlo široka, multidisciplinarna grana medicine, gdje dolazi do izražaja timski rad, kao i razmjena znanja i iskustva. U tom kontekstu Hrvatsko društvo za intenzivnu medicinu ima nezamjenjivu ulogu u okupljanju i povezivanju vrhunskih međunarodnih i domaćih stručnjaka, kao i mladih liječnika i specijalizanata predanih u želji za napredovanjem i daljnjim razvojem i stjecanjem znanja. Vjerujemo da će ovaj tematski broj *Liječničkog vjesnika* sadržajem privući zanimanje šireg kruga čitatelja jer objavljeni radovi govore u prilog upravo tomu koliko je naša struka kompleksna i zahtjevna, a svakodnevni rad liječnika intenzivista izazovan i mukotrpan.

Zahvaljujemo cjelokupnom uredničkom odboru *Liječničkog vjesnika* na ukazanom povjerenju i prilici za objavu ovih članaka. Hvala i svim autorima radova koji su ovim putem pridonijeli promicanju znanja i informacija u različitim područjima intenzivne medicine.

Na kraju, velika zahvala svim sudionicima, Organizacijskom odboru Kongresa i Upravnom odboru Društva te sponzorima i tehničkom organizatoru na velikom trudu i angažmanu koji su uložili u organizaciju proteklog kongresa koji je bio izrazito uspješan kako prema kvalitetnom programu i vrsnim predavačima, tako i prema interesu i posjećenosti kolega, stručnjaka iz naše domovine, kao i zemalja regije.

U nadi da će se naša zajednička uspješna suradnja nastaviti i ubuduće, srdačno Vas pozdravljam!

Prof. dr. sc. Jasminka Peršec, prim. dr. med.
predsjednica Hrvatskog društva za intenzivnu medicinu

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

PhEA

mobilna aplikacija za zdravstvene djelatnike



Pristupne podatke zatražite na:
phea@pliva.com

DOSTUPNO NA USLUZI Google Play

Download on the App Store

EXPLORE IT ON AppGallery

PLIVA | teva

Datum sastavljanja: rujan 2024., NPS-HR-NP-00181

PLIVA Hrvatska d.o.o., Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Tel: +385 1 372 0000, Fax: + 385 1 372 0111; www.pliva.hr

Liječ Vjesn 2024;146:387–390
https://doi.org/10.26800/LV-146-11-12-1

Zdravstvena zaštita | Health care

Skrb na kraju života – o skrbi i šire (što znamo i možemo)

End of life care – out and about

Vlasta Merc[1], Davorka Židak[1], Jasminka Peršec[1,2]

[1] Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb
[2] Katedra za anesteziologiju s reanimatologijom, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Deskriptori
SKRB NA KRAJU ŽIVOTA; PALIJATIVNA SKRB; JEDINICE INTENZIVNOG LIJEČENJA; DONOŠENJE ODLUKA; USKRAĆIVANJE LIJEČENJA; DARIVATELJI ORGANA; DONACIJA TKIVA I ORGANA

SAŽETAK. Osnovni cilj intenzivnog liječenja jest sveobuhvatna skrb kritično bolesnih, što uključuje smanjenje mortaliteta i morbiditeta, održavanje funkcije organa, ozdravljenje i sprječavanje komplikacija, ali i skrb bolesnika na kraju života. Usprkos napretku medicine smrtnost u jedinicama intenzivne medicine ostaje relativno velika. U trenutku kada shvatimo kako pacijentu više ne možemo pomoći, naše djelovanje trebamo preusmjeriti na ublažavanje patnje i boli i olakšati mu proces umiranja. U odlukama na kraju života iznimno je važno prepoznati umirućeg pacijenta, donijeti odluku o provođenju mjera o kraju života te provesti odlučeno, u čemu nam pomažu etička načela. Razlike u provođenju skrbi na kraju života u svijetu odraz su mnogih razloga, a jednim dijelom i nepoznavanja problematike. Pri odlukama na kraju života, uz dostojanstvenu i mirnu smrt, trebali bismo umirućima pružiti i priliku darivanja organa. U posljednja dva desetljeća razvija se program transplantacije od preminulih osoba kod kojih je smrt dokazana cirkulacijskim kriterijima, posebno u kategoriji preminulih nakon ukidanja mjera umjetnog održavanja života. U Hrvatskoj ne postoji zakonski okvir koji dozvoljava program donacije organa nakon cirkulacijske determinacije smrti. Ako želimo biti u korak s razvojem i preporukama svjetske zajednice, razvijati transplantacijsku medicinu i omogućiti našim građanima pravo na kvalitetnu i dostojanstvenu skrb na kraju života, trebamo osvijestiti naša razmišljanja o navedenim pitanjima, provoditi kontinuiranu edukaciju, utjecati na promjenu zakona te implementirati skrb na kraju života u svakodnevni rad jedinica intenzivne medicine prema pravilima struke i etike.

Descriptors
TERMINAL CARE; PALLIATIVE CARE; INTENSIVE CARE UNITS; DECISION MAKING; WITHHOLDING TREATMENT; TISSUE DONORS; TISSUE AND ORGAN PROCUREMENT

SUMMARY. The main goal of intensive care medicine is comprehensive care of the critically ill, which includes reducing mortality and morbidity, maintaining organ function, healing and prevention of complications, but also care for patients at the end of life. Despite advances in medicine, mortality in intensive care units remains relatively high. The moment we realize that we can no longer help the patient, we should redirect our actions to alleviating suffering and pain and facilitate the process of dying. In end-of-life decisions it is extremely important to recognize a dying patient, decide on the implementation of measures at the end of life, and implement the decisions in which we are helped by the ethical principles. World differences in the implementation of care at the end of life are a reflection of many reasons, and partly of general ignorance of the issue. In end-of-life decisions for dying patient, along with a dignified and peaceful death, we should also provide an opportunity to donate organs. Over the past two decades a transplant program has been developed from deceased people in whom death has been proven by circulatory criteria, especially in the category of deceased after withdrawal of life sustaining therapies. There is no legal framework in Croatia that allows donation of organs after circulatory determination of death. If we want to keep up with the development and recommendations of the world community, develop transplantation medicine and enable our citizens the right to quality and dignified care at the end of life, we need to become aware of afore mentioned issues, conduct continuous education, influence the change of laws and implement end-of-life care in the daily work of intensive care units according to the rules of profession and ethics.

Osnovni cilj intenzivnog liječenja jest sveobuhvatna skrb kritično bolesnih. Sveobuhvatnost znači smanjenje mortaliteta i morbiditeta, održavanje funkcije organa, ozdravljenje i sprječavanje komplikacija, ali i skrb bolesnika na kraju života.

Napredak medicine i tehnologije i razvoj novih lijekova pomiču ljudske fiziološke granice te omogućuju dulje preživljavanje bolesnih. Usprkos tomu, smrtnost u jedinicama intenzivne medicine (JIM) ostaje relativno velika. Ona varira između država, ali i pojedinih centara iste zemlje, a ovisi o brojnim čimbenicima.[1,2] Jedna od malobrojnih studija koje uspoređuju podatke o smrtnosti u jedinicama intenzivne medicine jest multicentrična kohortna studija Capuzza i sur. u kojoj je sudjelovalo 167 jedinica intenzivne medicine sedamnaest europskih zemalja. Studija je pokazala dosta visok mortalitet od 19,1% usprkos razvijenoj tehnologiji, novim lijekovima i napretku u znanosti i medicini.[3]

Činjenica da su ljudi smrtni i da umiru postavlja filozofska i etička pitanja o načinu umiranja. U antičko

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Vlasta Merc, dr. med., https://orcid.org/0009-0000-8262-9598,
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu,
Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb,
e-pošta: merc.vlasta@gmail.com

Primljeno 28. kolovoza 2024., prihvaćeno 27. studenoga 2024.

doba ljudi su prihvaćali smrt i u njoj tražili smisao, no uzmahom znanosti u 17. stoljeću smrt se doživljava kao neprijatelj protiv kojega se svim silama treba boriti. Svako promišljanje o smrti do danas se doživljava s nelagodom i strahom, a u medicini umiranje pacijenta kao profesionalni neuspjeh. No, ulazeći dublje u srž problema, ono čega se ljudi možda više boje od same smrti jest umiranje. Ne želimo „lošu" smrt, svi žele umrijeti (kad već moramo) „dobrom smrću", što uključuje dostojanstvenu i mirnu smrt bez patnje.

Ciljevi medicine

Koji su ciljevi medicine? Centar Hastings, jedan od najprestižnijih istraživačkih instituta za bioetiku koji se bavi etičkim pitanjima u zdravstvu, znanosti i tehnologiji, objavio je četiri cilja medicine: prevencija bolesti i ozljeda te promicanje i održavanje zdravlja; ublažavanje boli i patnje uzrokovane bolestima; briga i liječenje pacijenata i skrb za one koji se ne mogu izliječiti; izbjegavanje prerane smrti i težnja za mirnom smrću.[4] Daniel Callahan, osnivač centra Hastings i pionir u razvoju bioetike, ustvrđuje: „*Budući da svi umiremo, očuvanje života ne treba shvatiti kao nužno viši ideal od mirne smrti*".[5]

U trenutku kada shvatimo da pacijentu više ne možemo pomoći, naše djelovanje trebamo preusmjeriti na ublažavanje patnje i boli i olakšati mu proces umiranja. Palijativna skrb trebala bi biti individualizirana na temelju potreba i želja pacijenta i njegove obitelji. Tradicionalno, palijativna skrb pacijenta započinje nakon odluke o prestanku liječenja pacijenta, odnosno nakon završetka kurativne skrbi. U individualiziranom integriranom modelu palijativne skrbi, koji se danas preporučuje, pacijent prima palijativnu skrb istodobno s kurativnom skrbi od trenutka prijma u JIM na individualiziran način.[6] Intenzitet palijativne skrbi varira ovisno o potrebama pacijenta i njegove obitelji. U takvom modelu palijativna skrb doseže vrhunac u vrijeme smrti pacijenta, ali se nastavlja dalje i usmjerava se na proces žalovanja obitelji preminulog.[6]

Skrb i odluke o kraju života

Četiri etička načela olakšavaju nam i pomažu u eventualnim nedoumicama vezanim uz odluke o kraju života. Poštovanje autonomnosti, dobročinstvo, neškodljivost i pravednost temelj su djelovanja i odlučivanja u eri razvoja medicine i mijenjanja uvriježenih stavova i moralnih normi medicinske zajednice i društva u cjelini. Poštovanje autonomnosti je načelo koje zahtijeva poštivanje slobode i sposobnosti odlučivanja; dobročinstvo čini skup načela i dobrih namjera u odlukama koje donosimo prema pacijentu; neškodljivost je načelo koje zahtijeva da se drugima ne nanosi zlo; pravednost zahtijeva pravednu skrb za sve pacijente i ravnomjernu i poštenu raspodjelu resursa.[7]

U odlukama na kraju života iznimno je važno prepoznati umirućeg pacijenta, donijeti odluku o provođenju mjera na kraju života te na kraju i provesti odlučeno. Iako se čini jednostavno, problem može nastati već na početku samog procesa pri identificiranju umirućeg pacijenta. Sami pacijenti nisu spremni umrijeti, ali možda je još veći problem što liječnici nisu spremni na smrt svojih pacijenata shvaćajući smrt kao osobni poraz. A upravo je rana identifikacija tih pacijenata važna kako bi im se na vrijeme moglo pomoći i smanjiti njihovu patnju.[8] U procesu odlučivanja služimo se objektivnim znakovima, prognostičkim alatima, ali ponajprije medicinskim iskustvom.[8]

Odluku bi trebali zajednički donijeti liječnik i pacijent, odnosno njegova obitelj ili zastupnik.[2] Nametanje paternalističkog stava, u kojem pacijenta ne treba opterećivati neizbježnom istinom o skorom kraju njegovog života i donošenje odluka umjesto pacijenta, nije u skladu s bioetičkim načelom autonomnosti i s pravom pacijenta na informiranje. Većina kritičnih pacijenata u JIM-u nisu u potpunom kontaktu, zbog osnovne bolesti ili sedacije. Tada je glavni sugovornik u donošenju odluka obitelj pacijenta. Jasna i iskrena komunikacija s obitelji od početka liječenja, racionalno i realno iznošenje medicinskih činjenica i stanja pacijenta uz izraz empatije i poštivanja njihove nade u eventualno poboljšanje stanja riješit će većinu nedoumica i ostvariti povjerenje u liječničke odluke.[2]

Provođenjem odluka o prekidu intenzivnog liječenja dopuštamo prirodnom procesu smrti da se dogodi, a pritom ne uzrokujemo smrt.[9] Namjera je olakšavanje patnje i boli i zadržavanje dostojanstva pacijenta na kraju njegovog života. Svaki nastavak liječenja i primjena medicinskih postupaka i mjera koji nisu učinkoviti i koji produžuju umiranje i patnju bolesnika protivni su načelu dobrobiti i kodeksu medicinske etike i deontologije.[10,11] Važno je naglasiti razliku od eutanazije, namjernog skraćivanja života te potpomognutog samoubojstva koji su u suprotnosti s hrvatskim zakonima i medicinskom etikom.[10,11]

Odluke o ograničenju nesvrsishodnih medicinskih postupaka uključuju prestanak ili izostanak njihove primjene. Brojne studije pokazale su da se liječnici lakše odlučuju na izostanak primjene nekih postupaka nego na njihovo ukidanje, vjerojatno zato što je ukidanje kao aktivan čin povezano s osjećajem veće moralne obveze nego pasivan čin neuvođenja nekog terapijskog postupka.[12] S etičkog su aspekta prestanak ili izostanak primjene medicinskih postupaka i mjera umjetnog održavanja života izjednačeni te oni imaju istu težinu.[10,12]

Olakšavanje patnje i boli cilj je palijativnog liječenja. Primjena sedativa i opioida u stanjima samog kraja života etički je opravdana i preporučuje se u svrhu učinkovitog smanjenja boli, uznemirenosti ili dispneje, unatoč tomu što u visokim dozama mogu teoretski ubrzati smrt.[10] Tada govorimo o dvostrukom učinku (engl. *double effect*). Taj koncept prihvaćen je u smjer-

nicama o skrbi na kraju života. U odluci Vrhovnog suda Sjedinjenih Američkih Država iz 1997. koju je donio vrhovni sudac Rehnquist navodi se: „*Opće je poznato da je pružanje lijekova protiv bolova etički i profesionalno prihvatljivo čak i kada liječenje može ubrzati smrt pacijenta ako je lijek namijenjen ublažavanju boli i jake nelagode, a ne izazivanju smrti.*“[12] No, postoje i studije koje su pokazale da, iako se upotreba opioida i sedativa značajno povećala tijekom povlačenja liječenja, to nije pridonijelo ubrzanoj smrti.[13]

Usporedba dviju velikih studija, *Ethicus* i *Ethicus-2*, provedenih u 22 europska JIM-a u razdoblju od 1999. do 2000. odnosno od 2015. do 2016. godine pokazala je da su se ograničenja postupaka za produljenje života provodila znatno češće u kasnijem razdoblju.[14] Ti nalazi upućuju na značajnu promjenu u provođenju odluka na kraju života u europskim JIM-ovima. Studija provedena u JIM-ovima devet hrvatskih bolnica otkriva da, iako medicinski djelatnici odluke o ograničenju mjera umjetnog održavanja života smatraju etički prihvatljivim, oni ih većinom ne provode.[15] Razlike u takvim stavovima među zemljama potječu od različitih kultura, običaja, socijalnih, političkih i vjerskih uvjerenja. U Republici Hrvatskoj nedostatak zakonske regulative u ovom području te općenito nepoznavanje problematike značajan su razlog zbog kojega liječnici nastavljaju aktivno liječiti pacijente kod kojih je smrtni ishod neizbježan.[16] U mnogim državama nedostatak zakona u ovom području premošten je donošenjem kliničkih preporuka od strane stručnih društava i drugih relevantnih institucija. Na tragu toga, 2021. Ministarstvo zdravstva u suradnji s relevantnim stručnim društvima izdaje *Smjernice za unaprjeđenje kvalitete palijativne skrbi u intenzivnoj medicini* u kojima se daju preporuke i detaljno objašnjava kako postupati u odlukama o kraju života te kako ih praktično provesti.[10] Sve hrvatske bolnice dobile su uputu Ministarstva zdravstva da implementiraju smjernice u svoj rad.

Darivanje organa

U smjernicama se preporučuje i razmatranje darivanja organa i tkiva u svim okolnostima očekivane skore smrti mozga ili planiranog ograničavanja mjera umjetnog održavanja života. Naime, razvoj transplantacijske medicine omogućio je ljudima u završnom stadiju bolesti određenih organa izlječenje te smanjio mortalitet, a dosta značajno i troškove liječenja tih pacijenata. Globalna dostupnost organa za transplantaciju nije dovoljna, zemlje se potiču da teže samodostatnosti kako bi osigurale dovoljan broj organa iz vlastite populacije ili regionalne suradnje promovirajući građanske vrijednosti solidarnosti i reciprociteta.[17] Pri odlukama o kraju života, uz dostojanstvenu i mirnu smrt, trebali bismo umirućima pružiti i priliku da daruju svoje organe ako to žele. Većina organa danas se transplantira od preminulih osoba kojima je smrt dokazana neurološkim kriterijima (moždano mrtvi donori). Tijekom posljednja dva desetljeća uz ovu vrstu donora razvija se i program transplantacije od preminulih osoba kod kojih je smrt dokazana cirkulacijskim kriterijima (engl. *donors after circulatory determination of death,* DCD). Prema klasifikaciji Maastricht postoje četiri kategorije DCD donora: 1. neočekivani cirkulacijski arest bez reanimacije; 2. neočekivani osvjedočeni cirkulacijski arest kod kojeg je reanimacija promptno započeta, ali je neuspješna; 3. očekivani cirkulacijski arest kod planiranog povlačenja mjera umjetnog održavanja života; 4. cirkulacijski arest kod moždano mrtvih donora u tijeku održavanja donora prije eksplantacije.[18] Zbog najboljih rezultata i organizacijskih razloga, većina zemalja koje imaju program DCD koristi treću kategoriju donora. U tim zemljama postoji dobar sustav skrbi na kraju života, a pitanje darivanja organa postavlja se obitelji pacijenta odvojeno od pitanja o povlačenju mjera umjetnog održavanja života. U slučaju pristanka na darivanje organa, ukidaju se svi nesvrsishodni postupci intenzivnog liječenja, što uključuje zaustavljanje mehaničke ventilacije i sve potpore hemodinamske stabilnosti uz primjenu sedativa i opioida kako bi se otklonila eventualna patnja pacijenta. Nakon cirkulacijskog aresta postavlja se dijagnoza smrti te, ako su zadovoljeni vremenski kriteriji za osiguranje kvalitete organa, pristupa se eksplantaciji.

Vijeće Europe 2022. godine donosi rezoluciju kojom preporučuje svojim zemljama članicama da istraže mogućnost razvoja programa DCD kako bi se većem broju pacijenata ponudila mogućnost donacije nakon smrti i povećala dostupnost organa za transplantaciju.[19] Vijeće Europe temelji rezoluciju uzimajući u obzir sljedeće činjenice: program DCD može doprinijeti većoj uporabi organa sa zadovoljavajućim ishodima nakon transplantacije; donošenje odluka na kraju životnog vijeka trebalo bi temeljiti ne samo na medicinskim aspektima, već i na moralnim, socijalnim i društvenim aspektima te bi se u tom kontekstu donacija nakon smrti trebala rutinski predlagati kao opcija na kraju života; u europskim JIM-ovima mnogi pacijenti umiru nakon odluke o povlačenju terapija za održavanje života koje se više ne smatraju korisnima za njih, a te okolnosti smrti su sukladne s DCD-om.[19]

U Republici Hrvatskoj transplantacijski program je dobro razvijen, počiva primarno na programu darivanja organa nakon neurološke determinacije smrti, manjim dijelom na darivanju organa sa živih donora. Trenutno ne postoji zakonski okvir koji dozvoljava program DCD u Hrvatskoj. U članku 2. *Pravilnika o načinu, postupku i medicinskim kriterijima za utvrđivanje smrti osobe čiji se dijelovi tijela mogu uzimati radi presađivanja* iz 2006. godine određuje se: „Smatrat će se da je nastupila smrt osobe od koje se uzimaju dijelovi tijela radi presađivanja ako je kod te osobe nastao potpuni i konačni prestanak moždane cirkulacije (smrt mozga)“.[20] Time se isključuje mogućnost uzima-

nja organa za transplantaciju od osoba čiju smo smrt utvrdili cirkulacijskim kriterijima. Uz izmjene Pravilnika, koje su potrebne ne samo zbog razvoja programa DCD, nego i zbog novih svjetskih preporuka u determinaciji moždane smrti[21], potrebno je provesti edukaciju, napisati nacionalne i bolničke protokole te implementirati skrb na kraju života u sve bolnice.

Zaključak

Smrt je neizbježna. Koliko god medicina, znanost i tehnologije napreduju, smrt ne možemo izbjeći. Svi želimo umrijeti dostojanstveno i u miru. Skrb na kraju života u jedinicama intenzivne medicine od ogromne je važnosti kako za pojedinca tako i za društvo u cjelini. Ako želimo biti u korak s razvojem i preporukama svjetske zajednice, razvijati transplantacijsku medicinu i omogućiti našim građanima pravo na kvalitetnu i dostojanstvenu skrb na kraju života, trebamo osvijestiti naša razmišljanja o navedenim pitanjima, razmišljanja medicinskih djelatnika i opće populacije, provoditi kontinuiranu edukaciju, utjecati na promjenu zakona te implementirati skrb na kraju života u svakodnevni rad jedinica intenzivne medicine prema pravilima struke i etike.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: VM, DŽ

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: VM

Pisanje prve verzije rada: VM

Kritička revizija: VM, DŽ, JP

LITERATURA

1. *Adhikari NKJ, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD.* Critical care and the global burden of critical illness in adults. Lancet. 2010;376(9749):1339–46.
2. *Cook D, Rocker G.* Dying with dignity in the intensive care unit. N Engl J Med. 2014;370(26):2506–14.
3. *Capuzzo M, Volta C, Tassinati T, Moreno R, Valentin A, Guidet B i sur.* Hospital mortality of adults admitted to Intensive Care Units in hospitals with and without Intermediate Care Units: a multicentre European cohort study. Crit Care [serial on the Internet]. 2014;18(5):551. Dostupno na: https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-014-0551-8 [Pristupljeno 20. svibnja 2024.].
4. *xxx.* The goals of medicine: Setting new priorities. Hastings Cent Rep [Internet]. 1996;26(6):1–27. Dostupno na : http://dx.doi.org/10.1002/j.1552-146X.1996.tb04777.x [Pristupljeno 20. svibnja 2024.].
5. *Callahan D.* Death and the research imperative. N Engl J Med. 2000;342(9):654–6.
6. *Lanken PN, Terry PB, Delisser HM, Fahy BF, Hansen-Flaschen J, Heffner JE i sur.* An official American Thoracic Society clinical policy statement: palliative care for patients with respiratory diseases and critical illnesses. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177(8):912–27.
7. *Beauchamp TL, Childress JF.* Principles of biomedical ethics. 5. izd. New York: Oxford University Press; 2001.
8. *Papadimos TJ, Maldonado Y, Tripathi RS, Kothari DS, Rosenberg AL.* An overview of end-of-life issues in the intensive care unit. Int J Crit Illn Inj Sci. 2011;1(2):138–46.
9. *Meisel A.* Legal myths about terminating life support. Arch Intern Med. 1991;151(8):1497–502.
10. *Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske.* Smjernice za unaprjeđenje kvalitete palijativne skrbi u intenzivnoj medicini [Internet]. 2021. Dostupno na: https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/dokumenti/Tekstovi%20razni/Smjernice%20za%20unaprje%C4%91enje%20kvalitete%20palijativne%20skrbi%20u%20intenzivnoj%20medicini_online%20verzija.pdf [Pristupljeno 20. svibnja 2024.].
11. *Hrvatska liječnička komora.* Kodeks medicinske etike i deontologije (pročišćeni tekst) [Internet]. 2015. Dostupno na: https://www.hlk.hr/EasyEdit/UserFiles/3-kodeks-medicinske-etike-i-deontologije-procisceni-tekst.pdf [Pristupljeno 30. svibnja 2024.].
12. *Truog RD, Campbell ML, Curtis JR, Haas CE, Luce JM, Rubenfeld GD i sur.* Recommendations for end-of-life care in the intensive care unit: a consensus statement by the American College [corrected] of Critical Care Medicine. Crit Care Med. 2008;36(3):953–63.
13. *Mercadante S, Gregoretti C, Cortegiani A.* Palliative care in intensive care units: why, where, what, who, when, how. BMC Anesthesiol. 2018;18(1):106.
14. *Sprung CL, Ricou B, Hartog CS, Maia P, Mentzelopoulos SD, Weiss M i sur.* Changes in End-of-Life Practices in European Intensive Care Units From 1999 to 2016. JAMA. 2019;322(17):1692–704.
15. *Špoljar D, Vučić M, Peršec J, Merc V, Kereš T, Radonić R i sur.* Experiences and attitudes of medical professionals on treatment of end-of-life patients in intensive care units in the Republic of Croatia: a cross-sectional study. BMC Med Ethics. 2022;23(1):12.
16. *Leventić V, Nešković N, Kvolik S, Kristek G, Škiljić S, Haršanji-Drenjančević I.* Jesmo li spremni za donošenje odluka o kraju života u intenzivnoj medicini?. Liječ Vjesn [Internet]. 2023;145(Supp 4):60–66. Dostupno na: https://doi.org/10.26800/LV-145-supl4-14 [Pristupljeno 1. lipnja 2024.].
17. *Human organ and tissue transplantation.* Resolution WHA 63.22 of the Sixty-Third World Health Assembly. Cell Tissue Bank. 2010;11(4):411–2.
18. *Thuong M, Ruiz A, Evrard P, Kuiper M, Boffa C, Akhtar MZ i sur.* New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. Transpl Int. 2016;29(7):749–59.
19. *Council of Europe.* Recommendation CM/Rec(2022)3 of the Committee of Ministers to member States on the development and optimisation of programmes for the donation of organs after the circulatory determination of death (Adopted by the Committee of Ministers on 23 February 2022 at the 1426th meeting of the Ministers' Deputies) [Internet]. 2022. Dostupno na: https://search.coe.int/cm?i=0900001680a5a3e7 [Pristupljeno 1. lipnja 2024.].
20. *narodne-novine.*nn.hr [Internet]. Zagreb: Pravilnik o načinu, postupku i medicinskim kriterijima za utvrđivanje smrti osobe čiji se dijelovi tijela mogu uzimati radi presađivanja, Narodne novine (3/2006). Dostupno na: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2006_01_3_92.html [Pristupljeno 1. lipnja 2024.].
21. *Greer DM, Shemie SD, Lewis A, Torrance S, Varelas P, Goldenberg FD i sur.* Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria. JAMA. 2020 Sep 15;324(11):1078.

Liječ Vjesn 2024;146:391–396
https://doi.org/10.26800/LV-146-11-12-2

CC BY NC ND

Health care | Zdravstvena zaštita

End-of-life decisions and palliative care in surgical intensive care units

Odlučivanje o kraju života i palijativna skrb u kirurškim odjelima intenzivnog liječenja

Polona Gams[1,2]✉, Anja Kramarič Lozar[2], Primož Gradišek[2,3], Maja Šoštarič[2,3]

[1] Surgery Bitenc
[2] University Medical Centre Ljubljana
[3] University of Ljubljana, Medical Faculty

Descriptors
TERMINAL CARE; PALLIATIVE CARE;
DECISION MAKING – ethics;
WITHHOLDING TREATMENT – ethics;
INTENSIVE CARE UNITS

SUMMARY. Medical advancements have significantly increased the possibilities of treating and survival of critically ill or injured patients. In intensive care units the ethical dilemma arises, questioning whether aggressive treatments merely postpone the inevitable end of life and become burdensome to patients. Palliative care and end-of-life treatment are an integral part of intensive care. Palliative care may improve the quality of life for patients facing serious illnesses, while end-of-life decisions relieve the patients from unnecessary aggressive treatments. The goal of palliative care is to provide relief from unpleasant symptoms, pain, and stress, enhancing the overall well-being of the individual and supporting both the patients and their family members throughout the illness trajectory. ICU clinicians require knowledge and competence on the main aspects of withholding/withdrawing interventions. They have to provide quality healthcare with respect to psychological, social, and spiritual distress. Knowledge of palliative care such as symptom relief, communication and end-of-life care should be taught on a regular basis. The main challenge in the end-of-life decision making is that dying patients in the ICU are often unable to participate. Decision making on withholding and withdrawing of life-sustaining therapies in ICU varies from country to country. This paper explores the ethical considerations surrounding end-of-life decisions and compares the annual practices in a tertiary surgical intensive care unit in Slovenia with those in other countries.

Deskriptori
SKRB NA KRAJU ŽIVOTA; PALIJATIVNA SKRB;
DONOŠENJE ODLUKA – etika;
USKRAĆIVANJE LIJEČENJA – etika;
JEDINICE INTENZIVNOG LIJEČENJA

SAŽETAK. Medicinski napredci značajno su povećali mogućnosti liječenja i preživljavanja kritično bolesnih ili ozlijeđenih pacijenata. Međutim, etičke dileme nastaju u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL), postavljajući pitanje jesu li agresivni tretmani samo odgoda neizbježnog kraja života te postaju li opterećujući za pacijente. Palijativna skrb može poboljšati kvalitetu života pacijenata koji se suočavaju s ozbiljnim bolestima. Cilj je pružiti olakšanje od simptoma, boli i stresa, unaprjeđujući opće blagostanje pojedinca te podržavajući i pacijente i njihove obitelji kroz tijek bolesti. Kliničari u JIL-u moraju posjedovati znanje i kompetencije o glavnim aspektima neprovođenja ili prekida intervencija. Dužni su pružati kvalitetnu zdravstvenu skrb uz poštivanje psiholoških, socijalnih i duhovnih potreba pacijenata. Znanja iz područja palijativne skrbi, poput ublažavanja simptoma, komunikacije i skrbi na kraju života, trebala bi se redovito podučavati. Glavni izazov u donošenju odluka na kraju života jest taj što pacijenti u JIL-u često ne mogu sudjelovati u procesu odlučivanja. Donošenje odluka o neprovođenju i prekidu terapija za održavanje života u JIL-u varira od zemlje do zemlje. Ovaj rad istražuje etička razmatranja koja se odnose na odluke o kraju života, uspoređujući prakse u kirurškoj JIL tercijarne institucije u Sloveniji s onima u drugim zemljama.

The progress in medicine has substantially expanded the options for treating and extending the lives of critically ill or injured individuals. Despite the development of new technologies and the improvement of care, death rate in the ICUs remains high.[1] However, the question arises in intensive care units (ICUs) whether intensive treatments only delay the impending end of life, becoming a necessity to patients. That is why palliative care and end-of-life treatment are an integral part of intensive care. Palliative care may improve the quality of life for patients facing serious illnesses, while end-of-life decisions relieve the patients from unnecessary aggressive treatments. It is not self-evident that ICU healthcare workers are expert in providing optimal palliative care. The ethical dilemma in intensive medicine often revolves around the question of postponing the inevitable end of life or discontinuing treatment.[2]

✉ **Corresponding author / Adresa za dopisivanje:**
Assist. Polona Gams, MD, PhD, https://orcid.org/0000-0002-7989-4523
Surgery Bitenc, University Medical Centre Ljubljana,
e-mail: polona.gams@surgery-bitenc.com

Received / primljeno 28. kolovoza 2024., accepted / prihvaćeno 3. prosinca 2024.

Palliative Care

The general palliative approach to patient care should commence early after the diagnosis of an incurable disease, intertwining with treatments aimed at slowing the progression of the underlying condition. Palliative care is intended for all patients facing a diagnosis of an incurable disease, irrespective of age, diagnosis, or prognosis.[3] As the underlying disease progresses, palliative care usually becomes predominant, focusing on the process of dying, death, and grieving. The goal is to ensure the best quality of life, dignity, respect, and adherence to the patient's wishes during the end-of-life period. Care for a dying patient is an integral part of comprehensive palliative care.[4] When facing a life-threatening illness, palliative care is equally important as standard ICU care. In addition to the intensive care therapy goals, palliative care focuses its efforts on maintaining or even improving the quality of life of patients and their relatives.[5]

Treatment plans are patient oriented and individualized, considering the patient's health status, suitable options, and their preferences. Timely recognition and appropriate interventions for emerging issues are crucial. Although the aims of palliative care and critical care may initially seem divergent, values and goals in critical care and palliative care are similar, as saving or prolonging life may conciliate with alleviating suffering and improving quality of life and death.[1] When faced with an oncological patient, palliative care does not replace the treatment but complements it. Together, they present an opportunity for a quality and prolonged life, even when a cure for the underlying malignant disease is no longer possible.

Effective communication skills and compassionate information delivery regarding the anticipated course of the disease and additional care options are essential components of palliative care. In the context of ICUs, implementing palliative care involves managing symptoms and signs of end-of-life illnesses, communicating with relatives, and setting care goals that ensure a dignified death. Palliative care in the ICU includes alleviating uncomfortable symptoms commonly encountered during ICU treatment: pain, thirst, anxiety, sleep disturbances, and a sense of dyspnea. The care at the end of life should never include only managing pain and other symptoms, but also has to show dignity and respect at time of death, which are typical issues regarding palliative care experience in the ICUs.[1]

Healthcare professionals, usually adopting a multidisciplinary approach, aim to manage the physical challenges arising from the advanced disease. ICU clinicians require knowledge and competence on the main aspects of withholding/withdrawing interventions and, in general, end-of-life supports, including adoptions of some treatment limiting and suffering, good communication with relatives, and how to afford some ethical issues.[1] They have to provide quality healthcare, addressing psychological, social, and spiritual distress. Employees in intensive care wards should at least go through basic qualification as part of regular training. Baseline knowledge of palliative care such as symptom relief, communication, and end-of-life care should be taught and developed as an in-house standard operating procedure.[5]

When the prolongation of treatment can no longer provide improvement for the patient's incurable disease or paradoxically proves to be a greater burden than a benefit, doctors decide on the cessation or withdrawal of treatment. The main challenge is that dying patients in the ICU often lack the capacity to participate in decision-making because of their underlying disease or because of sedatives and other psychoactive drugs; therefore, decisions are made by medical consultations.[6]

Decision making on withholding and withdrawing of life-sustaining therapies in ICU is not homogenous worldwide. This process depends on several factors such as legal, political, religious issues other than experience and patients' characteristics. Despite all knowledge, end-of-life decisions in ICU are difficult for patients, families, and doctors alike, yet they are increasingly common. However, the capacity of withdrawing or withholding aggressive and futile treatments should belong to the armamentarium of any ICU clinician.[7]

Hospitalization of a loved one in the ICU is a heavy burden for family members. A significant proportion of them experience anxiety (70%) and depression (35%). Some even develop acute stress disorder and post-traumatic stress disorder. Symptoms are more pronounced in the partners of the affected individuals and close family members.[8] Family satisfaction with treatment and care in the ICU is associated with effective communication with healthcare staff, a sense of involvement in decision-making, and specific measures contributing to the patient's comfort at the end of life.[9]

Decisions to abandon or withdraw treatment are common – in as many as 40 – 70% of deaths in ICUs. These kinds of decisions carry a lot of weight. Psychologically speaking, it is easier for clinicians to not start a treatment at all than to withdraw an existing therapy. In withdrawal, according to the literature, there is a greater feeling of actively ending life.[10]

A decision such as turning off the ventilator is ethically and morally more difficult for many to accept than the decision to abandon intubation. Regardless, the clinician is responsible for both decisions made and not made during treatment. The end result of giving up or withdrawing is ultimately the same, which is a shortened life. Therefore, most legal and philosophi-

cal analyses have concluded that there is no ethical, moral or legal difference between withholding or withdrawing treatment.[11]

Important Definitions in Palliative Care

End-of-Life State: A situation characterized by a severe deterioration in health due to the nature of the disease or other causes, where the patient's death can be expected in the near future.

"Do Not Resuscitate" (DNR/DNAR): A form of treatment withdrawal, a decision not to attempt resuscitation.

Withholding Treatment: The decision not to initiate additional or intensify current treatment, which can be judged as merely prolonging the dying process, being unjustified and not in the patient's best interest.

Withdrawing Treatment: The cessation of ongoing treatment judged as merely prolonging the dying process, being unjustified and not in the patient's best interest.[2]

Table 1. Deceased in days from decision making
Tablica 1. Preminuli u danima od donošenja odluke

	SICU 1st decision making / JIL 1. odluka	SICU 2nd decision making / JIL 2. odluka	Department since 1st decision making / Odjel od 1. odluke
Number of patients / Broj pacijenata	79	11	21
Deceased / Umrli	56	7	15
Days since decision making / Dani od odluke	1,98	0,86	29,73
MIN	0,00	0,00	0
MAX	12,00	3,00	104
Standard deviation / Standardna devijacija	2,96	1,21	37,34

End-of-life decisions in the University Medical Centre Ljubljana surgical ICU

In 2022, the medical board deliberated on the continuation of treatment and palliative care for 79 patients in the Medical Centre Ljubljana surgical intensive care unit (SICU). In 11 cases, a second decision-making process took place. Of the patients with signed palliative care documents, 56 died in the SICU, on average 1.98 days after the first decision and 0.86 days after the second decision (Table 1).

Twenty-one patients were transferred to other departments, with 15 of them eventually passing away on those units. Three of the patients were transferred to other departments only after the second decision making. The average time until death on other units was 23.93 days (min. 0, max. 104 days).

Out of a total of 90 limitations, the most frequent limitation was to withhold resuscitation (88), followed by withholding of mechanical heart support (74), withholding of surgical interventions (68), withholding of hemodialysis and hemofiltration (66), withholding of diagnostic procedures (53) and withholding of vasopressors (53), withholding of transfusion (49), withholding of chemotherapy (46), withholding of mechanical ventilation (25), withholding of antibiotic treatment (23), withholding of nutrition (13), withholding of intubation (5) and withholding of hydration (1) (Figure 1).

The medical board withdrew inotropic or vasopressor support from therapy most often (33), followed by 20 withdrawals of hemodialysis and hemofiltration, 13 withdrawals of antibiotics, nine withdrawals of blood products, three withdrawals of nutrition and one withdrawal of chemotherapy and mechanical ventilation. The medical board did not withdraw hydration and mechanical support of the heart in any of the cases (Figure 2). The type and frequency of withholding and withdrawal differed between the first and second decision making (Figure 3, Figure 4).

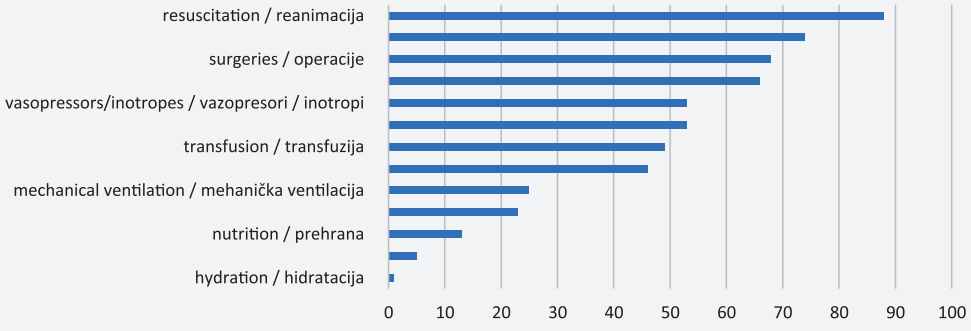


Figure 1. Withholding treatment (total)
Slika 1. Suzdržavanje od tretmana (ukupno)

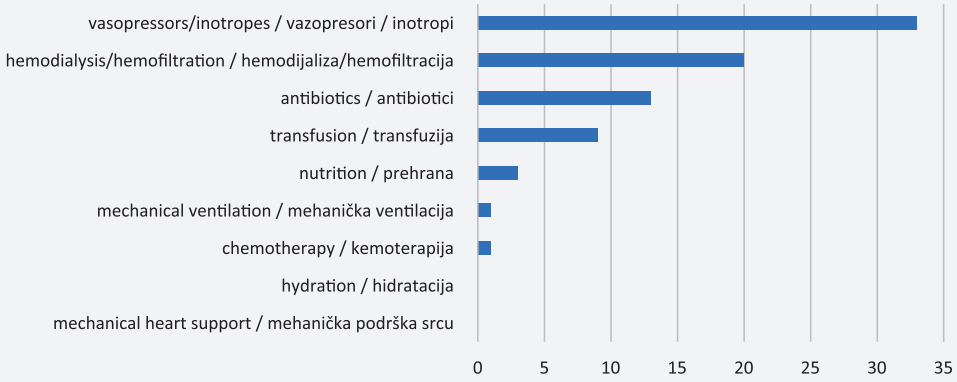


Figure 2. Withdrawing treatment (total)
Slika 2. Povlačenje tretmana (ukupno)

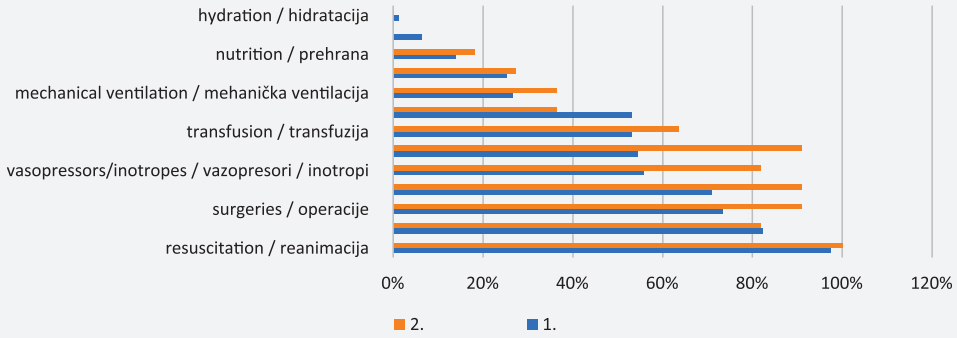


Figure 3. Withholding treatment (by group)
Slika 3. Suzdržavanje od tretmana (po grupama)

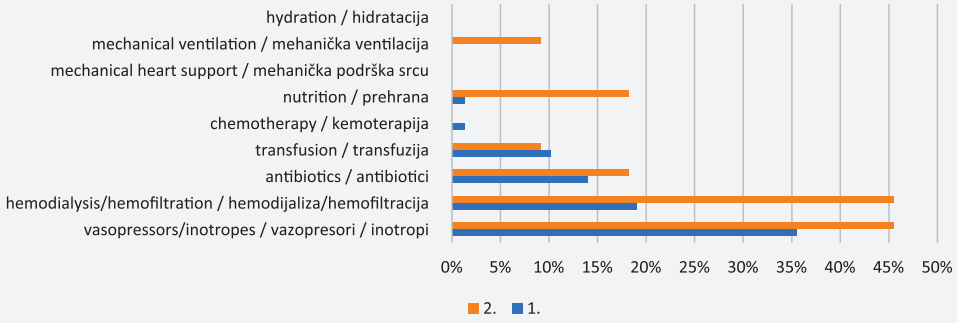


Figure 4. Withdrawing treatment (by group)
Slika 4. Povlačenje tretmana (po grupama)

In 2022, 463 patients were admitted to the SICU, 87 (18.8%) patients died, 57 (65.5%) of them with a signed palliative care document.

Comparison with Other European Countries

In most European countries patients in ICUs have treatment limitations at the end of life. Patients with treatment limitations are often older, more fragile, have more severe illnesses, and are less frequently elective admitted to ICUs. Treatment limitations occur more frequently in Northern European countries than in Eastern and Southern European countries.[12]

In a multicentric study conducted in France 52% of deceased patients had signed palliative care documents,[13] while in Italy 62% of patients had signed such limitations.[14] In Spain, only 6.6% of deceased patients had palliative care documents.[15] Norway reported a 53% prevalence of palliative care documents in a tertiary clinical centre.[16] There was a difference in data

Table 2. End-of-life treatment limitation prevalence worldwide according to the ETHICUS-2 study
Tablica 2. Učestalost odluka o kraju života diljem svijeta prema istraživanju ETHICUS-2

Region / Regija	Witholding treatment / Suzdržavanje od tretmana	Withdrawing Treatment / Povlačenje tretmana
Africa/Afrika	20%	13%
Latin America / Latinska Amerika	61%	6%
North America / Sjeverna Amerika	54%	36%
Asia / Azija	42%	39%
Australia / Australija	45%	46%
Central Europe / Središnja Europa	47%	37%
North Europe / Sjeverna Europa	38%	53%
South Europe / Južna Europa	42%	25%
Worldwide / Svijet	44%	36%

collecting, types of ICUs included and exclusion of brain-damaged patients between the studies.

An international multicentric study focusing on patients over 80 years old reported a 27.2% prevalence of palliative care documents in deceased patients.[12] The ETHICUS-2 study from 2021 compared end-of-life decisions all over the world (Table 2).[17]

At the University Medical Centre SICU in Slovenia, 65.5% of deceased patients had treatment limitations, and 38% had treatment withdrawal at the time of death. Data included the patients after traumatic brain injury.

Discussion

The results of this study showed that from a total of 436 patients 87 (18.8%) died, 56 (70.9%) of them having a signed palliative care document. The medical board reviewed the continuation of treatment and palliative care in 79 patients hospitalized at the SICU at the Medical Centre Ljubljana. Eleven patients required a second end-of-life decision making because of a change in their health status. It is important to note that almost 30% of patients with treatment limitation lived to be transferred to a department or even discharged from a tertiary hospital. Treatment limitations are therefore a tool to assist the doctor in conceptualization and planning of medical care. The number of deceased is relatively high in comparison to other countries. That is probably due to the seriousness of critical condition most of our hospitalized patients are in. Furthermore, time to death after decision making is short, marking the inevitably fatal situation.

The decision to withhold resuscitation most often does not come as a surprise. It is also commonly withheld decision in other countries.[17] For instance, in a German university medical centre ICU, every patient with an end-of-life decision has a do-not-resuscitate order.[18] Cardio-pulmonary resuscitation itself is a demanding, thorough procedure and therefore not suitable for most patients with treatment limitations. Resuscitating a patient with minimal cardio-pulmonary reserve can be more of a burden than treatment for many palliative patients. The next most commonly withheld therapies are invasive procedures such as mechanical heart support, surgical interventions, hemodialysis and hemofiltration. According to our study, there were less withdrawals than withholdings. This finding is in accordance with the Ethicus-2 study.[17]

End-of-life strategies in patients with mechanical heart support are especially intriguing. ECPR (ECMO cardiopulmonary resuscitation) patients have a guarded prognosis at the time of cannulation; however, when there is a severe acute brain injury, multi-organ failure, or a poor likelihood of recovery without an exit strategy, such as transplant or ventricular assist device, ECMO decannulation can be considered as part of the process for withdrawal of life-sustaining therapy. Early life support therapy withdrawal in ECPR was correlated with worse prognostic indicators for critical illness, including early low pH and elevated serum lactate levels.[19] Withdrawing an LVAD is also a demanding decision. Clinicians have varying perspectives on withdrawing LVAD support, particularly in patients with destination therapy LVADs. Those most directly involved in the process, such as LVAD nurses and surgeons, often view LVAD deactivation as an act similar to "active killing," given the device's lifesaving nature. This perception contrasts with other clinicians who are less involved in the deactivation process, and they are more likely to see LVAD withdrawal as analogous to discontinuing other forms of life support.[20]

Conclusion

At the end of life each patient is in a unique and irreplaceable situation. Treating physicians are often in a dilemma about what is beneficial for the patient's health and which therapy unnecessarily delays the natural course of the disease towards death. Encouraging more people to express their wishes in advance regarding the types of treatment they would prefer and which measures they would abandon in the case of a critical illness is essential. When patients end up in the ICU they often lose the capacity for independent decision-making. Treatment withdrawal and limitation are considered ethically, morally, and legally equivalent, al-

though clinical physicians more readily opt for the latter. Mortality in the Slovenian central SICU is comparable to other European countries. Similar to developed countries, decisions about treatment limitations are made before the patient's death, allowing for a dignified death without unnecessary artificial life extension.

INFORMATION ON CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there are no conflicts of interest relevant to this work

FINANCING INFORMATION

No financial resources were used for this article

AUTHOR'S CONTRIBUTION

Conception or design of the manuscript: PG, AKL, PG, MŠ

Data acquisition, analysis or interpretation: PG, AKL, PG, MŠ

Drafting of manuscript: PG, AKL

Critically revising for important intellectual content: PG, AKL, PG, MŠ

REFERENCES

1. *Mercadante S, Gregoretti C, Cortegiani A.* Palliative care in intensive care units: why, where, what, who, when, how [Internet]. BMC Anesthesiol. 2018;18(1):106. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30111299/ [Pristupljeno 10. svibnja 2024.].
2. *Grosek Š, Grošelj U, Oražem M, Borovšak Z, Ebert Moltara M, Gradišek P i sur.* Etična priporočila za odločanje o zdravljenju in paliativni oskrbi bolnika ob koncu življenja v intenzivni medicini: skupna izjava Slovenskega združenja za intenzivno medicino in Komisije RS za medicinsko etiko. 1. izd. Ljubljana: Univerzitetni klinični center; 2015, str. 55.
3. *Teno JM, Gozalo PL, Bynum JP, Leland NE, Miller SC, Morden NE i sur.* Change in end-of-life care for Medicare beneficiaries: site of death, place of care, and health care transitions in 2000, 2005, and 2009. JAMA. 2013;309(5):470–7.
4. *Slovenski kongres paliativne oskrbe 4.* 4. slovenski kongres paliativne oskrbe: „Skupaj na pravi poti.": 12.–13. november 2021 [Internet]. Ljubljana: Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe, SZD; 2021. p. 55–57. Dostupno na: http://www.szpho.si/po-kongres-arhiv.html [Pristupljeno 10. svibnja 2024.].
5. *Michels G, Schallenburger M, Neukirchen M.* Recommendations on palliative care aspects in intensive care medicine. Crit Care. 2023;27(1):355.
6. *Myburgh J, Abillama F, Chiumello D, Dobb G, Jacobe S, Kleinpell R i sur.* End-of-life care in the intensive care unit: Report from the Task Force of World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. J Crit Care. 2016;34:125–30.
7. *Connolly C, Miskolci O, Phelan D, Buggy DJ.* End-of-life in the ICU: moving from 'withdrawal of care' to a palliative care, patient-centred approach. Brit J Anaesth. 2016;117(2):143–5.
8. *Schmidt M, Azoulay E.* Having a loved one in the ICU: the forgotten family. Curr Opin Crit Care. 2012;18(5):540–7.
9. *Hinkle LJ, Bosslet GT, Torke AM.* Factors associated with family satisfaction with end-of-life care in the ICU: a systematic review. Chest. 2015;147(1):82–93.
10. *Truog RD, Campbell ML, Curtis JR, Haas CE, Luce JM, Rubenfeld GD i sur.* Recommendations for end-of-life care in the intensive care unit: a consensus statement by the American College [corrected] of Critical Care Medicine. Crit Care Med. 2008;36(3):953–63.
11. *Cochrane TI.* Withdrawing and withholding life-sustaining treatment. Handb Clin Neurol. 2013;118:147–53.
12. *Guidet B, Flaatten H, Boumendil A, Morandi A, Andersen FH, Artigas A i sur.* Withholding or withdrawing of life-sustaining therapy in older adults (≥80 years) admitted to the intensive care unit. Intens Care Med. 2018;44(7):1027–38.
13. *Lesieur O, Leloup M, Gonzalez F, Mamzer MF.* Withholding or withdrawal of treatment under French rules: a study performed in 43 intensive care units. Ann Intens Care. 2015;5(1):56. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26092498/ [Pristupljeno 10. svibnja 2024.].
14. *Bertolini G, Boffelli S, Malacarne P, Peta M, Marchesi M, Barbisan C i sur.* End-of-life decision-making and quality of ICU performance: an observational study in 84 Italian units. Intens Care Med. 2010;36(9):1495–504.
15. *Esteban A, Gordo F, Solsona JF, Alía I, Caballero J, Bouza C i sur.* Withdrawing and withholding life support in the intensive care unit: a Spanish prospective multi-centre observational study. Intens Care Med. 2001;27(11):1744–9.
16. *Hoel H, Skjaker SA, Haagensen R, Stavem K.* Decisions to withhold or withdraw life-sustaining treatment in a Norwegian intensive care unit. Acta Anaesthesiol Scand. 2014;58(3):329–36.
17. *Avidan A, Sprung CL, Schefold JC, Ricou B, Hartog CS, Nates JL i sur.* Variations in end-of-life practices in intensive care units worldwide (Ethicus-2): a prospective observational study. Lancet Respir Med. 2021;9(10):1101–10.
18. *Graw JA, Spies CD, Wernecke KD, Braun JP.* Managing end-of-life decision making in intensive care medicine – a perspective from Charité Hospital, Germany. PLoS One. 2012;7(10):e46446.
19. *Kang JK, Darby Z, Bleck TP, Whitman GJR, Kim BS, Cho SM.* Post-Cardiac Arrest Care in Adult Patients After Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation. Crit Care Med. 2024;52(3):483–94.
20. *Chuzi S, Ogunseitan A, Cameron KA, Grady K, Schulze L, Wilcox JE.* Perceptions of Bereaved Caregivers and Clinicians About End-of-Life Care for Patients With Destination Therapy Left Ventricular Assist Devices. J Am Heart Assoc. 2021;10(15):e020949. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34308687/ [Pristupljeno 10. svibnja 2024.].

Liječ Vjesn 2024;146:397–402
https://doi.org/10.26800/LV-146-11-12-3

Clinical observation | Kliničko zapažanje

Achalasia complicated with bilateral pneumonia and sepsis

Ahalazija kompliciranа obostranom pneumonijom i sepsom

Jelena Isaković[1]✉, Ivana Spasojević[1], Stanislava Petrović[1], Ivan Ergelašev[1,4], Branislava Jorović[2], Dajana Lendak[3,4]

[1] Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina, Clinic for Thoracic Surgery, Novi Sad, Serbia
[2] Clinic for Anesthesia, Intensive Therapy and Pain Therapy, Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad, Serbia
[3] Infectious Disease Clinic, Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad, Serbia
[4] Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Vojvodina, Novi Sad, Serbia

Descriptors
ESOPHAGEAL ACHALASIA – complications; PNEUMONIA, ASPIRATION – etiology; SEPSIS – etiology; ESOPHAGEAL FISTULA; RESPIRATORY TRACT FISTULA; PLEURAL DISEASES; CRITICAL CARE

SUMMARY. Achalasia is a rare esophageal motility disorder that is mostly manifested by the basic triad of symptoms: dysphagia, regurgitation, and retrosternal pain. Patients often disregard the symptoms for years or are treated for overlapping conditions with similar symptoms, such as GERD, gastritis, or various lung diseases from asthma to obstructive pulmonary disease. A common complication is aspiration leading to pneumonia, and these patients often go from pulmonologists to gastroenterologists in search of a diagnosis and cure. This study presents the case of a patient treated for severe, rare complication of achalasia, megaesophagus and esophagopleural fistula. The case study highlights the importance of a multidisciplinary approach, choosing the right therapeutic approach, and objective assessment of the situation, when we decide on one option while another option arises as the only one that is sustainable. In this case it is a complex intensive care approach.

Deskriptori
AHALAZIJA JEDNJAKA – komplikacije; ASPIRACIJSKA PNEUMONIJA – etiologija; SEPSA – etiologija; FISTULA JEDNJAKA; FISTULA DIŠNOG SUSTAVA; PLEURALNE BOLESTI; INTENZIVNO LIJEČENJE

SAŽETAK. Ahalazija je rijedak poremećaj pokretljivosti jednjaka koji se najčešće manifestira osnovnom trijadom simptoma: disfagijom, regurgitacijom i retrosternalnom boli. Pacijenti često zanemaruju simptome godinama ili se liječe zbog preklapajućih stanja sa sličnim simptomima, kao što su GERB, gastritis ili različite plućne bolesti, od astme do opstruktivne plućne bolesti. Česta komplikacija je aspiracija koja vodi do upale pluća, a ovi pacijenti često prelaze od pulmologa do gastroenterologa u potrazi za dijagnozom i liječenjem. Ova studija predstavlja slučaj pacijenta liječenog zbog teške i rijetke komplikacije ahalazije, megaezofagusa i ezofagopleuralne fistule. Studija slučaja ističe važnost multidisciplinarnog pristupa, odabira pravog terapijskog pristupa te objektivnog vrednovanja situacije, kada se odlučujemo za jednu opciju dok druga opcija postaje jedina koja je održiva. U ovom slučaju riječ je o kompleksnom pristupu intenzivnoj skrbi.

Achalasia is a disorder characterized by inadequate relaxation of the lower esophageal sphincter and the absence of peristalsis. The etiology is usually primary (idiopathic), but it can also be secondary in conditions including esophageal dysfunction. In idiopathic achalasia, enteric neurons that control the lower esophageal sphincter and the esophageal body musculature are most likely affected by an inflammatory agent.[1] The disease progresses over the years, and in untreated cases there are complications such as regurgitation, aspiration, consequent pneumonia, progressive esophageal dilation with loss of functionality that may lead to the development of a sigmoid-shaped dolichomegaesophagus.[2] Esophagopleural fistula is an extremely severe and rare complication that is observed in individual cases.

Case report

This study presents the case of a 57-year-old female patient hospitalized due to worsening dyspnea in the context of chronic obstructive pulmonary disease, for which she has been treated for ten years. She also has elevated blood pressure, congestive cardiomyopathy, class 3 obesity with BMI of 40.2 kg/m2, and, recently, she has had multiple episodes of pneumonia. Regarding the past surgeries, she has mentioned a complete thyroidectomy, the reason for which was unknown to her, and that she is receiving hormone replacement therapy. She denies any harmful habits and she does not take medications regularly. She has brought the previous CT scan report from six months ago, showing bilateral interstitial changes and patchy areas of GGO (ground-glass opacity), along with the pathological finding of a dilated esophagus, with laterolateral (LL) diameter of up to 60 mm, thinned wall, and completely filled with heterodense content possibly corresponding to the previously ingested meal. The megaesophagus finding was not further monitored. At the time of admission, the patient was afebrile, cyanotic, dyspneic, with tachycardia (150 beats/min),

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Jelena Isaković, MD, https://orcid.org/0009-0007-2461-7506
Laze Lazarevića 4a, Novi Sad, Serbia, e-mail: jovanovic.jelenaa@gmail.com
Received / primljeno 6. kolovoza 2024., accepted / prihvaćeno 3. prosinca 2024.

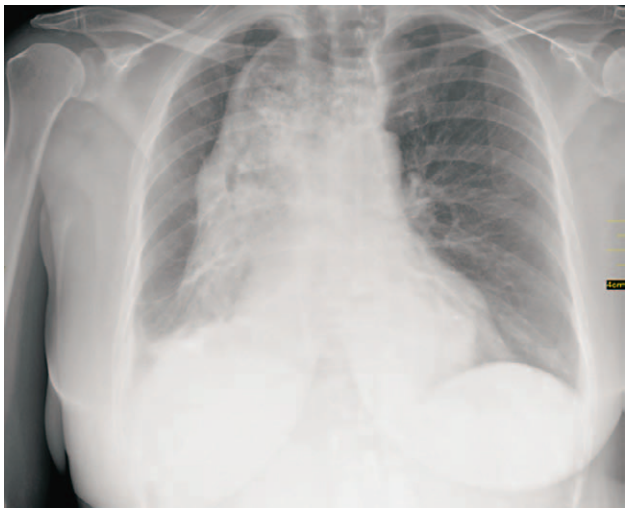


Figure 1. Chest X-ray at the time of admission
Slika 1. Rendgenska snimka prsnog koša pri prijmu

normotensive, with cardiac decompensation, swollen feet, and highly reduced mobility due to obesity. Chest X-ray showed an enlarged mediastinal shadow on the right and a narrowed right hemithorax (Figure 1).

In the laboratory analyses there was a manifest partial respiratory insufficiency, leukocytosis with neutrophilia, elevated proinflammatory parameters, and worsening of kidney and liver parameters (Table 1).

CT scan of the chest showed an extremely dilated esophagus throughout its length, with LL diameter of 87 mm, haustral appearance, and thinned wall, completely filled with gas-liquid content. The dilated esophagus compressed the posterior wall of the trachea, narrowing the tracheal lumen with anteroposterior (AP) diameter of approximately 3 mm, and compressing and narrowing the right primary bronchus, compressing cardiovascular structures to anterior position, with smaller areas of atelectasis of periesophageal lung parenchyma. There was a minor fistula on the left side, AP diameter 2 mm (measured at the level of the T9 vertebra). Retroesophageal air inclusions were visible on the left side. Pleural effusion was present on the right side. Cardiomegaly was detected. Pericardial effusion was not detected (Figure 2).

Due to the progression of respiratory insufficiency and hemodynamic instability, the patient was intubated following the RSI protocol, and mechanical ventilation was initiated following the protective protocol. A central venous catheter was placed, and invasive arterial pressure monitoring was initiated with minimal inotropic support due to hypotension. Esophagogastroduodenoscopy showed that the esophagus was dilated throughout its length, with large amount of putrid content and food remains. The esophageal mucosa was eroded, covered with fibrinous granulations and purulent accumulations, with contact bleeding. In the distal part of the esophagus on the left side, at 38 cm from incisors, there was a suspicious wall perforation with a diameter of 8 mm, the base of which could not be distinguished. The walls of the defect were covered with fibrin and necrotic detritrus without infiltrative changes. The gastroscope could not pass through the region of esophagogastric junction due to the esophageal aperistalsis.

Echocardiography showed reduced global systolic function, ejection fraction (EF) of 45%, and apical akinesia. Ultrasound examination of the right pleura confirmed the separation of the pleural layers by approximately 3 cm. Therefore, a chest tube was placed in the right pleural space, from which serous fluid was drained in the following days. Enteral nutrition via nasogastric tube was contraindicated. Accordingly, total parenteral nutrition with adjusted formulas was initiated. Surgical treatment of the diagnosed esophagopleural fistula was planned, but the patient developed worsening multiple organ dysfunction syndrome (MODS), with fever up to 38°C, hemodynamic instability, worsening gas exchange, and oliguria.

Laboratory findings showed a very large increase in inflammatory markers (Table 1), and from a radiological perspective, there were pneumonic infiltrates in the left basal segments, and in the basal and middle lung fields on the right side. Serous secretion was further drained from the chest tube.

The treatment was initiated according to the sepsis treatment protocol, with antibiotic de-escalation therapy and volume replacement by crystalloids, along with vasoactive support. After that, our patient faced additional complications, including hematemesis, with fresh bleeding seen in the nasogastric tube; continuous proton pump inhibitor therapy was administered, leading to cessation of bleeding. ECG showed ischemic changes, with newly present negative T-wave distribution in the lateral wall, indicative of myocardial dysfunction in the context of septic deterioration. Therefore, dobutamine was introduced as the first choice to improve hemodynamic status. *Acinetobacter baumannii* was isolated from tracheal aspirate; it was sensitive to Colistin that was introduced into the therapy. β-D-glucan was positive, and since *Candida albicans* was isolated from blood culture, antifungal therapy was added. Due to the patient's very severe general condition, surgical intervention was abandoned. Improvement was achieved in the following days with the prescribed therapy. Due to the need for prolonged mechanical ventilation and better airway hygiene, a tracheostomy was created. Nutrition was provided exclusively in the form of total parenteral nutrition. On the fifteenth day of admission a nasojejunal tube was placed under gastroscopic guidance, and postpyloric feeding was introduced; the feeding volume was grad-

Table 1. Laboratory findings at the time of admission to the hospital, at the time of deterioration, and at the time of discharge

Tablica 1. Laboratorijski nalazi prilikom prijma u bolnicu, u trenutku pogoršanja i prilikom otpusta

Laboratory parameters / Laboratorijski parametri	At the time of admission / U trenutku prijma	At the time of deterioration / U trenutku pogoršanja	At the time of discharge / U trenutku otpusta	Unit / Jedinica	Reference interval / Referentni interval
pH	7.457	7.40			7.35–7.45
pCO2	4.44	5.46		kPa	4.7–6.0
pO2	6.03	9.55		kPa	8.8–13.3
BE	–0,3	0,6		mmol/L	+/–3
P/F		88,93			>300
Bicarbonates / Bikarbonati	22.8	25,0		mmol/L	22–26
SaO2	84.0	90,3		%	>95
Leukocytes / Leukociti	23.3	30,8	8,5	$x10^9$/L	4.0–11.0
Neutrophils / Neutrofili	89	92	57	%	20.0–46.0
Lymphocytes / Limfociti	5	3	28	%	44.0–75.0
Erythrocytes / Eritrociti	5.17	3,00	3.69	$x10^{12}$/L	3.8–5.0
Haemoglobin / Hemoglobin	144	83	110	g/L	119.0–157.0
Hematocrit / Hematokrit	0.439	0,27	0.32	L/L	0.35–0.47
Thrombocytes / Krvne pločice	266	267	210	$x10^9$/L	150.0–450.0
Blood Glucose / Glukoza	8.9	7,5	6.2	mmolL	4.1–6.1
Urea	10.9	15,8	3.3	mmol/L	2.8–8.1
Creatinin / Kreatinin	182	147	45	µmol/L	44.0–80.0
LDH	9.49	15,8		µkat/L	4.5–7.13
GGT	4.10	8,6	2.40	µkat/L	0.1–0.7
CRP	663	430	37.5	mg/L	<5
Procalcitonin / Prokalcitonin	5.32	10,3	0,42	ng/mL	<0.05

ually increased until caloric needs were met. After the follow-up imaging with the contrast agent applied through the tube, minimal contrast extravasation into the mediastinum was observed, along with gas inclusion at the level of the T9 vertebra. Consolidation areas and pleural effusion on the right side were regressing. Clinical and laboratory signs of the patient's recovery were observed on a daily basis, so the patient was transitioned to weaning, with gradual transition to spontaneous mode, decrease of support and PEEP, decrease of the fraction of inspired oxygen, and transition to a hydrotrachea after 22 days of mechanical ventilation. Physiotherapy was continued, with active-passive exercises in bed, well-tolerated by the patient, along with gradual verticalization. The nasojejunal tube was removed, and a metal cannula was placed. The patient coughed sufficiently, she was trained in using and maintaining the hygiene of the cannula, and, after 35 days of intensive therapy, she was transferred to a ward. The follow-up chest X-ray was satisfactory, without signs of enlarged mediastinal shadow, parenchymal condensation, and intrapleural complications. Follow-up laboratory findings were satisfactory (Table 1). The patient was feeding well. The patient was

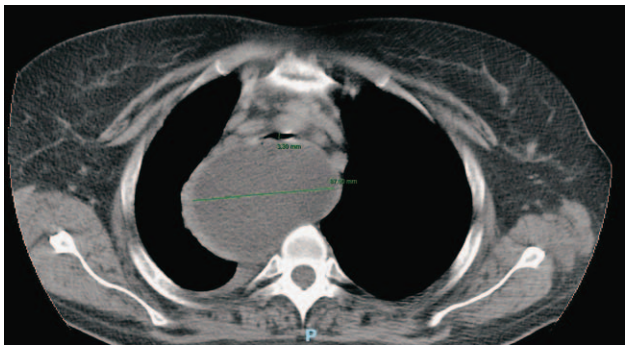


Figure 2. CT finding at the time of admission
Slika 2. CT nalaz prsnog koša pri prijmu

transferred to a regional hospital in improved general condition for further conservative treatment.

Discussion

Achalasia is a primary esophageal motility disorder, where, due to degeneration of the myenteric plexus, the lower esophageal sphincter is inadequately relaxed, and the peristaltic wave of the esophagus is lost.[3] There is a lack of exactness in detecting the etiology, but in the study conducted by Kraichelyet al. it was found that the patients with primary achalasia had an extremely high level of neuronal autoantibodies compared to the healthy population, suggesting that plexus degeneration is a consequence of autoimmune and neurodegenerative conditions.[4] Achalasia can be primary, when it is idiopathic, secondary as seen in Chagas disease, or pseudoachalasia in 2–4% of the cases when it results from tumors, neuromuscular or metabolic conditions.[2] The incidence is 2.92 per 100,000 adult patients, with nearly equal male-to-female ratio, making it a relatively rare esophageal motility disorder. It has a bimodal age distribution, with most patients aged 20–40, and/or 60–70, while the incidence increases with age.[3] In a multicenter study conducted in Japan with over 1,000 patients it was concluded that male sex and positive family history may be risk factors for achalasia.[5] On the other hand, socioeconomic status, lifestyle, and occupations with low income have also turned out to be possible contributing factors to the development of achalasia. The most common symptoms of this disease are: difficulty swallowing solid or liquid food that becomes more pronounced over time, regurgitation accompanied by respiratory symptoms such as cough, dyspnea and hoarseness, and chest pain. These three main symptoms of achalasia develop gradually, patients get used to them, and often many years can pass before the disease is diagnosed. There are various scoring systems for quantifying the severity of the clinical picture, with the Eckardt scoring system being the most commonly used for the assessment of symptoms, stage of disease, and efficacy of achalasia treatment. This system scores four main symptoms, and depending on the total score the clinical stage is determined (Table 2). The score of 0–1 corresponds to stage 0, 2–3 points correspond to stage I, 4–6 points correspond to stage II, and the total score >6 corresponds to the most advanced stage III.[6]

Table 2. Eckardt score for symptomatic evaluation of achalasia[7]
Tablica 2. Eckardtova skala za simptomatsku procjenu ahalazije[7]

Score / Skala	Weight loss / Gubitak težine (kg)	Dysphagia / Disfagija	Retrosternal pain / Retrosternalna bol	Regurgitation / Regurgitacija
0	None / Bez promjene	None / Bez promjene	None / Bez promjene	None / Bez promjene
1	<5	Occasional / Povremeno	Occasional / Povremeno	Occasional / Povremeno
2	5–10	Daily / Dnevno	Daily / Dnevno	Daily / Dnevno
3	>10	Each meal / Svaki obrok	Each meal / Svaki obrok	Each meal / Svaki obrok

However, based solely on symptoms, it is difficult to say that achalasia is the cause, as it often overlaps with other gastrointestinal or respiratory diseases. Moreover, sometimes there is no positive correlation between manometry, the degree of esophageal dilation, or prognosis. Therefore, when there is a suspicion of achalasia a complete examination is necessary, not only for the diagnosis but also for planning further therapeutic measures.[6] Among the diagnostic measures for determining achalasia there are several options for the assessment of esophageal motor function. Barium esophagography, where pathognomonic bird's beak sign is found, and endoscopy are complementary tests that can be added to manometry, but they are not sensitive enough.[8] A significant diagnostic tool is also a CT scan of the chest with oral contrast, where the typical sign of a narrowed lower sphincter with proximal esophageal dilation is found.[9] According to the maximum esophageal diameter, there are four stages of achalasia (Table 3).[14]

Table 3. Radiological stages of achalasia[14]
Tablica 3. Radiološke faze ahalazije

Radiological stage / Radiološka faza	Esophageal diameter / Promjer jednjaka	Esophageal shape / Oblik jednjaka
I	≤4 cm	–
II	4–6 cm	–
III	≥6 cm	–
IV End-stage disease / Terminalna faza bolesti	≥6 cm	Sigmoid / Sigmoidan

High-resolution manometry is considered the gold standard for diagnosing esophageal achalasia, because it reveals both esophageal aperistalsis and the lack of relaxation of the lower esophageal sphincter. Based on pressure and contraction patterns obtained from manometry, achalasia is classified into three subtypes according to the Chicago Classification Version 3.0.[1] Our patient's symptoms had been present for many years before the occurrence of the complication described in this case report. The patient reported being treated multiple times for pneumonia, both in outpatient and inpatient settings, with the latest episode being two months before the admission to our institution. In an interesting study Sinan et al. analyzed a sample of 110 patients with achalasia, showing that cough develops in as many as 40% of the patients as one of the leading symptoms, occurring daily, and followed by aspiration and dysphonia. These symptoms occur due to both the regurgitation of food retained in the esophagus and the mass effect of the dilated esophagus.[11] In her documentation she presents a CT scan of the chest showing the mass effect of the dilated esophagus; however, the patient was not further examined in that direction, and she presented to us when the enlarged esophageal mass caused the compression of the airway and esophageal perforation. The literature contains the description of a small number of cases where tracheal compression occurs as a complication of a dilated esophagus. In a similar case study Kathz et al. explained the causal relationship between the dilated esophagus and airway obstruction and possible perforation, based on the principle of a one-way valve that forms in such a dilated esophagus, trapping air, with the inability of relaxation of the upper sphincter during swallowing. There is also a theory of loss of the belch reflex, that under normal conditions causes simultaneous relaxation of the upper and lower esophageal sphincters.[9] As our patient was in a state of sepsis, with vasoactive support, the measures of intensive treatment were continued, and she responded well to those measures. According to ESPEN guidelines early parenteral nutrition was started due to contraindications for the enteral route, until the route for postpyloric nutrition was enabled.[12] The treatment of achalasia should be guided by the current guidelines of the European Society of Gastroenterology, European Society of Neurogastroenterology and Motility, European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, and European Association for Endoscopic Surgery issued in 2020, aiming to reduce symptoms, improve quality of life, and prevent disease progression and development of late complications, such as aspiration, progressive dilation, and carcinogenesis.[1] The end stage of achalasia is characterized by massive dilation and food retention with severe mucosal damage despite previous treatment measures. The literature shows that less than 5% of patients reach this stage, where treatment is directed towards esophagectomy as the only solution, an intervention that is associated with high risk of complications and mortality.[13]

Conclusion

According to the definition of the end stage of the disease, that involves the esophagus dilated for more than 6 centimeters, our patient was a candidate for surgical intervention. However, no other criterion was met for proceeding with the surgical procedure. General condition, sepsis, and multiple organ dysfunction were present at the time of making the decision regarding further treatment. Through this study our goal was to show that timely selection of appropriate antibiotic therapy, lung protection using mechanical ventilation, prevention of VAP, choice and route of nutrition, rehabilitation program, and all other measures of intensive care treatment led to complete recovery, while the decision towards a major surgical procedure would have been a path to a fatal outcome. Adherence to guidelines and protocols related to the intensive care of septic patient, followed by a consultative approach to treatment, daily consultation, and the availability of thoracic and abdominal surgeons are of invaluable importance when it comes to treating pathological conditions of the esophagus.

INFORMATION ON CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there are no conflicts of interest relevant to this work

FINANCING INFORMATION

No financial resources were used for this article

AUTHOR'S CONTRIBUTION

Conception or design of the manuscript: JI, IS
Data acquisition, analysis or interpretation: JI, SP, IE
Drafting of manuscript: JI, BJ
Critically revising for important intellectual content: JI

REFERENCES

1. *Oude Nijhuis R, Zaninotto G, Roman S, Boeckxstaens G, Fockens P, Langendam Mi sur.* European guidelines on achalasia: United European Gastroenterology and European Society of Neurogastroenterology and Motility recommendations. United Eur Gastroenterol J. 2020;8(1):13–33.
2. *Bassi R, Saeed Y.* A Rare Case of a Life-Threatening Massive Upper Gastrointestinal Bleed and Airway Obstruction in a Patient With a Megaesophagus Secondary to Longstanding Achalasia. Cureus. 2021;13(2):e13204.
3. *Li MY, Wang QH, Chen RP, Su XF, Wang DY.* Pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and treatment progress of achalasia of cardia. World J Clin Cases. 2023;11(8):1741–52.

4. *Kraichely RE, Farrugia G, Pittock SJ, Castell DO, Lennon VA.* Neural Autoantibody Profile of Primary Achalasia. Dig Dis Sci. 2009;55(2):307–11.
5. *Tanaka S, Abe H, Sato H, Shiwaku H, Minami H, Sato C i sur.* Frequency and clinical characteristics of special types of achalasia in Japan: A large-scale, multicenter database study. J Gastroenterol Hepatol. 2021;36(10):2828–33.
6. *Laurino-Neto RM, Herbella F, Schlottmann F, Patti M.* Evaluation of Esophageal Achalasia: From Symptoms to the Chicago Classification. Arq Bras Cir Dig. 2018;31(2):e1376.
7. *Gockel I, Junginger T.* The value of scoring achalasia: a comparison of current systems and the impact on treatment – the surgeon's viewpoint. Am Surg. 2007;73(4):327–31.
8. *Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF.* ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Achalasia. Am J Gastroenterol. 2013;108(8):1238–49.
9. *Kaths JM, Foltys DB, Scheuermann U, Strempel M, Niebisch S, Ebert M i sur.* Achalasia with megaesophagus and tracheal compression in a young patient: A case report. Int J Surg Case Rep. 2015;14:8–16.
10. *Salvador R, Costantini M, Tolone S, Familiari P, Galliani E, Germanà Bi sur.* Manometric pattern progression in esophageal achalasia in the era of high-resolution manometry. Ann Transl Med.2021;9(10):906.
11. *Sinan H, Tatum RP, Soares RV, Martin AV, Pellegrini CA, Oelschlager BK.* Prevalence of respiratory symptoms in patients with achalasia. Dis Esophagus. 2011;24(4):224–8.
12. *Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MPi sur.* ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr. 2019;38(1):48–79.
13. *Duranceau A,Liberman M, Martin J, Ferraro P.* End-stage achalasia. Dis Esophagus. 2012;25(4):319–30.
14. *Riccio F, Costantini M, Salvador R.* Esophageal Achalasia: Diagnostic Evaluation. World J Surg. 2022;46(7):1516–21.

Vijest | News

Pratite nas i na portalu
Liječnički vjesnik

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

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

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

Čitajte nas na web stranici:
https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr



Liječ Vjesn 2024;146:403–406
https://doi.org/10.26800/LV-146-11-12-4

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Novonastala pseudoaneurizma potključne arterije u politraumatiziranog bolesnika s prijelomom lijeve ključne kosti i ozljedom brahijalnog pleksusa

Delayed presentation of subclavian artery pseudoaneurysm after polytrauma with left clavicle and brachial plexus injury

Mirela Dobrić[1]✉, Goran Sabo[1], Ana Miletić[1], Stjepan Dokuzović[2], Tomislav Krpan[3], Tatjana Beker[1], Morana Banić[1], Romana Hodalin Vidović[1]

[1] Zavod za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli, Klinika za traumatologiju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb
[2] Odjel za spinalnu neurokirurgiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb
[3] Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

Deskriptori
POLITRAUMA – kirurgija, komplikacije;
PSEUDOANEURIZMA – etiologija, kirurgija;
POTKLJUČNA ARTERIJA – kirurgija, ozljede;
KLJUČNA KOST – ozljede;
BRAHIJALNI PLEKSUS – ozljede;
ENDOVASKULARNI ZAHVATI – metode; STENTOVI

SAŽETAK. Ozljede potključne arterije nastaju rijetko, u manje od 5% bolesnika s višestrukim ozljedama. Najčešće nastaju kao posljedica penetrantnih, rjeđe tupih ozljeda. Postavljanje dijagnoze otežava prisutnost drugih ozljeda koje imaju prioritet u dijagnostici i liječenju. Prethodno zdrav muškarac u dobi od 34 godine zadobio je u prometnoj nesreći višestruke ozljede, s obostranim serijskim prijelomom rebara, kontuzijom pluća, ozljedom torakalne i vratne kralježnice, lijeve lopatice, ključne kosti i brahijalnog pleksusa. CT angiografijom prsnog koša isključena je ozljeda vaskularnih struktura. Bolesnik je podvrgnut kirurškom liječenju u više navrata, uključujući splenektomiju, stražnju fiksaciju prijeloma torakalne kralježnice (Th 3 – Th 10), a 25. dana od ozljede uslijedila je stabilizacija prijeloma vratnih kralježaka (C 5 – C 7) prednjim pristupom. Devetog dana nakon operacijskog zahvata na vratnoj kralježnici bolesnik je razvio otok na lijevoj strani vrata, sa širenjem u područje mastoidnog nastavka temporalne kosti, uz smetnje gutanja, disfagiju i smetnje disanja. Pristupilo se revizijskom kirurškom zahvatu kojim se isključio hematom kao pretpostavljena kirurška komplikacija prethodnog zahvata, ali je ustanovljena novonastala pulsirajuća tvorba uz lijevu potključnu arteriju. Učinjena je CT angiografija krvnih žila vrata kojom je dijagnosticirana novonastala pseudoaneurizma potključne arterije s aktivnim punjenjem, promjera 7 cm, s polazištem iz lijeve vertebralne arterije. Bolesniku je nakon postavljene dijagnoze uspješno postavljen stent-graft u lijevu potključnu arteriju, bez daljnjih komplikacija. Postavljanje dijagnoze pseudoaneurizme zbog prisutnosti i zbrinjavanja drugih teških ozljeda može biti odgođeno. Simptomi ovise o mjestu nastanka i veličini pseudoaneurizme. Endovaskularni postupci sve češće uspješno zamjenjuju kirurško liječenje pseudoaneurizme.

Descriptors
MULTIPLA TRAUMA – complications, surgery;
ANEURYSM, FALSE – etiology, surgery;
SUBCLAVIAN ARTERY – injuries, surgery;
CLAVICLE – injuries; BRACHIAL PLEXUS – injuries;
ENDOVASCULAR PROCEDURES – methods; STENTS

SUMMARY. Subclavian artery injury is a rare occurrence found in less than 5% of trauma patients. The majority of subclavian artery trauma is typically attributed to a penetrating mechanism, whereas blunt mechanisms are less prevalent. The prompt diagnosis remains obscured by the presence of severe associated injuries, which require prioritization for treatment. A healthy 34-year-old man sustained polytrauma in a car accident, with bilateral serial rib fractures, pulmonary contusion, thoracic and cervical spine injury, shoulder girdle fractures with brachial plexus injury. Initial radiologic examination included thoracic CT angiography with no specific findings. The patient underwent several surgical treatments including splenectomy, Th 3 to Th 10 posterior thoracic spine fixation and C5 to C7 anterior cervical spine fixation. Nine days after cervical spine surgery the patient developed left neck swelling propagating to the temporal bone mastoid process, with dysphagia, dysphonia, and difficulty breathing. Revision surgery excluded hematoma as a surgical complication but revealed a new pulsating mass adjacent to the subclavian artery. Cervical digital subtraction angiography confirmed subclavian artery pseudoaneurysm with active filling, 7 cm in diameter, by the origin of the left vertebral artery. The patient underwent successful subclavian artery stent-graft placement, with no further complications. Prompt diagnosis remains obscured by the presence of severe associated injuries, the treatment of which requires prioritization. Symptoms of subclavian artery aneurysm vary depending on its location and size. Endovascular repair is increasingly replacing surgical treatment of pseudoaneurysm.

Ozljede potključne arterije nastaju rijetko, nalaze se u manje od 5% bolesnika s teškim ozljedama.[1] Dijagnozu često odgađaju pridružene ozljede s prioritetom dijagnostike i zbrinjavanja, a rijetko se radi o izoliranoj ozljedi. Najčešće su posljedica penetrantne ozljede, rjeđe nastaju uslijed tupe traume.[2] Pseudoaneurizme nastaju kao posljedica gubitka integriteta stijenke arte-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Mirela Dobrić, dr. med., DESA, https://orcid.org/0009-0004-8205-3380,
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice,
Zavod za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli,
Klinika za traumatologiju, Draškovićeva 19, 10000 Zagreb,
e-pošta: mirela.dobric@kbcsm.hr

Primljeno 3. lipnja 2024., prihvaćeno 2. prosinca 2024.

rije, što dovodi do ekstravazacije krvi u perivaskularni prostor.[3] Simptomi pseudoaneurizme nastaju uslijed pritiska na okolne strukture, ovise o lokalizaciji i veličini pseudoaneurizme. Najčešće se javljaju bol i oteklina, rjeđe disfagija, promuklost, smetnje disanja, bolovi u prsima i ramenu, venska kongestija ili Hornerov sindrom uslijed pritiska na brahijalni pleksus.[4] Moguć je nastanak intramuralnog hematoma, tromboza i distalna embolizacija brahijalne arterije. Iznenadna smrt kao posljedica rupture događa se kod 5 – 30% hospitaliziranih pacijenata.[5] Anatomski položaj potključne arterije čini kirurško zbrinjavanje zahtjevnim. Endovaskularni pristup sve češće se primjenjuje u liječenju pseudoaneurizme potključne arterije.[6] Uz prijelome u području ramenog obruča izazvane snažnom silom može doći do ozljede brahijalnog pleksusa i vaskularnih struktura. Posljedica ozljede može biti gubitak funkcije gornjeg ekstremiteta i kronična bol; isti se simptomi javljaju kod pseudoaneurizme potključne arterije s kompresivnim učinkom na brahijalni pleksus. Prikazujemo slučaj bolesnika s višestrukim ozljedama zadobivenim u prometnoj nesreći, uključujući ozljedu ramenog obruča i brahijalnog pleksusa, s odgođenim razvojem pseudoaneurizme potključne arterije. Pseudoaneurizma je uspješno liječena endovaskularnim postavljanjem stent-grafta.

Prikaz slučaja

Tridesetčetverogodišnji muškarac bez pridruženih bolesti u prometnoj je nesreći zadobio višestruke ozljede, s bilateralnom serijskom frakturom rebara, kontuzijom pluća i slezene, ozljedom cervikalne i torakalne kralježnice te prijelomom kostiju ramenog obruča s ozljedom brahijalnog pleksusa. Neposredno po nastanku ozljede, uz CT dijagnostiku prema protokolu za traumu (glava, toraks, abdomen) i paralelno zbrinjavanje traumatskog šoka, učinjena je CT angiografija prsnog koša kojom je isključena ozljeda vaskularnih struktura. Na dan nastanka ozljede učinjena je laparotomija sa splenektomijom, a trećega dana boravka stražnja fiksacija prijeloma torakalne kralježnice, Th3 – Th10. U ranom tijeku liječenja u jedinici intenzivnog liječenja drenirane su obje strane prsnog koša, zbog vazoaktivne potpore postavljen je centralni venski kateter, bolesnik je mehanički ventiliran; desetoga dana učinjena je kirurška traheotomija. Zbog ozljede vratne kralježnice odustalo se od perkutane traheotomije. Kirurška stabilizacija prijeloma vratne kralježnice prednjim pristupom, C3 – C7, uslijedila je 25. dana od ozljede. Operacijski zahvat na vratnoj kralježnici odgađan je zbog nestabilnosti lijevog sternoklavikularnog zgloba. Osim pareze lijeve ruke uslijed lezije brahijalnog pleksusa, bolesnik nije imao drugih neuroloških ispada. Devetoga dana nakon zahvata na vratnoj kralježnici bolesnik se žali na bol i pritisak u lijevoj strani vrata, promuklost i smetnje gutanja s razvojem velike otekline koja se širi u područje mastoidnog nastavka temporalne kosti. Učinjen je hitni CT vrata kojim se nije moglo isključiti aktivno krvarenje i inflamacija hematoma u operacijskom području (slika 1). Zbog smetnji disanja pristupilo se hitnom revizijskom zahvatu na vratnoj kralježnici. Revizijom rane isključena je pretpostavljena komplikacija prethodnog zahvata, hematom u prevertebralnom području, no uočeno je krvarenje u drugom, lateralnom mišićnom odjeljku i postavljena sumnja na pseudoaneurizmu potključne arterije. Bolesnik je upućen na endovaskularnu dijagnostiku. Desnostrano retrogradno transfemoralno postavljena je duga uvodnica 7F u luk aorte. Potvrđena je kirurška dijagnoza pseudoaneurizme vrata potključne arterije promjera 7 cm, neposredno nakon polazišta iz lijeve vertebralne arterije, s aktivnim punjenjem (slika 2). Na mjesto lezije postavljen je stent-graft *Bentley peripheral*, 9 x 37 mm, uz optimalan položaj i ekspandiranost (slika 3). Na kontrolnoj CT angiografiji nije se prikazalo punjenje pseudoaneurizme. Pridružena ozljeda brahijalnog pleksusa rezultirala je trajnim gubitkom funkcije lijevoga gornjeg ekstremiteta i kroničnom boli.



Slika 1. MSCT vrata, pseudoaneurizma lijevo
Figure 1. Neck MSCT, left pseudoaneurysm

Rasprava

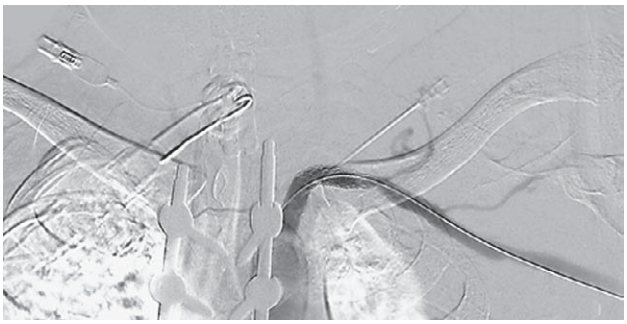
Pseudoaneurizma nastaje zbog lezije stijenke arterije i može se razviti odgođeno – danima, tjednima ili mjesecima nakon ozljede.[7] Ozljede potključne arterije kod politraumatiziranih bolesnika rjeđe nastaju uslijed tupe traume.[8] Ozljede tupom traumom, s prijelomom kostiju ramenog obruča i ozljedom brahijalnog



Slika 2. Digitalna suptrakcijska angiografija vrata, DSA s pseudoaneurizmom lijeve arterije supklavije
Figure 2. Digital subtraction angiography (DSA) of the neck, with left subclavian artery pseudoaneurysm

pleksusa na istoj strani kao u prikazanog bolesnika, mogu rezultirati oštećenjem potključne arterije.[9] Hemodinamska nestabilnost bolesnika s višestrukim ozljedama zahtijeva brzu dijagnostiku i zbrinjavanje. Neposredno nakon nastanka ozljede učinjena CT angiografija prsnog koša nije pokazala ekstravazaciju kontrasta iz potključne arterije. Međutim, ozljeda potključne arterije može nastati naknadno, uslijed komplikacija intenzivnog ili kirurškog liječenja.[9,10] Bolesniku je postavljan centralni venski kateter u više navrata, u desnu unutarnju jugularnu venu i desnu potključnu venu, bez komplikacija. Trahealna kanila nije postavljena perkutanom metodom, već kirurški, od strane otorinolaringologa. Prijelom vratne kralježnice (C5 – C7) kirurški je zbrinut prednjim pristupom 25. dana od nastanka ozljede; do odgode je došlo zbog nestabilnosti kostoklavikularnog zgloba. Tijekom zahvata na vratnoj kralježnici ozljeda arterijske stijenke može nastati uslijed direktne ozljede arterije ili zbog produljenog pritiska i rastezanja tkiva.[11] Lezija arterijske stijenke može također nastati tijekom operacija ključne kosti.[11,12]

Hematom, iako rijetka komplikacija zahvata na vratnoj kralježnici, obično se javlja unutar 24 do 72 sata nakon operacije, no može nastati i odgođeno.[10] Simptomi uključuju otok, bol, napetost, poteškoće s gutanjem, disfoniju i probleme s disanjem.[12] Kod našeg bolesnika simptomi su se pojavili devetoga dana nakon operacije na vratnoj kralježnici. Zbog pogoršanja simptoma i prijetnje dišnom putu hitno je izvedena revizija bez prethodne angiografije. Revizijom nije otkriven hematom, ali je pronađena značajna pseudoaneurizma lijeve potključne arterije, a nalaz je nakon zahvata potvrđen CT angiografijom.



Slika 3. Stent-graft u lijevoj arteriji supklaviji
Figure 3. Stent graft in left subclavian artery

Zbog mehanizma nastanka i vrste ozljeda, kirurškog zahvata, vremenskog slijeda i preklapanja simptoma, nismo mogli sa sigurnošću odrediti točan uzrok lezije stijenke arterije koja je rezultirala pseudoaneurizmom u našeg bolesnika. Pseudoaneurizme se mogu liječiti kirurškim ili, u novije vrijeme učestalijim, endovaskularnim postupcima.[13,14] U ovom slučaju, uspješno je postavljen stent-graft neposredno nakon postavljanja dijagnoze, bez dodatnih vaskularnih komplikacija.

Zaključak

Ozljede potključne arterije nakon tupe traume često nisu odmah uočljive, a pseudoaneurizma zbog oštećenja stijenke krvne žile može se razviti odgođeno. Pojedini postupci u intenzivnom liječenju poput postavljanja centralnoga venskog katetera, kao i kirurške intervencije, mogu uzrokovati jatrogenu pseudoaneurizmu. Simptomi pseudoaneurizme često se preklapaju sa simptomima hematoma na vratu s kompresivnim učinkom, kao i sa simptomima lezije brahijalnog pleksusa u slučaju pridružene ozljede.

U slučaju kliničke sumnje na nastanak pseudoaneurizme potrebno je učiniti CT angiografiju. Pravovremena dijagnoza pseudoaneurizme ključna je za postizanje optimalnog ishoda liječenja. Uspješnom primjenom endovaskularne metode, postavljanjem stent-grafta, izbjegnut je novi kirurški zahvat s pridruženim rizicima.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: MD, GS, SD

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: AM, TB, MB

Pisanje prve verzije rada: MD, GS

Kritička revizija: TK, RHV

LITERATURA

1. *Wang Y, Zheng H, Yao W, Ju S, Bai Y, Wang C i sur.* Management of traumatic peripheral artery pseudoaneurysm: A 10-year experience at a single center. J Interv Med. 2023;6 (1):29–34.
2. *Sobnach S, Nicol AJ, Nathire H, Edu S, Kahn D, Navsaria PH.* An Analysis of 50 Surgically Managed Penetrating Subclavian Artery Injuries. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2010;39(2):155–9.
3. *Wang Y, Dong X, Liang H, Mkangala A, Su Y, Liu D.* Endovascular Treatment of Subclavian Artery Pseudoaneurysm. Ann Vasc Surg [Internet]. 2020;65:284.e1-284.e6 Dostupno na: https://doi.org/10.1016/j.avsg.2019.10.096. [Pristupljeno 20. veljače 2024.].
4. *Gullo J, Singletary EM, Larese S.* Emergency Bedside Sonographic Diagnosis of Subclavian Artery Pseudoaneurysm With Brachial Plexopathy After Clavicle Fracture. Ann Emerg Med. 2013;61(2):204–6.
5. *Grigorian A, Wilson SE, de Virgilio C, Kabutey NK, Fujitani RM, Gabriel V i sur.* Humerus fracture and combined venous injury increases limb loss in axillary or subclavian artery injury. Vascular. 2019;27(3):252–9.
6. *Francis D, Kumar M, Singh M, Okafor TL, Reddy MMRK, Inban P i sur.* Endovascular management of traumatic pseudoaneurysm of left subclavian artery: A case report. Radiol Case Rep. 2023;18(11):4066–70.
7. *Cogburn J, Gilens JF, Khodaee M.* Pseudoaneurysm of the subclavian artery as a delayed complication of a clavicle fracture. BMJ Case Rep [Internet]. 2023;16(5). Dostupno na: https://casereports.bmj.com/content/16/5/e252430. [Pristupljeno 17. ožujka 2024.]
9. *Spangler DJ, Eller RL.* Left Subclavian Pseudoaneurysm: A Case of Palsies in the Recurrent Laryngeal Nerve, Phrenic Nerve, and Brachial Plexus. Ear Nose Throat J. 2023;102(2): 130–2.
10. *Mol T, Gupta A, Narain U.* Brachial plexus compression due to subclavian artery pseudoaneurysm from internal jugular vein catheterization. Indian J Nephrol. 2017;27(2):148.
11. *Yee TJ, Swong K, Park P.* Complications of anterior cervical spine surgery: a systematic review of the literature. J Spine Surg. 2020;6(1):302–22.
12. *Mirza WR, Shiraev TP.* Endovascular Management of a Left Subclavian Artery Pseudoaneurysm Secondary to Clavicular Fracture. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2018;55(5):624.
14. *Lee KS, Jung Y, Jeong IS, Song SY, Na KJ, Oh SG.* Open surgical treatment of subclavian artery pseudoaneurysm after endovascular repair: a case report. J Cardiothorac Surg. 2022;17 (1):25.

Liječ Vjesn 2024;146:407–412
https://doi.org/10.26800/LV-146-11-12-5

Pregled | Review

Masivna opstetrička krvarenja: narativni pregledni rad

Massive obstetric hemorrhage: A Narrative Review

Sandro Glumac[1]✉, Mate Perković[1], Neven Elezović[1]

[1]Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split, Split

Deskriptori
POSTPARTALNO KRVARENJE – dijagnoza, etiologija, liječenje; TROMBOELASTOGRAFIJA;
TRANEKSAMIČNA KISELINA – terapijska uporaba;
FIBRINOGEN – terapijska uporaba;
ATONIJA MATERNICE – farmakoterapija, kirurgija;
OKSITOCIN – terapijska uporaba;
UTEROTONICI – terapijska uporaba;
CARSKI REZ – komplikacije; "POINT OF CARE" ANALIZE

SAŽETAK. Masivna opstetrička krvarenja učestali su uzrok smrti rodilja u zemljama u razvoju, ali i u razvijenim zemljama. Najnoviji epidemiološki podatci upozoravaju na njihov trend rasta u razvijenim zemljama, što ukazuje na istinsku potrebu za njihovim dubljim razumijevanjem. Stoga je cilj ovoga narativnog preglednog rada na temelju pretraživanja dostupne literature (baze podataka *Web of Science* [*All Databases*] i *Scopus*) čitateljima dati uvid u najnovije dijagnostičke i terapijske pristupe ovome važnom medicinskom problemu. Utvrdili smo kako uterotonici i dalje čine osnovu liječenja te kako su standardni koagulacijski testovi sve manje zastupljeni u dijagnostici, dok je naglasak stavljen na analize *„point of care"* poput tromboelastografije i tromboelastometrije. Zaključno, nužno je poznavanje i usvajanje intervencijskih algoritama masivnih opstetričkih krvarenja te uvježban multidisciplinaran pristup u svakom rodilištu.

Descriptors
POSTPARTUM HEMORRHAGE – diagnosis, etiology, therapy; THROMBELASTOGRAPHY;
TRANEXAMIC ACID – therapeutic use;
FIBRINOGEN – therapeutic use;
UTERINE INERTIA – drug therapy, surgery;
OXYTOCIN – therapeutic use;
OXYTOCICS – therapeutic use;
CESAREAN SECTION – adverse effects;
"POINT OF CARE" TESTING

SUMMARY. Massive obstetric hemorrhage is a frequent cause of maternal death in both developing and developed countries. The recent epidemiological data point out its growing incidence in developed countries, which highlights the evident need for further knowledge of this important issue. Thus, the purpose of this narrative review is to summarize and evaluate the latest findings based on the search of available literature (Web of Science (All Databases) and Scopus databases), with special attention paid to the diagnostic and therapeutic approaches to massive obstetric hemorrhage. We determined that uterotonics still form the basis of treatment, and that standard blood coagulation tests are less common in diagnostics, while emphasis is placed on point-of-care analyses such as thromboelastography and thromboelastometry. Overall, it is necessary to be familiar and adopt the interventional algorithms of massive obstetric hemorrhage, as well to have a trained multidisciplinary approach in every maternity unit.

Masivna opstetrička krvarenja jedan su od vodećih uzroka smrti rodilja diljem svijeta.[1] Definirana su kao gubitak krvi >1,5 L, koncentracija hemoglobina (Hb) <40 g/L ili transfuzija ≥4 pripravaka krvnih eritrocita (KE). Nedavno je uveden i termin „*death zone*" čiji je nastanak označen kao gubitak krvi >2,8 L ili >40% cirkulirajućeg volumena te predstavlja visok stupanj ugroze kako za rodilju tako i za dijete.[2] Opstetrička krvarenja tradicionalno se dijele na antepartalna krvarenja (APK) koja se pojavljuju između 24 tjedna trudnoće i poroda te postpartalna krvarenja (PPK) koja se pak dijele na primarna krvarenja (unutar 24 sata od poroda) i sekundarna (24 sata do šest tjedana nakon poroda). Uzroci APK-a su abrupcija placente, *placenta praevia/accreta*, ruptura uterusa i trauma uterusa. Više od 80% svih opstetričkih krvarenja čine PPK, koja su pak u više od 80% rodilja posljedica atonije uterusa i traume genitalnog trakta. Teška anemija tijekom trudnoće (Hb <70 g/L) značajan je rizik nastanka PPK.[3] Prema Schuurmansu i suradnicima, etiološku pozadinu PPK čine četiri osnovna uzroka ili njihova kombinacija, tzv. 4 T: tonus (slaba uterina kontrakcija / atonija uterusa), tkivo (abnormalnosti ili retinirani dijelovi placente i plodnih ovoja), trauma (laceracija i ruptura uterusa i porođajnog kanala) i trombin (poremećaji koagulacije).[4] Sukladno međunarodnom konsenzusu koji se temelji na studijama provedenim još 1960-ih godina, postpartalna krvarenja se dijele u tri kategorije: postpartalno krvarenje je nastalo ako je gubitak krvi >0,5 L unutar 24 sata od poroda, teško postpartalno krvarenje je nastalo ako je gubitak krvi >1 L unutar 24 sata od poroda, te masivno i životno ugrožavajuće postpartalno krvarenje je nastalo ako je gubitak krvi >2,5 L unutar 24 sata od poroda ili je

Ustanova u kojoj je rad napravljen:
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu,
Klinički bolnički centar Split, Split

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Sandro Glumac, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-9533-1261,
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split,
Spinčićeva 1, 21000 Split, e-pošta: sandro.glumac@gmail.com

Primljeno 28. kolovoza 2024., prihvaćeno 29. studenoga 2024.

krvarenje prouzrokovalo nastanak hipovolemičkog šoka.[5]

Cilj je ovoga narativnog preglednog rada pretražiti i prodiskutirati najnovija saznanja o masivnim opstetričkim krvarenjima, s posebnim osvrtom na njihovu dijagnostiku i liječenje.

Postupci

U ovom narativnom preglednom radu pretraživane su baze podataka *Web of Science* (*All Databases*) i *Scopus* zaključno s danom 1. travnja 2024. Pretraživane su isključivo humane studije s odraslim ispitanicima i isključivo na engleskom jeziku. U pretraživanju su korištene ključne riječi: *uterine hemorrhage*; *postpartum hemorrhage*; *blood coagulation tests*; *uterine inertia*; *obstetric labor complications*; *delivery, obstetric*; *oxytocics*; *blood loss, surgical*; *obstetric surgical procedures*; *cesarean section*.

Epidemiologija

Epidemiološke studije su pokazale kako u Europi 13% rodilja razvije PPK s gubitkom krvi >0,5 L, 3% rodilja razvije značajno PPK (s gubitkom krvi >1 L) te oko 0,05% rodilja razvije masivno opstetričko krvarenje s koagulopatijom i diseminiranom intravaskularnom koagulacijom (DIK) koje je uobičajeno udruženo s abrupcijom placente, tj. razvije akutnu opstetričku koagulopatiju s vrlo nepovoljnim ishodom i po rodilju i po dijete. Smrtnost rodilja od PPK je oko 8% u razvijenim zemljama te oko 20% u zemljama u razvoju (treći najčešći uzrok smrti nakon hipertenzivnih i tromboembolijskih [TE] komplikacija). Mortalitet uzrokovan PPK u Velikoj Britaniji iznosi 0,66/100.000 rodilja.[6] Ono što zabrinjava jest porast incidencije PPK u razvijenim zemljama, što se tumači porastom broja carskih rezova (CR), indukcija poroda, trudnoća s patološkom placentacijom, povećanim BMI i dobi rodilja (osobito kod prve trudnoće ili nakon četvrtog poroda). Također, pokazano je kako se većina smrtnih ishoda rodilja mogla prevenirati i to u prvom redu aktivnim vođenjem trećega porodnog doba i profilaktičkom primjenom uterotonika.[7]

Fiziologija trudnoće

Tijekom trudnoće protok krvi kroz uterus poveća se s početnih 60 mL/min na 600 mL/min u terminu poroda, što čini 15% ukupnoga srčanog minutnog volumena (SMV). Nadalje, u trudnoći dolazi do porasta koncentracije većine faktora koagulacije, skraćivanja protrombinskog vremena (PV) i aktiviranoga parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV), snižavanja koncentracije inhibitora faktora koagulacije, čime se stvara fiziološko „hiperkoagulabilno stanje" u svrhu smanjenja rizika preobilnoga peripartalnog krvarenja. Na primjer, vrijednost fibrinogena u terminu poroda raste do 6,5 g/L. Zbog toga trudnoća i puerperij također predstavljaju i značajan rizik za nastanak venske tromboembolije (VTE), uključujući duboku vensku trombozu i plućnu emboliju. Pokazano je kako su VTE dvostruko učestalije nakon CR-a te kako prisutnost trombofilije kod rodilje značajno povećava rizik nastanka VTE-a. U vrijeme poroda, gubitak krvi se kontrolira temeljem kontrakcije miometrija uterusa te lokalnih i sustavnih hemostatskih čimbenika. Poremećaj samo jedne od tih triju komponenti može prouzrokovati značajna krvarenja. Utvrđeno je kako je nedostatak fibrinogena glavna koagulacijska abnormalnost povezana s opstetričkim krvarenjima.[8] Zanimljivo, koncentracija faktora koagulacije XIII tijekom trudnoće fiziološki opada te opisana promjena može biti povezana s gubitkom krvi tijekom porođaja.[9]

Dijagnostika

Standardni koagulacijski testovi poput PV-a, APTV-a, međunarodnoga normaliziranog omjera (INR) i vrijednosti fibrinogena ne odražavaju funkciju trombocita (Tr), stabilnost ugruška i fibrinolitičku aktivnost te su bez prediktivnog značaja kod krvarenja zbog koagulopatije. Čekanje tih nalaza katkad se produlji i na više od 60 minuta, što zasigurno umanjuje njihov klinički značaj. Zanimljiva studija koja je uključila 456 rodilja koje su razvile PPK utvrdila je kako je poremećaj PV-a i APTV-a vidljiv tek prilikom gubitka krvi većeg od 5 L.[10] Stoga se danas sve veći naglasak stavlja na analize „*point of care*" poput tromboelastografije (TEG) i tromboelastometrije (TEM), koje su u mogućnosti procijeniti i grafički prikazati viskoelastična svojstva ugruška tijekom stvaranja i tijekom lize, tj. omogućuju brzu ciljanu terapiju održavanja odgovarajuće koncentracije fibrinogena.[11] Nadalje, testom FIBTEM može se dodatno procijeniti je li nedostatak fibrinogena razlog smanjene čvrstoće ugruška. TEM se također pokazao kao pouzdan pokazatelj stupnja DIK-a jer dobro korelira s DIK-skorom međunarodnog društva za trombozu i hemostazu (ISTH DIK skor) te je dijagnostički osobito pouzdan ako je udružen s antitrombinom (AT) i proteinom C.[12] Nedostatak drugih faktora koagulacije pored fibrinogena vrlo je rijedak i može se utvrditi produljenjem PV-a i APTV-a na laboratorijskim pretragama, produljenjem CT-a („*clotting time*") na TEM-u te izračunom r-vremena na TEG-u i CT-vremena na Quantri.[13] Danas postoje i pokušaji razvijanja prognostičkih modela rizika nastanka opstetričkih krvarenja, ali još uvijek su nedovoljno klinički pouzdani.[14]

Intervencijski algoritam

Intervencijski algoritam u slučaju masivnoga opstetričkog krvarenja uključuje primjenu traneksamične

kiseline u dozi od 15 do 25 mg/kg TT ili 1 g kroz 10 min. Također, 1 g traneksamične kiseline treba dati i kod gubitka krvi >1 L te ponoviti dozu nakon 30 min ako krvarenje i dalje perzistira.[15] Moguće komplikacije liječenja s traneksamičnom kiselinom uključuje bubrežno oštećenje i epileptogene napade osobito u preeklampsiji, dok su teoretski moguće i TE komplikacije. Ipak, primjena traneksamične kiseline preporučuje se kod svih PPK uzrokovanih atonijom uterusa i traumom te perzistentnih krvarenja tijekom CR-a.[16] Nadalje, kod masivnih opstetričkih krvarenja odmah treba primijeniti dvije doze pripravaka KE O- uz što je moguće ranije davanje KE odgovarajuće krvne grupe. U teškim slučajevima masivnoga opstetričkog krvarenja preporučuje se inicijalno primijeniti 4 doze KE + 4 doze svježe smrznute plazme (SSP) + 4 doze koncentrata trombocita (KT).[17] Ako krvarenje i dalje traje treba primijeniti 2 – 4 g fibrinogena (20 – 50 mg/kg TT) ili 1 – 2 krioprecipitata te korigirati acidozu, hipokalcijemiju i hipotermiju (pH >7,2, Ca^{2+} >1 mmol/L, TT >35° C) da ne nastane tzv. letalni trijas (koagulopatija, acidoza i hipotermija).[18] Hipokalcijemija nastaje zbog masivne i brze transfuzije KE i SSP, pogoršava koagulopatiju i uzrokuje disfunkciju miokarda. Može se točno izmjeriti na većini modernih plinskih krvnih analizatora te je cilj održavati ionizirani Ca >1 mmol/L iv davanjem 10 mL 10% kalcij-glukonata.[19] Ako viskoelastični hemostatski testovi nisu dostupni, fibrinogen se nadoknađuje kada je <2 g/L.[20] Fibrinogen je prvi faktor koagulacije poremećen kod PPK. Međutim, koncentracija fibrinogena pri prijmu u rodilište nema prediktivni značaj nastanka teškog PPK u općoj opstetričkoj populaciji. Istraživanja naglašavaju korekciju fibrinogena prioritetom tijekom PPK jer je to jedini faktor koagulacije koji dokazano korelira s kliničkim ishodom. Svako smanjenje fibrinogena za 1 g/L povećava rizik ozbiljnog krvarenja 2,6 puta. Preporučuje se određivati fibrinogen na svakih 0,5 L izgubljene krvi.[21] Krioprecipitat je indiciran kod izrazito niske vrijednosti fibrinogena i krvarenja iz incizija. Sadrži 200 mg fibrinogena, F VIII C, von Willebrand faktor, F XIII i fibronektin. Jedno pakiranje krioprecipitata podiže razinu fibrinogena za 0,5 g/L. Može se razmotriti i primjena koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC) u dozi od 20 do 40 IU/kg TT, iako su dokazi o njegovoj sigurnosti i učinkovitosti vrlo oskudni.[22] Ako je dostupan može se koristiti i F XIII u dozi od 1.250 do 2.500 IU ili od 15 do 30 IU/kg TT, dok se rekombinantni faktor VIIa (rF VIIa) smatra zadnjom linijom obrane kod masivnoga opstetričkog krvarenja kada terapija uterotonicima nije polučila zadovoljavajuće rezultate.[23] rF VIIa se primjenjuje u dozi od 60 – 90 μg/kg TT iv tijekom 3 – 5 min, s mogućnošću ponavljanja doze nakon 20 min. Nosi značajan rizik nastanka TE komplikacija (češće arterija nego vena) te je relativno skup lijek. Nužna je korekcija trombocita i fibrinogena prije samog davanja rF VIIa. Primjena aprotinina danas je napuštena zbog visoke učestalosti TE komplikacija.[24]

Krvne pripravke treba dati pri krvarenju većem od 1,5 L ili kod znakova hemodinamske nestabilnosti.[25] Kristaloide i koloide treba primjenjivati do dolaska krvnih pripravaka. Kristaloidi se čine boljim izborom u volumnoj nadoknadi, s obzirom na to da koloidi inhibiraju agregaciju Tr i remete koagulaciju. Prema tzv. liberalnom konceptu volumne nadoknade kristaloidi se daju u omjeru 3:1 i koloidi 1,5:1 u korist procijenjenog volumena izgubljene krvi, ali sve više dokaza sugerira kako preobilna volumna nadoknada može biti štetna u smislu pogoršanja oksigenacije tkiva, razvoja koagulopatije i acidoze.[26] Pokazalo se u pojedinim slučajevima kako održavanje permisivne hipotenzije (sistolički tlak oko 70 mmHg) može biti od koristi.[27] Lijevi bočni položaj umanjuje aortokavalnu kompresiju kod APK, dok Trendelenburgov položaj ili autotransfuzijski položaj može biti učinkovit kod PPK.[5] Krvni pripravci, tj. KE / SSP / KT daju se u omjeru 1:1:1. Vrlo zastupljena jednadžba izračuna nadoknade volumena krvi s ciljem postizanja vrijednosti hematokrita (Htc) od 0,3 glasi: Potreban volumen krvi (mL) = TT x 65 mL/kg x ((0,3 – Htc) / 0,3)). Savjetuje se održavati Hb >80 g/L, ali valja napomenuti kako u teškom hipovolemičkom šoku nalaz Hb može biti lažan. Također, nužno je praćenje vrijednosti laktata, jer koncentracija laktata >4 mmol/L sugerira nastanak značajnog šoka.[17]

Krvarenje dovodi do gubitka i potrošnje faktora koagulacije, što može biti dodatno pogoršano dilucijskom koagulopatijom uslijed nadoknade volumena. Specifičnost masivnoga opstetričkog krvarenja u odnosu na traumatološka krvarenja jest brz razvoj DIK-a.[28] Primjena transfuzijskog liječenja kod rodilja uz klasične transfuzijske komplikacije (alergijske i febrilne reakcije, akutno oštećenje bubrega, opterećenje cirkulacije, metaboličke komplikacije, DIK, prijenos infektivne bolesti, akutna ozljeda pluća) nosi i rizik imunizacije s eritrocitnim i leukocitnim antigenima.[29] Ipak, uzimajući u obzir da je glavni uzrok smrti rodilja iskrvarenje i da je retrospektivna analiza uzroka smrti rodilja jasno pokazala kako je upravo „*too little, too late syndrom*" vodeći uzrok smrti rodilja, sa započinjanjem i agresivnošću transfuzijskog liječenja ne smije se oklijevati.[2]

Terapijski ciljevi kod akutnoga opstetričkog krvarenja uključuju Hb >80 g/L, Htc >0,25, fibrinogen >2 g/L, PV i APTV <1,5, PV/APTV <1, EXTEM CT 38 – 79 sek, Tr >75 x 10^9/L, TT >36°C, pH >7,2, ionizirani Ca >1 mmol/L te praćenje D-dimera.[30]

Atonija uterusa

Okosnicu liječenja atonije uterusa u sklopu PPK čini farmakološko liječenje. Oksitocin je neuropeptidni

hormon koji se daje u bolusu od 5 UI iv pa dodatno u bolusu od 5 UI iv pp. Nakon toga može se razmotriti kontinuirana intravenska infuzija brzinom od 10 UI/sat. Oksitocin se može primijeniti i intramiometrijski u dozi od 5 do 10 IU. Bolus ili brza infuzija oksitocina može uzrokovati perifernu vazodilataciju, porast SMV-a, tahikardiju, hipotenziju i ishemiju miokarda. Poluvijek oksitocina u plazmi iznosi 1 – 6 min. Koristi se i za profilaksu PPK u trećem porodnom dobu.[31]

Ergometrin je serotoninski agonist i parcijalni agonist α-receptora koji se daje u dozi od 0,2 do 0,4 mg iv ili im (do maks. doze od 1 mg). Nužan je oprez prilikom njegove iv primjene zbog mogućnosti razvoja značajne hipertenzije i spazma koronarnih arterija. Ne smije se upotrebljavati u preeklampsiji. Intramuskularni način davanja ergometrina je preferabilan. Neki centri primjenjuju ergometrin i intramiometrijski u dozi ekvivalentnoj iv, ali taj način primjene za sada još uvijek nije dovoljno poduprt u literaturi. Zbog njegova emetskog učinka potrebno je prilikom njegovog davanja dodati i iv antiemetik (ondansetron 4 mg ili granisetron 1 mg). Ergometrin ima značajno dulji poluvijek od oksitocina. Također se može koristiti za profilaksu PPK (osobito u kombinaciji s oksitocinom), ali s više nuspojava i inferiornijim učinkom u usporedbi s oksitocinom.[32]

Karboprost (prostaglandin F2α) je sintetski analog prostaglandina koji se primjenjuje kada ergometrin nije djelovao ili je njegova primjena kontraindicirana. Daje se u dozi od 250 μg im ili intramiometrijskom injekcijom, ali ne i iv, jer iv načinom primjene može prouzrokovati značajnu hipertenziju i anafilaksiju. Doza se može ponavljati svakih 15 min (do maksimalne doze od 2 mg). Komplikacija primjene karboprosta je bronhospazam pa ga treba izbjegavati kod astmatičara, a kontraindiciran je kod prematurusa zbog „*gasping syndrome*".[33]

Mizoprostol je sintetski analog prostaglandina i predstavlja drugu liniju farmakološkog liječenja atonije uterusa. Daje se u dozi od 800 do 1000 μg sublingvalno ili rektalno (slaba bioraspoloživost lijeka). Njegova primjena nosi rizik pojave hiperpireksije.[34]

Fizički način liječenja atonije uterusa uključuje masažu uterusa i čvrstu bimanualnu kompresiju uterusa kako bi se privremeno kontroliralo krvarenje te pripomoglo izbacivanju ugrušaka iz šupljine uterusa, omogućujući veću učinkovitost uterotonika. Također, preporučuje se primjena leda na trbušnu stijenku te eksterna kompresija aorte, kao i korištenje nepneumatske i antišok odjeće.[23,35]

Ciljevi kirurškog liječenja atonije uterusa jesu: brzo otkrivanje mjesta ili uzroka krvarenja, ozljede ili upalnog procesa; izbjegavanje masivne transfuzije; sprječavanje progresije stanja šoka u DIK-u, višestrukog zatajenja organa (VOZ) i sindroma akutnoga respiratornog distresa (ARDS); prezervacija uterusa i adneksa te očuvanje fertilnosti. U tu svrhu često je nužno izvršiti ginekološki pregled u općoj anesteziji i sanirati traumu genitalnog trakta, tamponirati uterus i umetnuti intrauterini balon (npr. Bakri balon).[3,36] Kod atonije uterusa tijekom CR-a literatura navodi korist od primjene B-Lynch, Hayman ili Cho kompresivnog šava na uterus. Katkad je potrebno podvezivanje uterusa i unutarnje ilijakalne arterije, dok je primjena uređaja „*Cell Saver*" kod masivnih opstetričkih krvarenja tijekom CR-a rezervirana samo za najveće centre i u rijetkim indikacijama.[37] U najtežim slučajevima atonije uterusa u svrhu spašavanja života rodilje katkad je nužno učiniti supracervikalnu ili totalnu histerektomiju. Haller i suradnici su pokazali tijekom 16-godišnjeg razdoblja praćenja (do 2015.) pet hrvatskih rodilišta da ukupna učestalost hitnih histerektomija iznosi 0,46%, odnosno 0,18% kod porođaja dovršenih vaginalnim putem i 1,98% kod porođaja dovršenih CR-om, što Hrvatsku svrstava na donju granicu pojavnosti histerektomija u usporedbi s razvijenim zemljama.[38]

Danas se atonija uterusa tretira i radiološkom intervencijom, tj. selektivnom embolizacijom krvnih žila uterusa i zdjelice s uspjehom procedure od oko 90%. Dokazi sugeriraju neuspješnost radiološke intervencije ako koagulacijski deficiti prethodno nisu korigirani.[39]

Rane komplikacije PPK uključuju hipovolemički šok, DIK, VOZ, ARDS, akutno zatajenje bubrega, zatajenje jetre i transfuzijske komplikacije.[40] Kasne komplikacije PPK jesu Sheehanov sindrom, neplodnost, depresija i posttraumatski stresni poremećaj.[41,42]

Poslijeoperacijsko liječenje rodilje nastavlja se ovisno o hemodinamskoj stabilnosti i potrebi mehaničke ventilacije u jedinici intenzivnog liječenja ili ginekološkom odjelu intenzivne njege. Tromboprofilaksu treba započeti 6 – 12 sati nakon uspostave hemostaze zbog značajnog rizika od TE komplikacija nakon PPK.[43] Suplemente željeza treba dati jedan do dva dana nakon uspostave hemostaze zbog liječenja anemije te je potrebno uvesti antibiotsku terapiju.[44,45]

Zaključak

Ograničavajući čimbenik u istraživanju masivnoga opstetričkog krvarenja jest činjenica kako mnoge spoznaje ovog stanja i dalje potječu iz iskustava traumatoloških i drugih velikih krvarenja. Glavni ciljevi kod masivnoga opstetričkog krvarenja jesu brzo zaustavljanje samog krvarenja te prevencija mogućih TE incidenata. Nadalje, treba težiti redukciji transfuzijskih potreba kako bi se izbjegli neželjeni događaji i racionalizirala cijena liječenja. Literatura ističe kako je od presudne važnosti postojanje protokola masivnoga opstetričkog krvarenja i uvježban multidisciplinarni pristup u njihovom izvršavanju, kao i dosljedna primjena pro-

filakse PPK te „*point of care*“ princip vođenja terapijskog postupanja u slučaju masivnoga opstetričkog krvarenja.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: SG, NE

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: SG, MP, NE

Pisanje prve verzije rada: SG, MP

Kritička revizija: –

LITERATURA

1. *Doherty S, Asghari S, Heeley T, House-Denine M, Hall A, Swab M.* Postpartum haemorrhage in rural indigenous women: Scoping review of a global obstetrical challenge. Int J Circumpolar Health. 2022;81(1):2090066.
2. *Karlsson O.* Protocol for postpartum haemorrhage including massive transfusion. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2022; 36(3–4):427–32.
3. *Burki T.* Understanding postpartum haemorrhage. Lancet. 2023;402(10402):601.
4. *Neary C, Naheed S, McLernon DJ, Black M.* Predicting risk of postpartum haemorrhage: A systematic review. Brit J Obstetr Gynaecol. 2021;128(1):46–53.
5. *Muñoz M, Stensballe J, Ducloy-Bouthors AS, Bonnet MP, De Robertis E, Fornet I i sur.* Patient blood management in obstetrics: Prevention and treatment of postpartum haemorrhage. A nata consensus statement. Blood Transfus. 2019;17 (2):112–36.
6. *Chandraharan E, Krishna A.* Diagnosis and management of postpartum haemorrhage. Brit Med J. 2017;358:j3875.
7. *Thies-Lagergren L, Kvist LJ, Gottvall K, Jangsten E.* A swedish register-based study exploring primary postpartum hemorrhage in 405 936 full term vaginal births between 2005 and 2015. Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biol. 2021;258:184–88.
8. *Thornburg KL, Jacobson SL, Giraud GD, Morton MJ.* Hemodynamic changes in pregnancy. Semin Perinatol. 2000;24(1): 11–14.
9. *Haslinger C, Korte W, Hothorn T, Brun R, Greenberg C, Zimmermann R.* The impact of prepartum factor XIII activity on postpartum blood loss. J Thromb Haemost. 2020;18(6): 1310–19.
10. *Roberts TCD, De Lloyd L, Bell SF, Cohen L, James D, Ridgway A i sur.* Utility of viscoelastography with TEG 6s to direct management of haemostasis during obstetric haemorrhage: A prospective observational study. Int J Obstetr Anesth. 2021; 47:103192.
11. *Dias JD, Butwick AJ, Hartmann J, Waters JH.* Viscoelastic haemostatic point-of-care assays in the management of postpartum haemorrhage: A narrative review. Anaesthesia. 2022;77 (6):700–11.
12. *Agarwal S, Laycock HC.* The debate ROTEMs on – the utility of point-of-care testing and fibrinogen concentrate in postpartum haemorrhage. Anaesthesia. 2020;75(9):1247–51.
13. *Collins P.* Point-of-care coagulation testing for postpartum haemorrhage. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2022;36 (3-4):383–98.
14. *Carr BL, Jahangirifar M, Nicholson AE, Li W, Mol BW, Licqurish S.* Predicting postpartum haemorrhage: A systematic review of prognostic models. Aust N Z J Obstetr Gynaecol. 2022;62(6):813–25.
15. *Dawoud M, Al-Husseiny M, Helal O, Elsherbini M, Abdel-Rasheed M, Sediek M.* Intravenous tranexamic acid vs. sublingual misoprostol in high-risk women for postpartum haemorrhage following cesarean delivery; a randomised clinical trial. BMC Pregnancy Childbirth. 2023;23(1):611.
16. *Alam AQ, Barrett J, Callum J, Kaustov L, Au S, Fleet A i sur.* Tranexamic acid for the prevention of postpartum haemorrhage: The tapph-1 pilot randomized trial and lessons learned for trials in canadian obstetrics. Sci Rep. 2023;13(1):4512.
17. *Wilbeck J, Hoffman JW, Schorn MN.* Postpartum hemorrhage: Emergency management for uncontrolled vaginal bleeding. Adv Emerg Nurs J. 2022;44(3):213–19.
18. *Hofer S, Blaha J, Collins PW, Ducloy-Bouthors AS, Guasch E, Labate F i sur.* Haemostatic support in postpartum haemorrhage: A review of the literature and expert opinion. Eur J Anaesthesiol. 2023;40(1):29–38.
19. *Epstein D, Solomon N, Korytny A, Marcusohn E, Freund Y, Avrahami R i sur.* Association between ionised calcium and severity of postpartum haemorrhage: A retrospective cohort study. Br J Anaesth. 2021;126(5):1022–8.
20. *Grottke O, Mallaiah S, Karkouti K, Saner F, Haas T.* Fibrinogen supplementation and its indications. Semin Thromb Hemost. 2020;46(1):38–49.
21. *Kumaraswami S, Butwick A.* Latest advances in postpartum hemorrhage management. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2022;36(1):123–34.
22. *Leal R, Lança F.* Comparison of european recommendations about patient blood management in postpartum haemorrhage. Transfus Med. 2023;33(2):103–12.
23. *Henriquez D, Bloemenkamp KWM, van der Bom JG.* Management of postpartum hemorrhage: How to improve maternal outcomes? J Thromb Haemost. 2018;16(8):1523–34.
24. *Post SE, Rood KM, Kiefer MK.* Interventions of postpartum hemorrhage. Clin Obstetr Gynecol. 2023;66(2):367–83.
25. *Schorn MN, Phillippi JC.* Volume replacement following severe postpartum hemorrhage. J Midwifery Womens Health. 2014;59(3):336–43.
26. *Schol PBB, de Lange NM, Woiski MD, Langenveld J, Smits LJM, Wassen MM i sur.* Restrictive versus liberal fluid resuscitation strategy, influence on blood loss and hemostatic parameters in mild obstetric hemorrhage: An open-label randomized controlled trial. (REFILL study). PLoS One. 2021; 16(6):e0253765.
27. *Pettersen S, Falk RS, Vangen S, Nyfløt LT.* Exploring trends of severe postpartum haemorrhage: A hospital-based study. BMC Pregnancy Childbirth. 2023;23(1):363.
28. *Shah A, Kerner V, Stanworth SJ, Agarwal S.* Major haemorrhage: Past, present and future. Anaesthesia. 2023;78(1):93–104.
29. *Bell SF, Watkins A, John M, Macgillivray E, Kitchen TL, James D i sur.* Incidence of postpartum haemorrhage defined by quantitative blood loss measurement: A national cohort. BMC Pregnancy Childbirth. 2020;20(1):271.

30. *Baird SM, Martin S, Kennedy MBB.* Goals for collaborative management of obstetric hemorrhage. Obstetr Gynecol Clin North Am. 2021;48(1):151–71.
31. *McDonagh F, Carvalho JCA, Abdulla S, Cordovani D, Downey K, Ye XY i sur.* Carbetocin vs. oxytocin at elective caesarean delivery: A double-blind, randomised, controlled, non-inferiority trial of low- and high-dose regimens. Anaesthesia. 2022;77(8):892–900.
32. *Selo-Ojeme DO.* Primary postpartum haemorrhage. J Obstetr Gynaecol. 2002;22(5):463–9.
33. *Heesen M, Orbach-Zinger S.* Optimal uterotonic management. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2022;36(1):135–55.
34. *Elati A, Weeks A.* Misoprostol for the management of postpartum haemorrhage. Brit Med J. 2011;342:d2877.
35. *Ahmadzia HK, Grotegut CA, James AH.* A national update on rates of postpartum haemorrhage and related interventions. Blood Transfus. 2020;18(4):247–53.
36. *Leleu A, Ghesquiere L, Machuron F, Caudrelier C, Devouge P, Subtil D i sur.* Intrauterine balloon tamponade in the management of severe postpartum haemorrhage after vaginal delivery: Is the failure early predictable? Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biol. 2021;258:317–23.
37. *Koirala P, Ghimire A, Bista KD.* B-lynch suture management among patients with postpartum hemorrhage in a tertiary care centre: A descriptive cross-sectional study. J Nepal Med Assoc. 2023;61(258):145–9.
38. *Haller H, Dugandžić V, Krištofić I, Glavan L, Vukčević I, Milčić H i sur.* Učestalost peripartalnih histerektomija u pet hrvatskih bolnica tijekom šesnaestogodišnjeg razdoblja. Liječ Vjesn. 2015;137:223–8.
39. *Sebghati M, Chandraharan E.* An update on the risk factors for and management of obstetric haemorrhage. Wom Health (Lond). 2017;13(2):34–40.
40. *Su LL, Chong YS.* Massive obstetric haemorrhage with disseminated intravascular coagulopathy. Best Pract Res Clin Obstetr Gynaecol. 2012;26(1):77–90.
41. *Michelet D, Ricbourg A, Gosme C, Rossignol M, Schurando P, Barranger E i sur.* Emergency hysterectomy for life-threatening postpartum haemorrhage: Risk factors and psychological impact. Gynecol Obstetr Fertil. 2015;43(12):773–9.
42. *Matsuzaki S, Endo M, Ueda Y, Mimura K, Kakigano A, Egawa-Takata T i sur.* A case of acute Sheehan's syndrome and literature review: A rare but life-threatening complication of postpartum hemorrhage. BMC Pregnancy Childbirth. 2017; 17(1):188.
43. *Yoshida T, Nagao T, Hayashi K, Yamanaka M.* Endometritis risk factors after arterial embolisation for postpartum haemorrhage. J Obstetr Gynaecol. 2023;43(1):2158323.
44. *Fox R, Aitken G, Mooney SS.* Management of secondary postpartum haemorrhage: A systematic review. Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biol. 2023;282:116–23.
45. *Lao TT, Wong LL, Hui SYA, Sahota DS.* Iron deficiency anaemia and atonic postpartum haemorrhage following labour. Reprod Sci. 2022;29(4):1102–10.

Liječ Vjesn 2024;146:413–418
https://doi.org/10.26800/LV-146-11-12-6

Pregled | Review

Utjecaj anestezije na kirurški stresni odgovor

The influence of anesthesia on surgical stress response

Marcela Čučković[1]✉, Jasminka Peršec[1,2]

[1] Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb
[2] Katedra za anesteziologiju s reanimatologijom, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Deskriptori
KIRURŠKI ZAHVATI – neželjeni učinci;
FIZIOLOŠKI STRES – etiologija, patofiziologija;
ANESTEZIJA – metode; ANALGESIJA – metode;
ANALGETICI – farmakologija;
ANESTETICI – farmakologija;
PERIOPERACIJSKI PERIOD;
POSTOPERACIJSKA BOL

SAŽETAK. Kirurški stresni odgovor je složen niz patofizioloških neuroendokrinih, metaboličkih i imunosnih promjena koje nastaju kao reakcija na ozljedu tkiva, a u svrhu očuvanja homeostaze organizma. Pojačan stresni odgovor povećava rizik za razvoj poslijeoperacijskih komplikacija i produljenog oporavka od kirurškog zahvata. Cilj rada je dati pregled utjecaja anestezije na kirurški stresni odgovor pretraživanjem dostupne literature u bazi podataka. Najveći utjecaj na razinu kirurškog stresa ima opsežnost ozljede tkiva. Odabir anesteziološke tehnike ima veliku ulogu u modulaciji stresnog odgovora. Anestezиološki lijekovi različito djeluju na izlučivanje hormona stresa, metabolizam i upalne reakcije u organizmu. Prijeoperacijska priprema bolesnika i poslijeoperacijska skrb također utječu na opsežnost stresne reakcije. Daljnja istraživanja i edukacije potrebne su kako bi se više osvijestila uloga anestezije u ovom kompleksnom odgovoru organizma.

Descriptors
SURGICAL PROCEDURES, OPERATIVE – adverse effects;
STRESS, PHYSIOLOGICAL – etiology, physiopathology;
ANESTHESIA – methods;
ANALGESIA – methods;
ANALGESICS – pharmacology;
ANESTHETICS – pharmacology;
PERIOPERATIVE PERIOD;
PAIN, POSTOPERATIVE

SUMMARY. The surgical stress response is a complex series of pathophysiological neuroendocrine, metabolic and immunological changes that occur as a reaction to tissue injury, for the purpose of preserving the homeostasis of the organism. Increased stress response increases the risk of developing postoperative complications and prolonged recovery from surgery. The aim of this paper is to provide an overview of the impact of anesthesia on the surgical stress response by searching available literature in database. The greatest influence on the level of surgical stress is the extent of the tissue injury. The choice of anesthetic technique plays a major role in modulating the stress response. Anesthetic drugs have different effects on hormone secretion, metabolism and inflammatory reactions in the organism. Preoperative preparation of the patient and postoperative care also affect the extent of the stress reaction. Further studies and education are needed in order to raise awareness of the role of anesthesia in this complex response of the organism.

Stresni odgovor organizma na kirurški podražaj niz je neuroloških, endokrinoloških, metaboličkih i upalnih promjena u svrhu očuvanja fiziološke homeostaze organizma. Patofiziološki, riječ je o složenom nizu događaja koji započinje na samom mjestu ozljede tkiva gdje se stvara živčani impuls koji potom uzrokuje pojačanu aktivnost simpatičkoga živčanog sustava i aktivira os hipotalamus – hipofiza – ciljni organ, što dovodi do pojačanog lučenja adrenalina, noradrenalina, kortizola, antidiuretskog hormona, renina, angiotenzina, aldosterona, glukagona, hormona rasta i s druge strane smanjenog lučenja inzulina. Ključnu ulogu u reakciji na stresni podražaj imaju paraventrikularne jezgre u hipotalamusu koje su osjetljive na promjene u organizmu, poput primjerice nastanka upale, i koje su odgovorne za pojačanu simpatičku i endokrinu aktivaciju.[1] Promjene u izlučivanju gore navedenih tvari dovode do povećanja sistemskoga perifernog otpora, hipertenzije, tahikardije, smanjenog protoka krvi kroz bubrege i gastrointestinalni sustav, povećane reapsorpcije vode u bubrežnim tubulima u svrhu održavanja intravaskularnog volumena i hipermetabolizma odnosno hiperkatabolizma u svrhu osiguravanja dovoljne količine energetskih supstrata. Glukoneogeneza i glikogenoliza dovode do hiperglikemije, lipoliza do povećanja koncentracije slobodnih masnih kiselina u krvi, a katabolizam proteina do mišićne atrofije.[2] Također dolazi do povećanog metabolizma unutar stanica, ali i do povećane koagulabilnosti krvi. Povećane koncentracije hormona rasta, osim hiperglikemije, dovode i do nastanka inzulinske rezistencije; točan mehanizam još se istražuje. Iako u stresnom odgovoru dolazi do povećanja koncentracije prolaktina, testosterona i hormona štitnjače njihove se vrijednosti, neovisno o jačini stresnog podražaja, brzo vraćaju u normalu te nemaju većega kliničkog značaja niti utječu na dugoročni ishod.[1] Brojni procesi u stresnom odgovoru dovode do poremećaja u radu imunološkog sustava: mijenja se odnos limfocita Th1 i Th2 u korist limfocita Th2, što potiče upalni odgovor, smanjuje se broj stanica NK te dolazi do smanjenja broja neutrofila i pore-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Marcela Čučković, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-1064-1875,
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu,
Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb,
e-pošta: marcelamarcec@gmail.com

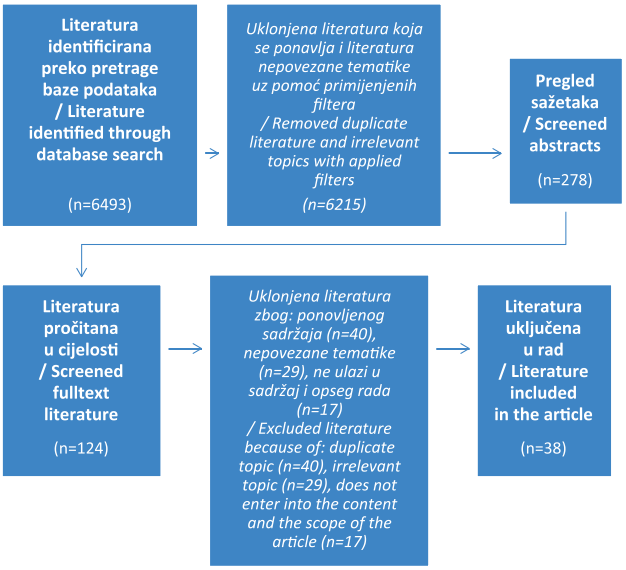
Primljeno 28. kolovoza 2024., prihvaćeno 29. studenoga 2024.

mećaja njihove fagocitne funkcije.[3] Uloga NK-stanica jest uništavanje inficiranih i malignih stanica, stoga se smatra kako pri izlaganju većem stresoru pad broja NK-stanica doprinosi širenju tumorskih stanica.[4] Kao rani odgovor na ozljedu tkiva upalne stanice pojačano luče citokine: proupalne IL-6, IL-8, IL-1β i TNF-α te protuupalne IL-4, IL-10 i TGF-β. Kao posljedica lučenja citokina u jetri se pojačano stvaraju proteini akutne faze: CRP, α2-makroglobulin i fibrinogen, dok se albumini i transferini smanjeno izlučuju. Koncentracije IL-1, IL-6 i TNFα ostaju povišene i do tri dana nakon kirurškog zahvata. Razina porasta citokina ovisi o jačini stresnog podražaja. Upalni odgovor može obuhvatiti i središnji živčani sustav narušavanjem krvno-moždane barijere od strane proupalnih citokina, što dovodi do nastanka hiperalgezije i alodinije. Poslijeoperacijski, manje razine proupalnih citokina, kortizola i CRP-a povezane su s manjom incidencijom razvoja komplikacija i bržim oporavkom od kirurškog zahvata. Upravo o ravnoteži proupalnih i protuupalnih citokina ovisi hoće li se i u kojoj mjeri razviti sindrom sustavnoga upalnog odgovora organizma (SIRS) odnosno sepsa.[5,6] Nadalje, pomak organizma iz homeostaze dovodi do povećanog rizika za akutnu ozljedu bubrega i miokarda, nastanak infekcija te poremećaja u cijeljenju rane i u konačnici odgođenog oporavka organizma od samoga kirurškog zahvata.[7] Poznato je kako hiperglikemija povećava rizik za nastanak infekcija rane.[8] Uz imunosni odgovor usko je povezan i oksidativni stres, pogotovo u velikih abdominalnih i kardiovaskularnih operacija gdje je veća incidencija nastanka ishemijsko-reperfuzijske ozljede.[9] S razinom porasta stresnog odgovora raste i rizik za razvoj poslijeoperacijskih plućnih komplikacija zbog poremećene funkcije respiratornih mišića i smanjenja vitalnog kapaciteta pluća.[10] Perioperacijski poremećaji endokrinološkog sustava mogu, pogotovo u starijih bolesnika kao i u bolesnika opterećenih brojnim komorbiditetima, doprinijeti razvoju takozvane perioperacijske kognitivne disfunkcije povezane s višom stopom mortaliteta i do tri mjeseca poslije operacijskog zahvata. Modulirani imunosni odgovor u starijih bolesnika također je povezan s razvojem demencije.[8,11]

Cilj je ovoga stručnog rada dati pregled uloge anestezije u razvoju kirurškoga stresnog odgovora organizma.

Metode

Pretražena je elektronička baza podataka *PubMed* do lipnja 2024. godine prema sljedećim ključnim riječima na engleskom jeziku: „*surgical stress and anesthesia*“ (hrvatski: kirurški stres i anestezija), „*surgical stress modulation*“ (hrv. modulacija odnosno mijenjanje kirurškog stresa), „*surgical stress and immune response*“ (hrv. kirurški stres i imunološki odgovor), „*anesthesia and neuroendocrine response*“ (hrv. anestezija i neuroendokrini odgovor), „*anesthetic drugs and immune response*“ (hrv. anesteziološki lijekovi i imunološki odgovor), „*regional anesthesia and stress response*“ (hrv. regionalna anestezija i stresni odgovor). Pretražena literatura je na engleskom jeziku, bez ograničenja prema godini objave i vrsti članka. Eliminacijom literature čiji se sadržaj ponavlja i irelevantnih članaka za ovu temu te nakon probira prema sažetcima pročitani su cjeloviti tekstovi, preuzete su i relevantne referencije iz pročitanih članaka te je napravljen sistematizirani pregled utjecaja anestezije na kirurški stresni odgovor. Slika 1. prikazuje PRISMA-dijagram tijeka pretrage literature.



Slika 1. PRISMA-dijagram pretrage literature
Figure 1. PRISMA flow diagram for literature review

Utjecaj anestezije na stresni odgovor organizma

Brojna istraživanja pokazala su kako odabir anesteziološke tehnike može utjecati na razinu porasta odgovora organizma na kirurški induciran stresni podražaj uz napomenu kako jačina stresnog odgovora ovisi ponajprije o opsežnosti ozljede tkiva.[12] U prilog tomu govori jedna metaanaliza koja je obuhvatila istraživanja provedena kroz tri desetljeća, a koja je pokazala kako minimalno invazivni kirurški zahvati u bolesnika uzrokuju dvostruki porast razine serumskog kortizola u odnosu na pojedince koji nisu bili izloženi stresu kirurškog zahvata. U invazivnijih operacija taj je porast koncentracije kortizola i do nekoliko puta veći i traje i do nekoliko dana nakon operacije.[13] Na stresni odgovor, osim invazivnosti zahvata, utječu i životna dob bolesnika, opterećenost komorbiditetima, uhranjenost te postojeća infekcija u organizmu.[1]

Na razinu porasta stresnog odgovora može se utjecati već od prijeoperacijske pripreme bolesnika za operacijski zahvat. Primjena anksiolitika kao dio premedikacije ne samo da smanjuje anksioznost, nego i neposredno utječe na smanjenje doze anestetika, poslijeoperacijsku bol te mučninu i povraćanje.[4]

Deksmedetomidin, alfa-2 adrenergički agonist, svojim sedacijskim, anksiolitičkim i analgetskim svojstvima kao dio premedikacije smanjuje simpatički i kardiovaskularni odgovor na endotrahealnu intubaciju.[14] Također, deksmedetomidin modulira imunosni odgovor smanjenjem koncentracije proupalnih citokina, poticanjem stvaranja protuupalnih citokina, primjerice IL-10, i povećanjem broja NK-stanica i limfocita Th1. Istovremeno inhibira lučenje katekolamina i kortizola i smanjuje razinu glikemije te se smatra kako potiče aktivnost kolinergičke protuupalne kaskade koja uključuje pojačanu aktivnost vagalnog živca i nikotinskih acetilkolinskih receptora.[15]

Upotreba benzodiazepina smanjuje anksioznost i time perioperacijski porast koncentracije serumskog kortizola i katekolamina.[4] Osim toga, benzodiazepini inhibiraju proizvodnju kortizola na razini hipotalamus-hipofiza[11] i moduliraju imunosni odgovor smanjujući fagocitnu aktivnost makrofaga.[16]

Klonidin, α2-agonist, smanjuje koncentraciju proupalnih citokina na mjestu ozljede, omjer limfocita Th1 i Th2 i aktivnost simpatikusa, čime doprinosi intraoperacijskoj hemodinamskoj stabilnosti iako ne utječe na generalizirani upalni odgovor.[5]

Dugo preoperativno gladovanje ubrzava katabolički odgovor organizma na stres.[17] Smjernice Europskog društva za kliničku prehranu i metabolizam savjetuju skratiti vrijeme prijeoperacijskog gladovanja i što prije poslijeoperacijski uvesti peroralnu prehranu kad god je to moguće.[18]

Poznato je kako opioidi suprimiraju aktivnost imunosnog sustava i os hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda i time inhibiraju otpuštanje hormona rasta i kortizola, no uz visoke doze opioida povećan je rizik za razvoj opioidnih nuspojava od kojih su najznačajnije mučnina, povraćanje, respiratorna depresija te rizik za razvoj ovisnosti i tolerancije.[19] Opioidi koji prolaze krvno-moždanu barijeru kao što su primjerice morfij, fentanil ili remifentanil imaju izraženiji imunosupresivni učinak od ostalih opioida tako što utječu na aktivnost neutrofila, limfocita, monocita, makrofaga i NK-stanica.[16] U usporedbi s ostalim opioidima, remifentanil ne utječe na aktivnost NK-stanica, dok tramadol potiče njihovu aktivnost.[3]

Utjecaj neopioidne anestezije na stresni odgovor organizma još se istražuje, no dokazano je primjerice kako primjena ketamina ili deksmedetomidina modulira aktivnost imunosnog sustava uz analgetski učinak.[20] Neopioidnom anestezijom, uz postizanje intraoperacijske hemodinamske stabilnosti sa smanjenim porastom koncentracije kortizola, izbjegavaju se neželjene nuspojave opioida.[21]

Ketamin, ako se primijeni prije početka operacije, inhibira porast upalnog odgovora smanjujući porast koncentracije IL-6 i TNFα i NK-stanica, ne utječe na stvaranje protuupalnih citokina i ograničava migraciju neutrofila u područje same upale odnosno ozljede tkiva.[22]

Kod dugotrajnije primjene tiopentala dokazana je povećana incidencija infekcija, ponajprije zbog imunosupresivnog učinka odnosno inhibicije baktericidne funkcije leukocita, kemotaksije i fagocitoze neutrofila i monocita. Kod jednokratne primjene tiopentala u indukciji imunosupresija nije od kliničke važnosti.[16] Osim toga, dokazano je da tiopental smanjuje broj NK stanica.[3]

Etomidat blokira sintezu aldosterona i kortizola inhibicijom 11β-hidroksilaze i 17α-hidroksilaze, enzima uključenih u sintezu kortizola, i do osam sati nakon primjene, međutim to se klinički očituje tek kao smanjen porast glukoze u krvi u odnosu na očekivanu vrijednost.[23] Nakon jednokratne primjene etomidata u indukciji snižene koncentracije kortizola nemaju utjecaja na oporavak i konačan ishod.[5]

Propofol inhibira izlučivanje kortizola kada se primjenjuje u kontinuiranoj infuziji, no u jednokratnoj primjeni ne pokazuje taj učinak.[24] U kombinaciji s remifentanilom dokazano smanjuje porast koncentracije kortizola, hormona rasta i katekolamina.[8] U usporedbi s ostalim anesteticima, primjenom propofola dolazi do manjeg katabolizma proteina, što se pripisuje povećanom iskorištavanju triglicerida iz sastava lipidne emulzije propofola u odnosu na proteine organizma.[1] Propofol ima antioksidativno djelovanje, inhibira ciklooksigenazu-2 smanjujući tako razinu prostaglandina E2, posrednika u upalnim procesima i bolnom podražaju, te ne smanjuje aktivnost NK-stanica. Osim toga ima antiemetski učinak, s obzirom na to da je poznato kako poslijeoperacijska mučnina i povraćanje pridonose pojačanom stresnom odgovoru.[3,4]

U odnosu na intravenske anestetike, inhalacijski anestetici više smanjuju porast koncentracije kortizola, katekolamina i hormona rasta, imaju veći utjecaj na agregaciju trombocita i stabilnost ugruška te uzrokuju limfocitozu i leukocitozu. Uz to imaju i imunomodulacijski učinak; smanjuju aktivnost NK-stanica i limfocita T te oslobađanje citokina. Smatra se i kako nemaju utjecaj na koncentraciju glukoze u krvi.[8] Kardioprotektivni učinak sevoflurana pripisuje se upravo antioksidativnom djelovanju i supresiji oslobađanja citokina.[16]

Adekvatna kontrola boli smanjuje neuroendokrini odgovor na stresni podražaj te je povezana s boljom funkcijom imunološkog sustava. Bolni podražaj uzro-

kuje porast koncentracije kortizola i produljenu aktivaciju simpatikusa.[4]

Lokalni anestetici smanjuju katabolički odgovor organizma i smatra se da imaju protuupalna svojstva i imunomodulacijski učinak koji ostvaruju blokiranjem provođenja bolnog živčanog impulsa djelujući na natrijeve ionske kanale prethodno aktivirane medijatorima upale na mjestu ozljede tkiva.[5] Lokalni anestetici također smanjuju generalizirani upalni odgovor, djeluju na funkciju leukocita i makrofaga te štite endotelnu barijeru od adhezije upalnih stanica i povećane propusnosti.[25] Nadalje, istraživanja su pokazala kako lidokain i bupivakain smanjuju broj proupalnih citokina, potiču apoptozu karcinomskih stanica i smanjuju njihovu veličinu, proliferaciju i migraciju.[26,27]

Istraživanja su pokazala kako regionalna anestezija odnosno analgezija doprinosi smanjenju stresnog odgovora. Neuroaksijalna analgezija odnosno anestezija zaustavlja provođenje aferentnih osjetnih živčanih impulsa te time izravno utječe na aktivaciju neuroendokrine osi kao odgovora na stresni podražaj i smanjenje stimulacije jetre, gušterače i nadbubrežnih žlijezda. Dokazano je kako primjena epiduralne analgezije, uz opću anesteziju, značajno utječe na smanjenje izlučivanja hormona rasta te adrenalina, noradrenalina i kortizola, što doprinosi većoj intraoperativnoj hemodinamskoj stabilnosti, a time u konačnici dovodi do bržeg oporavka i kraćeg trajanja hospitalizacije.[26] Nadalje, kombinacija epiduralne i opće anestezije povećava broj NK-stanica i do 72 sata poslije operacije.[4] Epiduralna analgezija u kardijalnim operacijama smanjuje incidenciju supraventrikularnih tahiaritmija i plućnih komplikacija smanjenjem lučenja katekolamina[8], a u operacijama u području zdjelice smanjuje koncentracije markera oksidativnog stresa[9]. Torakalna epiduralna anestezija na razini torakalnih kralježaka Th1 – Th5 inhibira aktivaciju simpatičkih živčanih vlakana smanjujući tako potrebu miokarda za kisikom uslijed povećanoga krvnog tlaka, pulsa ili kontraktilnosti. Osim toga, inhibira se koronarna vazokonstrikcija poboljšavajući tako odnos dostave i potražnje kisika, što smanjuje morbiditet i mortalitet u bolesnika opterećenih srčanim komorbiditetima. Epiduralna anestezija odnosno analgezija smanjuje rizik za nastanak plućnih komplikacija: plućne embolije, infekcija i poslijeoperacijske respiratorne depresije.[28] Osim toga, neuraksijalna analgezija pospješuje iskorištavanje glukoze tako što povećava osjetljivost tkiva na inzulin i smanjuje gubitak proteina sprječavajući oksidaciju aminokiselina.[29] U bolesnika u kojih je primijenjena kombinacija spinalne i epiduralne anestezije zabilježena je manja oksidacija aminokiselina odnosno manji katabolizam proteina u neposrednom poslijeoperacijskom razdoblju.[1] Pad koncentracije cirkulirajućeg kortizola smanjuje incidenciju akutnoga bubrežnog zatajenja i razvoja paralitičkog ileusa nakon abdominalnih operacija.[1,8] Funkcija gastrointestinalnog sustava vraća se u normalu dva do tri dana ranije u bolesnika koji su primali analgeziju putem epiduralnog katetera. Predloženi mehanizmi za taj učinak jesu adekvatna kontrola boli, blokada simpatikusa bez utjecaja na parasimpatikus, manje korištenje opioida koji smanjuju motilitet crijeva i povećan protok krvi kroz cjelokupni gastrointestinalni trakt.[28] Neadekvatna kontrola boli dovodi do produljenoga simpatičkog odgovora koji može produljiti mehaničku ventilaciju i poslijeoperacijski boravak u jedinici intenzivne medicine.[4] Smatra se da poslijeoperacijska epiduralna analgezija pridonosi i boljem kognitivnom statusu zbog bolje kontrole boli, manje sedacije i boljeg oporavka plućne funkcije, što sprječava razvoj hipoksije.[28] I u pedijatrijskoj populaciji regionalna analgezija doprinosi intraoperacijskoj hemodinamskoj stabilnosti i smanjenju porasta razine stresnog odgovora uz manju potrebu za korištenjem opioida.[30] U više provedenih istraživanja pokazalo se kako je u bolesnika podvrgnutih operacijama karcinoma dojke, jajnika ili prostate manja incidencija ponovne pojavnosti karcinoma uz perioperacijsku epiduralnu analgeziju ili primjenu paravertebralnog regionalnog bloka.[8] Uz navedeno, pokazalo se kako epiduralna analgezija, zbog svog doprinosa smanjenom katabolizmu proteina, utječe na bolju kvalitetu života nakon operacija kolorektalnih karcinoma.[31] Periferni regionalni blokovi smanjuju edem i hiperalgeziju uzrokovanu upalom na mjestu ozljede tkiva te osim djelovanja na bolni podražaj doprinose bržoj poslijeoperacijskog mobilnosti.[25]

Nesteroidni protuupalni analgetici nemaju značajniji utjecaj na stresni odgovor.[5]

U perioperacijskom razdoblju, osim bolnog podražaja, i hipotermija i nadoknada tekućina i krvnih derivata uvelike mogu utjecati na aktivnost imunosnog sustava.

Intraoperacijska hipotermija podiže razinu kortizola i katekolamina te uzrokuje imunosupresiju i poremećaj funkcije trombocita i koagulacijske kaskade.[32] Pad tjelesne temperature za svega 1 – 3°C nekoliko puta povećava rizik za nastanak infekcija rane, krvarenja, srčane aritmije i povećan katabolizam.[33]

Stresni odgovor mijenja ravnotežu tekućina u organizmu na takav način da dolazi do povećanog zadržavanja vode neuroendokrinim mehanizmima. Istraživanjima se pokazalo kako primjerice izofluran smanjuje izlučivanje kristaloida za 50%. S druge strane, spinalna anestezija produljuje vrijeme distribucije infundiranih tekućina, što pogotovo dolazi do izražaja prilikom nastupa hipotenzije.[34] Transfuzija krvnih pripravaka također je povezana s imunosupresijom.[35]

Postoji i povezanost između duljine trajanja anestezije i mortaliteta unutar godine dana; smatra se da

veća dubina anestezije doprinosi povećanom oksidativnom stresu i upalnom odgovoru.[36]

Hiperglikemija, inzulinska rezistencija kao i katabolizam proteina mogu višestruko povećati rizik od akutnog zatajenja vitalnih organa i 30-dnevnu stopu mortaliteta. U kliničkoj praksi, postoperativna kontrola glikemije te nutritivna potpora iznimno su važne u kontroli kataboličkog utjecaja stresnog odgovora na oporavak od kirurškog zahvata.[37] Poznato je kako je hiperglikemija povezana s duljim trajanjem mehaničke ventilacije, produljenim boravkom u bolnici te povećanom stopom infekcija i mortaliteta.[29]

Primjena glukokortikoida kao adjuvansa u perioperacijskom razdoblju dodatno povećava rizik za razvoj hiperglikemije, no istovremeno utječe na smanjenje boli, termoregulaciju, supresiju citokinskih receptora i posljedično tomu smanjuje otpuštanje proupalnih citokina.[19]

Rano poslijeoperacijsko uvođenje enteralne prehrane, kada je to moguće, smanjuje štetne metaboličke utjecaje stresnog podražaja.[29] Nutritivna potpora od iznimne je važnosti za smanjenje negativnih posljedica razgradnje mišića i sprječavanje atrofije crijevne sluznice i translokacije bakterija, što doprinosi razvoju sepse.[12]

Anestetici utječu na imunosni sustav modulacijom aktivnosti imunosnih stanica odnosno citokina, prostaglandina i bradikinina. Dokazano je kako je razina stresnog odgovora u obrnuto proporcionalnom odnosu s aktivnošću limfocita T i B te NK-stanica, što može potencijalno doprinijeti širenju ostatnih karcinomskih i metastatskih stanica po organizmu nakon onkoloških zahvata. Povećano stvaranje proupalnih citokina pospješuje rast i razvoj tumorskih stanica. Poslijeoperacijski imunosni obrambeni mehanizmi često su narušeni. S druge strane, IL-10 pokazuje antitumorsko djelovanje poticanjem aktivnosti NK stanica. Osim imunosnog odgovora, na progresiju tumora utječe i neuroendokrini odgovor.[5,32,38] Smatra se da regionalna anestezija, zbog minimalnoga imunosupresivnog odgovora organizma na stresni kirurški podražaj i smanjenja doza anestetika odnosno opioida te aktivnosti simpatikusa, ima potencijal utjecati na konačni ishod bolesnika oboljelih od karcinoma, no potrebna su još brojna istraživanja kako bi se došlo do čvrste razine dokaza.[3]

Zaključak

Stresni odgovor organizma na kirurški podražaj jest složeni niz međusobno povezanih događaja koji uvelike mogu utjecati na konačan poslijeoperacijski ishod, ali često je u kliničkoj praksi zanemaren. Perioperacijski postupci trebaju težiti kontroli razine stresnog odgovora kako bi se negativni učinci poput katabolizma i poremećaja rada neurološkog i imunosnog sustava smanjili, a istovremeno što prije postigla homeostaza organizma u svrhu bržeg i boljeg oporavka od kirurškog zahvata sa što manje komplikacija. Navedeno je od velikog značaja u duljih, složenih i invazivnijih operacija. Adekvatna prijeoperacijska priprema bolesnika, premedikacija, smanjeno vrijeme prijeoperacijskog gladovanja, odgovarajuća anesteziološka tehnika, odabir lijekova, održavanje adekvatne dubine anestezije, perioperacijska kontrola boli, nadoknada tekućina i krvnih pripravaka, održavanje hemodinamske stabilnosti kao i poslijeoperacijska potpora nutritivnom statusu mogu uvelike doprinijeti modulaciji stresnog odgovora. Potrebna su brojna daljnja istraživanja, ali i edukacije kako bi izbor anesteziološke tehnike mogao uzeti u obzir i utjecaj anestezije na kirurški stresni odgovor.

KRATICE:

IL – interleukin
CRP – C-reaktivni protein
TNFα – faktor nekroze tumora alfa (engl. *tumor necrosis factor alpha*)
TGF – transformacijski faktor rasta (engl. *transforming growth factor*)
NK stanice – prirodnoubilačke stanice (engl. *natural killer*)

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: MČ, JP
Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: MČ
Pisanje prve verzije rada: MČ
Kritička revizija: MČ, JP

LITERATURA

1. *Cusack B, Buggy DJ.* Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response. Brit J Anaesthesiol Educ. 2020;20(9):321–8.
2. *Gillis C, Carli F.* Promoting Perioperative Metabolic and Nutritional Care. Anesthesiology. 2015;123(6):1455–72.
3. *Vrbanović Mijatović V, Gatin L, Tonković D, Bandić Pavlović D, Smuđ Orehovec S, Miklić Bublić M i sur.* The effect of regional vs. General anesthesia on the immune response in breast cancer surgery: A narrative review of the literature. Acta Clin Croat. 2022;61(2):115–20.
4. *Ivascu R, Torsin LI, Hostiuc L, Nitipir C, Corneci D, Dutu M.* The Surgical Stress Response and Anesthesia: A Narrative Review. J Clin Med. 2024;13(10):3017.
5. *Golubovska I, Vanags I.* Anaesthesia and Stress Response to Surgery. Proc Latv Acad Sci. 2008;62:141–7.

6. *Milone M, Desiderio A, Velotti N, Manigrasso M, Vertaldi S, Bracale i sur.* Surgical stress and metabolic response after totally laparoscopic right colectomy. Sci Rep. 2021;11(1):9652.
7. *Manou-Stathopoulou V, Korbonits M, Ackland GL.* Redefining the perioperative stress response: a narrative review. Br J Anaesth. 2019;123(5):570–83.
8. *Iwasaki M, Edmondson M, Sakamoto A, Ma D.* Anesthesia, surgical stress, and "long-term" outcomes. Acta Anaesthesiol Taiwan. 2015;53(3):99–104.
9. *Stevens JL, Feelisch M, Martin DS.* Perioperative Oxidative Stress: The Unseen Enemy. Anesth Analg. 2019;129(6): 1749–60.
10. *Sameed M, Choi H, Auron M, Mireles-Cabodevila E.* Preoperative Pulmonary Risk Assessment. Respir Care. 2021;66 (7):1150–66.
11. *Paola A, Carlo L, Cinzia DR.* Stress response to surgery, anaesthetics role and impact on cognition. J Anesth Clin Res. 2015;6:1–5.
12. *Finnerty CC, Mabvuure NT, Ali A, Kozar RA, Herndon DN.* The surgically induced stress response. J Parenter Enteral Nutr. 2013;37(5):21–9.
13. *Prete A, Yan Q, Al-Tarrah K, Akturk HK, Prokop LJ, Alahdab F i sur.* The cortisol stress response induced by surgery: A systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2018;89(5):554–67.
14. *Xiong J, Gao J, Pang Y, Zhou Y, Sun Y, Sun Y.* Dexmedetomidine premedication increases preoperative sedation and inhibits stress induced by tracheal intubation in adult: a prospective randomized double-blind clinical study. BMC Anesthesiol. 2022;22(1):398.
15. *Wang K, Wu M, Xu J, Wu C, Zhang B, Wang G i sur.* Effects of dexmedetomidine on perioperative stress, inflammation, and immune function: systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth. 2019;123(6):777–94.
16. *Cruz FF, Rocco PR, Pelosi P.* Anti-inflammatory properties of anesthetic agents. Crit Care. 2017;21(1):67.
17. *Gupta B, Gupta A, Gupta L.* Stress or metabolic response to surgery and anesthesia. Indian J Clin Anaesth. 2019;6(2): 165–71.
18. *Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S i sur.* ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. Clin Nutr. 2021;40:4745–61.
19. *Kehlet H.* Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. Br J Anaesth. 1997;78 (5):606–17.
20. *Lisowska B, Jakubiak J, Siewruk K, Sady M, Kosson D.* Which idea is better with regard to immune response? Opioid anesthesia or opioid free anesthesia. J Inflamm. 2020;13:859–69.
21. *Sakan S, Turudić Ž, Peremin S, Šribar A, Sojčić N, Čučković M i sur.* Opioid free general anesthesia in clinical practice – a review article. Acta Clin Croat. 2023;62(2):362–7.
22. *Senapathi TG, Widnyana IM, Wiryana M, Aribawa IG, Aryabiantara IW, Hartawan IG i sur.* Effectiveness of low-dose intravenous ketamine to attenuate stress response in patients undergoing emergency cesarean section with spinal anesthesia. J Pain Res. 2016;9:689–92.
23. *Desborough JP.* The stress response to trauma and surgery. Br J Anaesth. 2000;85(1):109–17.
24. *Aceto P, Lai C, Dello Russo C, Perilli V, Navarra P, Sollazzi L.* Stress response to surgery, anesthetics role and impact on cognition. J Anesth Clin Res. 2015;6(7):539.
25. *Grosu I, Lavand'homme P.* Continuous regional anesthesia and inflammation: a new target. Minerva Anestesiol. 2015;81 (9):1001–9.
26. *Zhang Y, Lu J, Qin M, Xu M, Luo W, Li B i sur.* Effects of different anesthesia methods on postoperative immune function in patients undergoing gastrointestinal tumor resection. Sci Rep. 2023;13(1):243.
27. *Dockrell L, Buggy DJ.* The role of regional anaesthesia in the emerging subspecialty of onco-anaesthesia: a state-of-the-art review. Anaesthesia. 2021;76(1):148–59.
28. *Moraca RJ, Sheldon DG, Thirlby RC.* The role of epidural anesthesia and analgesia in surgical practice. Ann Surg. 2003;238 (5):663–73.
29. *Schricker T, Lattermann R.* Perioperative catabolism. Can J Anaesth. 2015;62(2):182–93.
30. *Milosavljevic SB, Pavlovic AP, Trpkovic SV.* Influence of spinal and general anaesthesia on the metabolic, hormonal, and haemodynamic response in elective surgical patients. Med Sci Monit. 2014;20:1833–40.
31. *Schricker T, Meterissian S, Wykes L, Eberhart L, Lattermann R, Carli F.* Postoperative protein sparing with epidural analgesia and hypocaloric dextrose. Ann Surg. 2004;240(5):916–21.
32. *Horowitz M, Neeman E, Sharon E, Ben-Eliyahu S.* Exploiting the critical perioperative period to improve long-term cancer outcomes. Nat Rev Clin Oncol. 2015;12(4):213–26.
33. *Wilmore DW.* From Cuthbertson to fast-track surgery: 70 years of progress in reducing stress in surgical patients. Ann Surg. 2002;236(5):643–8.
34. *Kang D, Yoo KY.* Fluid management in perioperative and critically ill patients. Acute Crit Care. 2019;34(4):235–45.
35. *Kao KJ.* Mechanisms and new approaches for the allogeneic blood transfusion-induced immunomodulatory effects. Transfus Med Rev. 2000;14(1):12–22.
36. *Nunes RR, Nora FS, Dumaresq DM, Cavalcante RM, Costa AA, Carneiro LM i sur.* Influence of total intravenous anesthesia, entropy and laparoscopy on oxidative stress. Rev Bras Anestesiol. 2012;62(4):484–501.
37. *Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP i sur.* ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr. 2019;38(1):48–79.
38. *Hou BJ, Du Y, Gu SX, Fan J, Wang R, Deng H i sur.* General anesthesia combined with epidural anesthesia maintaining appropriate anesthesia depth may protect excessive production of inflammatory cytokines and stress hormones in colon cancer patients during and after surgery. Medicine. 2019;98 (30):e16610.

Liječ Vjesn 2024;146:419–428
https://doi.org/10.26800/LV-146-11-12-7

Pregled | Review

Učinak intravenske terapije tekućinom na endotelnu disfunkciju u životno ugroženih bolesnika

The effect of fluid therapy on endothelial dysfunction in critically ill patients

Lea Cofek[1#], Antea Kršek[1#], Božena Ćurko-Cofek[2], Tanja Batinac[3], Danijel Knežević[4], Vlatka Sotošek[4,5]✉, Lara Batičić[6]

[#] autori su jednako pridonijeli u izradi rada
[1] Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka
[2] Katedra za fiziologiju, imunologiju i patofiziologiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka
[3] Katedra za kliničke medicinske znanosti I, Fakultet zdravstvenih studija, Rijeka
[4] Katedra za anesteziologiju, reanimatologiju, hitnu i intenzivnu medicinu, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka
[5] Katedra za kliničke medicinske znanosti II, Fakultet zdravstvenih studija, Rijeka
[6] Katedra za medicinsku kemiju, biokemiju i kliničku kemiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka

Deskriptori
ENDOTELNE STANICE – metabolizam, patologija;
GLIKOKALIKS – kemija, metabolizam, patologija;
KRITIČNA BOLEST – liječenje;
LIJEČENJE TEKUĆINOM – metode, neželjeni učinci;
KRISTALOIDNE OTOPINE – terapijska uporaba;
KOLOIDI – terapijska uporaba;
ALBUMINI – terapijska uporaba;
SEPSA – metabolizam, patologija;
MIKROCIRKULACIJA; STANIČNA ADHEZIJA;
VASKULARNA PROPUSNOST

SAŽETAK. Terapije intravenskim tekućinama primjenjuju se dulje od stotinu godina te predstavljaju jedan od najčešće provođenih postupaka u medicini, osobito u životno ugroženih bolesnika. Postojeća znanstvena saznanja ukazuju na različit utjecaj intravenskih tekućina na endotel i endotelni glikokaliks (EG): s jedne strane određene otopine koje se koriste u resuscitaciji mogu doprinijeti regeneraciji integriteta EG-a i poboljšanju mikrocirkulacije te boljoj oksigenaciji stanica i tkiva, dok s druge strane određene otopine mogu pridonijeti razvoju endotelne disfunkcije te oštećenju EG-a. Izrazito je važno poznavanje kompleksnosti mehanizama upravljanja intravenskom terapijom tekućinama budući da neodgovarajuća primjena ovog postupka može doprinijeti i nepovoljnom ishodu kod životno ugroženih bolesnika. Prilagođen i individualiziran pristup intravenskoj terapiji tekućinama, vođen neprekidnim praćenjem hemodinamike uz osobit fokus na karakteristike svakog bolesnika, ključan je u optimizaciji funkcije endotela te u konačnici poboljšanju ishoda intenzivnog liječenja. Cilj ovoga preglednog rada jest prikazati dosadašnja saznanja o molekularnim mehanizmima, ali i kliničkim saznanjima o utjecaju terapije intavenskim tekućinama na endotel i EG. Razumijevanje složenih interakcija između intravenske terapije tekućinom i funkcije endotela može doprinijeti učinkovitijem liječenju životno ugroženih bolesnika te naposljetku boljem ishodu liječenja.

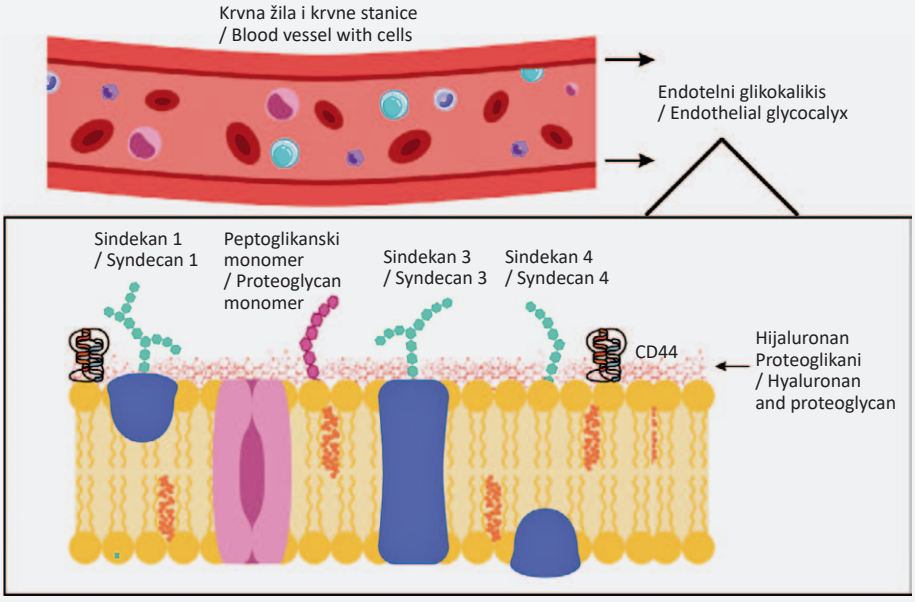
Descriptors
ENDOTHELIAL CELLS – metabolism, pathology;
GLYCOCALYX – chemistry, metabolism, pathology;
CRITICAL ILLNESS – therapy;
FLUID THERAPY – adverse effects, methods;
CRYSTALLOD SOLUTIONS – therapeutic use;
COLLOIDS – therapeutic use;
ALBUMINS – therapeutic use;
SEPSIS – metabolism, pathology; MICROCIRCULATION;
CELL ADHESION; CAPILLARY PERMEABILITY

SUMMARY. Intravenous fluid therapies have been utilized for over a century and represent one of the most commonly performed procedures in medicine, particularly in critically ill patients. Current scientific knowledge points to the diverse effects of intravenous fluids on the endothelium and endothelial glycocalyx (EG): on the one hand, certain fluids used in resuscitation can contribute to EG integrity regeneration and improve microcirculation and tissue oxygenation, while on the other hand, specific fluids may contribute to the development of endothelial dysfunction and EG damage. Understanding the complexity of intravenous fluid therapy management is crucial as inappropriate administration of this procedure can lead to unfavorable outcomes in critically ill patients. A tailored and individualized approach to rehydration, guided by continuous hemodynamic monitoring with a particular focus on patient characteristics, is essential in optimizing endothelial function and ultimately, improving intensive care outcomes. The aim of this review is to present existing knowledge on the molecular mechanisms as well as clinical findings regarding the impact of intravenous fluid therapy on the endothelium and EG. Understanding the intricate interactions between intravenous fluid therapy and endothelial function can contribute to more effective care for critically ill patients and ultimately lead to better treatment outcomes.

Primjena intravenskih tekućina u kliničkoj je uporabi više od jednog stoljeća. Njihova primjena podrazumijeva tri indikacije: resuscitaciju, nadoknadu i održavanje.[1] Resuscitacija intravenskim tekućinama primjenjuje se zato da bi se nadoknadio intravenski deficit tekućina i liječila akutna hipovolemija. Nadoknada intravenskim tekućinama služi za korekciju postojećeg ili prijetećeg deficita koji se ne može nadoknaditi oralnom primjenom, dok se održavanje odnosi na primjenu intravenskih tekućina u hemodinamski stabilnih bolesnika u kojih oralni unos tekućine nije dostatan za zadovoljavanje dnevnih potreba za vodom i elektrolitima.[2] Osim svojih indikacija za primjenu, intravenske tekućine su lijek te je potrebno odrediti njihovu pravu

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Vlatka Sotošek, dr. med.; https://orcid.org/0000-0003-2645-5364,
Katedra za anesteziologiju, reanimatologiju, hitnu i intenzivnu medicinu,
Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Braće Branchetta 20, 51000 Rijeka;
Katedra za kliničke medicinske znanosti II, Fakultet zdravstvenih studija,
Viktora Cara Emina 2, 51000 Rijeka; e-pošta: vlatkast@uniri.hr

Primljeno 28. kolovoza 2024., prihvaćeno 2. prosinca 2024.



Slika 1. Shematski prikaz strukture ednotelnog glikokaliksa
Figure 1. Schematic representation of the structure of endothelial glycocalyx

dozu, trajanje i vrijeme deeskalacije njihove primjene.[3] Krajnji cilj primjene intravenskih tekućina jest održavanje prikladne perfuzije te dostave kisika i hranjivih tvari svim stanicama i tkivima. Iako terapija intravenskim tekućinama može značajno poboljšati mikrocirkulaciju i perfuziju, u posljednjih je nekoliko desetljeća u središtu pozornosti njihov učinak na endotel, endotelni glikokaliks (EG) i njegovu funkciju. Intravenske tekućine značajno utječu na strukturu i funkciju endotela, osobito u životno ugroženih bolesnika u kojih endotelna disfunkcija značajno doprinosi ishodu liječenja.[4]

Građa i funkcija entotelnog glikokaliksa

Sve krvne žile obložene su s luminalne strane jednim slojem endotelnih stanica koje su u neposrednom kontaktu s krvlju i predstavljaju barijeru između krvi i tkiva. Endotelne stanice imaju brojne funkcije, kao što je promet tekućina, otopljenih tvari, hormona, makromolekula i krvnih stanica između krvi i tkiva, ovisno o vrsti krvne žile i lokalizaciji.[5] Stoga se žilni endotel smatra dinamičnim organom koji ima metaboličku i endokrinu ulogu, a odgovara na promjene u svojem okolišu i na stres te tako predstavlja važan čimbenik u održavanju homeostaze.[6] Na apikalnoj (luminalnoj) strani, endotelne stanice su pokrivene strukturom koju nazivamo EG (slika 1). To je višeslojna struktura složene makromolekularne građe bogata ugljikohidratima koja štiti endotelne stanice od izravnog kontakta s krvlju[7] te od mehaničkih i hemodinamskih sila[5]. Osnovnu strukturu EG-a čine proteoglikani, glikozaminoglikani (GAG) i glikoproteini. Proteoglikani mogu biti vezani za membranu endotelne stanice ili slobodni. Vezivanje za membranu može biti ostvareno na dva načina. Jedan je preko transmembranske domene čiji izvanstanični dio veže GAG-e, dok je citoplazmatski odsječak povezan sa signalnim molekulama ili citoskeletom.[8] Na taj se način djelovanje izvanstaničnih mehaničkih sila prenosi na odgovarajuće strukture, kao što su dinamin, tubulin i sintenin, u unutrašnjosti stanice.[9] Najzastupljeniji predstavnik ove skupine proteoglikana jest sindekan i to njegova izoforma sindekan-1 od četiri za sada poznate.[10] Drugi je način vezivanja za membranu preko glikozilfosfatidilinozitola, gdje je najzastupljeniji predstavnik glipikan. Na endotelnim stanicama nalazimo samo glipikan-1 izoformu (od šest poznatih) čija je dominantna uloga moduliranje signalnih putova.[11] Proteoglikani koji nisu izravno vezani za membranu, kao što je perlekan, ipak ostvaruju vezu s endotelnom membranom neizravnim putem vežući se za GAG-e i membranske receptore.[12] GAG-i, kao što su heparan sulfat, hondroitin sulfat i dermatan sulfat, jesu linearne polisaharidne molekule koje sadrže ponavljajuće disaharidne podjedinice. Najčešći među GAG-ima je heparan sulfat koji se veže na čak do 90% proteoglikana.[13] Za razliku od njega, hijaluronan (hijaluronska kiselina), koji je najdulji GAG, ne veže se na proteoglikane, nego na molekulu CD44 koja mu služi kao membranski receptor. Treća su skupina strukturnih molekula EG-a glikoproteini koji, za razliku od proteoglikana, imaju kratke, razgranate bočne lance. Najznačajniji su među njima selektini i integrini koji pripadaju adhezijskim molekulama.

Selektini su ushodno regulirani na endotelnim stanicama kada se pojavi upalni proces, a integrini povezuju izvanstanični matriks i citoskelet te sudjeluju u signalnim putovima.[14]

Iako se dugo smatralo da je EG samo pasivna barijera, danas se zna da on sudjeluje u brojnim žilnim procesima. Prominirajući u lumen žila, EG sudjeluje u procesima mehanosenzacije i mehanotransdukcije koji su izazvani tokom krvi i stresom smicanja koji on uzrokuje. Posljedica ovih procesa jest aktivacija sintaze endotelnog dušikovog oksida (eNOS, engl. *endothelial nitric oxide synthase*) koja potiče sintezu dušikova monoksida (NO, engl. *nytric oxide*), što ima za posljedicu opuštanje subendotelnoga glatkog mišićja, odnosno vazodilataciju.[15] Nadalje, EG predstavlja fizičku prepreku za prodor patogena i drugih štetnih tvari iz krvotoka u tkiva, kako svojom građom, tako i elektronegativnošću jer većina bakterija i virusa ima negativno nabijenu površinu.[16,17] U normalnim uvjetima sloj EG-a sprječava i dodir trombocita s endotelnim stanicama te potencijalno stvaranje tromba. Ovaj učinak podržavaju pojedine molekule unutar EG-a, kao što su glipikan i heparan sulfat koji pokazuju visok afinitet vezivanja antitrombina III[12], ali i vezivanje brojnih antikoagulacijskih molekula za EG, kao što su antitrombin, trombomodulin i protein C[11]. Jedna od prvih uloga EG-a koja je ustanovljena bio je utjecaj na propusnost krvnih žila jer se pokazalo da oštećenje EG-a dovodi do povećane propusnosti, prije svega kapilara[18], ali i većih krvnih žila[19]. EG zbog svojih mehaničkih i elektrostatskih osobina otežava prolaz velikim i negativno nabijenim molekulama; što su molekule veće i jače negativno nabijene, teže prolaze kroz membranu endotelnih stanica.[14] Ograničavajući na taj način prolaz različitih molekula, uključujući i proteine plazme, EG značajno pridonosi određivanju neto filtracijskog tlaka i veličine filtracije tekućine.[20]

Promjene endotela u životno ugroženih bolesnika

U životno ugroženih bolesnika, osobito onih s teškom traumom ili sepsom, dolazi do oštećenja endotela krvnih žila.[21] Osobito je oštećenju podložan EG, stoga što je u izravnom dodiru sa strujom krvi. Djelovanjem upalnih posrednika, enzima i reaktivnih kisikovih radikala (ROS, engl. *reactive oxygen species*) gubi se zaštitna barijera koju čini EG te dolazi do njegove degradacije, povećava se propusnost krvnih žila[22], izražaj adhezijskih molekula potiče stvaranje ugrušaka[23,24] te se gubi sposobnost regulacije vaskularnog tonusa[11].

U stanjima akutne ozljede ili upale, degradaciju EG-a prati *shedding* ili odbacivanje jedne ili više komponenata EG-a u krvotok, čime se narušava njegov integritet.[25] Pokazalo se da oštećenje EG-a rezultira povećanjem vaskularne propusnosti i izražaja adhezijskih molekula[26], stvarajući podlogu za nastanak edema i ugrušaka. Plazmatska koncentracija nekih od gradivnih komponenti EG-a, kao što su sindekan-1, heparan sulfat i hijaluronska kiselina, ukazuje na stanje EG-a i njegovo oštećenje te se zato koriste kao biomarkeri ozljede glikokaliksa.[25,27] No, otpuštanje komponenti glikokaliksa u cirkulaciju može imati i ulogu propagatora upale. Neke molekule, kao što su heparan sulfat i hijaluronska kiselina, mogu se ponašati kao alarmini te aktivacijom leukocita i endotelnih stanica i stimulacijom lučenja citokina potaknuti daljnji razvoj upale.[26,28] Heparanaze, matriks metaloproteinaze (MMP), čimbenik tumorske nekroze-alfa (TNF-α, engl. *tumor necrosis factor alpha*) i ROS predstavljaju glavne čimbenike zaslužne za cijepanje komponenata EG-a. Mastociti su jedne od stanica koje otpuštaju enzim heparanazu koja razgrađuje heparan sulfat[25,29], dok neutrofili proizvode ROS[29,30] koji predstavljaju glavni izvor neenzimskog oštećenja EG-a i izravno oštećuju glikokaliks cijepajući heparan sulfat i hijaluronsku kiselinu[25]. ROS također potenciraju i proteolizu EG-a aktivacijom MMP-a, koje pokazuju veliki afinitet za sindekan-1, te inaktivacijom endogenih inhibitora proteaza.[30] Proupalni citokin TNF-α stimulira leukocite na otpuštanje slobodnih radikala i proteaza, a mastocite na oslobađanje citokina i enzima, kao što je heparanaza.[31] Uz navedene posredne učinke, TNF-α aktivira MMP-9 koja povećava odbacivanje heparan sulfata i sindekana iz EG-a u krv.[32]

Oštećenjem endotela povećava se propusnost stijenke krvnih žila koja u normalnim uvjetima omogućuje normalnu izmjenu tekućine i makromolekula između lumena krvne žile i intersticija.[33,34] Kod intaktnog endotela, s očuvanim EG-om, izvanstaničnim matriksom i međustaničnim vezama, održana je endotelna barijera i normalna propusnost krvnih žila.[34] Ako dođe do oštećenja endotelnih stanica i poremećaja njihove funkcije, smanjuje se raspoloživost NO-a, povećano je stvaranje ROS-a i aktiviraju se enzimi za degradaciju EG-a.[35] Prisutnost ROS-a može potaknuti i neenzimsku, a prisutnost hijaluronidaze enzimsku razgradnju hijaluronana. On je iznimno važan za održavanje ograničene propusnosti žilne stijenke jer priječi prolaz nekih proteina i makromolekula te stvara onkotički gradijent usmjeren prema lumenu žile.[25] Oštećenjem EG-a remeti se kretanje tekućine kroz stijenke krvnih žila. Dolazi do ekstravazacije makromolekula, što rezultira poremećajem transendotelnog gradijenta tlaka i pomakom tekućine iz žile u intersticij, odnosno nastankom edema.[11] Aktivacijom endotelnih stanica dolazi do otpuštanja proteina kao što su interleukini i angiopoetin (Ang)-2[36] te velike količine proupalnih citokina, čime se potiče razvoj upale[37]. Ang-2 je u normalnim uvjetima potisnut s Ang-1, ali u upali dolazi do njegova povećanog izražaja, što uzrokuje povećanu propusnost endotela.[38] Djelovanjem TNF-α i drugih

upalnih posrednika dolazi do pucanja međustaničnih veza, poticanja paracelularnog transporta te povećanja vaskularne propusnosti.[39,40] Uz paracelularni transport, upalni posrednici potiču nastanak kaveola pa tako dovode i do transcelularnog transporta. Oba načina kretanja vode i makromolekula rezultiraju smanjenjem koncentracije proteina plazme te pojavom intersticijskog edema.[41]

Endotel krvnih žila, a osobito EG, u normalnim okolnostima imaju antitrombotičko djelovanje kojim pridonose održavanju normalnog protoka krvi. EG prekriva adhezijske molekule koje se nalaze na površini endotelnih stanica i sprječava njihovu aktivaciju.[41,42] Endotel luči različite antikoagulacijske molekule kao što su NO, prostaciklin i inhibitor tkivnog puta (TFPI, engl. *tissue factor pathway inhibitor*)[43], a uz to luči i heparan sulfat koji osnažuje inhibiciju trombina i faktora koagulacije IXa, Xa i XIa[22], a veže se i na pozitivno nabijene regije antitrombina pojačavajući njegovu antikoagulacijsku funkciju[44,45]. U životno ugroženih bolesnika karakteristike endotela se mijenjaju i on poprima protrombotička svojstva.[24] Izlaganje upalnim posrednicima uništava EG enzimima i ROS-om, čime se otkrivaju do tada skrivene adhezijske molekule kao što su selektini i integrini i izravno se izlažu cirkulaciji, tj. krvnim stanicama.[22] Adhezijske molekule olakšavaju interakcije ligand – receptor koje potiču stvaranje ugruška.[41] Povećano vezivanje trombocita za endotel dovodi do aktivacije endotelnih stanica, a posljedično i do aktivacije leukocita i komplementa, čime se potiče upala.[22] Na površini aktiviranih endotelnih stanica dolazi do izražaja tkivni faktor koji pokreće kaskadu unutrašnjeg puta zgrušavanja krvi koja između ostalog rezultira aktivacijom trombocita, čime se formira začarani krug hiperkoagulabilnosti.[46] S druge strane, oštećenjem EG-a dolazi do odbacivanja njegovih gradivnih komponenti, među kojima su i antikoagulantne molekule. One ulaze u sustavnu cirkulaciju pa mogu pridonijeti generaliziranoj hipokoagulabilnosti koja se javlja kod oboljelih od sepse[47] i teških trauma[48] kao nastavak na period hiperkoagulabilnosti[49].

Dodatno na endotel i EG utječu intravenske tekućine koje značajno mijenjaju tijek liječenja životno ugroženih bolesnika.

Utjecaj intravenskih tekućina na endotel i EG

Utjecaj kristaloidnih i koloidnih intravenskih tekućina na EG

Iako se intravenske tekućine primjenjuju dulje od stoljeća kao jedan od najčešćih postupaka u medicini, idealna intravenska tekućina ne postoji i tek posljednjih godina znanstvenici i kliničari prihvaćaju činjenicu da je primjenu intravenskih tekućina potrebno tretirati kao primjenu lijekova[40,50] s indikacijama, kontraindikacijama i mogućim komplikacijama[50–52].

Recentne studije pokazuju da neke otopine koje se primjenjuju u resuscitaciji doprinose regeneraciji integriteta EG-a i poboljšavaju mikrocirkulaciju.[11,53] Kod primjene tekućine potrebno je primijeniti pravilo 4D: „*Drugs – Dosing – Duration – De-escalation*“ te je važno vrijeme i trajanje primjene, volumen i brzina primjene tekućine, vrsta primijenjene tekućine, kao i pravodobni prekid primjene.[54–57] U usporedbi s ranom primjenom tekućine, primjena infuzije u kasnom stadiju može imati štetne posljedice.[53] Nadoknada intravenske tekućine može uzrokovati ijatrogeno oštećenje endotela koji prati porast heparan sulfata za svaku litru primijenjene intravenske tekućine.[58] Dokazi na pretkliničkim modelima podržavaju hipotezu da brza intravenska primjena tekućine može uzrokovati oštećenje EG-a.[59–61] Mogući mehanizmi nastanka oštećenja EG-a uključuju hemodiluciju, smični tlak te otpuštanje natriuretskog peptida koji može aktivirati MMP-e na površini EG-a.[62,63] Oštećenje EG-a uslijed hipervolemije povezuje se s otpuštanjem natriuretskog peptida.[64] Primjena velikog volumena tekućine tijekom resuscitacije povećava oštećenje EG-a[60] te je u pretkliničkoj studiji Byrne i suradnika pokazano da oštećenje EG-a ovisi o dozi intravenske tekućine[54]. Oscilacijski smični tlak tijekom intravenske infuzije može izravno oštetiti EG[60], iako u novijim istraživanjima nije dokazana razlika između brze i polagane intravenske primjene infuzije[61,65]. Dodatno, pokazalo se da spora primjena intravenske infuzije ne smanjuje mortalitet tijekom 90 dana u usporedbi s brzom primjenom infuzije.[66] Recentni sustavni pregled studija pokazao je trend povezanosti odnosa brzine i volumena primjene intravenske tekućine i oštećenja EG-a u stabilnih bolesnika, dok takva tendencija nije nađena u bolesnika sa sepsom ili životno ugroženih bolesnika.[67]

Osnovni princip primjene tekućine preporučuje poslijeoperacijski pristup „*zero balance*“ u svih bolesnika, uz održavanje središnje euvolemije i izbjegavanje hipervolemije. Pokazalo se da u komparaciji s „liberalnim“ pristupom restrikcijska primjena tekućine djeluje zaštitno na EG te smanjuje poslijeoperacijski morbiditet i trajanje hospitalizacije.[68–70]

Različite intravenske tekućine mogu imati različito djelovanje na EG. Tekućine za intravensku primjenu u kliničkoj praksi dijele se na kristaloidne i koloidne tekućine.[71–73] Kristaloidne tekućine su intravenske otopine koje sadrže vodu, elektrolite i/ili neelektrolitne tvari koje mogu dospjeti u sve tekuće odjeljke u tijelu te, u usporedbi s plazmom, mogu biti izotonične, hipertonične i hipotonične.[72,73] Većina kristaloidnih otopina su izotonične, uključujući balansirane kristaloidne otopine i fiziološku otopinu. Glavne razlike između fiziološke otopine i drugih kristaloidnih otopina jesu prisutnost dodatnih aniona u Ringerovoj otopini i otopini Plasmalyte® te relativni višak iona klorida u fiziološkoj otopini.[71,74] Primjena veće količine fiziološke

otopine može uzrokovati acidozu, obično samoograničavajuću, ali treba imati na umu i druge moguće neželjene pojave kao što su ekspanzija izvanstanične tekućine, aktivacija trombocita, smanjena sinteza trombina i renalna disfunkcija.[71–75]

Koloidne tekućine su otopine tvari visoke molekularne težine u kristaloidnoj otopini, koje se inicijalno zadržavaju uglavnom u intravaskularnom prostoru stvarajući onkotski tlak. Koloidne otopine mogu biti prirodnog podrijetla, kao albumin i plazma, ili sintetske koloidne tekućine kao derivat amilopektina, hidroksietilškrob (HES, engl. *hydroxyethyl starch*), derivati želatine ili dekstran.[74,76]

Neke su se studije bavile pitanjem primjene kristaloidnih ili koloidnih otopina te vrste koloidne otopine koju treba primijeniti u liječenju šoka. Studija SALT, provedena u odjelu hitnog prijma na bolesnicima koji nisu životno ugroženi, nije potvrdila razliku u hospitalizaciji između bolesnika liječenih balansiranim kristaloidnim otopinama ili fiziološkom otopinom.[77] Studija SPLIT u bolesnika u jedinicama intenzivne medicine koji su primali kristaloidnu otopinu nije utvrdila razliku u učestalosti akutne bubrežne ozljede kod primjene balansirane slane otopine ili fiziološke otopine.[78] Studija SMART je utvrdila da primjena kristaloidnih otopina, u odnosu na primjenu fiziološke otopine, u životno ugroženih bolesnika smanjuje smrtnost bilo kojeg uzroka, učestalost primjene dijalize ili trajne bubrežne disfunkcije.[79] U studiji CRISTAL, provedenoj u životno ugroženih bolesnika sa simptomima hipovolemijskog šoka, nije utvrđena razlika u 28-dnevnom mortalitetu ili potrebi za dijalizom kod primjene kristaloidnih ili koloidnih otopina, iako je 90-dnevni mortalitet bio niži u koloidnoj skupini.[80] Također, studija CHEST nije potvrdila razliku u 90-dnevnom mortalitetu između životno ugroženih bolesnika liječenih fiziološkom otopinom i 6% HES, ali je više bolesnika na terapiji HES zahtijevalo dijalizu.[81] Lewis i suradnici u sustavnom su pregledu revidirali 69 randomiziranih kontroliranih studija koje su uspoređivale primjenu koloidnih i kristaloidnih tekućina u bolesnika sa šokom te su utvrdili umjereno sigurne dokaze da nema razlike u mortalitetu nakon 90 dana kod primjene derivata škroba, albumina, svježe smrznute plazme (SSP) ili kristaloida.[82] Utvrđeno je da postoje umjereno sigurni dokazi da primjena derivata škroba povećava potrebu za transfuzijom krvi i nesigurni dokazi da primjena albumina, SSP-a i kristaloidnih tekućina povećava potrebu za primjenom transfuzije u bolesnika. Dodatno, nađeni su dokazi vrlo niskog stupnja sigurnosti da primjena derivata škroba uzrokuje alergijsku reakciju.[83]

Utjecaj kristaloidnih tekućina na EG

Primjena velike količine fiziološke otopine može uzrokovati hipernatrijemiju, metaboličku acidozu i poremećaj renalne funkcije.[73,76] Semler i suradnici su pokazali da je primjena fiziološke otopine, u odnosu na primjenu kristaloida, u životno ugroženih bolesnika povezana s porastom akutne bubrežne ozljede i lošijom prognozom.[79] Druga studija u bolesnika koji nisu životno ugroženi našla je da je primjena fiziološke otopine povezana sa značajnom bubrežnom disfunkcijom unutar 30 dana, u usporedbi s kristaloidima.[75] Suprotno navedenim studijama, Alves i suradnici nisu utvrdili razliku između primjene fiziološke otopine ili kristaloidnih otopina u životno ugroženih bolesnika.[66] U svinja s hemoragijskim šokom, Cheung-Flynn i suradnici pokazali su da primjena fiziološke otopine doprinosi oštećenju EG-a u usporedbi s primjenom balansirane kristaloidne tekućine (*Plasma-Lyte*). Isti učinak potvrđen je *in vitro* na humanim endotelnim stanicama izloženim djelovanju TNF-a i inkubiranim s fiziološkom ili koloidnom otopinom.[83] Na ovčjem modelu endotoksemije Byrne i suradnici našli su da fiziološka otopina uzrokuje oštećenje EG-a.[54] Torres i suradnici su na modelu hemoragijskog šoka u štakora našli da je primjena fiziološke otopine, u odnosu na primjenu Ringerove otopine, 5% albumina i SSP, u značajnijoj korelaciji s oštećenjem EG-a. Dodatno, pokazano je da primjena balansiranih kristaloidnih otopina ima superioran učinak u odnosu na fiziološku otopinu u prevenciji oštećenja EG-a[84], ali niti jedna ne uzrokuje regeneraciju i povećanje debljine EG-a, već obje otopine uzrokuju povećanu vaskularnu permeabilnost. Martin i suradnici predložili su da je oštećenje EG-a uzrokovano fiziološkom otopinom posljedica hipernatrijemije.[85] Za razliku od navedenih studija, Ergin i suradnici te Guerci i suradnici našli su da i balansirane kristaloidne otopine i fiziološka otopina uzrokuju oštećenje EG-a u studijama na životinjama.[58,86] Na modelu hemoragijskog šoka u psa, Smart i suradnici su utvrdili da primjena velikog volumena kristaloida uzrokuje porast osipanja EG-a i izraženiju upalnu reakciju nego ostale tekućine.[26] Trenutne smjernice preporučuju primjenu kristaloidnih otopina, uglavnom balansiranih kristaloida, kao terapiju prvog izbora u bolesnika sa sepsom te primjenu albumina u kombinaciji s kristaloidima u slučaju da je u bolesnika potrebna nadoknada velikog volumena kristaloidne tekućine.[87]

Utjecaj koloidnih tekućina na endotelni glikokaliks

Smjernice ne preporučuju primjenu koloidnih otopina kao prvog izbora za nadoknadu tekućine zbog potencijalnih ozbiljnih komplikacija, posebno ne HES.[87] Studije ukazuju da primjena HES-a u početnoj nadoknadi tekućine može uzrokovati akutnu bubrežnu ozljedu[88] uslijed snižene glomerularne filtracije i upalnih promjena u intersticiju kao posljedice visokog onkotskog tlaka otopine HES[89]. Primjena HES-a povezuje se i s poremećajem koagulacije, dijelom zbog he-

modilucije, dijelom zbog utjecaja faktora VIII, faktora XIII i von Willebrandovog faktora.[90] Želatina može uzrokovati alergijske reakcije, dok se dekstran rijetko primjenjuje zbog mogućih komplikacija kao što su poremećaj koagulacije, akutna bubrežna ozljeda i alergija.[91] Usprkos potencijalnim ozbiljnim komplikacijama primjene koloidnih otopina, novije studije ukazuju na značajan zaštitni učinak koloidnih otopina na EG. Tako su Ergin i suradnici u studiji na modelu hemoragijskog šoka u štakora utvrdili da HES učinkovitije djeluje na očuvanje integriteta EG-a.[58] Studija Zhao i suradnika potvrdila je zaštitno djelovanje HES-a na EG koje se povezuje sa sniženim izražajem heparinaze, hijaluronidaze i neuraminidaze.[92] Smart i sur. pokazali su na psećem modelu hemoragijskog šoka da nadoknada tekućine primjenom HES-a, u usporedbi s primjenom SSP-a, značajno smanjuje koncentraciju hijaluronana u plazmi dvadeset minuta nakon primjene, ukazujući na zaštitni i obnavljajući učinak HES-a na EG, dok primjena 4% sukcinilirane želatine uzrokuje porast koncentracije hijaluronana u plazmi.[59] Li i suradnici su predložili zaštitno djelovanje primjene 6% HES-a i albumina na integritet EG-a u bolesnika pri operaciji mozga.[93] Kaneko i suradnici su utvrdili da primjena HES-a u bolesnika na abdominalnoj operaciji ne pogoršava oštećenje EG-a.[94] Studije koje istražuju učinak ostalih koloidnih otopina na EG-u su malobrojne te jasan zaključak o potencijalnim učincima dekstrana i želatine na EG nije moguće iznijeti.[59]

Utjecaj albumina na EG

Albumin u plazmi čini oko 50% ukupnih proteina te pokazuje brojne biološke funkcije. Predstavlja 66 kDa protein, visoko topljiv u vodi, s niskim intrizničkim viskozitetom.[95] Normalna koncentracija albumina u serumu iznosi oko 40 g/L. Osim što sudjeluje u regulaciji osmotskog tlaka, zbog čega se često primjenjuje u liječenju životno ugroženih bolesnika sa svrhom plazma ekspandera, često se primjenjuje kod gubitka cirkulirajućeg volumena i tijekom nadoknade kod hipoalbuminemije. Osim toga, albumini imaju ulogu u poboljšanju endotelnog integriteta, modulaciji stvaranja NO, inhibiciji apoptoze endotelnih stanica, stvaranju upalnih posrednika i regulaciji acido-bazne ravnoteže.[96,97]

Albumin smanjuje oštećenje EG-a tijekom hladne ishemije i reperfuzije smanjujući propusnost endotela, pospješujući izlazak tekućine u međustanični prostor i stvaranje edema.[98] Smatra se da albumin u interakciji s hijaluronom EG-a povećava integritet EG-a na takav način da inhibira cijepanje MMP-om i posljedično oštećenje EG-a.[99] Albumin inhibira apoptozu endotelnih stanica putem fosfoinozitol-3-kinaze ovisnim putem, modulira oslobađanje arahidonske kiseline i sudjeluje u odstranjivanu ROS-a. Nadalje, potiskuje aktivnost angiotenzin-konvertirajućeg enzima, povećava koncentraciju Ang-1 i Ang-2 koji doprinose integritetu EG-a.[95] Albumin značajno doprinosi inhibiciji aktivacije nuklearnog čimbenika kB, ovisno o dozi, smanjujući lučenje protuupalnih posrednika te ograničava stvaranje ROS-a vežući se za slobodni bakar koji značajno pojačava njihovo stvaranje.[100] Usprkos brojnim istraživanjima, do sada nisu provedena kontrolirana randomizirana istraživanja koja bi pokazala značajnu prednost primjene otopine albumina nad ostalim intravenskim tekućinama u resuscitaciji životno ugroženih bolesnika. Istraživanje Frennete i suradnika pokazalo je da intravenska primjena albumina može dovesti do akutne bubrežne ozljede u kardiokirurških bolesnika[101], dok je istraživanje Myburgh i suradnika pokazalo da mali volumeni otopine albumina mogu biti sigurni u liječenju bolesnika u jedinicama intenzivne medicine, osobito kardiokirurških bolesnika u kojih imaju pozitivan utjecaj na hemodinamsku stabilnost bolesnika i integritet EG-a.[102] ALBIOS, jedna od najvećih studija o utjecaju albumina na ishod liječenja u bolesnika sa sepsom i septičnim šokom, pokazala je nekoliko pozitivnih učinaka primjene albumina, ali ne i poboljšanje ishoda liječenja.[103]

Mogućnosti očuvanja integriteta endotela i EG-a

Očuvanje integriteta endotela ključno je za održavanje vaskularnog integriteta i smanjenja rizika povezanih s endotelnom disfunkcijom.

Brojna istraživanja u ovom području ističu niz potencijalnih metodologija za očuvanje integriteta endotela kroz optimizaciju i terapeutske intervencije, svaka dizajnirana ciljano za različite mehanizme endotelne disfunkcije. Ove metode su ključne ne samo za sprječavanje pojave bolesti, već i za zaustavljanje napredovanja postojećih vaskularnih oštećenja. Fokusiranjem na poboljšanje otpornosti endotelnog sloja kroz unaprijeđene terapijske pristupe i promjene u načinu života, postoji potencijal za značajno reduciranje kardiovaskularnih bolesti.[104,105]

Jedno značajno područje fokusa u trenutnim istraživanjima jest razumijevanje molekularnih i staničnih putova koji grade temelj zdravlja endotelnih stanica. To uključuje regulaciju eNOS-a, koji je ključan za održavanje ravnoteže vaskularnog tonusa i protoka krvi.[106] Drugi ključan čimbenik jest kontrola oksidacijskog stresa, koji može dovesti do oštećenja endotela ako se ne kontrolira. U novije vrijeme identificiraju se novi terapijski ciljevi koji mogu dovesti do učinkovitijih tretmana za očuvanje integriteta endotela. Kako bi se očuvao integritet endotela i EG-a, važno je razumjeti mehanizme i dijagnosticirati njegovo oštećenje. Osobito je važno razviti dijagnostičke mjere koje mogu procijeniti endotelnu funkciju u stvarnom vremenu, kao što je videomikroskopija koja omogućuje vizuali-

zaciju mreže kapilara te mjerenje protoka krvi u njima i određivanje koncentracije biomarkera oštećenja EG-a. Takav dijagnostički napredak omogućuje rano otkrivanje endotelne disfunkcije, pružajući priliku za pravovremenu intervenciju koja bi mogla odgoditi ili spriječiti pojavu uznapredovale i teške vaskularne bolesti.

Uloga tekućina i albumina u očuvanju integriteta endotela ključna je u održavanju strukture i funkcije endotela.[96] Terapija tekućinama, posebno kod životno ugroženih bolesnika, od osobite je važnosti jer izravno utječe na ishod njihovog liječenja. Izbor tekućina za reanimaciju može značajno utjecati na integritet EG-a. Različite tekućine, poput albumina i SSP-a, pokazale su različite stupnjeve učinkovitosti na očuvanje EG-a.[107] Albumin je pokazao superiornije učinke u smanjenju vaskularne propusnosti i zaštiti EG-a u usporedbi s HES-om.[108] Ova zaštita EG-a vjerojatno proizlazi iz sposobnosti albumina da održava koloidni osmotski tlak, čime se sprječava curenje tekućine u tkiva i očuvanje strukturalnog integriteta EG-a. Za razliku od toga, sintetički koloidi mogu narušiti strukturu EG-a ili kroz izravnu interakciju ili mijenjanjem hemodinamskih parametara koji opterećuju endotel.[53]

Albumini ne samo da pomažu u održavanju koloidnog osmotskog tlaka plazme, već igraju ulogu i u modulaciji upalnog odgovora te održavanju acido-bazne ravnoteže.[109,110] Ova sposobnost obnove albumina djelomično se pripisuje njegovoj ulozi u regulaciji upalnog odgovora i vaskularne propusnosti.[111] Osim toga, učinkovitost albumina u obnovi EG-a dokazana je u različitim istraživanjima na životinjama. Na primjer, pokazalo se da albumin smanjuje plazmatske koncentracije sindekana-1, biomarkera degradacije EG-a, na početne razine i poboljšava vaskularnu propusnost.[112] To naglašava potencijal albumina ne samo u reanimaciji intravenskim tekućinama, već i u poboljšanju otpornosti endotelne barijere na tekuće izazove u životno ugroženih bolesnika.[113] Unatoč svojim povoljnim učincima na EG, primjena optimalnih volumena i doza otopina albumina još uvijek se treba istražiti.

Zaključak

Intravenske tekućine primjenjuju se dulje od stoljeća kao jedan od najčešćih medicinskih postupaka. Međutim, primjena intravenskih tekućina može značajno utjecati na integritet, strukturu i funkciju endotela i EG-a te može imati osobito snažan utjecaj na endotelnu disfunkciju u životno ugroženih bolesnika. Odgovarajuća primjena intravenskih tekućina igra ključnu ulogu u smanjivanju endotelne disfunkcije, koja je često uključena u patogenezu različitih komplikacija kod životno ugroženih bolesnika. Intravenskim tekućinama može se i poboljšati funkcija endotela, uslijed održavanja optimalnih hemodinamskih parametara, što se može pripisati obnavljanju mikrocirkulacijske perfuzije, potencijalno posredovano poboljšanom dostavom kisika stanicama i tkivima te smanjenim lučenjem upalnih posrednika. Stoga je izrazito važno poznavanje kompleksnosti intravenske terapije tekućinama s obzirom na to da neodgovarajuća primjena intravenskih tekućina može doprinijeti nepovoljnom ishodu kod životno ugroženih bolesnika. Prilagođen i individualiziran pristup rehidraciji, vođen neprekidnim praćenjem hemodinamike uz osobit fokus na osobitosti svakog bolesnika, ključan je u optimizaciji funkcije endotela te u konačnici poboljšanju ishoda intenzivnog liječenja. Potrebna su daljnja znanstvena i klinička istraživanja kako bi se razjasnile optimalne strategije primjene intravenskih tekućina koje ne potiču endotelnu disfunkciju, uz minimiziranje rizika povezanih s preopterećenjem ili deplecijom tekućine. Razumijevanje složenih interakcija između intravenske terapije tekućinom i funkcije endotela doprinijet će učinkovitom liječenju životno ugroženih bolesnika te naposljetku boljem ishodu liječenja.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: BĆC, VS, LB
Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: –
Pisanje prve verzije rada: LC, AK, BĆC, TB, DK, VS, LB
Kritička revizija: VS

LITERATURA

1. *Malbrain MLNG, Langer T, Annane D, Gattinoni L, Elbers P, Hahn RG i sur.* Intravenous fluid therapy in the perioperative and critical care setting: Executive summary of the International Fluid Academy (IFA). Ann Intens Care. 2020;10(1):64.
2. *Malbrain MLNG, Martin G, Ostermann M.* Everything you need to know about deresuscitation. Intens Care Med. 2022; 48(12):1781–6.
3. *Malbrain ML, Van Regenmortel N, Owczuk R.* It is time to consider the four D's of fluid management. Anaesthesiol Intensive Ther. 2015;47:1–5.
4. *Wang G, Zhang H, Liu D, Wang X; Chinese Critical Ultrasound Study Group.* Resuscitation fluids as drugs: targeting the endothelial glycocalyx. Chin Med J (Engl). 2022;135 (2):137–44.
5. *Krüger-Genge A, Blocki A, Franke RP, Jung F.* Vascular Endothelial Cell Biology: An Update. Int J Mol Sci. 2019;20(18):4411.
6. *Garland CJ, Hiley CR, Dora KA.* EDHF: Spreading the influence of the endothelium. Br J Pharmacol. 2011;164:839–52.

7. *Ushiyama A, Kataoka H, Iijima, T.* Glycocalix and its involvement in clinical pathophysiologies. J Intens Care. 2016;4:59.
8. *Couchman JR.* Transmembrane signaling proteoglycans. Annu Rev Cell Dev Biol. 2010;26:89–114.
9. *Zeng Y.* Endothelial glycocalyx as a critical signalling platform integrating the extracellular haemodynamic forces and chemical signalling. J Cell Mol Med. 2017;21:1457–62.
10. *Gopal S.* Syndecans in Inflammation at a Glance. Front Immunol. 2020;11:227.
11. *Gaudette S, Hughes D, Boller M.* The endothelial glycocalyx: Structure and function in health and critical illness. J Vet Emerg Crit Care (San Antonio). 2020;30(2):117–34.
12. *Moore KH, Murphy HA, George EM.* The glycocalyx: a central regulator of vascular function. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2021;320(4):R508–R518.
13. *Foote CA, Soares RN, Ramirez-Perez FI, Ghiarone T, Aroor A, Manrique-Acevedo C i sur.* Endothelial Glycocalyx. Compr Physiol. 2022;12:3781–811.
14. *Villalba N, Baby S, Yuan SY.* The Endothelial Glycocalyx as a Double-Edged Sword in Microvascular Homeostasis and Pathogenesis. Front Cell Dev Biol. 2021;9:711003.
15. *Dragovich MA, Chester D, Fu BM, Wu C, Xu Y, Goligorsky MS i sur.* Mechanotransduction of the endothelial glycocalyx mediates nitric oxide production through activation of TRP channels. Am J Physiol Cell Physiol. 2016;311: C846–C853.
16. *Oh JK, Yegin Y, Yang F, Zhang M, Li J, Huang S i sur.* The influence of surface chemistry on the kinetics and thermodynamics of bacterial adhesion. Sci Rep. 2018;8:17247.
17. *Michen B, Graule T.* Isoelectric points of viruses. J Appl Microbiol. 2010;109:388–97.
18. *Vink H, Duling BR.* Capillary endothelial surface layer selectively reduces plasma solute distribution volume. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2000;278:H285–H289.
19. *van Haaren PM, VanBavel E, Vink H, Spaan JA.* Localization of the permeability barrier to solutes in isolated arteries by confocal microscopy. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003; 285:H2848–H2856.
20. *Crockett ES.* Endothelial glycocalyx and the revised starling principle. PVRI Chronicle. 2014;1:41–6.
21. *Astapenko D, Benes J, Pouska J, Lehmann C, Islam S, Cerny V.* Endothelial glycocalyx in acute care surgery – what anaesthesiologists need to know for clinical practice. BMC Anesthesiol. 2019;19(1):238.
22. *Patterson EK, Cepinskas G, Fraser DD.* Endothelial Glycocalyx Degradation in Critical Illness and Injury. Front Med (Lausanne). 2022;9:898592.
23. *Lipowsky HH.* The endothelial glycocalyx as a barrier to leukocyte adhesion and its mediation by extracellular proteases. Ann Biomed Eng. 2012;40:840–8.
24. *Chappell D, Brettner F, Doerfler N, Jacob M, Rehm M, Bruegger D i sur.* Protection of glycocalyx decreases platelet adhesion after ischaemia/reperfusion: an animal study. Eur J Anaesthesiol. 2014;31:474–81.
25. *Dogné S, Flamion B.* Endothelial Glycocalyx Impairment in Disease: Focus on Hyaluronan Shedding. Am J Pathol. 2020; 190(4):768–80.
26. *Smart L, Hughes D.* The Effects of Resuscitative Fluid Therapy on the Endothelial Surface Layer. Front Vet Sci. 2021;8:661660.
27. *Cusack R, Leone M, Rodriguez AH, Martin-Loeches I.* Endothelial Damage and the Microcirculation in Critical Illness. Biomedicines. 2022;10(12):3150.
28. *Lenart M, Rutkowska-Zapala M, Baj-Krzyworzeka M, Szatanek R, Weglarczyk K, Smallie T i sur.* Hyaluronan carried by tumor-derivedmicrovesicles induces IL-10 production in classical (CD14++CD16-)monocytes via PI3K/Akt/mTOR-dependent signalling pathway. Immunobiology. 2017;222:1–10.
29. *Kolářová H, Ambrůzová B, Svihálková Šindlerová L, Klinke A, Kubala L.* Modulation of endothelial glycocalyx structure under inflammatory conditions. Mediators Inflamm. 2014; 2014:694312.
30. *van Golen RF, van Gulik TM, Heger M.* Mechanistic overview of reactive species-induced degradation of the endothelial glycocalyx during hepatic ischemia/reperfusion injury. Free Radic Biol Med. 2012;52(8):1382–402.
31. *Schmidt EP, Yang Y, Janssen WJ, Gandjeva A, Perez MJ, Barthel L i sur.* The pulmonary endothelial glycocalyx regulates neutrophil adhesion and lung injury during experimental sepsis. Nat Med. 2012;18(8):1217–23.
32. *Ramnath R, Foster RR, Qiu Y, Cope G, Butler MJ, Salmon AH i sur.* Matrix metalloproteinase 9-mediated shedding of syndecan 4 in response to tumor necrosis factor α: a contributor to endothelial cell glycocalyx dysfunction. FASEB J. 2014; 28(11):4686–99.
33. *Wautier JL, Wautier MP.* Vascular Permeability in Diseases. Int J Mol Sci. 2022;23(7):3645.
34. *Hellenthal KEM, Brabenec L, Wagner NM.* Regulation and Dysregulation of Endothelial Permeability during Systemic Inflammation. Cells. 2022;11(12):1935.
35. *Goligorsky MS, Sun D.* Glycocalyx in Endotoxemia and Sepsis. Am J Pathol. 2020;190(4):791–8.
36. *Milam KE, Parikh SM.* The angiopoietin-Tie2 signaling axis in the vascular leakage of systemic inflammation. Tissue Barriers. 2015;3:e757508.
37. *Raia L, Zafrani L.* Endothelial activation and microcirculatory disorders in sepsis. Front Med. 2022;3:907992.
38. *Akwii RG, Sajib MS, Zahra FT, Mikelis CM.* Role of Angiopoietin-2 in Vascular Physiology and Pathophysiology. Cells. 2019;8(5):471.
39. *Muradashvili N.* Tyagi R. Lominadze D. A dual-tracer method for differentiating transendothelial transport from paracellular leakage in vivo and in vitro. Front Physiol. 2012;3:166.
40. *Levick JR, Michel CC.* Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. Cardiovasc Res. 2010;87:198–210.
41. *Iba T, Levy JH.* Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis. J Thromb Haemost. 2019;17(2):283–94.
42. *Delgadillo LF, Marsh GA, Waugh RE.* Endothelial glycocalyx layer properties and its ability to limit leukocyte adhesion. Biophys J. 2020;118:1564–75.
43. *Ott I, Miyagi Y, Miyazaki K, Heeb MJ, Mueller BM, Rao LVM i sur.* Reversible regulation of tissue factor-induced coagulation by glycosyl phosphatidylinositol-anchored tissue factor pathway inhibitor. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20: 874–82.
44. *Olson ST, Richard B, Izaguirre G, Schedin-Weiss S, Gettins PGW.* Molecular mechanisms of antithrombin-heparin regulation of blood clotting proteinases. A paradigm for understanding proteinase regulation by serpin family protein proteinase inhibitors. Biochimie. 2010;92:1587–96.
45. *Jin J, Fang F, Gao W, Chen H, Wen J, Wen X i sur.* The Structure and Function of the Glycocalyx and Its Connection With Blood-Brain Barrier. Front Cell. Neurosci. 2021;15:739699.

46. *van der Poll T.* Tissue factor as an initiator of coagulation and inflammation in the lung. Crit Care. 2008;12:S3.
47. *Ostrowski SR, Berg RMG, Windeløv NA, Meyer MAS, Plovsing RR, Moller K i sur.* Coagulopathy, catecholamines, and biomarkers of endothelial damage in experimental human endotoxemia and in patients with severe sepsis: a prospective study. J Crit Care. 2013;28(5):586–96.
48. *Ostrowski SR, Johansson PI.* Endothelial glycocalyx degradation induces endogenous heparinization in patients with severe injury and early traumatic coagulopathy. J Trauma Acute Care Surg. 2012;73(1):60–6.
49. *Aird WC.* The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. Blood. 2003;101(10): 3765–77.
50. *Van Regenmortel N, Jorens PG, Malbrain ML.* Fluid management before, during and after elective surgery. Curr Opin Crit Care. 2014;20(4):390–5.
51. *Moritz ML, Ayus JC.* Maintenance intravenous fluids in acutely ill patients. N Engl J Med. 2015;373(14):1350–60.
52. *Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO i sur.* Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. N Engl J Med. 2011;364(26):2483–95.
53. *Cooper ES, Silverstein DC.* Fluid therapy and the microcirculation in health and critical illness. Front Vet Sci. 2021;8: 625708.
54. *Byrne L, Obonyo NG, Diab SD, Dunster KR, Passmore MR, Boon AC i sur.* Unintended consequences: fluid resuscitation worsens shock in an ovine model of endotoxemia. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(8):1043–54.
55. *Malbrain ML, Marik PE, Witters I, Cordemans C, Kirkpatrick AW, Roberts DJ i sur.* Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. Anaesthesiol Intensive Ther. 2014;46(5):361–80.
56. *Hippensteel JA, Uchimido R, Tyler PD, Burke RC, Han X, Zhang F i sur.* Intravenous fluid resuscitation is associated with septic endothelial glycocalyx degradation. Crit Care. 2019;23(1):259.
57. *Torres Filho IP, Torres LN, Salgado C, Dubick MA*. Plasma syndecan-1 and heparan sulfate correlate with microvascular glycocalyx degradation in hemorrhaged rats after different resuscitation fluids. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2016; 310(11):H1468–H178.
58. *Ergin B, Guerci P, Uz Z, Westphal M, Ince Y, Hilty M i sur.* Hemodilution causes glycocalyx shedding without affecting vascular endothelial barrier permeability in rats. J Clin Transl Res. 2020;5(5):243–52.
59. *Smart L, Boyd CJ, Claus MA, Bosio E, Hosgood G, Raisis A.* Large volume crystalloid fluid is associated with increased hyaluronan shedding and inflammation in a canine hemorrhagic shock model. Inflammation. 2018;41(4):1515–23.
60. *Bruegger D, Schwartz L, Chappell D, Jacob M, Rehm M, Vogeser M i sur.* Release of atrial natriuretic peptide precedes shedding of theendothelial glycocalyx equally in patients undergoing on- and off-pump coronary artery bypass surgery. Basic Res Cardiol. 2011;106(6):1111–21.
61. *Sukudom S, Smart L, Macdonald S.* Association between intravenous fluid administration and endothelial glycocalyx shedding in humans: a systematic review. Intens Care Med Exp. 2024;12(1):16.
62. *Saoraya J, Wongsamita L, Srisawat N, Musikatavorn K.* The effects of a limited infusion rate of fluid in the early resuscitation of sepsis on glycocalyx shedding measured by plasma syndecan-1: a randomized controlled trial. J Intens Care. 2021;9:1.
63. *Beiseigel M, Simon BT, Michalak C, Stickney MJ, Jeffery U.* Effect of peri-operative crystalloid fluid rate on circulating hyaluronan in healthy dogs: a pilot study. Vet J. 2021;267:105578.
64. *Uchimido R, Schmidt EP, Shapiro NI.* The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. Crit Care. 2019; 23:16.
65. *Zampieri FG, Machado FR, Biondi RS, Freitas FGR, Veiga VC, Figueiredo RC i sur.* Effect of slower vs faster intravenous fluid bolus rates on mortality in critically Ill patients: the BaSICS Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;326:830–8.
66. *Alves JAM, Magalhães MR, Zampieri FG, Veiga VC, Maia IS, Cavalcanti AB.* Physiological and clinical effects of different infusion rates of intravenous fluids for volume expansion: A scoping review. J Crit Care. 2023;76:154295.
67. *Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I.* Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. Anesthesiology. 2005; 103:25–32.
68. *Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ording H, Lindorff-Larsen K i sur.* Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. Ann Surg. 2003;238:641–8.
69. *Finfer S, Myburgh J, Bellomo R.* Intravenous fluid therapy in critically ill adults. Nat Rev Nephrol. 2018;14:541–57.
70. *Martin GS, Bassett P.* Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit: A systematic review and meta-analysis. J Crit Care. 2019;50:144–54.
71. *Reddy S, Weinberg L, Young P.* Crystalloid fluid therapy. Crit Care. 2016;20:59.
72. *Winters ME, Sherwin R, Vilke GM, Wardi G.* What is the preferred resuscitation fluid for patients with severe sepsis and septic shock? J Emerg Med. 2017;53:928–39.
73. *Montomoli J, Donati A, Ince C.* Acute kidney injury and fluid resuscitation in septic patients: are we protecting the kidney? Nephron. 2019;143:170–3.
74. *Mitra S, Khandelwal P.* Are all colloids the same? How to select the right colloid. Indian J Anaesth. 2009;53:592–607.
75. *Self WH, Semler MW, Wanderer JP, Rice TW.* Balanced crystalloids versus saline in non-critically ill adults. N Engl J Med. 2018;378:819–26.
76. *Wang P, Huang Y, Li J, Cao D, Chen B, Chen Z i sur.* Balanced crystalloid solutions versus normal saline in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. Int Urol Nephrol. 2023;55(11):2829–44.
77. *Hammond DA, Lam SW, Rech MA, Smith MN, Westrick J, Trivedi AP i sur.* Balanced Crystalloids Versus Saline in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Pharmacother. 2020;54(1):5–13.
78. *Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C i sur.* Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015; 314(16):1701–10.
79. *Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW i sur.* Balanced crystalloids versus saline in critically ill adult. N Engl J Med. 2018;378:829–39.

80. *Annane D, Shidasp S, Jaber S.* Effects of fluid resuscitation with colloids versus crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock. JAMA. 2013; 310:1809–17.
81. *Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D i sur.* Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. N Engl J Med. 2012;367:1901–11.
82. *Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF i sur.* Colloids or crystalloids for fluid replacement in critically ill people. Cochrane Systematic Review. 2018.
83. *Cheung-Flynn J, Alvis BD, Hocking KM, Guth CM, Luo W, McCallister R i sur.* Normal saline solutions cause endothelial dysfunction through loss of membrane integrity, ATP release, and inflammatory responses mediated by P2X7R/p38 MAPK/MK2 signaling pathways. PLoS One. 2019;14:e0220893.
84. *Torres LN, Chung KK, Salgado CL, Dubick MA, Torres Filho IP.* Low-volume resuscitation with normal saline is associated with microvascular endothelial dysfunction after hemorrhage in rats, compared to colloids and balanced crystalloids. Crit Care. 2017;21:160.
85. *Martin JV, Liberati DM, Diebel LN.* Excess sodium is deleterious on endothelial and glycocalyx barrier function: a microfluidic study. J Trauma Acute Care Surg. 2018;85:128–34.
86. *Guerci P, Ergin B, Uz Z, Ince Y, Westphal M, Heger M i sur.* Glycocalyx degradation is independent of vascular barrier permeabilitypermeability increase in nontraumatic hemorrhagic shock in rats. Anesth Analg. 2019;129:598–607.
87. *Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R i sur.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Intensive Care Med. 2017;43:304–77.
88. *Unal MN, Reinhart K.* Understanding the Harms of HES: a review of the evidence to date. Turk J Anaesthesiol Reanim. 2019;47:81–91.
89. *Matsunaga W, Sanui M, Sasabuchi Y, Kobayashi Y, Kitajima A, Yanase F i sur.* Large volume infusions of hydroxyethyl starch during cardiothoracic surgery may be associated with postoperative kidney injury: propensity-matched analysis. Perioper Med (Lond). 2019;8:13.
90. *Ziebart A, Ruemmler R, Mollmann C, Kamuf J, Garcia-Bardon A, Thal SC i sur.* Fluid resuscitation-related coagulation impairment in a porcine hemorrhagic shock model. Peer J. 2020;8:e8399.
91. *Zazzeron L, Gattinoni L, Caironi P.* Role of albumin, starches and gelatins versus crystalloids in volume resuscitation of critically ill patients. Curr Opin Crit Care. 2016;22:428–36.
92. *Zhao H, Zhu Y, Zhang J, Wu Y, Xiang X, Zhang Z i sur.* The beneficial effect of HES on vascular permeability and its relationship with endothelial glycocalyx and intercellular junction after hemorrhagic shock. Front Pharmacol. 2020;11:597.
93. *Li X, Sun S, Wu G, Che X, Zhang J.* Effect of hydroxyethyl starch loading on glycocalyx shedding and cerebral metabolism during surgery. J Surg Res. 2020;246:274–83.
94. *Kaneko T, Tatara T, Hirose M.* Effects of anaesthesia-induced hypotension and phenylephrine on plasma volume expansion by hydroxyethyl starch: a randomised controlled study. Acta Anaesthesiol Scand. 2020;64:620–7.
95. *Bihari S, Bannard-Smith J, Bellomo R.* Albumin as a drug: its biological effects beyond volume expansion. Crit Care Resusc. 2020;22(3):257–65.
96. *Aldecoa C, Llau JV, Nuvials X, Artigas A.* Role of albumin in the preservation of endothelial glycocalyx integrity and the microcirculation: a review. Ann Intens Care. 2020;10(1):85.
97. *Dull RO, Hahn RG.* The glycocalyx as a permeability barrier: basic science and clinical evidence. Crit Care. 2022;26(1):273.
98. *Becker BF, Jacob M, Leipert S, Salmon AH, Chappell D.* Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases. Br J Clin Pharmacol. 2015; 80(3):389–402.
99. *Adamson RH, Clark JF, Radeva M, Kheirolomoom A, Ferrara KW, Curry FE.* Albumin modulates S1P delivery from red blood cells in perfused microvessels: mechanism of the protein effect. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2014;306(7): H1011–7.
100. *Plantier JL, Duretz V, Devos V, Urbain R, Jorieux S.* Comparison of antioxidant properties of different therapeutic albumin preparations. Biologicals. 2016;44(4):226–33.
101. *Frenette AJ, Bouchard J, Bernier P, Charbonneau A, Nguyen LT, Rioux JP i sur.* Albumin administration is associated with acute kidney injury in cardiac surgery: a propensity score analysis. Crit Care. 2014;18(6):602.
102. *Myburgh JA.* The evidence for small-volume resuscitation with hyperoncotic albumin in critical illness. Crit Care. 2008;12:143.
103. *Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M i sur.* Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. N Engl J Med. 2014;370(15):1412–21.
104. *Gao Y, Galis ZS.* Exploring the Role of Endothelial Cell Resilience in Cardiovascular Health and Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(1):179–85.
105. *Milusev A, Rieben R, Sorvillo N.* The Endothelial Glycocalyx: A Possible Therapeutic Target in Cardiovascular Disorders. Front Cardiovasc Med. 2022;9:897087.
106. *Tran N, Garcia T, Aniqa M, Ali S, Ally A, Nauli SM.* Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) and the Cardiovascular System: in Physiology and in Disease States. Am J Biomed Sci Res. 2022;15(2):153–77.
107. *Milford EM, Reade MC.* Resuscitation Fluid Choices to Preserve the Endothelial Glycocalyx. Crit Care. 2019;23(1):77.
108. *Vlasov H, Juvonen T, Hiippala S, Suojaranta R, Peltonen M, Schramko A i sur.* Effect and safety of 4% albumin in the treatment of cardiac surgery patients: study protocol for the randomized, double-blind, clinical ALBICS (ALBumin In Cardiac Surgery) trial. Trials. 2020;21(1):235.
109. *Matsumoto T, Yoshida K, Shinohara T, Miyoshi E, Ueno T.* Development of new colloid osmotic pressure measurement method using ultrafiltration membrane during cardiopulmonary bypass. J Extra Corpor Technol. 2023;55(4):167–74.
110. *Giosa L, Zadek F.* Much ado about albumin: solving the controversy around its buffering properties. J Appl Physiol (1985). 2023;135(5):1182.
111. *Moman RN, Gupta N, Varacallo M.* Physiology, Albumin. 2022 Dec 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
112. *Saravi B, Goebel U, Hassenzahl LO, Jung C, David S, Feldheiser A i sur.* Capillary leak and endothelial permeability in critically ill patients: a current overview. Intens Care Med Exp. 2023;11(1):96.
113. *Nan Z, Soh S, Shim JK, Kim HB, Yang YS, Kwak YL i sur.* Effect of 5% albumin on endothelial glycocalyx degradation during off-pump coronary artery bypass. Can J Anaesth. 2024;71(2):244–53.

Liječ Vjesn 2024;146:429–436
https://doi.org/10.26800/LV-146-11-12-8

Pregled | Review

Albumini – siva zona indikacija

Albumins – the gray zone of indications

Tamara Murselović[1,2]✉, Sanja Berić[1,2], Višnja Nesek Adam[1,2], Ante Penavić[1,2], Vesna Ćosić[2,3], Blaženka Miškić[2,4]

[1] Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb
[2] Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek
[3] Poliklinika Ćosić d. o. o., Slavonski Brod
[4] Opća Bolnica dr. Josip Benčević, Slavonski Brod

Deskriptori
KRITIČNA BOLEST – liječenje; SERUMSKI ALBUMIN – neželjeni učinci, terapijska uporaba; HIPOALBUMINEMIJA – etiologija; CIROZA JETRE – komplikacije, liječenje; HEPATORENALNI SINDROM – etiologija, liječenje; PERITONITIS – etiologija, liječenje; ASCITES – etiologija, liječenje; SEPSA – liječenje; PLAZMAFEREZA

SAŽETAK. Albumini u modernoj medicini postoje više od osamdeset godina. Prva dokumentirana upotreba u kliničke svrhe opisuje se 1941. godine tijekom napada na Pearl Harbour, kao zamjena za plazmu kod sedmorice mornara s teškim opeklinama.[1] Od tada se indikacije za primjenu albumina sve više šire. Već 1950-ih godina udomaćuju se u internoj medicini pri liječenju bolesnika s dekompenziranom cirozom jetre. Međutim, gotovo šest desetljeća nakon upotrebe albumina, jedna metaanaliza 1998. otkriva povećanje smrtnosti kod kritično bolesnih na terapiji albuminima.[2] Diskusije i studije, koje se objavljuju već trideset godina, sučeljavaju se s istim problemom: povećavaju li albumini smrtnost u određenim skupinama bolesnika i koje su ispravne indikacije za njihovu primjenu? Prema smjernicama primjena albumina odobrena je za paracentezu bolesnika s cirozom jetre, gdje se odstranjuje veliki volumen ascitesa, kod renalnog zatajenja uslijed razvoja spontanog peritonitisa i hepatorenalnog sindroma te pri plazmaferezi. Albumini imaju pozitivne učinke pri velikim operativnim zahvatima kao što su transplantacije srca, pluća, jetre. U terapiji opeklina, izraženom nefrotskom sindromu, akutnom respiratornom distres sindromu, traumi mozga ili liječenju hipoalbuminemije kao pokazatelja malnutricije nema indikacija za primjenu albumina. Primjena albumina tijekom hemodijalize pokazala se uspješnom i učinkovitom, ali u studijama malih uzoraka.[3] Važno su područje upotrebe albumina kritični bolesnici s razvojem sepse i septičkog šoka. Nekoliko velikih studija kao što su studija SAFE i studija ALBIOS provedene su kao metaanalize na velikom broju bolesnika, no nisu pružile kategorički odgovor u prilog smanjenju smrtnosti bolesnika liječenih albuminima kao volumnom nadoknadom u odnosu na kristaloidne tekućine. Cilj je ovog članka pregledom raspoložive literature prikazati preporuke u korištenju albumina u području kliničkog rada s kritično bolesnima u jedinicama intenzivnog liječenja. Literatura je dobivena pretragom baza podataka *PubMed* i *Cochrane*. Zaključno, u obilju znanstvenih studija, brojnih čimbenika koji utječu na odluke kliničara i često proturječnih rezultata, primjena albumina u određenim situacijama još uvijek je složena.

Descriptors
CRITICAL ILLNESS – therapy; SERUM ALBUMIN – adverse effects, therapeutic use; HYPOALBUMINEMIA – etiology; LIVER CIRRHOSIS – complications, therapy; HEPATORENAL SYNDROME – etiology, therapy; PERITONITIS – etiology, therapy; ASCITES – etiology, therapy; SEPSIS – therapy; PLASMAPHERESIS

SUMMARY. Albumins have existed in modern medicine for more than 80 years. The first documented use for clinical purposes was described in 1941 during the attack on Pearl Harbour, as a substitute for plasma in seven sailors with severe burns. Since then, the indications for albumins and their application have been expanding. As early as the 1950s, they were used in internal medicine in the treatment of patients with decompensated cirrhosis of the liver. However, almost six decades after the use of albumin, a meta-analysis in 1998 revealed an increase in mortality in critically ill patients treated with albumins. Discussions and studies, which have been published for 30 years face the same problem: do albumins increase mortality in certain groups of patients and what are the correct indications for their use? The use of albumins according to the guidelines is approved for paracentesis in patients with cirrhosis of the liver, where a large volume of ascites is removed, for renal failure due to the development of spontaneous peritonitis, hepatorenal syndrome and plasmapheresis. Albumins have positive effects during major operations such as heart, lung, and liver transplants. There are no indications for the use of albumins in the treatment of burns, severe nephrotic syndrome, acute respiratory distress syndrome, brain trauma or the treatment of hypoalbuminemia as an indicator of malnutrition. The use of albumins during hemodialysis has been shown to be successful and effective, but in small sample studies. An important area of use of albumins is critical patients with the development of sepsis and septic shock. Several major studies, such as the SAFE study and the ALBIOS study, were conducted as meta-analyses on a large number of patients, but they did not provide a categorical answer in favor of a reduction in mortality in patients treated with albumins as volume replacement compared to crystalloid fluids. The aim of this article is to review the available literature and present recommendations for the use of albumins in the field of clinical work with critically ill patients in intensive care units. The literature was obtained by searching the PubMed and Cochrane databases. In conclusion, considering the abundance of scientific studies, numerous factors that influence the decisions of clinicians and often contradictory results, the use of albumins in certain situations is still complex.

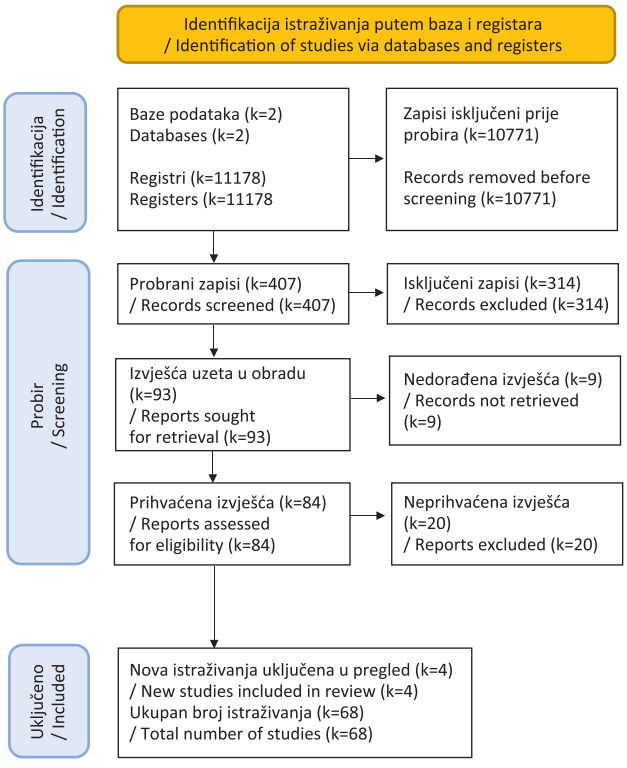
✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Tamara Murselović, dr. med.,
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu,
Klinička bolnica Sv. Duh,
Sv. Duh 64, 10000 Zagreb,
e-pošta: murselovict@yahoo.com

Primljeno 28. kolovoza 2024., prihvaćeno 28. studenoga 2024.

Humani albumin je glavna plazmatska bjelančevina. Predstavlja ukupno polovicu svih bjelančevina (35 g/L do 50 g/L) plazme kod zdravog čovjeka. Dnevno se 10 do 15 g albumina sintetizira u hepatocitima i izlučuje u krvotok, a samo mali dio ostaje pohranjen u jetri. Među brojnim funkcijama najvažnije su kontrola koloidno-osmotskog tlaka plazme i transport brojnih spojeva u našem organizmu kao što su masne kiseline, bilirubin, vitamini, ioni te brojni lijekovi.[4] Primjena albumina u kliničkoj medicini seže unazad više od osamdeset godina. Prvi pročišćeni pripravak za kliničku upotrebu sintetiziran je 1940., a već sljedeće godine upotrijebljen je tijekom napada na Pearl Harbour kao zamjena za plazmu kod sedmorice opečenih mornara.[1] Albumin održava ravnotežu između intravaskularne i ekstravaskularne tekućine i odgovoran je za 75 – 80% koloidno-osmotskog tlaka u fiziološkim uvjetima.[5] U kritično oboljelih, posebno septičnih bolesnika, odnos koloidno-osmotskog tlaka i koncentracije albumina postaje kompleksan zbog promijenjene propusnosti membrana i povećanog transkapilarnog bijega tekućine. Bolje razumijevanje uloge endotelnog glikokaliksa baca novo svjetlo na ulogu koloidno-osmotskog tlaka u održavanju ravnoteže tekućina. Brojna istraživanja su opovrgnula Starlingovu teoriju tradicionalnog shvaćanja koloidno-osmotskog tlaka kao sile koja zadržava tekućinu unutar žile. Naime, intersticijski prostor obiluje bjelančevinama, no funkcionalna, održana krvožilna barijera, koju sačinjava endotelni glikokaliks u međudjelovanju s albuminom čini površni sloj endotela debljine 1 μm odgovornim za nepropusnost krvne žile.[6,7] Brojni pokusi su dokazali da pri niskim koncentracijama albumina čak do 10 g/L ne dolazi do raspada glikokaliksa i izlaska tekućine u intersticijski prostor. Osim učinka na intravaskularni volumen, albumini imaju i brojna druga svojstva, uključujući transport lijekova i supstanci sintetiziranih u organizmu kao i antioksidativna svojstva. Antioksidativni učinci nastaju vezanjem određenih liganada: željeza i bakra uz albumin. Na taj način smanjuje se njihovo prooksidativno djelovanje.[8] Promjene u strukturi i koncentraciji albumina teško oboljelih u kritičnom stanju poremećuju homeostazu i metabolizam jedinke utječući na raspodjelu i učinak lijeka.[9] Vezanje i transport teikoplanina, ceftriaksona, ertapenema i drugih antibiotika kod kritično oboljelih s hipoalbuminemijom su smanjeni uz porast volumena distribucije i izlučivanja lijeka. Takve promjene dovode do neadekvatne antibiotske terapije, zahtijevajući prilagodbu doze lijeka.[9] U fiziološkim koncentracijama albumin je slaba kiselina. Smanjena koncentracija albumina u organizmu povećava anionski jaz, pasivno povećavajući koncentraciju bikarbonata i razvoj metaboličke alkaloze.[10] Albumin inhibira agregaciju trombocita, njegovi antikoagulantni učinci slični su heparinskim, no znatno slabiji. Svojim protuoksidativnim, protuupalnim i protuapoptotskim djelovanjem ublažava povećanu propusnost krvožilnog sustava, štiteći ga.[11] Stoga bi primjena sintetiziranog (proizvedenog) albumina kod kritično oboljelih mogla poboljšati njegove transportne sposobnosti, antioksidativni kapacitet i sposobnost endotela krvnih žila da smanji propusnost, iako mnogi fiziološki učinci albumina još uvijek nisu razjašnjeni.[12]

Metode

Pretražili smo baze podataka EMBASE i *Medline* putem javno dostupnog sučelja *PubMed* u vremenskom razdoblju od 1987. do 2024. godine. Sva pretraživana literatura objavljena je na engleskom jeziku. U pretraživanju smo koristili Booleanovu tehniku pretraživanja primjenom operatora 'AND', 'OR' i 'NOT'. Kriteriji uključenja su pregledni članci, randomizirana kontrolirana ispitivanja i metaanalize o indikacijama, kontraindikacijama i terapijskoj primjeni albumina. U pretragu smo uključili pretklinička i klinička istraživanja. Kriteriji isključenja tijekom pretrage bili su članci koji nisu objavljeni na engleskom ili njemačkom jeziku, podatci dostupni samo u sažetcima, uvodnici i pisma uredniku. Prema pojmovima unutar popisa *Medical Subject Headings (MeSH) Indexa Medicusa* pretraživali smo pojmove *albumins, hypoalbuminemia, sepsis, septic shock, cirrhosis, hepatorenal syndrome.* Na



Slika 1. Prizma dijagram tijeka strategije pretraživanja i literature

Figure 1. Prisma flow chart of the search strategy and literature

temelju obrađenih podataka iz 68 radova odabranih putem identifikacije *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) napisan je ovaj pregledni članak. Prikaz dijagrama PRISMA: slika 1.

Hipoalbuminemija

Hipoalbuminemiju definiramo razinom koncentracije serumskog albumina ispod 35 g/L, iako klinički značajna hipoalbuminemija nastaje kada se razina albumina spusti na 25g/L i niže.[13] Niska razina albumina povećava propusnost kapilara s posljedičnom raspodjelom tekućine iz intravaskularnog u intersticijski prostor.[14] Učestalo se javlja kod starijih, institucionaliziranih ili hospitaliziranih, pothranjenih bolesnika te kritično oboljelih u stanjima kao što je sepsa ili dekompenzirana ciroza jetre. Smanjena serumska koncentracija albumina može biti posljedica smanjene opskrbe stanica energijom i aminokiselinama, oslabljene sintetske funkcije jetre, gubitka albumina, pojačanog katabolizma tkiva ili poremećaja raspodjele albumina.[15] Hipoalbuminemija se učestalo javlja tijekom akutnog stadija bolesti. U patološkim stanjima kao što su infekcije, trauma, sepsa ili veliki operativni zahvati, razina serumskog albumina se spušta i do 10 – 15 g/L unutar tjedan dana od početka događaja. Razlozi tog pada su višestruki, a uključuju kombinaciju smanjene jetrene sinteze, povećanog bijega albumina u intersticijski prostor i ubrzanog katabolizma.[16] Smanjena sinteza albumina tijekom upalnog procesa djelomično se pripisuje produktima monocita, kao što su interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6) i faktor tumorske nekroze alfa (TNF-α) (engl. *tumor necrosis factor alpha*).[16,17] Fiziološki pomak albumina iz kapilarnog u intersticijski prostor, tzv. „transkapilarni bijeg", predstavlja 5% intravaskularnog volumena na sat, zato transkapilarni bijeg igra najvažniju ulogu u akutnim promjenama koncentracije serumskih albumina.[18,19] U upalnim stanjima, a posebno u sepsi povećana kapilarna propusnost pospješuje gubitak albumina iz cirkulacije u intersticij pridonoseći razvoju hipoalbuminemije. Septičko stanje ubrzava proces gubitka albumina iz cirkulacije do trinaest puta brže nego u normalnim, fiziološkim okolnostima transkapilarnog bijega, što dovodi do velikog pada razine serumskog albumina. Povećani prijelaz albumina i vode u intersticij dovodi do relativnog razrjeđenja proteina u kapilarnoj mreži, smanjenog koloidno-onkotskog tlaka i posljedično tomu smanjenog izlaženja vode iz tkiva.[20] Hipoalbuminemija je često uzrokovana s više mehanizama, ovisno o dijagnozi. Tako kod ciroze jetre postoji oštećena sintetička funkcija jetre uz povećani transkapilarni bijeg albumina, isto kao kod dijabetesa melitusa, s tim da se sinteza albumina oporavlja uz terapiju inzulinom. Velike operacije dovode do pada koncentracije albumina smanjenim protokom limfe uz transkapilarni bijeg, a kod miksedema velika koncentracija albumina u intersticiju vezana je uz smanjen katabolizam.[21] Liječenje hipoalbuminemije infuzijama humanih albumina u najmanju je ruku problematično. Hipoalbuminemija je simptom, a ne primarni patološki proces. Stanje prirođene analbuminemije dokazuje da se može živjeti zdravo, bez simptoma bolesti.[22,23] Stoga je umjesto liječenja same hipoalbuminemije ispravnije liječiti uzroke koji su do nje doveli.

Terapijska upotreba albumina

Paracenteza velikog volumena kod zatajenja jetre

Prema recentnoj literaturi i smjernicama u određenim se stanjima primjena albumina preporučuje. Kod bolesnika s dekompenziranom cirozom jetre albumini se često koriste i kao nadoknada volumena i kao terapija, a najviše potvrdnih dokaza postoji za primjenu albumina nakon paracenteze velikog volumena (više od 5L ascitesa), za bolesnike s hepatorenalnim sindromom i spontanim bakterijskim peritonitisom.[24,25,26] Dreniranje velikog volumena može izazvati hemodinamsku nestabilnost. Kako bismo preduhitrili duboku hipotenziju kod bolesnika, preporučuje se nadoknada 8 grama albumina za svaku litru evakuiranog ascitesa, posebno kod prethodno hemodinamski nestabilnih bolesnika i onih koji imaju akutno bubrežno zatajenje, čak i kada je ukupna količina dreniranog ascitesa manja od 5 litara. Kako bi očuvali funkciju, bubrezi moraju imati hemodinamsku stabilnost.[19] Iako je studija ANSWER objavljena 2018. dokazala veće preživljavanje bolesnika s cirozom jetre i zatajenjem bubrega koji su uz standardnu terapiju dobivali i nadoknadu albumina kao lijek, ne kao volumenski nadomjestak, dvije druge studije MACHT i ATTIRE dokazale su da u pogledu zatajenja bubrega, infekcija i mortaliteta nije bilo značajne razlike u skupinama koje su primale albumine i onima koje nisu.[27,28,29] Stoga ne postoji preporuka za rutinsku nadoknadu albumina kod bolesnika s cirozom jetre.[30] Dugotrajna primjena albumina kod ciroze jetre i nekompliciranog ascitesa više ima značajke terapije lijekovima, a ne volumenske terapije u punom smislu.

Spontani bakterijski peritonitis

Spontani bakterijski peritonitis prati bolesnike s cirozom jetre i ascitesom. Nastaje bakterijskom translokacijom u ascites zbog intestinalne ishemije i oštećenja mukozne površine i intestinalnog epitela. Primjena albumina kod spontanoga bakterijskog peritonitisa sprječava hipovolemiju koja dovodi do akutnog zatajenja bubrega i povećane smrtnosti u toj skupini bolesnika, međutim velika metaanaliza iz 2019. na 812 referencija, autora Leão i suradnika, pokazala je nepostojanje statistički značajne razlike u 30-dnevnom preživljavanju i prevalenciji bubrežne disfunkcije

između skupina bolesnika koji su uz antibiotsku terapiju za spontani bakterijski peritonitis primali albumine i skupina koje nisu.[31,32]

Hepatorenalni sindrom

Hepatorenalni sindrom je ozbiljna komplikacija kod bolesnika s cirozom jetre, a definira se prema prisutnosti portalne hipertenzije i odsutnosti bilo koje druge etiologije zatajenja bubrega.[21] Prva linija terapije u hepatorenalnom sindromu tipa 1 (sindrom brzog i progresivnog zatajivanja bubrega) jest terlipresin, sintetski analog vazopresina uz infuziju albumina. U ovoj kombinaciji albumini pridonose održavanju adekvatne perfuzije bubrega i oporavku bubrežne funkcije,[33,34] međutim ne postoje indikacije za upotrebu albumina kao samostalne terapije. Terlipresin je uz albumine također uspješna terapija kod 60 – 70% bolesnika s hepatorenalnim sindromom tipa 2 (sindrom stabilnog ili polaganog bubrežnog zatajenja).[35]

Plazmafereza

Izmjena plazme u terapeutske svrhe, u kojima se plazma i njeni topivi sastojci otklanjaju iz tijela i zamjenjuju koloidnim ili kristaloidnim otopinama spašava organe, a često i život samog bolesnika.[36] Tijekom plazmafereze upotreba albumina se razmatra samo ako je izmjena volumena plazme ekstenzivna, što znači više od 20 mL/kg u jednom navratu.[21]

Sepsa

Sepsa je životno ugrožavajuće zakazivanje organa, stanje uzrokovano poremećajem kontrolnog odgovora na infekciju.[37] Septički šok nastaje kao pogoršanje sepse uz upotrebu vazopresora za održavanje srednjega sistoličkog tlaka iznad 65 mmHg i razine laktata iznad 2 mmola bez prisutnosti hipovolemije.[38] Sepsa i septički šok vodeći su razlog mortaliteta u jedinicama intenzivnog liječenja.[39] Unazad dva i pol desetljeća provedene su mnoge multicentričke studije kako bi se ispitala vrijednost albuminske terapije, napose u stanjima sepse i septičkog šoka. Metaanaliza Wilkes – Navickis iz 2001. godine, koja je obuhvatila 55 kontroliranih studija, nije dokazala opći benefit albuminske terapije.[40] Godine 2004. objavljena je velika studija SAFE na 6.997 bolesnika u kojoj se randomiziranim odabirom uspoređivala učinkovitost 4-postotnih albumina (koloid) i fiziološke otopine (kristaloid) u nadoknadi tekućine. Rezultati te studije nisu pokazali značajnu razliku u mortalitetu između skupina, dok su analize podskupina sugerirale prednost albumina pri septičkom šoku i štetnost 4-postotnih albumina kod bolesnika s teškom ozljedom mozga.[41,42,43] Sadašnje smjernice (snagom dokaza 2C) predlažu upotrebu albumina kao resuscitacijske otopine kod bolesnika sa sepsom/septičkim šokom, pogotovo ako bolesnici ne reagiraju na nadoknadu tekućine kristaloidima.[44,45] U studiji SAFE bolesnici s teškom ozljedom mozga liječeni albuminom imali su lošiji ishod preživljenja od bolesnika tretiranih fiziološkom otopinom. Vjerojatni mehanizam povećanog mortaliteta odnosio se na povišen intrakranijalni tlak, a hipotono i hipoonkotsko svojstvo 4-postotnih albumina odigralo je presudnu ulogu.[43,46] Nekoliko daljnjih, manjih studija kao što su: opservacijska studija SOAP 2005. godine, pilot studija Duboisa i suradnika na 100 bolesnika 2006. godine te metaanaliza 17 studija autora Delaneya i suradnika 2011. godine sugerirale su smanjenu smrtnost, poboljšanje funkcije organa u sepsi i bolje preživljenje bolesnika liječenih albuminima.[47,48,49] Međutim, već sljedeće dvije velike randomizirane, kontrolirane multicentričke studije EARSS na 798 bolesnika 2013. godine i ALBIOS na 1.818 bolesnika 2014. godine pokazuju da nema razlike u preživljenju odnosno smrtnosti između skupina bolesnika koje su dobivale albumine u terapiji i onih koji su dobivali fiziološku otopinu.[50] *Surviving sepsis Campaign Guidelines* 2013. godine uvrštava albumine kao resuscitacijsku otopinu kod sepse/septičkog šoka (snaga dokaza 2C) kada bolesnik zahtijeva velike količine kristaloida. Pregled studija prikazan je u tablici 1.

Druge indikacije za upotrebu albumina

Primjena albumina dosta je raznovrsna i pokriva širi spektar indikacija. Postoje novi studijski podatci o upotrebi albumina u nadomjesnoj bubrežnoj terapiji za liječenje hipotenzije nastale tijekom dijalize[51] i za poboljšanje uklanjanja tekućine tijekom kontinuirane nadomjesne bubrežne terapije (engl. CRRT – *continuous renal replacement therapy*)[52]. Randomizirana unakrsna studija objavljena 2021. godine pruža dokaze da bi bolesnici s hipoalbuminemijom mogli imati koristi od primjene dvadeset do dvadeset i pet postotnih albumina. U studiji je svaki bolesnik bio randomiziran na početku dijalize i intravenski je primijenjeno 100 ml fiziološke otopine ili 25% albumina. Primjena albumina prije dijalize rezultirala je manjim brojem epizoda hipotenzije.[50] Nedavno objavljena analiza studije RENAL dovela je do zaključka da je kontinuirana bubrežna nadomjesna terapija (CRRT) korištenjem 20-postotnih albumina kod hipoalbuminemičnih ispitanika rezultirala većom negativnom ravnotežom tekućine te se primjena albumina u ovom području može smatrati sigurnom. Međutim, važno je naglasiti da još uvijek nema velikih randomiziranih, kontroliranih studija za primjenu albumina tijekom nadomjesne bubrežne terapije.[53] Neka su istraživanja pokazala da istodobna primjena albumina može povećati diurezu stimuliranu furosemidom u hipoonkotskih bolesnika s akutnim respiracijskim distres sindromom odnosno akutnom ozljedom pluća.[54,55] Nedavne studije praćenja (engl. *tracer studies*) pokazale su da tijekom

Tablica 1. Važne studije u istraživanju utjecaja albumina na preživljavanje u sepsi
Table 1. Important studies in the investigation of the albumin effect on sepsis survival

Studija/Autor / Study/Author	Časopis/Godina objave / Journal/Year of publication	Broj ispitanika / Patient population	Rezultati / Results
Wilkes MM, Navickis RJ Metaanaliza 55 randomiziranih kontroliranih studija / Wilkes MM, Navickis RJ A meta-analysis of 55 randomized controlled trials	Ann Intern Med 2001	3.504	Studija nije dokazala utjecaj albumina na ishod liječenja i smrtnost. / The study did not prove the effect of albumin on treatment outcome and mortality.
Studija SAFE Myburgh J i sur. Post-hoc retrospektivna studija / SAFE study Myburgh J et al. Post-hoc retrospective study	N Engl J Med 2007	460	Studija je dokazala povećanu smrtnost kod ispitanika s teškom ozljedom mozga. / The study proved increased mortality in subjects with severe brain injury.
Studija SOAP Vincent JL i sur. Opservacijska multicentrička studija / SOAP study Vincent JL et al. Observational multicenter study	Crit Care 2005	3.147	Studija je pokazala smanjenje preživljenja kod septičnih bolesnika na terapiji albuminom. / The study showed a reduction in survival in septic patients on albumin therapy.
Dubois MJ i sur. Prospektivna randomizirana pilot-studija / Dubois MJ et al. Prospective randomized pilot study	Crit Care Med 2006	100	Poboljšanje funkcije organa kod bolesnika sa sepsom / Improving organ function in patients with sepsis
Delaney AP i sur. Pregledni rad i metaanaliza / Delaney AP et al. Review and meta-analysis	Crit Care Med 2011	1.977	Studija je pokazala sniženu smrtnost kod primjene albumina u sepsi. / The study showed reduced mortality with albumin in sepsis.
Charpentier J, Mira JP Studija EARSS / Charpentier J, Mira JP EARSS study	Intens Care Med 2011	798	Studija nije dokazala utjecaj albumina na ishod liječenja i smrtnost. / The study did not prove the effect of albumin on treatment outcome and mortality.
Studija ALBIOS Caironi P i sur. Multicentrička studija / ALBIOS study Carioni P et al. Multicenter study	N Engl J Med 2014	1.818	Studija nije dokazala bolje preživljavanje u skupini bolesnika sa sepsom liječenih albuminima. / The study did not demonstrate better survival in the group of patients with sepsis treated with albumins.

velikih abdominalnih zahvata dolazi do transkapilarnih gubitaka albumina unutar prvog sata nakon početka operacije. Sukladno tomu perioperacijski se može uočiti smanjenje razine albumina u serumu.[56,57] Iako se albumini ne preporučuju za korekciju hipovolemije ili hemodinamsku stabilizaciju jer njihova prednost pred kristaloidima nije dokazana, ako su druge terapijske mjere iscrpljene, može se u obzir uzeti albumine.[58] U kardiokirurgiji 5-postotni albumini koriste se za korekciju hipovolemije, hemodinamsku stabilizaciju i za takozvani „*priming*" (pred-punjenje) uređaja za izvantjelesni krvotok.[58,59] Naime, pokazalo se da 5-postotni albumini imaju prednost nad kristaloidima. Serumski laktati su bili povećani pri upotrebi kristaloida u odnosu na albumine i bile su potrebne veće količine otopina intraoperacijski.[60] Za bolesnike na veno-arterijskoj ekstrakorporealnoj membranskoj oksigenaciji postoji retrospektivna analiza koja govori u prilog albuminima pri boljem preživljenju bolesnika, no ovu retrospektivnu studiju trebaju potvrditi daljnja istraživanja.[61]

Gdje treba izbjegavati upotrebu albumina

Primjena albumina kod bolesnika s hipoalbuminemijom u najmanju je ruku kontroverzna, s obzirom na to da je hipoalbuminemija primarno simptom određenog stanja, a ne primarni proces.[20] Hipoalbuminemija predstavlja prognostički marker preživljenja kod akutno bolesnih, pri čemu je obrnuto proporcionalnih vrijednosti za preživljenje i duljinu boravka u bolnici.[62] Bez dodatnih indikacija albumini se ne bi trebali primjenjivati za korekciju hipoalbuminemije kod kritično bolesnih.[63] Opekline velikih površina prati gubitak

proteina te su mnoge studije bile usmjerene na nadoknadu i nadomjesnu terapiju tekućina albuminima, međutim nije dokazan smanjeni mortalitet u odnosu na bolesnike tretirane kristaloidima.[63] Eventualna primjena 20-postotnih albumina ima smisla prema preporukama *International Fluid Academy* u bolesnika s teškim opeklinama u deresuscitacijskoj fazi, nakon inicijalne faze stabilizacije s ciljem smanjivanja tzv. „*fluid creep*" gubitka tekućine iz tijela.[64] Prema studijama koje su analizirale upotrebu albumina kod ARDS-a i pneumonija nema značajnog poboljšanja oksigenacije pluća niti preživljenja u odnosu na kristaloidne otopine, stoga se ne daje preporuka za primjenu albumina u tim stanjima.[65] Kao što je ranije već spomenuto, 4-postotni i 5-postotni albumini kontraindicirani su kod ozljeda mozga zbog povećanja intrakranijalnog tlaka i razvoja edema mozga.[43,46] Opterećenje natrijem, pogotovo kod bolesnika s hipernatrijemijom, još je jedan često zanemaren segment terapije albuminima. Naime, pripravci albumina sadrže u pravilu od 130 do 160 mmol/L natrija, tako 20-postotni albumini sa 100 do 130 mmola/L natrija, dani u količini od 300 mL dnevno, podižu razinu natrija u serumu za 30 do 39 mmola dnevno.[63]

Zaključak

Albumini su po pitanju neželjenih pojava sigurniji za upotrebu od drugih koloidnih otopina,[66] međutim skuplji su od svih ostalih resuscitacijskih otopina. Prema američkim analizama troškovne učinkovitosti upotreba albumina za sepsu i septički šok je isplativa.[67] Već više od sedam desetljeća koristimo albumine, često nediskriminirajuće kao tekućinu za reanimaciju bez uvida da nisu prikladni kod svih bolesnika i u svim stanjima. Kao rezultat velikih multicentričnih randomiziranih kontroliranih studija[68] uloga albumina u jedinicama intenzivnog liječenja postaje jasnija. Najveća kvaliteta dokaza postoji za njegovu upotrebu kod bolesnika s cirozom jetre i paracentezom velikog volumena ascitesa, spontanim bakterijskim peritonitisom i hepatorenalnim sindromom. U slučajevima sepse i septičkog šoka, kada nadoknada kristaloidima nije dovoljna, indicirana je upotreba albumina. Za druge indikacije potrebne su daljnje analize i istraživanja. U svakom slučaju, kada ne možemo postići hemodinamsku stabilnost samo kristaloidnim otopinama, treba razmotriti upotrebu albumina.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: TM, SB, AP, VČ
Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: TM, VN, AP, BM
Pisanje prve verzije rada: TM
Kritička revizija: VN, SB, VČ, BM

LITERATURA

1. *Garcovich M, Zocco MA, Gasbarrini A.* Clinical use of albumin in hepatology. Blood Transfus. 2009;7(4):268–77.
2. *Cochrane Injuries Group Albumin, R.* Human albumin administration in critically ill patients: Systematic review of randomised controlled trials. Brit Med J. 1998;317:235–40.
3. *O'Brien Z, Finnis M, Gallagher M, Bellomo R.* Early Treatment with Human Albumin Solution in Continuous Renal Replacement Patients. Blood Purif. 2021;50:205–13.
4. *Moman RN, Gupta N, Varacallo M.* Physiology, Albumin. StatPearls [Internet]. 2022. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459198/. [Pristupljeno 12. ožujka 2024.]
5. *Fanali G, Di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P.* Human serum albumin: from bench to bedside. Mol Aspects Med. 2012;33(3):209–90.
6. *Margarson MP, Soni N.* Serum albumin: touchstone or totem? Anaesthesia. 1998;53(8):789–803.
7. *Woodcock TE, Woodcock TM.* Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. Br J Anaesth. 2012;108(3):384–94.
8. *Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E.* The antioxidant properties of serum albumin. FEBS Lett. 2008;582 (13):1783–7.
9. *Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J.* The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. Clin Pharmacokinet. 2011;50 (2):99–110.
10. *Figge J, Rossing TH, Fencl V.* The role of serum proteins in acid-base equilibria. J Lab Clin Med. 1991;117(6):453–67.
11. *Vincent JL.* Relevance of albumin in modern critical care medicine. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2009;23(2):183–91.
12. *American Thoracic Society.* Evidence-based colloid use in the critically ill: American Thoracic Society Consensus Statement. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170(11):1247–59.
13. *Dubois MJ, Orellana-Jimenez C, Merlot C, De Backer D, Berre J, Leeman M i sur.* Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study. Crit Care Med. 2006;34(10):2536–40.
14. *Caironi P, Gattinoni L.* The clinical use of albumin: the point of view of a specialist in intensive care. Blood Transfus. 2009;7(4):259–67.
15. *Franch-Arcas G.* The meaning of hypoalbuminaemia in clinical practice. Clin Nutr. 2001;20(3):265–9.
16. *Moshage HJ, Janssen JA, Franssen JH, Hafkenscheid JC, Yap SH.* Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. J Clin Invest. 1987; 79(6):1635–41.
17. *Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR.* The role of albumin in critical illness. Br J Anaesth. 2000;85(4):599–610.

18. *Curry S.* Lessons from the crystallographic analysis of small molecule binding to human serum albumin. Drug Metab Pharmacokinet. 2009;24(4):342–57.
19. *Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM.* Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. Hepatology. 2012;55(4): 1172–81.
20. *Ballmer PE, Ochsenbein AF, Schütz-Hofmann S.* Transcapillary escape rate of albumin positively correlates with plasma albumin concentration in acute but not in chronic inflammatory disease. Metabolism. 1994;43(6):697–705.
21. *Gatta A, Verardo A, Bolognesi M.* Hypoalbuminemia. Intern Emerg Med. 2012;7(Suppl 3):193–9.
22. *Goldwasser P, Feldman J.* Association of serum albumin and mortality risk. J Clin Epidemiol. 1997;50(6):693–703.
23. *Gibbs J, Cull W, Henderson W, Daley J, Hur K, Khuri SF.* Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. Arch Surg. 1999;134(1):36–42.
24. *European Association for the Study of the Liver.* Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2018;69(2):406–60.
25. *Pozzi M, Osculati G, Boari G, Serboli P, Colombo P, Lambrughi C i sur.* Time course of circulatory and humoral effects of rapid total paracentesis in cirrhotic patients with tense, refractory ascites. Gastroenterology. 1994;106(3):709–19.
26. *Paugam-Burtz C, Levesque E, Louvet A, Thabut D, Amathieu R, Bureau C i sur.* Management of liver failure in general intensive care unit. Anaesth Crit Care Pain Med. 2020;39(1): 143–61.
27. *Caraceni P, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S, Foschi FG i sur.* ANSWER Study Investigators. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. Lancet. 2018; 391:2417–29.
28. *Solà E, Solé C, Simón-Talero M, Martín-Llahí M, Castellote J, Garcia-Martínez R i sur.* Midodrine and albumin for prevention of complications in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. A randomized placebo-controlled trial. J Hepatol. 2018;69(6):1250–9.
29. *China L, Freemantle N, Forrest E, Kallis Y, Ryder SD, Wright G i sur.* ATTIRE Trial Investigators. A Randomized Trial of Albumin Infusions in Hospitalized Patients with Cirrhosis. N Engl J Med. 2021;384(9):808–17.
30. *Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Ginès P, Ling SC, Nadim MK i sur.* Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2021;74(2):1014–48.
31. *Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L i sur.* Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. N Engl J Med. 1999;341(6):403–9.
32. *Leão GS, John Neto G, Jotz RF, Mattos AA, Mattos ÂZ.* Albumin for cirrhotic patients with extraperitoneal infections: A meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2019;34(12):2071–6.
33. *Arroyo V, Terra C, Ginès P.* New treatments of hepatorenal syndrome. Semin Liver Dis. 2006;26(3):254–64. doi: 10.1055/s-2006-947293.
34. *Cárdenas A, Ginès P.* Therapy insight: Management of hepatorenal syndrome. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2006;3(6):338–48.
35. *European Association for the Study of the Liver.* EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol. 2010;53(3):397–417.
36. *Cervantes CE, Bloch EM, Sperati CJ.* Therapeutic Plasma Exchange: Core Curriculum 2023. Am J Kidney Dis. 2023;81 (4):475–92.
37. *Qayyum S, Shahid K.* Fluid Resuscitation in Septic Patients. Cureus. 2023;15(8):e44317.
38. *Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M i sur.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801–10.
39. *Rello J, Valenzuela-Sánchez F, Ruiz-Rodriguez M, Moyano S.* Sepsis: A Review of Advances in Management. Adv Ther. 2017;34(11):2393–411.
40. *Wilkes MM, Navickis RJ.* Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med. 2001;135(3):149–64.
41. *Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R i sur.* A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med. 2004; 350(22): 2247–56.
42. *Finfer S, McEvoy S, Bellomo R, McArthur C, Myburgh J, Norton R.* Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. Intens Care Med. 2011;37(1):86–96.
43. *SAFE Study Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; Australian Red Cross Blood Service; George Institute for International Health; Myburgh J, Cooper DJ, Finfer S, Bellomo R, Norton R, Bishop N, Kai Lo S, Vallance S.* Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. N Engl J Med. 2007; 357(9):874–84.
44. *Reinhart K, Perner A, Sprung CL, Jaeschke R, Schortgen F, Johan Groeneveld AB i sur.* European Society of Intensive Care Medicine. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. Intensive Care Med. 2012;38(3):368–83.
45. *Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM i sur.* Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013;41(2):580–637.
46. *Van Aken HK, Kampmeier TG, Ertmer C, Westphal M.* Fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury: what is a SAFE approach? Curr Opin Anaesthesiol. 2012;25:563–5.
47. *Vincent JL, Sakr Y, Reinhart K, Sprung CL, Gerlach H, Ranieri VM i sur.* Is albumin administration in the acutely ill associated with increased mortality? Results of the SOAP study. Crit Care. 2005;9(6):745–54.
48. *Dubois MJ, Orellana-Jimenez C, Melot C, De Backer D, Berre J, Leeman M i sur.* Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study. Crit Care Med. 2006;34(10):2536–40.
49. *Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S.* The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med. 2011;39(2):386–91.
50. *Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M i sur.* Albumin replacement in patients with severe sepsis

or septic shock. 2014;370(15):1412–21. doi: 10.1056/NEJMoa1305727.

51. *Macedo E, Karl B, Lee E, Mehta RL.* A randomized trial of albumin infusion to prevent intradialytic hypotension in hospitalized hypoalbuminemic patients. Crit Care. 2021;25(1):18.
52. *O'Brien Z, Finnis M, Gallagher M, Bellomo R, RENAL Study Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Clinical Trials Group.* Hyperoncotic Albumin Solution in Continuous Renal Replacement Therapy Patients. Blood Purif. 2022;51(7):590–9.
53. *Hryciw N, Joannidis M, Hiremath S, Callum J, Clark EG.* Intravenous Albumin for Mitigating Hypotension and Augmenting Ultrafiltration during Kidney Replacement Therapy. Clin J Am Soc Nephrol. 2021;16(5):820–8.
54. *Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, Dupont WD, Morris JA, Bernard GR.* Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. Crit Care Med. 2002;30(10):2175–82.
55. *Martin GS, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR.* A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. Crit Care Med. 2005;33(8):1681–7.
56. *Amouzandeh M, Nowak G, Januszkiewicz A, Wernerman J, Rooyackers O, Norberg Å.* Albumin mass balance and kinetics in liver transplantation. Crit Care. 2018;22(1):152.
57. *Komáromi A, Estenberg U, Hammarqvist F, Rooyackers O, Wernerman J, Norberg Å.* Simultaneous assessment of the synthesis rate and transcapillary escape rate of albumin in inflammation and surgery. Crit Care. 2016;20(1):370.
58. *Executive Committee of the German Medical Association on the Recommendation of the Scientific Advisory Board.* Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives: Chapter 5 Human Albumin – Revised. Transfus Med Hemother. 2016;43(3):223–32.
59. *Russell JA, Navickis RJ, Wilkes MM.* Albumin versus crystalloid for pump priming in cardiac surgery: meta-analysis of controlled trials. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2004;18(4):429–37.
60. *Weiler P, Hamiko M, Mellert F, Roell W, Roell M, Welz C i sur.* Impact of Crystalloid or Albumin Priming of the Heart-Lung Machine on Inhospital Outcome after Coronary Artery Bypass Surgery. Thorac Cardiovasc Surg. 2019;67(6):475–83.
61. *Wengenmayer T, Schroth F, Biever PM, Duerschmied D, Benk C, Trummer G i sur.* Albumin fluid resuscitation in patients on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) therapy is associated with improved survival. Intens Care Med. 2018;44(12):2312–4.
62. *Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM.* Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. Ann Surg. 2003;237(3):319–34.
63. *Mayerhöfer T, Wiedermann CJ, Joannidis M.* Einsatz von Albumin : State of the art [Use of albumin : State of the art]. Med Klin Intensivmed Notfmed. 2021;116(8):655–64.
64. *Malbrain MLNG, Langer T, Annane D, Gattinoni L, Elbers P, Hahn RG i sur.* Intravenous fluid therapy in the perioperative and critical care setting: Executive summary of the International Fluid Academy (IFA). Ann Intens Care. 2020;10(1):64.
65. *Uhlig C, Silva PL, Deckert S, Schmitt J, de Abreu MG.* Albumin versus crystalloid solutions in patients with the acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2014;18(1):10.
66. *Barron ME, Wilkes MM, Navickis RJ.* A systematic review of the comparative safety of colloids. Arch Surg. 2004;139(5):552–63.
67. *Guidet B, Mosqueda GJ, Priol G, Aegerter P.* The COASST study: cost-effectiveness of albumin in severe sepsis and septic shock. J Crit Care. 2007;22(3):197–203.
68. *Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers.* Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. BMJ. 1998;317(7153):235–40.

Liječ Vjesn 2024;146:437–443
https://doi.org/10.26800/LV-146-11-12-9

Drugs and procedures | Lijekovi i metode

Vasopressors and inotropes in sepsis

Vazopresori i inotropi u sepsi

Radmilo Janković[1,2], Milena Stojanović[1]✉

[1] Clinic for Anesthesia and Intensive Therapy, University Clinical Center Niš, Serbia
[2] School of Medicine, University of Niš, Serbia

Descriptors
SEPSIS – drug therapy;
SHOCK, SEPTIC – drug therapy;
HYPOVOLEMIA – therapy;
CRYSTALLOID SOLUTIONS – therapeutic use;
HYPOTENSION – drug therapy;
VASOCONSTRICTOR AGENTS – therapeutic use;
NOREPINEPHRINE – therapeutic use;
EPINEPHRINE – therapeutic use;
CARDIOTONIC AGENTS – therapeutic use;
DOBUTAMINE – therapeutic use;
CRITICAL CARE

SUMMARY. Sepsis is defined as a dysregulated host response to infection, while septic shock is a consequence of severe sepsis, followed by hypotension that is not reversed with fluid resuscitation. These life-threatening conditions require urgent treatment and remain one of the leading causes of death worldwide. Hypovolemia and low systemic vascular resistance are significant risk factors for mortality in sepsis and septic shock. One of the goals of the global initiative to improve prognosis among patients with septic shock, the Surviving Sepsis Campaign (SSC), is the maintenance of mean arterial pressure (MAP) above 65 mmHg. Achieving this value and ensuring adequate tissue perfusion require significant amounts of resuscitation fluid. Although the debate on the preferred type of fluid continues, recent studies suggest against using hydroxyethyl starches, as their use is associated with poor prognosis, and advocate for crystalloids as the fluid of choice. Patients in whom target MAP values cannot be achieved with fluids alone are candidates for vasopressor or inotrope therapy. Norepinephrine (a potent α-adrenergic agonist with moderate β-adrenergic effects) is the first-line vasopressor therapy, with the benefit of improving blood flow to the splanchnic circulation and a lower incidence of arrhythmias. Epinephrine is recommended as second-line therapy and can be used alone or in combination with norepinephrine. Phenylephrine (a pure α-agonist) should not be used alone as it may decrease stroke volume, except as a salvage therapy combined with other vasopressors or inotropes. Vasopressin is recommended in combination with norepinephrine, but not as a monotherapy. Dopamine is not recommended for renal protection and should only be used in highly selected cases. Dobutamine remains the drug of choice for patients with myocardial dysfunction and signs of inadequate tissue perfusion, even after achieving adequate MAP.

Deskriptori
SEPSA – farmakoterapija;
SEPTIČKI ŠOK – farmakoterapija;
HIPOVOLEMIJA – liječenje;
KRISTALOIDNE OTOPINE – terapijska uporaba;
HIPOTENZIJA – farmakoterapija;
VAZOKONSTRIKTORI – terapijska uporaba;
NOREPINEFRIN – terapijska uporaba;
EPINEFRIN – terapijska uporaba;
KARDIOTONICI – terapijska uporaba;
DOBUTAMIN – terapijska uporaba;
INTENZIVNO LIJEČENJE

SAŽETAK. Sepsa se definira kao neadekvatan i poremećen odgovor organizma na infekciju, a septički šok je posljedica teške sepse praćene hipotenzijom koja ne reagira na nadoknadu tekućine. Ovo životno ugrožavajuće stanje, koje zahtijeva urgentno prepoznavanje i liječenje, i dalje predstavlja velik zdravstveni problem s visokom stopom smrtnosti. Hipovolemija i niska sistemska vaskularna rezistencija značajni su čimbenici rizika za smrtnost u sepsi i septičkom šoku. Jedan od glavnih ciljeva i preporuka jest dostizanje i održavanje srednjega arterijskog tlaka iznad 65 mmHg. Postizanje ovog cilja i zadovoljavanje adekvatne perfuzije tkiva zahtijeva nadoknadu velikih količina tekućine. Rasprava o najboljoj tekućini i dalje postoji, ali dosadašnje studije pokazale su prednosti slanih kristaloidnih otopina u odnosu na koloidne čija je primjena povezana s lošijom prognozom. Bolesnici kod kojih se prethodno spomenute vrijednosti srednjega arterijskog tlaka ne mogu postići s tekućinama kandidati su za primjenu vazopresornih i inotropnih lijekova. Prvi lijek izbora među vazopresorima jest noradrenalin (potentni α-adrenergički agonist i manje potentni β-adrenergički agonist). Njegove se prednosti očituju u tome što ima sposobnost povećanja krvnog protoka kroz sustav splanhničnе cirkulacije i manji rizik srčanih aritmija u usporedbi s drugim lijekovima. Lijek drugog izbora po preporukama jest adrenalin i treba ga koristiti kao dodatak noradrenalinu ili kao lijek prvog izbora ako adenalin pokaže neke značajnije neželjene učinke. Fenilefrin (čisti α-agonist) nije u preporukama, s obzirom na to da može smanjiti udarni i minutni volumen srca, osim kao spasonosna terapija u kombinaciji s drugim vazopresorima ili inotropima. Vazopresin se preporučuje u kombinaciji s noradrenalinom, ali ne i kao samostalni lijek. Preporuke ne podržavaju primjenu dopamina kao renoprotektivnog lijeka koji treba koristiti samo u određenim indikacijama. Dobutamin ostaje zlatni standard kod bolesnika sa srčanom disfunkcijom i znacima neadekvatne tkivne perfuzije i pored postignutih preporučenih vrijednosti srednjega arterijskog tlaka.

Sepsis is a complex disorder that occurs as a result of the host's inadequate response to infection and is associated with acute organ failure and a high mortality rate.[1] It is a critical health issue that requires urgent recognition and treatment because any delay reduces survival rates. Over the past 30 years numerous studies and research have been conducted, resulting in faster recognition of septic patients through the use of adequate scoring systems.[2,3] In 2017, the World Health Organization declared sepsis a health priority and adopted measures concerning the improvement of prevention, diagnosis, and treatment.[4]

✉ **Corresponding author / Adresa za dopisivanje:**
Milena Stojanović, https://orcid.org/0000-0003-1343-1937
University Clinical Center Niš, Serbia, e-mail: milenastojanoviclaci@gmail.com

Received / primljeno 28. kolovoza 2024., accepted / prihvaćeno 2. prosinca 2024.

Definition

The definition of sepsis has undergone many revisions since it was first defined in 1992 as an inflammatory response to infection, based on two or more criteria (hypo/hyperthermia, leukocytosis/leukopenia, heart rate >90/min, respiratory rate >20/min) from the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) with a suspected or confirmed source of infection.[5] In 2001, a criterion for evaluating organ dysfunction, the SOFA score, was introduced, indicating severe sepsis.[6] In 2016, the Third International Consensus on Sepsis and Septic Shock defined sepsis as life-threatening organ dysfunction due to an inadequate host response to infection, and septic shock as sepsis with circulatory, metabolic, and cellular abnormalities.[7] Organ dysfunction is defined as a SOFA score >2 and is accompanied by persistent hypotension (MAP <65 mmHg) and increased serum lactates >2 mmol/L after fluid resuscitation. Septic shock carries a mortality rate of approximately 40%, while sepsis alone carries a mortality rate of about 10%.[1]

Etiology

Sepsis can be caused by any microorganism (bacteria, viruses, fungi, parasites). Approximately 80% of sepsis cases occur as a result of infections in outpatient settings. The most common sites of infection are the lungs (64%), abdomen (29%), blood (15%), and kidneys/genitourinary tract (15%).[10–12] The most common causative agents among Gram-positive bacteria are *Staphylococcus aureus*, while in Gram-negative sepsis, *Pseudomonas* sp. and *Escherichia coli* are frequently involved.[10,14]

Sepsis triggers an immune response via Toll-like receptors on immune cells, leading to the release of pro-inflammatory and anti-inflammatory mediators. Cytokines such as TNF-α, IL-1, IL-6, and IL-8 promote neutrophil adhesion to endothelial cells, activation of the complement system, and the coagulation cascade, resulting in microthrombi formation.[16] Recent research indicates that sepsis is characterized by both pro-inflammatory and immunosuppressive responses occurring simultaneously, with the intensity of each depending on the host (age, genetics, comorbidities) and the pathogen (virulence, strain).[16]

Sepsis Treatment

Sepsis and septic shock must be treated as urgent conditions in critically ill patients. Early recognition and antibiotic therapy are the foundation of successful treatment.

Initial Fluid Resuscitation

Hemodynamically unstable patients (with one of the following: mean capillary pressure lower than 90 mmHg, or MAP lower than 70 mmHg) and patients with lactate levels above 2 mmol/L should be treated with rapid crystalloid resuscitation at a volume of 30 mL/kg, which should be started within the first 1–3 hours.[17,18] Balanced crystalloid solutions are preferable over normal saline, according to recommendations.[19,20] This group of patients has a lower risk of developing acute renal injury and mortality.[18]

Surgical Control of the Infection

Surgical removal of infected tissue is as important as antibiotic therapy. The method of choice may be open surgery or percutaneous drainage.

Antibiotic Therapy

Early antibiotic treatment reduces mortality in sepsis. Every hour of delay increases mortality by 7%.[20] However, one should be mindful of the side effects of premature and inappropriate use of antibiotics, as well as the increased risk of bacterial resistance. For this reason, each hospital should have its own recommendations and an antibiotic stewardship program. Empiric broad-spectrum antibiotics should be administered immediately upon diagnosis. Cultures and swabs should be sampled, and antibiotic therapy should be de-escalated based on the results. Patients with intra-abdominal infections should be considered for anaerobic coverage, and antifungal therapy should be considered for immunocompromised patients.[21]

The Surviving Sepsis Campaign (SSC) recommendations for sepsis management from 2017 are as follows:

1) Intravenous antibiotic therapy should start within the first hour of admission;
2) Broad-spectrum antibiotics, either single or in combination, should be administered;
3) The spectrum of antibiotics should be narrowed once the biogram and antibiogram are available or when the clinical picture allows;
4) The dosing strategy should be optimized based on pharmacokinetic and pharmacodynamic principles;
5) De-escalation of antibiotics should be considered on a daily basis and at the earliest stage based on the clinical picture.[22]

When is the Right Time to Start Vasopressor Therapy and How to Choose the Right One?

If a patient remains hemodynamically unstable despite fluid resuscitation, vasopressor therapy should be initiated to achieve and maintain MAP values >65 mmHg.[18] The use of vasopressors carries serious adverse effects, such as tissue ischemia, increased cardiac load, and a risk of arrhythmias. According to all recommendations, the first-line therapy is norepinephrine[22] due to its greater potency and lower risk of arrhythmias compared to dopamine.[23] The use of nor-

epinephrine and dopamine in septic patients has been compared in many randomized controlled trials and meta-analyses, several of which reported higher mortality rates associated with dopamine.[24,25] Additionally, arrhythmogenic events were more frequently reported among patients treated with dopamine.[26]

According to the literature, vasopressin reduces the doses of catecholamines, but its effect on overall survival has not been confirmed.[27] Recently, two new drugs, selepressin and angiotensin II, have been introduced.[28] Inotropic agents can be considered in patients with myocardial dysfunction and low cardiac output. However, their routine use with vasopressors is not recommended.[29]

Vasopressor Timing

The Surviving Sepsis Campaign (SSC) recommends that vasopressor therapy should be initiated within 6 hours of hypotension onset.[18] Hypotension is defined as persistent MAP values <65 mmHg after administration of 30 mL/kg of crystalloids in bolus.[18,22] Patients who receive vasopressor therapy within the first 2 hours of septic shock onset have a significantly lower 28-day mortality rate compared to those in whom vasopressors are started after 2 hours (30% vs. 43%). The same study[30] showed that mortality increased by 5.3% for each hour of delayed vasopressor therapy. Early norepinephrine infusion initiation results in fewer days of treatment and a lower total dose per patient. Additionally, target MAP values were achieved faster in the group that started norepinephrine infusion within the first 2 hours (6.1 hours vs. 4.6 hours, $p < 0.001$). There was no significant statistical difference between the groups in terms of fluid volume administered, the timing of antibiotic therapy, or corticosteroid use.[30]

Vasopressors should be administered through a central venous line, as complications like infections and phlebothrombosis are less common compared to peripheral lines.[31] Peripheral administration is considered safe if it lasts no longer than 2 hours, if a wide cannula is used, and if it is placed proximal to the cubital or popliteal fossa.[32]

Norepinephrine

Norepinephrine is recommended as the first-line therapy over other vasopressors in septic shock.[18] It is an endogenous catecholamine that primarily acts as an excitatory neurotransmitter. Its most important effect is vasoconstriction, mediated by stimulation of α and β adrenergic receptors, with a more prominent effect on α1 receptors. In sepsis, the adrenergic response to norepinephrine differs from the physiological response, resulting in increased renal vascular flow. A similar effect is observed in the splanchnic circulation, where norepinephrine normally causes decreased blood flow.[33] High doses, as well as long-term use of this catecholamine, may provoke intense vasoconstriction in renal and splanchnic circulation, leading to visceral hypoperfusion and additional organ damage.[34,35] Norepinephrine also acts as a β1 agonist, producing a positive inotropic effect. Prolonged use may have direct toxic effects on myocytes, causing reflex bradycardia, cardiac arrhythmias, and myocardial ischemia. The usual dose range is 8–10 mcg/min (0.05–0.1 mcg/kg/min), and the dose may be increased according to MAP values. However, if a patient requires therapy with doses above 0.6 mcg/kg/min, it is preferable to add a second-line vasopressor, such as dopamine or vasopressin.

Adverse effects of norepinephrine are serious and include tissue necrosis due to drug extravasation, as well as intensive vasoconstriction that may lead to organ dysfunction when therapy involves extremely high doses.

Epinephrine

Epinephrine is a potent non-selective α and β adrenergic agonist. The Surviving Sepsis Campaign (SSC) recommends epinephrine as an alternative to norepinephrine in septic shock management,[18] with usual doses ranging from 0.01 to 0.20 mcg/kg/min. Doses below 0.1 mcg/kg/min predominantly exert a β effect on cardiac contractility and heart rate.[36] Higher doses show a dominant α1 vasoconstrictor effect. A multicenter, randomized, controlled, double-blind study by Annane et al., which compared two groups of patients receiving epinephrine versus norepinephrine and dobutamine, showed no significant difference in the duration of vasopressor therapy, hospital stay, or 28-day and 90-day mortality rates.[37] However, patients treated with epinephrine exhibited lower pH in blood gas analyses during the first four days, as well as higher lactate levels on the first day of treatment. These metabolic disturbances following epinephrine infusion are well-known and are considered to be the result of strong α-1 vasoconstriction. Additionally, β-2 mediated anaerobic glycolysis may contribute to the acid-base imbalance.[38]

Vasopressin

Vasopressin is an endogenous peptide hormone that stimulates the V1 receptor in the smooth muscles of blood vessels, causing vasoconstriction.[39] In healthy subjects, vasopressin-mediated vasoconstriction is observed in the lungs and kidneys. However, very low doses of vasopressin in lung circulation stimulate nitric oxide (NO) liberation and consequent vasodilation.[40] This effect may be beneficial in acute right heart failure.[41] Vasoconstrictive effects become more pronounced in severe hypotension, when vasopressin release from the hypothalamus may increase by more than tenfold compared to basal levels.[42] Since the endogenous reserve of vasopressin depletes rapidly, the administration of exogenous vasopressin becomes

crucial to achieving and maintaining adequate MAP values.[43]

The half-life of vasopressin is 5–20 minutes, so it should be administered as a continuous infusion. Recommended doses in septic shock are 0.01–0.04 U/h.

The SSC does not recommend vasopressin as a single therapy. It is recommended to add vasopressin in patients with inadequate MAP levels, instead of escalating the dose of norepinephrine.[18] The VASST study, which included 778 septic patients, compared norepinephrine alone versus a combination of norepinephrine and vasopressin. It showed that therapy with low-dose vasopressin (0.03 U/min) reduced the need for norepinephrine during the first four days. However, there was no difference in adverse events.[44] Some evidence also suggests that adding vasopressin infusion to norepinephrine therapy (with doses below 15 mcg/min) in moderate to severe sepsis may improve survival rates.[45]

Vasopressin also affects water retention and reabsorption in the distal renal tubule through V2 receptors, and it stimulates ACTH secretion from the anterior pituitary via V3 receptors. These effects are negligible when vasopressin is administered in therapeutic doses.

Dopamine

Dopamine is an endogenous catecholamine and a precursor to norepinephrine. It is not recommended as the first-line therapy for hypotension in septic shock.[18] However, it may be administered to patients at risk of tachyarrhythmia or bradycardia.[44] Since 2013, it has also been excluded as a first-line treatment for cardiogenic shock.[46]

At lower doses, dopamine acts via presynaptic and postsynaptic DA1 and DA2 receptors which are present in the coronary, renal, cerebral, and splanchnic endothelia. In healthy individuals dopamine increases renal blood flow and promotes natriuresis in a dose-dependent manner.[47,48] For this reason, low "renal doses" of dopamine were once thought to protect and preserve kidney function in septic patients. However, none of the randomized studies have shown a benefit in terms of preventing acute renal failure.[49] It is now believed that the renal afferent arteriole is already maximally dilated in sepsis, which limits the renoprotective effect of dopamine.[50]

At doses of 2–10 mcg/kg/min dopamine primarily exerts a β-1 effect.[51] In patients receiving β-blocker therapy dopamine's effects via DA1 and DA2 receptors can still occur at these doses, potentially causing vasodilation in the renal and splanchnic vasculature, which may exacerbate existing hypotension.[52]

At doses of 10–20 mcg/kg/min the dominant effect is on α-1 receptors, resulting in an increase in systemic vascular resistance and MAP. Higher doses can lead to serious vasoconstriction, limb ischemia, and additional organ hypoperfusion. A study comparing the effects of dopamine and norepinephrine across various types of shock in critically ill patients found that dopamine use was associated with reduced survival, especially in cardiogenic shock. This may be due to dopamine-induced increases in heart rate and cardiac arrhythmias.[26]

Phenylephrine

Phenylephrine is a pure α-1 agonist with purely vasoconstrictive properties and no direct effect on the heart. This isolated increase in afterload can lead to a drastic drop in stroke volume and cardiac output. For these reasons, there is limited evidence supporting the use of phenylephrine in septic patients.[53]

In sepsis, phenylephrine is recommended under certain conditions, such as in cases of serious cardiac arrhythmias caused by norepinephrine, when cardiac output is high despite persistent hypotension, or as an adjunct to other vasopressors in cases of refractory hypotension.[18]

A study in 18 non-septic patients with cardiomyopathy showed that a dose of 50–200 mcg led to a rapid increase in MAP (within 20–40 seconds), but also a deterioration in cardiac output.[54] The negative effects on stroke volume and cardiac output are more pronounced if cardiac function is already impaired. Given that sepsis is often accompanied by impaired cardiac function and potential sepsis-induced cardiomyopathy, the use of phenylephrine is rare and should be done with extreme caution.

Recent analyses have shown that, due to a shortage of norepinephrine, phenylephrine was often used, but this was associated with increased mortality.[55]

Angiotensin II

There is still insufficient evidence regarding the benefit of this drug in refractory shock. "Decatecholaminization" is a well-known phenomenon that occurs as a result of either down-regulation of α-1 receptors or inadequate interaction between receptors and intracellular second messengers.[56] Additionally, in sepsis, the levels of endogenous vasopressin and the expression of V1 receptors decrease. This can generally be overcome by the administration of exogenous vasopressors, most commonly catecholamines.

The ATHOS study examined the effect of angiotensin II as an adjunct to norepinephrine, epinephrine, or vasopressin. The study concluded that angiotensin II is a safe drug and that its use reduces the need for norepinephrine, thus minimizing its associated side effects.[57] However, there is still considerable controversy regarding its use in septic shock. Some studies have shown that the metabolites of angiotensin II may have pro-inflammatory and pro-coagulant properties, as well as harmful microcirculatory effects.

A number of studies have examined the effects of ACE inhibitors in sepsis and concluded that while ACE inhibitors may improve microcirculation, they do not provide a survival benefit. Moreover, these studies found that ACE inhibitors could contribute to the impairment of kidney function and disrupt gas exchange in the lungs.[58] The only promising study to date is the ATHOS study, but since it is a pilot study with a small sample size, larger randomized clinical trials are needed to determine the drug's effectiveness, optimal dosage, and the appropriate timing for its use.

When to Start Using Inotropes in Sepsis?

Septic shock is a hyperdynamic state characterized by an increase in stroke volume and cardiac output with low systemic vascular resistance. Prolonged peripheral vasodilation and increased cardiac index can sometimes mask existing myocardial depression.[59] Cardiac dysfunction is very common in sepsis (60%).[60] and is thought to result from non-ischemic cardiac depression or self-protective myocardial hibernation.[61] Although coronary flow increases in sepsis, the difference in oxygenation between the coronary arteries and the coronary sinus is smaller than expected.[62] This suggests that impaired cellular metabolism and changes in microvascular autoregulation contribute to reduced cardiac contractility in sepsis.

Inotropes should be administered when signs of myocardial dysfunction, such as reduced stroke volume, low cardiac output, increased cardiac filling pressures, or persistent hypoperfusion despite fluid replacement and vasopressor support, are present. An ideal inotrope should increase cardiac contractility without significantly increasing myocardial oxygen demand.

Dobutamine

Dobutamine is a derivative of isoproterenol, with predominant β-1 and less pronounced β-2 agonistic effects.[63] It increases heart rate and stroke volume through β-1 receptor stimulation and causes vasodilation via β-2 receptor activation. It is also a mild α-1 agonist, which becomes noticeable at doses above 15 mcg/kg/min. The more common effect, however, is vasodilation caused by β-2 agonist activity at doses of 5–15 mcg/kg/min.

According to the SSC, dobutamine is the drug of choice for inotropic support in septic patients with high cardiac filling pressures and cardiac output dysfunction.[18,22] Its inotropic effect is more pronounced than its chronotropic effect. Even at lower doses, dobutamine can increase myocardial oxygen demand, potentially leading to malignant arrhythmias. A multicenter, randomized study from 2007 involving 330 septic patients showed that the combination of dobutamine and norepinephrine was associated with similar outcomes compared to epinephrine monotherapy.[37] The most common side effects in both groups were supraventricular arrhythmias (13% vs 12%) and ventricular arrhythmias (5% vs 7%).

The Surviving Sepsis Campaign and the European Society of Intensive Medicine recommend dobutamine use in septic patients with cardiac dysfunction, inadequate cardiac output, and signs of tissue hypoperfusion after optimization of preload and MAP with fluids and vasopressors.[18,22,29]

Milrinone

Milrinone is a non-adrenergic inodilator that works by inhibiting phosphodiesterase-3 (PDE3) and increasing cAMP levels. This leads to the release of calcium from the sarcoplasmic reticulum, raising intracellular calcium concentration and improving contractility. Milrinone also exerts vasodilatory effects on peripheral vessels, which may be beneficial in cardiogenic shock, especially when accompanied by right ventricular weakness, as it reduces pulmonary vascular resistance.[64]

However, the vasodilatory effect of milrinone often necessitates the addition of a vasopressor. Since it is metabolized by the kidneys, its half-life is prolonged in patients with renal impairment, requiring dose adjustments.[53]

Because milrinone does not affect catecholamines it is particularly useful in patients on chronic β-blocker therapy.[64]

Levosimendan

Levosimendan is an inotropic and vasodilatory agent. Its vasodilatory effects are observed in the pulmonary, coronary, and peripheral vasculature and are mediated via potassium channels in smooth muscle. Its inotropic effect is achieved by stabilizing intracellular calcium concentrations and prolonging its binding to troponin C.[64]

Although levosimendan is not approved in the U.S., it is approved for use throughout Europe. The Surviving Sepsis Campaign recommends against the use of levosimendan in adults with septic shock and cardiac dysfunction accompanied by persistent hypoperfusion, despite adequate volume status and arterial blood pressure.[18]

Conclusion

Sepsis and septic shock remain leading causes of long-term morbidity and mortality in the modern era. Early diagnosis and appropriate management, including the use of vasopressors, reduce complications, healthcare costs, and mortality. Norepinephrine is the first-line vasopressor according to all available recommendations, as it is associated with a lower risk of cardiac arrhythmias and mortality. Second-line agents are epinephrine, vasopressin, and, in rare and clearly defined indications, phenylephrine may be used. Vaso-

pressin has catecholamine sparing effects. According to the newest guidelines, it should be added early as a second-line vasopressor, rather than escalating doses of norepinephrine. In patients with cardiac dysfunction, inotropes can be useful.

Ongoing research based on an individualized approach will likely provide insights into earlier detection of sepsis and prevention of multiorgan failure. Additionally, further studies are needed to determine the best second-line agents and the optimal timing for their use.

INFORMATION ON CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there are no conflicts of interest relevant to this work

FINANCING INFORMATION

No financial resources were used for this article

AUTHOR'S CONTRIBUTION

Conception or design of the manuscript: RJ

Data acquisition, analysis or interpretation: MS

Drafting of manuscript: RJ, MS

Critically revising for important intellectual content: RJ

REFERENCES

1. *Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A.* Sepsis and septic shock. Lancet. 2018;392:75–87.
2. *Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsagonos T, Schlattmann P i sur.* Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. Am J Respir Crit Care Med. 2016; 193: 259–72.
3. *Tiru B, DiNino EK, Orenstein A, Mailloux PT, Pesaturo A, Gupta A, McGee WT.* The economic and humanistic burden of severe sepsis. Pharmacoeconomics. 2015; 33: 925–37.
4. *Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Kissoon N, Mahando FR, SchachterRD i sur.* Recognizing sepsis as a global health priority— a WHO resolution. N Engl J Med. 2017;377(5):414–7.
5. *Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus A i sur.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest. 1992;101 (6):1644–1655.
6. *Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D i sur.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003 Apr;31 (4):1250–6.
7. *Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M i sur.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315:801–10.
8. *Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymor CV, Liu WX, Deutschman SC i sur.* Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315:775–87.
9. *Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhort FM, Rea TD, Scherag A i sur.* Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315:762–74.
10. *Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD i sur.* International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA. 2009;302:2323–9.
11. *Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhard K, Gerlach H i sur.* Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med. 2006;34:344–53.
12. *Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, Pettila V, Parviainen I, Ala-Kokko TI i sur.* Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finn sepsis study. Intens Care Med. 2007;33:435–43.
13. *Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, Francois B, Martin-Loeches I, Lipman J i sur.* Assessment of the worldwide burden of critical illness: the Intensive Care Over Nations (ICON) audit. Lancet Respir Med. 2014;2:380–86.
14. *Vincent JL, Lefrant JY, Kotfis K, Rahul Nanchal R, Martin-Loeches I, Wittebole X i sur.* Comparison of European ICU patients in 2012 (ICON) versus 2002 (SOAP). Intens Care Med. 2018;44(3):337–44.
15. *Boyd JH, Russell JA, Fjell CD.* The meta-genome of sepsis: host genetics, pathogens and the acute immune response. J Innate Immun. 2014;6:272–83. DOI: 10.1159/000358835
16. *Hotchkiss RS, Karl IE.* The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med. 2003;348:138–510.
17. *Rivers E, Nguyen B, Havstad S, J Ressler, A Muzzin, B Knoblich i sur.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2001;345(19):1368–77.
18. *Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C i sur.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intens Care Med. 2021;47(11):1181–247.
19. *Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M.* Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. JAMA. 2012;3089(15):1566–72.
20. *Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S i sur.* Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med. 2006;34(6):1589–96.
21. *Font MD, Thyagaraja B, Khanna A.* Sepsis and Septic Shock – Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. Med Clin North Am. 2020;104(4):573–85.
22. *Rodes A, Evans L, Alhazzani W, Levy M, Antonelli M, Ferrer R i sur.* Survivin Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock:2016. Intens Care Medicine. 2017;45(3):486–552.
23. *Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L; Paul M, Grossman A.* Vasopressors for the treatment of septic shock: Systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015;10(8):e0129305.
24. *Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, Sprung CL, Moreno R, Ranieri VM i sur.* Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. Crit Care Med. 2006;34:589–97.
25. *Martin C, Viviand X, Leone M, Thirion X.* Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. Crit Care Med. 2000;28(8):2758–65.
26. *De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C i sur.* Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Engl J Med. 2010;362(9):779–89.
27. *Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Knotzer H, Sumann G, Pajk W i sur.* Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. Circulation 2003;107(18):2313–19.
28. *Khanna A, English SW, Wang XS, Ham K, Busse LW, Altaweel L i sur.* Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. N Engl J Med. 2017;377(5):419–30.

29. *Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C i sur.* Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. Intens Care Med. 2014;40(12):1795–815.
30. *Bai X, Yu W, Ji W, Lin Z, Tan S, Duan K i sur.* Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. Crit Care. 2014;18:532.
31. *Ricard JD, Salomon L, Boyer A, Thiery G, Meybeck A, Roy C i sur.* Central or peripheral catheters for initial venous access of ICU patients: a randomized controlled trial. Crit Care Med. 2013;41(9):2108–15.
32. *Loubani OM, Green RS.* A systematic review of extravasation and local tissue injury from administration of vasopressors through peripheral intravenous catheters and central venous catheters. J Crit Care. 2015;30(3):653.e9–17.
33. *Nasa JIL, Pawlik W, Shepherd AP, Jacobson ED.* Effect of vasoactive agents on intestinal oxygen consumption and blood flow in dogs. J Clin Invest. 1975;56(2):484–90.
34. *Richer M, Robert S, Lebel M.* Renal hemodynamics during norepinephrine and low-dose dopamine infusions in man. Crit Care Med. 1996;24(7):1150–6. doi: 10.1097/00003246-199607000-00014.
35. *Jentzer JC, Coons JC, Link CB, Schmidhofer M.* Pharmacotherapy update on the use of vasopressors and inotropes in the intensive care unit. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2015;20 (3):249–60.
36. *Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert PE, Charpentier C, Martin C i sur.* Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomized trial. Lancet. 2007;370(9588):676–84.
37. *Levy B.* Lactate and shock: the metabolic view. Curr Opin Crit Care. 2006;12(4):315–21.
38. *Barr JW, Lakin RC, Rosch J.* Similarity of arterial and intravenous vasopressin on portal and systemic hemodynamics. Gastroenterology. 1975;69(1):13–9.
39. *Holmes CL, Landry DW, Granton JT.* Science review: vasopressin and the cardiovascular system part 1–receptor physiology. Crit Care. 2003;7(6):427–34.
40. *Ventetuolo CE, Klinger JR.* Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit. Ann Am Thorac Soc. 2014;11(5):811–22.
41. *Landry DW, Oliver JA.* The pathogenesis of vasodilatory shock. N Engl J Med. 2001;345(8):588–95.
42. *Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton Jr RC, Seo S, D'Alessandro D i sur.* Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. Circulation 1997;95(5):1122–5.
43. *Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ i sur.* Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. N Engl J Med. 2008;358(9):877–87.
44. *Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane DJ, Gerach H, Opal SM i sur.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013;41(2):580–637.
45. *O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey CE Jr, Mina K Chung MK, de Lemos JA i sur.* 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Internet]. Circulation. 2013;127:e362–425. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23247304/ [Pristupljeno 18. travnja 2024.].
46. *Olsen NV.* Effects of dopamine on renal haemodynamics, tubular function and sodium excretion in normal humans. Dan Med Bull. 1998;45(3):282–97.
47. *McDonald RH, Goldberg LI, McNay J, Tuttle EP Jr.* Effect of dopamine in man: augmentation of sodium excretion, glomerular filtration rate, and renal plasma flow. J Clin Invest. 1964;43(6):1116–24.
48. *Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J.* ANZICS Clinical Trials Group. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomized trial. Lancet. 2000;356(9248):2139–43.
49. *Bersten AD, Rutten AJ.* Renovascular interaction of epinephrine, dopamine and intraperitoneal sepsis. Crit Care Med. 1995;23(3):537–44.
50. *Strehlow MC.* Vasopressors and inotropes. In: Arbo JE, editor. Decision making in emergency critical care: an evidence-based handbook [Internet]. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. Dostupno na: https://emergency.lwwhealthlibrary.com /book.aspx?bookid=1235 [Pristupljeno 12. travnja 2024].
51. *Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, Lange M, Orecchioni A, Laderchi i sur.* Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: a randomized, controlled trial [Internet]. Crit Care. 2008;12(6):R143. Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19017409/ [Pristupljeno 18. svibnja 2024.].
52. *Colling KP, Banton KL, Beilman GJ.* Vasopressors in Sepsis. Surg Infect. 2018; 19(2):202–7.
53. *Schwinn DA, Reevs JG.* Time course and hemodynamic effects of alpha-1- adrenergic bolus administration in anesthetized patients with myocardial disease. Anesth Analg. 1989; 68(5):571–8.
54. *Vail E, Gershengorn HB, Hua M, Walkey AJ, Rubenfeld G, Wunsch H.* Association between US norepinephrine shortage and mortality among patients with septic shock. JAMA. 2017; 317(14):1433–42.
55. *Ramracheya RD, Muller DS, Wu Y, Whitehouse BJ, Huang GC, Amiel SA i sur.* Direct regulation of insulin secretion by angiotensin II in human islets of Langerhans. Diabetologia. 2006;49:321–31.
56. *Khanna A, English SW, Wang XS, Ham K, Tumlin J, Szerlip H i sur.* Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. N Engl J Med. 2017;377:419–30.
57. *Newby DE, Lee MR, Gray AJ, Boon NA.* Enalapril overdose and the corrective effect of intravenous angiotensin II. Br J Clin Pharmacol. 1995;40:103–4.
58. *Merx MW, Weber C.* Cardiovascular involvement in general medicine conditions:sepsis and the heart. Circulation. 2007; 116(7):793–802.
59. *Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F.* Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. Crit Care Med. 2008;36(6):1701–6.
60. *Levy RJ, Piel DA, Acton PD, Zhou R, Ferrari VA, Karp JS i sur.* Evidence of myocardial hibernation in the septi heart. Crit Care Med. 2005;33(12):2752–6.
61. *Hunter JD, Doddi M.* Sepsis and the heart. Br J Anaesth. 2010;104(1):3–11.
62. *Overgaard CB, Dzavık V.* Inotropes and vasopressors: review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. Circulation. 2008;118:1047–56.
63. *Stratton L, Berslin DA, Erbo JE.* Emerg Med Clin N Am. 2017;35:75–91.
64. *Papp Z, E´ des I, Fruhwald S, De Hert GS, Salmenpera M, Leppikangas H i sur.* Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. Int J Cardiol. 2012;159 (2):82–7.

Liječ Vjesn 2024;146:444–452
https://doi.org/10.26800/LV-146-11-12-10

Karolina Milobar – prva licencirana liječnica i prva autorica na stranicama *Liječničkog vjesnika*

Karolina Milobar – the first licensed female doctor and the first female author on the pages of *Liječnički vjesnik*

Stella Fatović-Ferenčić[1]✉, Željko Krznarić[2]

[1] Odsjek za povijest medicinskih znanosti Zavoda za povijest i filozofiju znanosti Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti, Zagreb
[2] Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar Zagreb

Deskriptori
LIJEČNICE – povijest;
GASTROENTEROLOGIJA – povijest;
REKTOSKOPIJA – povijest;
PERIODIČNE PUBLIKACIJE – povijest;
POVIJEST 20.STOLJEĆA; HRVATSKA

SAŽETAK. Prva licencirana liječnica na našem području s privatnom ordinacijom otvorenom 1906. u Zagrebu, u Berislavićevoj ulici 3, bila je Njemica Karolina Milobar rođena Maier. Riječ je i o prvoj ženskoj autorici koja svoja iskustva iz medicinske prakse objavljuje na stranicama *Liječničkoga vjesnika*. Zahvaljujući sadržaju šest objavljenih članaka koji su izašli u razdoblju od 1907. do 1931. godine analizirali smo njezin rad na području gastroenterologije. Ukazali smo na činjenicu da je svojim tekstovima Karolina Milobar otvorila novu i tada aktualnu tematiku, posebice kroz opis i problematiziranje dijagnostike bolesti probavnih organa te kompariranjući metode koje se primjenjuju na inozemnim klinikama s onima iz vlastite prakse. Riječ je o najranijim opisima analiza želučanog sadržaja, uporabe duodenalne sonde i rektoskopa, o tematici koja čini odmak od one koja je nazočna u to vrijeme na stranicama *Liječničkog vjesnika*, a odnosi se prvenstveno na dosege operativnih zahvata. Budući da je riječ o liječnici koja je dobar dio svoje specijalizacije iz gastroenterologije provela na inozemnim klinikama na kojima su u to vrijeme radili istaknuti predstavnici novih smjerova u razvoju medicine, njezino izravno referiranje na rezultate tih relevantnih središta pridonosi uvidu u segment transfera, usvajanja i modifikacije znanja s područja gastroenterologije u praksu naših liječnika.

Descriptors
PHYSICIANS, WOMAN – history;
GASTROENTEROLOGY –history;
PROCTOSCOPY – history;
PERIODICALS AS TOPIC – history;
HISTORY, 20TH CENTURY; CROATIA

SUMMARY. The first licensed doctor in our area with a private practice opened in 1906 in Zagreb, in Berislavićeva Street 3, was German Karolina Milobar, née Maier. She is also the first female author to publish her experiences from medical practice on the pages of *Liječnički vjesnik*. Thanks to the content of six published articles that appeared in the period 1907 – 1931, we analyzed her work in the field of gastroenterology. We argued that with her texts, Karolina Milobar opened up a new and then current topic, especially through the description and problematization of the diagnosis of diseases of the digestive organs, and by comparing the methods used in foreign clinics with those from her own practice. It is about the earliest descriptions of the analysis of stomach contents, the use of a duodenal probe and a rectoscope, about a subject that makes a departure from the one that was present at that time on the pages of *Liječnički vjesnik* and refers primarily to the scope of surgical procedures. Furtheron she spent a good part of her specialization in gastroenterology at foreign clinics where prominent representatives of new directions in the development of medicine worked at that time. Therefore her direct reference to the results of those relevant centers contributes to the insight into the segment of transfer, adoption and modification of knowledge in the field of gastroenterology into the practice of our doctors.

U listopadskom broju časopisa *Dom i sviet* iz 1906. osvanula je vijest sljedećeg sadržaja:

Med. un. dr. Karola Milobar.

Gospodja Karola Milobar, prva liečnica u Hrvatskoj, rodila se u Švicarskoj g. 1876. Položiv izpit zrelosti, učila je na politehnici u Zürichu prirodne znanosti, a zatim se posvetila medicinskim naukam, koje je svršila u 5 godina u spomenutom gradu. Položiv sve predizpite i rigoroze, te izvršiv propisanu razpravu bude promovirana za čast doktora sveukupnoga liečničtva, dobivši dozvolu za vršenje liečničke prakse u Švicarskoj (u pros. 1899.). No gdja doktorica nije odmah čim je svršila propisane nauke i polučila doktosku čast stala vršiti liečničku praksu, nego je poslie toga još 6 godina na raznih velikih bolnicah i klinikah znamenitih profesora u Berlina dalje učila te se usposobila za specijalistu za bolesti probavnih organa (želudca i crijeva) i za ženske bolesti. Od početka svibnja o. g. prakticira gospodja dr. Milobar u Zagrebu gdje je ubrzo stekla povjerenje i privrženost svojih bolesnika. Gospodja doktorica udata je od god. 1901. za

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Izv. prof. dr. sc. Stella Fatović-Ferenčić, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-9637-4792
Odsjek za povijest medicinskih znanosti Zavoda za povijest i filozofiju znanosti
Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti, Gundulićeva 24, 10000 Zagreb,
e-pošta: stella@hazu.hr

Primljeno 16. rujna 2024., prihvaćeno 23. rujna 2024.

našega zemljaka dr. F. Milobara, poznatoga pisca narodno gospodarskih knjiga i povjestničkih razprava.[1]

Nedvojbeno je pojava prve licencirane liječnice u gradu Zagrebu početkom 20. stoljeća bila važna vijest za stanovnike ovoga grada, tim više što je dopuštenje vršenja liječničke prakse ženama bila itekakva novost. Naime, Naredbom bana kraljevine Hrvatske, Slavonije i Dalmacije od 28. lipnja 1903. dopušteno je vršenje liječničke prakse i svim diplomiranim liječnicama u svim granama medicinske struke pod istim uvjetima pod kojima je to bilo dopušteno i njihovim muškim kolegama.[2] Prva među njima koja je počela vršiti liječničku praksu na našim prostorima bila je upravo Karolina (Lina) Karola Augusta Franziska Maier udata Milobar (1876. – 1945.) (slika 1) koja je kao druga žena po redu, nakon Bohuslave Keck (1895.), postala i članicom Zbora liječnika 1906. godine.[3] Rođena je 28. lipnja 1876. u njemačkom gradu Obermögesheimu, gdje je njezin otac Karlo Friedrich Maier bio ljekarnik, a majka Christine Pfeiffer, podrijetlom iz Bayreutha u Bavarskoj, kućanica. Nekoliko godina poslije Karolinina rođenja obitelj Maier preselila je u Kaiserstuhl, gdje je Karolina polazila osnovnu i srednju školu. Studirala je na Medicinskom fakultetu u Zürichu, gdje završava studij 1900. godine.[4] Po završetku studija nastavila je s radom i studijem na klinikama i poliklinikama tadašnjih stručnjaka za bolesti probavnih organa: Juliusa Cohnheima, Carla Antona Ewälda, šefa internog odjela bolnice Augusta u Berlinu, njegovog učenika Leopolda Kuttnera, Adolfa Rosenheima, Alberta Albua, Hermanna Straussa, Rudolfa Ulricha Krönleina, Wernera Körtea i drugih. Tada je studij medicine ženama bio dopušten u Njemačkoj i Švicarskoj samo ako su maturirale u tim zemljama, te u Austriji, pod uvjetom da su bile austrijske državljanke. Iako su u Hrvatskoj liječnice mogle otvoriti vlastitu ordinaciju tek od 1903. i samostalno raditi, nisu im bile priznate diplome švicarskih i njemačkih medicinskih fakulteta, a na našem području medicinskog fakulteta još nije bilo. Karolina Maier se udala za Hrvata Frana Milobara koji je također studirao u Zürichu, gdje su se vjerojatno i upoznali. Fran Milobar se opredijelio za studij političke ekonomije te je ondje doktorirao filozofiju i pravo. U Hrvatskoj je djelovao kao novinar i publicist, uvodničar pravaških novina, političar i saborski zastupnik te redoviti profesor financija na Pravnome fakultetu u Zagrebu.[5] Karolina je 1900. studij medicine završila na Medicinskom fakultetu u Zürichu, a u historiografiji je zapamćena kao prva liječnica kojoj je izdano bansko dopuštenje za otvaranje ordinacije u Hrvatskoj. Posebno dopuštenje izdao joj je tadašnji ban Teodor Pejačević 1906. te je potom mogla otvoriti ordinaciju u Berislavićevoj ulici broj 3 u Zagrebu. Ovdje se, uz povremene prekide zbog odlaska na usavršavanje u inozemstvo, bavila liječenjem probavnih i ženskih bolesti sve do svoje smrti 1945. godine.[6] Time je otvoren put i ostalim ženama koje su željele vršiti medicinsku praksu na našim prostorima.

Početak 20. stoljeća obilježen je razvojem prvoga nacionalnog medicinskog glasila *Liječničkog vjesnika* u kojemu naši liječnici uvelike objavljuju svoja iskustva. Zahvaljujući člancima Karoline Milobar objavljenim u ovom glasilu u razdoblju od 1907. do 1931. godine (*Nešto o kemičko-mikroskopskom iztraživanju želudačnog sadržaja u svrhu diagnoze i terapije*; *Prilog diferencijalnoj diagnozi izmedju benigne i maligne stenoze pylorusa*; *Proctitis s osobitim obzirom na suho liječenje iste*; *Enthelminte i njihova uloga u patologiji probavnih organa*; *Današnje stanje funkcijonalne diagnostike pankreasa*; *Kronička oboljenja pankreasa*) bilo je moguće steći dojam upravo o pojedinim aspektima njezina rada i interesa te je pozicionirati u kontekst gastroenterologije toga vremena.

U ovom ćemo radu ukazati na tematiku kojom se ova liječnica u svojoj praksi bavila, metode kojima se služila u dijagnostičke i terapijske svrhe te medicinske i spoznajne kanale koje navodi kao polazište u svojim načelima i praksi. S obzirom na nedosljednosti koje su se javljale u do sada objavljenim radovima, a vezane su uz pisanje djevojačkog prezimena Karoline Maier, njezinu nacionalnost i mjesto rođenja, pokušali smo doći do točnih informacija kontaktirajući Landeskirchliches Archiv der Evangelisch-Lutherischen Kirche in Bayern (LAELKB), Staatsarchiv des Kantons Zürich, Universität Zürich UZH Archiv, Archiv für Medizingeschichte, IBME, Universität Zürich te Hrvatski državni arhiv u Zagrebu.

O laboratorijskoj dijagnostici želučanog sadržaja

Eksperimentalna fiziologija u međunarodnim okvirima započela je u skromnim radnim prostorijama, a iz najpoznatijeg su laboratorija berlinskog profesora anatomije i fiziologije Johannesa Müllera iz 1830-ih izašli znanstvenici koji su oblikovali biomedicinski svijet ideja sredine i druge polovine 19. stoljeća: histolog Theodor Schwann, fiziolozi Carl Ludwig, Hermann Helmholtz i Ernst Brücke te patolog Rudolf Virchow.[7] Na području Hrvatske kraj 19. i početak 20. stoljeća obilježeni su prvim rezultatima kliničkog rada koji se ogledaju kroz djelovanje naših istaknutih predstavnika i pionira pojedinih medicinskih struka. Oni na sjednicama Zbora liječnika prikazuju medicinsku kazuistiku objavljujući je potom na stranicama tada mladoga strukovnog časopisa *Liječničkog vjesnika*.[8]

Ponajprije je riječ o kirurškoj kazuistici koju prikazuju istaknuti doajeni naše medicine poput Teodora Wickerhausera, Josipa Fona, Antuna, Vatroslava i Dragutina Schwarza, Miroslava Čačkovića i drugih. Istovremeno medicinu prožimaju temeljne znanosti oblikujući novi smjer njezinog razvoja. Razvoj kemije usmjerava interes liječnika na kemijske procese u ljudskom orga-

nizmu razotkrivajući im njihov dijagnostički potencijal i nove istraživačke modele. Laboratoriji postupno niču, premda se u vrijeme kada naša prva licencirana liječnica objavljuje svoj prvijenac u *Liječničkom vjesniku* njihova uloga u klinici još uvijek propituje.

Prvi rad Karoline Milobar objavljen 1907. zagovara mjesto i ulogu laboratorijske dijagnostike u radu liječnika praktičara, s osobitim naglaskom na iskustva s područja gastroenterologije.[9] U podnaslovu članka stoji: *Priobćuje dr. Karolina Milobar, liječnica za bolesti probavnih ustroja i ženske bolesti u Zagrebu.* Članak je naslovljen *Nešto o kemičko-mikroskopskom iztraživanju želudačnog sadržaja u svrhu diagnoze i terapije*, a u njemu zagovara uporabu laboratorijske dijagnostike u svrhu ispitivanja želučanog sadržaja kod određene patologije.

U svojoj argumentaciji autorica polazi od stajališta njemačkog patologa Juliusa Cohnheima koji zastupa nazor da se u najviše slučajeva dijagnoza može ustanoviti iz same anamneze, bez kemijskog ili mikroskopskog istraživanja želučanoga sadržaja. Kako je Milobar radila na Cohnheimovoj klinici, ali i na drugim europskim klinikama i poliklinikama, na kojima rade poznati liječnici poput Ewalda, Kuttnera, Rosenheima, Albua i Straussa, bila je suočena s različitim mišljenjima pa tako i s onima koja su bila u suprotnosti s onim koje je iznio renomirani Virchowljev suradnik Cohnheim. Na temelju različitih uvida, ali i vlastitog iskustva, navodi kako je došla do uvjerenja da je pretraga želučanog sadržaja nužna u dijagnostičkom i terapijskom smislu, premda pacijentima nije ugodna. Iz same anamneze, tvrdi Milobar, ne može se donijeti pouzdana dijagnoza, s iznimkom kada se radi o sekundarnim afekcijama želuca uslijed bolesti drugih organa. Naglašava nadalje da je ispiranje želuca kontraindicirano u slučajevima gdje postoji temeljita sumnja na ulkus, aneurizmu, afekcije srca i trudnoću. Ističe nadalje da kod ženskih pacijentica u vrijeme menstruacije nije uputno ispiranje želuca, jer su u to vrijeme sekretorne funkcije želuca podvrgnute mijenama.

Drugačiji je postupak prema Milobar kod slučajeva nervozne dispepsije, jer se nervozne afekcije želuca dovode u svezu s povećanjem solne kiseline, hiperklorhidrijom, ali i uz posvemašnje pomanjkanje solne kiseline, gdje je kemijsko-mikroskopska dijagnostika neizbježna. Već sama promjena u izlučivanju solne kiseline, pomanjkanje iste ili njezino povećanje poslije pokusnoga zajutarka upućuje na uzrok nervozne naravi. Tumači nadalje da pomanjkanje ili nalaz sluzi i leukocita upućuje da se radi o kataru. Tako je moguće nervoznu ahiliju razlučiti od one što ju uvjetuje gastritis atrofikans, osobito ako se u ispumpanom želučanom sadržaju nalaze mali fragmenti sluznice, što se često pojavljuje kod jakih podražaja. Navodi kako je u svojoj praksi imala pacijenticu s jakim neurasteničnim znakovima i subjektivnim tužbama dispeptične naravi, prethodno liječenu bromom bez uspjeha. Sadržaj želuca pokazao je pomanjkanje slobodne solne kiseline, s umanjenim fermentima (pepsina, probavnina). Ostatci pokusnog doručka reagirali su kiselo, sadržavajući neznatnu količinu vezane solne kiseline; mliječna reakcija bila je negativna uz nalaz sluzi i fragmenata sluznice. U mikroskopskom preparatu Milobar navodi sporadične leukocite i stanice želučane sluznice. Mikroskopski se mjestimice prikazuje potpuno pomanjkanje žlijezda s bujnim izrascima intersticijskog veziva te zaključuje da je riječ o kroničnom intersticijskom gastritisu. Primjenom propisane odgovarajuće terapije i dijete nastupilo je poboljšanje. Uz navedeno, analizu želučanog sadržaja također smatra metodom izbora i u dijagnostici karcinoma. Ističe da se u tim slučajevima odmah javlja sekrecija solne kiseline, koja međutim nakon ponovljenih istraživanja iščezava. Tada se prema Milobar pojavljuje mliječna kiselina, a aloinski i Salamonov pokus su pozitivni. Dijagnoza karcinoma je tada indikativna te opravdava izvođenje pokusne laparotomije. Navodi kako se sjeća takvog slučaja s Albuove poliklinike, gdje je dijagnoza karcinoma postavljena samo na temelju kemijsko-mikroskopske pretrage, a operacija je tu dijagnozu i potvrdila.



Slika 1. Karolina Milobar
Figure 1. Karolina Milobar
Izvor/Source: https://www.google.com/search?sca_esv=9783522cabc36d5f&sca_upv=1&rlz=_enHR883HR883&q=Karolina+Maier+Milobar&u

Za hiperklorhidriju i aklorhidriju autorica navodi kako se mogu dijagnosticirati isključivo *kemičko-mikroskopskom* analizom, a prema tome i svrsishodnom terapijom i dijetom. Stoga dolazi do zaključka, *da se mi liječnici u najviše slučajeva želudačnih i crijevnih bolesti ne možemo odreći kemičko-mikroskopskog iztraživanja želučane sadržine. Niti Sahlieva desmoid reakcija ne može nadomjesti kemičko-mikroskopsko iztraživanje želudačnog sadržaja. Što se pak tiče tehničkog postupka kod kemičko-mikroskopskog iztraživanja, to držim, da*

za dnevnu praksu dostaje Ewaldov pokusni zajutrak; dočim se pokusni ručak mora upotrijebiti samo u nejasnim diferenrencijalno diagnostičkim slučajevima. Iznoseći primjere iz vlastite liječničke prakse Milobar otvara vrata dijagnostici koju svaki liječnik može učiniti u svojoj praksi kako bi bio sigurniji u dijagnozi. Svoja iskustva uspoređuje s onima inozemnih kolega na čijim je klinikama radila te donosi zaključke o učinkovitosti provedenih procedura.

Moderna gastroenterologija te razvijene endoskopske metode kao i napredne slikovne metode moguće i ne prepoznaju snažne poruke koje doktorica Milobar iznosi prije više od stoljeća. Ipak, ispitivanje želučanog sadržaja bilo je sastavni dio medicinske prakse sve do zadnjih desetljeća dvadesetog stoljeća. Aklorhidrija i hiperklorhidrija asociraju na histološke promjene, kako atrofiju sluznice želuca tako i nastanak ulkusne bolesti, dok je sveza s nastankom karcinoma i danas neupitna činjenica. Iz naše sredine prepoznat je i dio ovih poruka kroz rad Dragutina Carla Schwarza i njegovu postavku (1910.) o tome kako bez kiseline nema vrijeda.[10] Suvremena terapija potentnim antisekretornim lijekovima temelj je liječenja želučanog i duodenalnog vrijeda kao i u brojnih drugih stanja. Moglo bi se kazati kako su istraživanja želučanog sekreta daleka prethodnica rada Robina Warrena i Barryja Jamesa Marshalla (1983.) i epske priče o ulozi infekcije bakterijom *Helicobacter pylori* u nastanku brojnih promjena sluznice želuca, ali i razvoja želučanog karcinoma.[11]

Članak kojim se Karolina Milobar javlja kao prva ženska autorica na stranicama *Liječničkoga vjesnika* u skladu je s tadašnjim propozicijama ovog časopisa kojih se autori članaka trebaju pridržavati te ne sadrži ni referencije niti sažetak na stranom jeziku. Sastoji se od kratkog uvoda, potom pregleda navoda iz literature te opisa vlastitih iskustava iz prakse. Sadržaj članka na neki način funkcionira kao najava tematike koju će objaviti u broju osam istog godišta: *O tom ću doskora govoriti u drugoj radnji O diferencijalnoj diagnozi izmedju benigne i maligne piloričnе stenoze (ove potonje prouzročene carcinomom ex ulcere).*

Liječnički vjesnik se u to vrijeme već oblikuje u solidan strukovni časopis u kojemu objavljuju istaknuta imena medicine tog vremena. Koliko je njegov sadržaj važan i široj javnosti govori i činjenica da sadržaj svakoga njegovog broja citiraju i popularane zagrebačke novine *Agramer Zeitung*. U sadržaju tih navoda nalaze se i naslovi članaka Karoline Milobar, što je svakako pridonosilo popularnosti njezine privatne prakse.[12–14]

Znanost mora ići za tim, da se točna diagnoza opredijeli već prije chirurgove intervencije – O diferencijalnoj dijagnostici benigne i maligne stenoze pilorusa

U svom drugom članku pod nazivom *Prilog diferencijalnoj diagnozi izmedju benigne i maligne stenoze pylorusa*[15] autorica iznosi primjere iz poliklinike za bolesti želuca i crijeva privatnog docenta dr. Alberta Albua u Berlinu, što je već i najavljeno u samom podnaslovu. U uvodnom dijelu raspravlja etiologiju stenoze pilorusa, ponajprije navodeći etiologiju karcinoma pilorusa. U žarište svog interesa stavlja spastičku stenozu, a kao uzroke navodi fisure ili ulceracije, uslijed kojih, *podraživanjem motoričkih živaca, može doći do reflektornog grčevitog stanja pylorusove muskulature. Taj spazam može u prilikama izazvati podpunu kliničku pojavu zarastičave stenoze, ali prolazno, dapače još i znatne motorične smetnje.* Navodi nadalje dva slučaja iz svoje prakse.

Prvenstveno pozornost posvećuje diferencijalnoj diagnozi izmedju ožiljne stenoze pilorusa i stenoze prouzročene po *carcinomu ex ulcere*. Mišljenja o ulkusnoj etiologiji karcinoma razilaze se, te Milobar smatra da je od velike važnosti palpacija. Kod karcinoma se često palpira tumor, što nije slučaj kod stenoze. Sam ulkus ne pravi nikada većih tumora; najviše se pipa ulkus kalosum s debelim tvrdim rubovima kao plosnata tvrda rezistencija. Natašte ispumpan želučani sadržaj obično se susreće kod karcinoma, sa sadržajem koji može zaudarati oštro kiselo i imati veliku ukupnu kiselinu, ali to uzrokuje mliječna kiselina, dok slobodna solna kiselina posve manjka. Prema tomu, nalaze se u sedimentu Boas-Opplerovi bacili, ali ne sarcine. Kod karcinoma *ex ulcere*, naprotiv, može ispumpana sadržina *kemički i mikroskopski posvema nalikovati želudčanoj sadržini kod zarastičave stenoze. Jaki aciditet, vrstanje u tri sloja i vrijenje, slobodna pak solna kiselina ne manjka nego se pače može i u sadimentu na pretek nalaziti mnogo kvasovca i sarcina*. Nastavlja nadalje kako sekrecija solne kiseline nema kod karcinoma onako važnu ulogu kao što se u početku mislilo, jer je utvrđena njezina nazočnost i kada nalaz karcinoma nije potvrđen, dok s druge strane njezin nedostatak ne mora uvijek potvrđivati karcinom. Nadalje upućuje na činjenicu da ako se u ovakvim slučajevima učini Gluzinskyev pokušaj, tj. želudac najprije natašte, zatim nakon pokusnog doručka isprazni te svaki put nađenu količinu solne kiseline zabilježi, tad će se naći da natašte, eventualno i poslije pokusnog doručka ima slobodne solne kiseline, ali poslije pokusnog ručka je nema, želudac dakle nije spreman za veći napor. To je, zaključuje Milobar, sumnjivo na karcinom. Za diferencijalnu dijagnozu su dosta teški oni slučajevi gdje hiperklorhidrija i dalje postoji, pa se u tim slučajevima mogu primijeniti alvinski i Salomonovi pokusi. Salomonov pokus ukazuje, pomoću Esbachove reagencije, nalazi li se albumin u tekućini natašte ispumpanog želuca (koji je bio uvečer ispran). Pozitivni rezultat ukazuje na raspad tkiva te govori u prilog raspadajućem čiru. Ako je pretraga ponovljeno pozitivna, govori u prilog karcinomu. Nađena krv pomoću aloinskog (i Gujakovog) pokusa u takvoj želučanoj sadržini, koja

se inače čini slobodnom od krvi, govori također u prilog raspadajućem ulkusu, pri čemu su zahvaćene i krvne žile. Milobar naglašava kako nije moguće uvijek procijeniti jesu li uzroci stenoze benigne ili maligne naravi, no to nije ni presudno budući da svaka stenoza pilorusa podrazumijeva kirurško liječenje te zaključuje: *Premda se u glavnom slažem sa mojim učiteljem profesorom Krönleinom, da je naročito za klase, koje ne imaju ni sredstava ni vremena da se podvrgnu sustavnom i strukovnom liječenju chirurškо liječenje najbolje to ipak ne bih naprečac rekla, da svaka stenoza odmah traži operaciju. Premda je gastro-enterostomija sama po sebi jednostavna, ipak nije prosta od štokakvih zlih posljedica. K tomu ne valja smetnuti s uma, da još i danas iznaša pomor 10% i više kod najboljih chirurga. Naša znanost mora nastojati, da ultima ratio ne ostane ujedno i prima t. j. znanost mora ići za tim, da se točna diagnoza opredijeli već prije chirurgove intervencije. Pravedno se ne može očekivati od kirurga, da u tom smjeru krči put, jer tko će pravedan moći zahtjevati od chirurga, kraj njegove i onako velike preobterećenosti, da s kemijom, fizikom i mikroskopom radi na internim metodama? To je stvar internista, pa zato i Bergmannova klinika šalje mnoge ovakove želudčane i crijevne slučajeve na iztraživanje u polikliniku dr. Albua. Valja žaliti, što diferencijalna diagnoza još nije tako daleko dotjerana, te bi u svakom slučaju mogla već prije operacije nedvojbeno ustanoviti, da li predleže benigni ili maligni uzroci, ali postoji nada, da će kemija i mikroskop i ovdje naći metodu, koja će zadaći odgovarati.*

Nedvojbeno se i ovaj rad Karoline Milobar može povezati i s problematikom suvremene gastroenterologije, jer je i danas postavljanje valjane dijagnoze usprkos endoskopskim tehnikama, biopsijama i patohistološkim analizama sluznice često izazov. U tom smislu možemo kazati da je gastroenterologija prešla dug put od analize sadržaja ispumpanog želuca do razvoja umjetne inteligencije koja postaje sastavni dio moderne endoskopske opreme.

Proktitis: tehnike rektoskopiranja i metode liječenja

U trećem otisnutom članku Karolina Milobar se osvrće na proktitis, navodeći u uvodu kako je riječ o bolesti koja se češće javlja kod žena i najčešće kao usputni nalaz pojava nekih drugih bolesti: *Ako se dademo na rektalno pregledavanje oboružani rektoskopom, susresti ćemo proktitidu više puta i onda, kada nam se bolesnici tuže na sasvim druge tegobe.*[16] Navodi da dolazi kao pratnja drugim bolestima, primjerice kod općega oboljenja kolona, te naglašava kako valja razlikovati specifično oboljenje uslijed luesa, tuberkuloze, gonoreje od onoga koje iz drugih razloga potječe. Kao jedan od uzroka navodi opstipaciju, kronično oboljenje adneksa, *parametritis posterior*, navodi nadalje: *dolaze često sa proktitidom, uslijed toga, što zapalni virus prelazi na periproktalno vezivo i rektalnu sluznicu, budi da smetnje u optoku krvi tomu povoda dadu. Kod muškoga spola može biti disporirajući činbenik bolesti prostate, a proktidu može izazvati i karcinom rektuma.*

Akutne proktitide, prema Milobar, obično prolaze na antiflogistično liječenje, sjedeća kupatila i ispiranje. Drukčije međutim stoji stvar kod kroničnih slučajeva, koji mogu kroz godine potrajati, prekidani akutnim egzacerbacijama. U nastavku napominje: *Ako sada u ovakovim slučajevima preduzmemo rektoskopiju, tad vidimo rahlu hiperemičnu sluznicu sa sluznim a često i gnojnim naslagama, često nastupaju blijedje partije, na kojima se injicirane žilice osobito lijepo i jasno pokazuju. Vrlo često su sad manji ili veći defekti sluznice, nu nipošto ne pokazuju čirovi onih odebljalih rubova, kakovi se pokazuju n.pr. kod luetičnih oblika. Upotrebimo li kod pretraživanja mjesto kratkog Kallyevog rektoskopa ili kojeg drugog obično rabljenog, koji od novih, dugih retko-omanoskopa (eventualno Straussov), to će nam poći za rukom bez velike poteškoće doprijeti do 30 cm u crijevo; ako imamo više prakse moći ćemo i do 35 cm doprijeti, dakle do same fleksure sigmoideje. Na ovaj evo način bit će nam moguće ustanoviti granicu oboljelog područja i prelaz u zdravo područje.* Detaljnije se osvrće na samu tehniku rektoskopiranja koju je imala prilike upoznati i prakticirati na inozemnim klinikama: *Ovdje sam imala prilike upoznati znatne prednosti dugih rektoskopa naprama onim, koji su se prije rabili. Ja sam u svojoj praksi iz početka rabila još Kallyev rektoskop, ali sam ga napustila radi njegovih nedostataka. Ponajprije manjka tu svjetlo, pa se svjetlo mora uvoditi u rektoskop pomoću reflektora. Nadalje radi kratkoće toga rektoskopa nije moguće nego najviše kojih 20 cm visoko rektoskopirati. Radi toga moći ćemo tek niže dijelove liječiti. Svi ovi nedostatci odpadaju npr. kod Straussovog rektoromanoskopa, jer električno žarište zgodno umetnuto podaje lijepi jasni pregled cijele rektalne sluznice. Što se rasvjete tiče još je bolji Otisov rektoskop, koji podaje osobito lijepe slike, te je upravo izvrstan za tumore, koji se nalaze na kraju rektuma.* U nastavku opisuje položaj bolesnika pri izvođenju rektoskopiranja te navodi da se spekulum s obturatorom uvede za 5 cm i tada se izvadi obturator i postavi svjetiljka. Tada se može spekulum dalje oprezno uvoditi da se ne povrijedi sluznica, služeći se kod toga balonom za napuhavanje koji se nalazi na rektoskopu. Obično nije potrebna nikakva lokalna anestezija, a u iznimnim slučajevima može se koristiti kokain ili anestezin (mast). Terapija kronične proktitide sastoji se obično u ispiranju adstringirajućim rastopinama. Specifične forme proktitide zahtijevaju ponajprije opće liječenje dotične bolesti, a onda direktno liječenje proktitičnog čira, eventualno kirurškim putem. Kada nema uspjeha drugačije, može se izvesti privremena kolostomija. To se rabi kada uz proktitidu postoji i kronična sigmoiditida. Prema Milobar, umjesto navedenog ispiranja može se i naprašiti cijela oboljela sluznica adstrin-

girajućim prašcima, pri čemu napominje da koristi kaolin (*bolus alba*) koji je s dobrim rezultatima rabila u ginekologiji. U opisu postupka navodi: *Prvo se očisti sluznica od sluzi i krvi sa pamukom. Zatim se od gornje granice oboljelog crijeva napraši sluznica, što se čini uz lagano izvlačenje rektoskopa i pomoću balona na rektoskopu. Sa ovakovom terapijom može se postići gotovo potpuno ozdravljenje.*

I iz ovog članka Karoline Milobar kao da se naslućuje neravnoteža crijevnih bakterija, disbioza kao poremećaj crijevne mikrobiote. Proktitis akutni i kronični, rektoskopija, precizan opis tehničkih karakteristika i izvođenja samog endoskopskog pregleda kao da izlaze iz moderne endoskopske ordinacije. Protuupalna terapija, uglavnom lokalna, i danas je temelj liječenju upale završnog dijela debelog crijeva, premda su lijekovi, počevši od sulfasalazina, mesalazina, glukokortikoida, imunomodulatora bioloških lijekova do naprednih generacija malih molekula, drugačiji. Iznenađujuće je, s druge strane, spominjanje privremene kolostomije u liječenju proktitisa.

Parazitoze i njihova uloga u crijevnim bolestima

Nakon dulje pauze usljedio je četvrti članak Karole Milobar u dva nastavka, objavljen na stranicama *Liječničkoga vjesnika* 1925., naslovljen *Enthelminte i njihova uloga u patologiji probavnih organa*.[17] Motivacija za ovaj prikaz proizlazi iz autoričina navoda da se sve više pozornost posvećuje kliničkim slučajevima koje uzrokuju paraziti. Donosi stoga pregled najvažnijih predstavnika nematoda i cistoda u patologiji probavnih organa, osobito u diferencijalno-diagnostičkom pogledu. Nadalje se osvrće na najnovija biološka i fiziološka istraživanja pojedinih vrsta glista, kao i na eksperimentalna istraživanja toksina glista. Govori o širenju amebne dizenterije, askarisa i dječje gliste te čovječjeg vlašnjaka koji se proširio osobito u vrijeme rata kod vojnika. U vrijeme kada je članak nastao zarazne i parazitarne bolesti dominiraju patološkom slikom međuraća i predantibiotske ere. Premda su danas pristupi liječenju ove problematike znatno povoljniji, internistička je gastroenterologija katkada sklona zanemariti parazite kao etiološki čimbenik nastanka upalnih promjena, u prvom redu sluznice debelog crijeva.

Za razliku od prethodnih članaka koji nisu klasificirani, ovaj je članak Karoline Milobar klasificiran kao opći pregled i otisnut je u dva nastavka 47. godišta *Liječničkoga vjesnika*. Sadrži opsežan sažetak na njemačkom jeziku i funkcionira kao svojevrstan repetitorij parazitologije u razdoblju kada još nismo imali priručnika vezanih uz tu ovu tematiku.

Funkcionalna dijagnostika pankreasa

Operacije pankreasa oduvijek su smatrane zahtjevnima te su se prvi uspješni zahvati počeli objavljivati tek krajem 19. stoljeća. Učenik pionira abdominalne kirurgije Theodora Billrotha, Karl Gussenbauer, prvi je 1883. publicirao dijagnosticiranu i s uspjehom operiranu cistu pankreasa. Prvi je proveo preoperativnu dijagnostiku ciste pankreasa te precizno opisao perkutanu drenažu marsupializacijom ciste na trbušni zid. Pacijent je živio dulje od osam godina pa Gussenbauerova tehnika postaje zlatnim standardom za slične operacije tijekom prve polovine 20. stoljeća.[18] Godine 1898. njemački kirurg Werner Körte uspješno je diferencijalno dijagnosticirao pravu pankreatičnu cistu od pseudociste i tumora.[19] Ovaj slijed događaja potaknuo je porast broja operacija različitih cističnih tvorbi pankreasa.[20] Početak 20. stoljeća donosi bitan pomak koji je ubrzao razvoj kirurgije, među kojima je od posebne važnosti Landsteinerovo otkriće krvnih grupa. Tijekom 1902. W. B. Bayliss i E. H. Starling otkrivaju sekretin uvodeći u medicinsku teoriju ideju hormona. Nekoliko godina kasnije, 1905., J. S. Edkinson otkriva gastrin, a 1908. Julius Wohlgemuth metodu mjerenja koncentracija amilaze u serumu, uvodeći time mogućnost kliničke/laboratorijske dijagnoze akutnog pankreatitisa. Na našem se području prvenstveno na stranicama *Liječničkog vjesnika* tematika bolesti pankreasa i njihove dijagnostike objavljuje početkom 20. stoljeća. Prvi sadržaj u autorstvu Milivoja Dežmana, tada pomoćnog liječnika u *Bolnici milosrdne braće* u Zagrebu, izašao je 1900. godine.[21] Dežman u tom članku raspravlja o podrijetlu i problemima u kliničkom dijagnosticiranju cista pankreasa, a posebice raspravlja čimbenik trauma u njihovom nastanku. Premda je otkriće inzulina intenziviralo fokus na fiziologiju i patologiju pankreasa, za sljedeći članak o ovoj tematici valjalo je proći više godina. Naime, tek 1924. u *Liječničkom vjesniku* izlazi tekst naslovljen *Prilog dijagnostici i terapiji ciste pankreasa* koji ukazuje na činjenicu vrlo oskudnih napisa o cistama pankreasa tijekom dvadeset godina te na činjenicu da se većina autora referira na literaturu i slučajeve publicirane do 1900. godine. Autor u članku donosi prikaz triju slučajeva iz bolnice u kojoj radi, uz nalaze kemijske dijagnostike kemičara Stanka Miholića te patološko-anatomski nalaz patologa Sergija Saltykova.[22] Objavljuje se kirurška kazuistika, primjerice članak o rupturi pankreasa[23] te jedan članak o nekrozi ovog organa[24], oba tijekom 1926. godine. Iduće, 1927. godine izlazi prikaz slučaja pseudociste Ive Pedišića.[25] Peti u nizu objavljenih članaka Karole Milobar izlazi 1928. pod naslovom *Današnje stanje funkcijonalne diagnostike pankreasa.* Posvećen je slabije zastupljenoj funkcionalnoj dijagnostici pankreasa, za koju autorica navodi da je *u zadnjim godinama stajala u sredini kliničkoga interesa kao pankreasova oboljenja uopće, pa se na njezinom usavršavanju i danas marljivo radi*.[26] Osvrće se na one metode za koje smatra da ih može izvesti i liječnik praktičar u svojoj ordinaciji. Opisuje poremećaje vanjske funkcije pankreasa te opširno piše o prednostima i nedostatci-

ma metoda pomoću kojih se u to vrijeme pokušavaju dijagnosticirati poremećaji funkcije pankreasa. U te metode ubraja: istraživanja fecesa (makroskopsko i mikroskopsko istraživanje; „*Zellkernprobe*“ po Adolfu Schmidtu; pokusi s izmjenom tvari; nalaz fermenta pankreasa u fecesu); duodenalnu dijagnostiku pankreasa (neposredno ustanovljenje pankreasovih fermenata u duodenalnom sekretu); istraživanje urina (ustanovljenje dijastaze po Wohlgemuthu); istraživanje krvnog seruma (ustanovljenje dijastaze po Wohlgemuthu i ustanovljenje atoksilrezistentne lipaze po Ronau). Svaku metodu opisuje u zasebnim poglavljima i raspravlja njihovu učinkovitost. Navodi kako je i sama imala priliku vidjeti uporabu duodenalne sonde u Augusta-Hospitalu u Berlinu, gdje je boravila, a gdje ju je profesor Ewald rabio u dijagnostičke svrhe. Zaključuje međutim da uporaba duodenalne sonde nije pokazala veći uspjeh s obzirom na finije poremećaje u funkcijama pankreasa.

Članak je popraćen sažetkom na njemačkom jeziku i, za razliku od prethodnih članaka, opsežnim literaturnim navodima od ukupno 57 referencija.

Gušteračom će se Karolina Milobar baviti i u dva broja 50. godišta (1931.) i to će biti posljednji tekstovi koje je objavila na stranicama *Liječničkog vjesnika*. Članak koji izlazi u dva nastavka tijekom 1931. naslovljen je *Kronička oboljenja pankreasa. Patogeneza, dijagnoza i terapija.*[27] Naglašava kako su istraživanja pokazala da su oboljenja pankreasa češća nego što se to do sada mislilo, i to bilo kao posljedica, bilo kao nuspojava oboljenja drugih trbušnih organa. Nastavlja kako dijagnostika pankreasa zahtijeva često upotrebu svih dijagnostičkih pomoćnih sredstava, od kliničkih i laboratorijskih istraživanja sve do rendgenografije, te se osvrće na patogenezu, dijagnozu i terapiju kroničnih oboljenja pankreasa s obzirom na opću praksu. Ipak, točno poznavanje dijagnoze i terapije oboljenja pankreasa *još ni iz daleka nije postalo medju liječnicima onako opće poznata, 'obična stvar', kao što je to slučaj kod oboljenja želuca, crijeva i žučnih puteva. U neklinićkoj praksi vrijede pankreasova oboljenja kao neke raritete i kao nešta sporedno i udaljeno, čemu se ne pripisuje odveć veliko diferencijalno-dijagnostičko značenje. Ali velika kirurška statistika kao i mnogobrojne patološko-anatomske publikacije dokazaše, da je pankreas vrlo često sjedište patoloških procesa. Istraživanja zadnjih godina, pa naročito brojne operacije na žučnim putevima, pokazaše, da su oboljenja pankreasa češća nego što se je to dosada mislilo, i to bilo kao posljedica, bilo kao nuzpojava oboljenja drugih abdominalnih organa.*

Neupitna je modernost ovih tekstova koji propituju ulogu funkcionalnih testova u dijagnostici bolesti pankreasa, kao i prikaz kroničnog pankreatitisa od patogeneze i dijagnostike do terapije. Iako razvoj novih dijagnostičkih alata olakšava skrb o bolesnicima s bolestima pankreasa, ovo je područje još uvijek bremenito izazovima i dvojbama, gotovo kao u doba kada je Karolina Milobar objavljivala svoje tekstove. Karcinom gušterače najveća je nepoznanica kada govorimo o tumorima probavnog sustava, a skrb o kroničnom pankreatitisu i dalje ostaje velikim izazovom za liječnike praktičare.

I ovaj članak, koji je stigao u redakciju *Liječničkoga vjesnika* u studenom 1930., sadrži sažetak na njemačkom jeziku i popis referencija.

Rasprava

Otvaranje liječničke ordinacije prve licencirane liječnice bilo je važan događaj za Hrvatsku, ali i za šire područje Monarhije, te je i medijski zastupljen u različitim novinskim objavama tog vremena. Uz već navedeni časopis *Dom i sviet*, o prvoj licenciranoj liječnici u Hrvatskoj vijest prenose i *Agramer Zeitung*[28], *Cibalis*[29], *Pester Lloyd*[30], *Innsbrucker Nachrichten*[31], *Vorarlberger Landes-Zeitung*[31] te *Kärntner Zeitung*[32]. Novinske vijesti međutim nisu uvijek precizne. Naime, pojedine objave navode ju kao prvu liječnicu u Hrvatskoj. Bilo bi pogrešno, međutim, zaključiti da nije bilo i Hrvatica koje su završile medicinski studij na inozemnim sveučilištima, premda nisu mogle steći pravo zaposlenja u domovini. Dobar primjer je Milica Šviglin, koja je stekavši diplomu Medicinskog fakulteta u Zürichu 1893. godine ušla u historiografiju kao prva naša diplomirana liječnica. Budući da u Hrvatskoj tada liječnicama još nije bilo dopušteno vršiti praksu, Milica Šviglin se zapošljava u Njemačkoj, a nakon udaje za bugarskog liječnika odlazi u Sofiju gdje radi kao gradska liječnica sve do svog umirovljenja.[3,34,35]

Splet povijesnih okolnosti doveo je, dakle, do toga da naše diplomirane liječnice poput Milice Šviglin rade u inozemstvu, dok će prva licencirana liječnica u nas, po izdavanju dopuštenja ženama za vršenje liječničke prakse 1903., biti Njemica Karolina Milobar. Povijesne istine radi, navodimo također da je prema upisniku züriškog sveučilišta Karolina Milobar završila medicinski studij i dobila potvrdu o završetku studija u prosincu 1899. godine. Napustila je sveučilište 11. travnja 1900., međutim bez izdavanja formalne diplome (*Weggang von der Universitätab ohne Zeignis)*, što je bilo moguće jer je studirala uz plaćanje predmeta.[36] Budući da joj nije izdana formalna diploma, po tadašnjim je propisima imala pravo raditi isključivo u privatnoj praksi, što je u Zagrebu i ostvarila.

Do sada je objavljeno nekoliko tekstova o prvim liječnicama s našeg područja.[3,34,35,37–39] Riječ je o historiografskim prikazima koji se uglavnom osvrću na mjesto njihovog studiranja i društvene okolnosti vezane uz stjecanje prava žena na pohađanje studija medicine te njihovo zapošljavanje. Kada je riječ o Karolini Milobar, valjalo bi upozoriti na pojedine nedosljednosti. Prva je u pisanju njezinog djevojačkog prezimena, budući da se pojavljuje oblik *Meier*, što je pogrešno.[4] Prema upisniku koji se nalazi u Državnom arhivu u Zürichu vidljiv je točan oblik njezinog obiteljskog prezimena, prema služ-

benom upisniku, a to je *Maier*. Druga pogreška odnosi se na mjesto njezina rođenja (Švicarska), a navedena je prvo u tekstu članka objavljenog u časopisu *Dom i sviet*[1], a potom se provlači i u drugim objavama.[4] Točan podatak koji sadrži njezin upisnik na švicarsko sveučilište ukazuje međutim da je rođena u Obermögersheimu u Bavarskoj, dakle riječ je o Njemici.[36]

Do sada također nije napravljena nijedna detaljnija raščlamba medicinske prakse prvih licenciranih liječnica. To se može tumačiti slabom očuvanošću i/ili nedostupnošću relevantnih izvora i/ili slabom i nikakvom zastupljenošću ovih liječnica kao autorica u medicinskim časopisima. Utoliko i u tom smislu Karolina Milobar čini presedan. Zahvaljujući kontinuitetu *Liječničkog vjesnika* omogućen je detaljniji uvid u dio njezine medicinske prakse i to analizom slijeda članaka iz područja gastroenterologije koje je objavila u razdoblju od 1907. do 1931. godine. Ono što ih čini suvremenim jest zagovaranje i primjena laboratorijske dijagnostike u gastroenterologiji i unutar samostalnog rada u privatnoj praksi. Naime, unatoč tomu što se na našim prostorima već krajem 19. stoljeća pojavljuju prvi laboratoriji u kojima se proizvode profilaktička i protuepidemijska sredstva (Kraljevski zavod za proizvodnju animalnog cjepiva) i obavljaju bakteriološke analize radi zaštite zdravlja pučanstva (Kraljevski kemijski zavod, Farmaceutski tečaj, Bakteriološke stanice), te pojedinačni laboratoriji unutar bolničkih ustanova, taj proces je još uvijek tekao relativno sporo i neujednačeno.[40] Uz navedeno, prema toj vrsti dijagnostike još uvijek su mnogi liječnici skeptični, što potvrđuje i Karolina Milobar suprotstavljajući Cohnheimove stavove ostalim autoritetima tog vremena s čijim se mišljenjima i sama slaže.[9]

Postavlja se pitanje: što je utjecalo na interes i afinitet ove liječnice spram laboratorijske dijagnostike? Pođemo li od činjenice da potječe iz ljekarničke obitelji, kao i od spoznaje da su ljekarne oduvijek bile ishodištem laboratorijskog rada, možemo pretpostaviti da se s tim aspektom djelatnosti mogla susresti već zarana u očevoj ljekarni. Otkada je otkrivena fotografija, ljekarne su često sadržavale i fotolaboratorije pa amatersko bavljenje fotografijom Karoline Milobar može također poduprijeti ovu pretpostavku. Naime, već 1910. *Agramer Zeitung* objavljuje članak o izložbi amaterske fotografije stranih i domaćih amatera. Među imenima izlagača nalazi se i ime dr. Karole Milobar.[41] Ne čudi stoga činjenica da je i tijekom usavršavanja na inozemnim klinikama njezin interes plijenila internistička dijagnostika, osobito mikroskopska kemijska analiza koju primjenjuje i u svojoj praksi. Ta činjenica je uvjerljiva tim više što se medicinski Berlin koji Milobar redovito posjećuje, o čemu postoje objave i u dnevnome tisku,[42] odlikuje dugom tradicijom uvođenja kemijskih analiza još otkako je Rudolf Virchow sredinom 19. stoljeća unutar Zavoda za patologiju osnovao kemijski laboratorij koji je utjecao na razvoj sličnih laboratorija na području Europe i Amerike.[43] Postavlja se također pitanje kako to da Milobar nije objavila niti jedan rad iz područja ginekologije, premda se u svojoj praksi bavila i ovim područjem. Valja pretpostaviti da su ipak u njezinom interesu prevagnuli redoviti posjeti poznatoj bolnici Augusta u Berlinu, gdje je bila izložena novim izazovima liječenja i dijagnosticiranja bolesti probavnoga trakta koje je usvajala i primjenjivala u vlastitoj praksi, a koji su činili dobro polazište za objavu radova. Na području Hrvatske već krajem 19. i početkom 20. stoljeća poznate ličnosti poput Gustava Janečeka, Srećka Bošnjakovića i Ljudevita Gutschyja izvode laboratorijsku ekspertizu za narudžbe liječnika ili pojedinih ustanova, što se pokazalo presudnim u prenošenju istraživačkog postupka i iskustva te u stimuliranju i izgradnji laboratorijske prakse. Za razliku od većine liječnika, Milobar osobno izvodi dijagnostiku utirući put laboratorijskoj procjeni u gastroenterološkoj praksi njezinim prednostima i nedostatcima, ukazujući na one analize koje praktičari mogu samostalno obaviti u svojim ordinacijama. Njezini su opisi dijagnostičkih procedura iscrpni, objektivni i dobro potkrijepljeni te stavljeni u kontekst onovremenih medicinskih shvaćanja, većim dijelom preuzetih iz tradicije berlinskoga sveučilišnog miljea.

Zaključak

U ovom smo radu analizirali tematiku, način rada i patologiju kojom se bavila Karolina Milobar, prva licencirana liječnica na našem području s privatnom ordinacijom otvorenom 1906. u Zagrebu, u Berislavićevoj ulici 3. Istovremeno je riječ o prvoj ženskoj autorici koja objavljuje rezultate iz svoje liječničke prakse na stranicama *Liječničkog vjesnika*. Na temelju analize šest objavljenih radova u razdoblju od 1907. do 1931. godine vidljivo je da je interes usmjerila na dijagnostiku, diferencijalnu dijagnostiku i terapiju pojedinih bolesti probavnih organa (želudac, crijeva, gušterača), pri čemu ističe nužnost uporabe kemijsko-mikroskopskih pretraga, dok njezin opis rektoskopa i rektoskopiranja ubrajamo u najranije opise tih tehnika na našem području. Tematika koju objavljuje proizlazi iz osobnog iskustva i znanja stečenog na inozemnim klinikama, a namijenjena je osuvremenjivanju metoda i tehnika koje se u ordinacije naših praktičara tek uvode. Po izboru tema i načinu njihove prezentacije Karolina Milobar stoji ravnopravno uz bok muškim kolegama, otvarajući kompetentno i one teme koje su na našim prostorima još uvijek nedovoljno poznate. Njezina povezanost s predstavnicima novih smjerova u razvoju gastroenterologije te otvaranje novih poglavlja iz dijagnostike gastointestinalnog trakta ukazuje na rane tragove gastroenterološke prakse na našim prostorima te putove njihova usvajanja i širenja.

Iz opisanih detalja privatne prakse mogu se pratiti spoznajni modeli vezani uz genezu pojedinih bolesti i njihovu dijagnostiku te kanali kojima su se pojedine spoznaje širile i dolazile na naše područje.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: SFF
Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: SFF, ŽK
Pisanje prve verzije rada: SFF, ŽK
Kritička revizija: SFF, ŽK

LITERATURA

1. *Anonimno.* Med un. Dr. Karola Milobar. Dom i sviet, broj 19, 1. listopada 1906, str. 378.
2. Banska naredba od 28. lipnja 1903. U: Katičić V, ur. Sbirka zakona i naredaba tičućih se zdravstva i zdravstvene službe. Zakon o uredjenju zdravstvene službe u kraljevinama Hrvatske i Slavonije, te ine odredbe tičuće se liečničke službe, broj 34. Banska naredba od 28. lipnja 1903. broj 47.923. Zagreb: Zdravstveni odsjek kr. zemaljske vlade; 1905, str. 89–90.
3. *Belicza B.* Prve hrvatske liječnice. Liječ Vjesn. 1970;92(10): 1187–97.
4. *Karleuša R.* Dr. Karola Meier-Milobar prva licencirana žena – liječnica u Hrvatskoj. DG Jahrbuch. 2012;19:339–44.
5. *Milobar, Fran.* Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje. Zagreb: Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2021. Dostupno na: http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=40926 [Pristupljeno 21. kolovoza 2022.].
6. *Šarović S.* Dr. Karola Meier Milobar prva je licencirana liječnica u Hrvatskoj. [Internet]. Dostupno na: https://nacionalnemanjine.hr/dr-karola-meier-milobar-prva-je-licencirana-lijecnica-u-hrvatskoj/ [Pristupljeno 2. kolovoza 2022.].
7. *Buklijaš T.* Ulazak laboratorija u psihijatrijsku bolnicu. U: Pećina M, Fatović-Ferenčić S, ur. Ludnica i lučbarnica. Razvoj laboratorija u psihijatrijskoj bolnici (Rasprave i građa za povijest znanosti, knjiga 12). Zagreb: HAZU; 2012, str. 119–27.
8. *Fatović-Ferenčić S.* Liječnički vjesnik – medicinska komunikacija i memorija struke. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor; 2022.
9. *Milobar K.* Nešto o kemičko-mikroskopskom iztraživanju želudačnog sadržaja u svrhu diagnoze i terapije. Liječ Vjesn. 1907;29(3):61–4.
10. *Fatović-Ferenčić S, Banić M.* No acid no ulcer: Dragutin (Carl) Schwarz (1868 –1917), the man ahead of his time. Dig Dis. 2011;29:507–10.
11. *Marshall BJ, Warren RM.* Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet. 1984;16:1311–5. doi: 10.1016/S0140-6736(84)91816-6.
12. *Anonimno.* Liječnički vjesnik. Agramer Zeitung, br. 76, 19. ožujka 1907., str. 6.
13. *Anonimno.* Liječnički vjesnik. Agramer Zeitung, br. 223, 17. kolovoza 1907., str. 4.
14. *Anonimno.* Liječnički vjesnik. Agramer Zeutung, br. 279, 18. studenog 1908., str. 6.
15. *Milobar K.* Prilog diferencijalnoj diagnozi izmedju benigne i maligne stenoze pylorusa. Liječ Vjesn. 1907;29(8):226–34.
16. *Milobar K.* Proctitis s osobitim obzirom na suho liječenje iste. Liječ Vjesn. 1908;30(11):338–42.
17. *Milobar K.* Enthelminte i njihova uloga u patologiji probavnih organa. Liječ Vjesn. 1925;47(1,2):17–25, 96–116.
18. *Schnelldorfer T, Kitvarametha YY, Adams DB.* Carl Gussenbauer: pioneer in pancreatic surgery. World J Surg. 2003;27: 753–7.
19. *Körte W.* Die chirurgischen krankheiten und die verletzungen des pankreas. Stuttgart: F. Enker; 1898.
20. *Navarro S.* The art of pancreatic surgery. Past, present and future. The history of pancreatic surgery. Gastroenterol Hepatol. 2017;40(9):648–58.
21. *Dežman M.* O traumatičnih cystah i pseudocystah pankreasa. Liječ Vjesn. 1900;22(1,2):1–5, 33–5.
22. *Nikolić S.* Prilog dijagnostici i terapiji ciste pankreasa. Liječ Vjesn. 1924;46(7):267–75.
23. *Heinz F.* Supkutana izolirana ruptura pankreasa i njezino kirurško liječenje. Liječ Vjesn. 1926:48(3):133–43.
24. *Pliverić V.* Akutna nekroza pankreasa. Liječ Vjesn. 1926;48 (11): 821–33.
25. *Pedišić I.* Jedan slučaj pseudociste pankreasa iza kontuzije trbuha. Liječ Vjesn. 1927;49(2):88–91.
26. *Milobar K.* Današnje stanje funkcijonalne diagnostike pankreasa. Liječ Vjesn. 1928;50(6,7):803–11, 864–74.
27. *Milobar K.* Kronička oboljenja pankreasa. Patogeneza, dijagnoza i terapija. Liječ Vjesn. 1931;53(9,11):777–85, 894–905.
28. *Aerztliche Mitteilung.* Agramer Zeitung, br. 102, 24. travnja 1906., str. 6.
29. *Gospođa Dr. Karola Milobar.* Cibalis, br. 19, 15. svibnja 1906., str. 3.
30. *Karolina Milobar.* Pester Lloyd, br. 50, 24. veljače 1906., str. 7.
31. *Innsbrucker Nachrichten Jahresübersicht,* br. 48, 28. veljače 1906., str. 6.
32. *Weibliche Aerzte.* Vorarlberger Landes-Zeitung, br. 108, 2. ožujka 1906., str. 3.
33. *Die erste Ärztin in Kroatien.* Kärntner Zeitung, br 54, 2. ožujka 1906., str. 2.
34. *Bučar F.* Prva Hrvatica liječnica. Liječ Vjesn. 1944;66(1).
35. *Belicza B.* Žene u medicini kroz vjekove s osobitim osvrtom na prve liječnice kod nas. Pro Medico. 1972;4(2):55–62.
36. *Maier (Frl) Lina.* Universität Zürich, Universitätsarchiv, Matrikeledition der Universität Zürich 1833–1924. Dostupno na: https://www.matrikel.uzh.ch/active/static/13786.htm. [Pristupljeno 24. kolovoza 2022.].
37. *Žuškin E, Piasek M, Piasek G, Šarić M, Mustajbegović J, Sušec T.* Žene i medicinsko umijeće – povijesni pregled. Liječ Vjesn. 2006;128(3-4):114–21.
38. *Piasek G.* U povodu 100 godina dozvole rada liječnicama u Hrvatskoj – povijesni podsjetnik. Acta Medicorum. 2002;28: 92–7.
39. *Belicza B.* Medicinski fakulteti, liječnička društva i prve hrvatske liječnice. Gazophylacium. 2003;3-4:5–22.
40. *Fatović-Ferenčić S.* Razvoj laboratorija u Hrvatskoj do polovine 20. stoljeća. U: Pećina M, Fatović-Ferenčić S, ur. Ludnica i lučbarnica. Razvoj laboratorija u psihijatrijskoj bolnici (Rasprave i građa za povijest znanosti, knjiga 12). Zagreb: HAZU; 2012, str. 98–118.
41. *Anonimno.* Izložba amaterske fotografije. Agramer Zeitung, br. 43, 23. veljače 1910., str. 5.
42. *Aerztliche Nachricht.* Dr. Carola Milobar hat sich auf längere Zeit zu Studienzwecken in das Ausland begeben. Agramer Zeitung, br. 188, 19. kolovoza 1911., str. 6.
43. *Buttner J.* The Origin of Clinical Laboratories. Eur J Clin Chem Clin Biochem. 1992;30:58–593.

Liječ Vjesn 2024;146:453–454
https://doi.org/10.26800/LV-146-11-12-11

Pismo uredniku | Letter to the Editor

Zaključci II. hrvatskog simpozija *Medicina u okolnostima katastrofa*: I. Specifičnosti upravljanja i vođenja, uzroci i posljedice katastrofa

The conclusions of the 2nd Croatian Symposium of Disaster Medicine. I. Specifics of management and leadership, causes and consequences of disasters

Poštovani gospodine glavni uredniče,

u Karlovcu je 23. i 24. studenoga 2023. održan II. simpozij *Medicina u okolnostima katastrofa*. Tijekom dva dana održana su predavanja vodećih stručnjaka iz pojedinih područja vezanih uz: (1) specifičnosti upravljanja i vođenja, uzroke i posljedice katastrofa, (2) vojno-civilnu i/ili civilno vojnu suradnju i (3) anesteziologiju u okolnostima katastrofa.

Zaključci Radne skupine: specifičnosti upravljanja i vođenja, uzroci i posljedice katastrofa

a) Specifičnosti upravljanja i vođenja

Značajnu ulogu u pružanju pomoći i zbrinjavanju civilnog stanovništva ima Civilna zaštita koja se razvila u ratnim uvjetima za pomoć i zbrinjavanje civilnog stanovništva. Međutim, tek nakon Drugoga svjetskog rata preuzima ulogu zbrinjavanja stanovništva u prirodnim i tehnološkim katastrofama s volonterima iz nevladinih udruga. Republika Hrvatska ima vrlo dobra iskustva u koordinaciji Civilne zaštite i raznih nevladinih organizacija prilikom rješavanja različitih prirodnih i antropogenih ugrožavanja. Ipak, profesionalne postrojbe Civilne zaštite u većini suvremenih država nisu dovoljne za učinkovito zbrinjavanje stanovništva bez opsežne pomoći volontera iz nevladinih organizacija. Posebno je naglašena najčešća vrlo brza izmjena događanja tijekom kriza koja zahtijevaju brze procjene situacija i donošenje odluka te odlučnost u provođenju beskompromisnih postupaka, što mora osigurati krizni menadžment. Specifičnosti upravljanja i vođenja u kriznom menadžmentu zahtijevaju izrazito hijerarhijsku strukturu međusobnih odnosa koja vrlo često poprima autoritarni karakter.

b) Uzroci

Analiza geopolitike strateških resursa upozorava da u situacijama kriza i katastrofa nastaju drastične promjene u važnosti pojedinih resursa pa je zato potrebno strateško promišljanje i planiranje. Potrebno je osvijestiti da u kriznim situacijama neophodni i specifični resursi postaju predmetom geopolitičkih igara na međunarodnoj sceni i mogu dodatno produbiti opće stanje kaosa/nesigurnosti. Danas je zapažena povezanost geopolitike i profilacije raznovrsnog oružja koje se trenutno vrlo nekontrolirano dostavlja akterima ruskoukrajinskoga ratnog sukoba te potencijalno predstavlja opasnost kojoj ćemo svi mi posredno ili neposredno biti izloženi bez obzira na udaljenost od trenutnih ratnih zona i operacija.

Klimatske promjene i ekstremniji vremenski događaji posljednjih pedeset godina doprinijeli su značajnom porastu broja zabilježenih katastrofa. Broj izgubljenih života u istom se razdoblju gotovo trostruko smanjio zbog razvoja infrastrukture za meteorološka i hidrološka opažanja, boljih vremenskih prognoza te izdavanja upozorenja na moguću pojavu opasne vremenske i hidrološke pojave. Unatoč tomu, potrebno je ulagati dodatne napore u proaktivno i koordinirano upravljanje katastrofama kroz suradnju svih sastavnica na razini države i lokalne zajednice kako bi se u još većoj mjeri izbjegle moguće ljudske žrtve. Zdravstveni sustav je potrebno informatički povezati sa sustavom rane najave ekstremnih vremenskih događaja i sustavom civilne zaštite kako bi se učinkovitije pripremio za mogući dodatni pritisak na sustav u slučaju katastrofe.

Zemlji prijete i opasnosti iz svemira, uključujući udare asteroida s potencijalnim ljudskim žrtvama uz uništavanje sveukupnih materijalnih dobara. Drugi tip opasnosti predstavljaju sunčeve baklje i koronalni izbačaji koji mogu značajno ozračiti putnike aviona na velikim visinama i astronaute, uz uništenje električnih i komunikacijskih mreža. Za navedene opasnosti postoje i „mreže za praćenje". U RH Hrvatskoj ne postoji zakonsko definiranje tih opasnosti niti protokol obavještavanja i reagiranja.

c) Terorizam i specijalne postrojbe

Suvremeni terorizam je sveprisutan i pojavljuje se u oblicima koji su drastično različiti od onih iz prošlog stoljeća. Čini ga filozofsko, psihološko i sociološko od-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Nenad Karanović, https://orcid.org/0000-0001-5036-7220
Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, e-pošta: nenad.karanovic@gmail.com

ređenje, zbog čega suvremeni terorizam postaje metoda i oblik borbenog djelovanja, ratovanja, dio nekonvencionalnoga – asimetričnog ratovanja: (1) jer je ratovanje skupo, neizvjesno, kažnjivo; (2) globalizacija je svijet učinila senzibilnijim na sigurnosne ugroze; (3) borba za 1 km^2 prostora ili za krunu postaje besmislena; (4) smislena postaje borba za kontrolu životnog okružja (infrastruktura, industrija, turizam, poljoprivreda), a tu su vojske i ratovi beskorisni; (5) na scenu stupaju i smisleni oblici ugroza (terorizam, drugi oblici) kojima se ovladava elementima životnog okružja ili ih se čini nesigurnim; (6) teroristi osmišljavaju nove strategije i taktike upotrebom staroga i novoga konvencionalnog i nekonvencionalnog oružja, rade na otvoren i na prikriveni način, a korisnici su svi koji mu vide prednosti (države, pojedinci, grupe, organizacije, tvrtke).

U okolnostima terorizma specijalne postrojbe imaju izuzetno važnu ulogu u rješavanju uzroka i posljedica. Pratećim medicinskim timovima mora se osigurati maksimalna sigurnost i po potrebi im se zabranjuje ulazak u ugroženi prostor. Ako situacija dozvoljava, evakuaciju ozlijeđenih izvršit će specijalne postrojbe u koordinaciji s medicinskim timovima na dogovorenu i sigurnu lokaciju. U ekstremnim i opasnim situacijama specijalne postrojbe pružat će pomoć ozlijeđenima uz naputke i navođenje od strane medicinskih timova uz različite vidove komuniciranja.

d) Posljedice

Psiho-sociološki pristupi mogu biti korisni tijekom katastrofa u procesima pomaganja vladama i relevantnim institucijama iz područja medicine u cilju poduzimanja političkih i stručnih intervencijskih mjera za smanjenje rizika od katastrofa i ublažavanje različitih štetnih učinaka na živote pogođenih osoba. Pri katastrofama kao posljedice se mogu javiti sukobi društvenih grupa i pojedinaca. Rješavanje sukoba je posao vojske i policije, ali i eksperata iz područja primijenjene socijalne psihologije.

Katastrofe imaju značajan utjecaj na gospodarstvo. Bogate zemlje zbog efikasnijih institucija, boljeg obrazovanja, jačih financijskih sektora te veće otvorenosti gospodarstva prema inozemstvu umanjuju prosječne troškove prirodnih katastrofa i omogućuju brži oporavak. Hrvatska se, za sada očekivano, nešto sporije oporavlja od potencijalnih ekonomskih katastrofa u odnosu na razvijene zemlje Zapada.

Nenad Karanović, Marinko Ogorec, Marta Zorko, Branka Ivančan-Picek, Zvonko Orehovec, Alenko Ribić, Damir Ivan Anić, Robert Mikac, Josip Žunić

Liječ Vjesn 2024;146:455–457
https://doi.org/10.26800/LV-146-11-12-12

Pismo uredniku | Letter to the Editor

Projekt uvođenja robotski asistirane kirurgije u Klinički bolnički centar Split

The project of introducing robot-assisted surgery at University Hospital Split

Poštovani gospodine uredniče,

robotski asistirana kirurgija postaje široko prihvaćena metoda, osobito jer proširuje indikacije za minimalno invazivne kirurške zahvate. Ova tehnologija povećava preciznost izvedbe, sigurnost i poboljšava ishode liječenja, jer je povezana s manjim gubitkom krvi, smanjenim pobolom i ubrzanim oporavkom.

Za sigurno i uspješno uvođenje robotski asistirane kirurgije u bolnicu, osobito ako se radi o novom i prvom robotskom sustavu u zemlji, potrebno je ispuniti nekoliko povezanih preduvjeta. U prvom redu potrebno je imati osigurana sredstva, uz suradnju i podršku Ministarstva zdravstva. Zatim je potrebno imati konsenzus ravnateljstva bolnice i čelnika organizacijskih jedinica u samoj bolnici. Potrebno je da bolnica ima razvijen program minimalno invazivne kirurgije i da ima velik broj operacijskih zahvata. Konačno, potrebna je podrška i suradnja Agencije za lijekove i medicinske proizvode, proizvođača opreme, kao i stručnih službi bolnice. Ovaj program se u KBC-u Split razvija oko dvije godine, a prvi operacijski zahvati izvedeni su 11. ožujka 2024. godine.

U sklopu Nacionalnog plana oporavka i otpornosti 2021. – 2026. (NPOO) ukupno su za KBC Split osigurana financijska sredstva u iznosu od 12.000.000,00 EUR. Od navedenih je sredstava za investiciju C5.1. R5-I1 Digitalizacijska integracija operacijskih dvorana i robotska kirurgija u KBC Split osigurano 9.954.210,63 eura (od čega je 1.990.842,63 eura iz državnog proračuna, a 7.963.368,50 eura iz NPOO-a). Sveukupni trošak uvođenja samog sustava za izvođenje robotski asistiranih operacija u KBC-u Split bio je 5.688.667,63 eura, uključujući i troškove edukacije.[1]

U prijavi za ovaj projekt navedeno je da će se ovom investicijom poboljšati kvaliteta zdravstvene skrbi, pratiti ishodi i produljiti život bolesnicima, osobito onima s malignim bolestima. Digitalizacijom i integracijom operacijskih dvorana optimizirat će se planiranje, dokumentiranje, pohranjivanje i razmjena podataka o bolesnicima te vrstama i načinima operacijskog liječenja. Robotskom kirurgijom povećat će se broj operacija obavljenih minimalno invazivnim putem ovim najnaprednijim načinom operacijskog liječenja, što će poboljšati ishode liječenja, smanjiti komplikacije te povećati šanse bolesnika za izlječenje.[1]

U sklopu navedene investicije, nakon provođenja odgovarajućega javnog nadmetanja, nabavljen je robotski sustav HUGO™ RAS System, proizvođača Medtronic, SAD (Hugo), kao i nužno potrebna popratna oprema i setovi instrumenata za izvođenje većeg broja robotski asistiranih kirurških zahvata.[2]

Hugo se sastoji od kirurške konzole s posebnim uređajem za simulaciju i vježbanje, četiri kirurške robotske ruke i endoskopskog stupa. Pomoću odgovarajućih kablova, robotske ruke i kirurška konzola povezuju se s endoskopskim stupom, a što sve zajedno čini jedinstveni sustav za provođenje robotski asistiranih kirurških zahvata.[2]

Radi se o jednom od najsuvremenijih ovakvih uređaja u Hrvatskoj i ovom dijelu Europe. Klinički bolnički centar Split tako postaje bolnica u kojoj će se provoditi robotski asistirane kirurške operacije, s mogućnošću razvoja u edukacijski centar za robotsku kirurgiju.[2]

Za uspješno provođenje projekta uvođenja robotski asistirane kirurgije u bolnicu potrebno je pokrenuti čitav niz postupaka i ispuniti čitav niz uvjeta:

1. dovoljan broj educiranih i obučenih stručnjaka iz različitih područja;
2. suradnja i konsenzus vodećih stručnjaka i uprave bolnice, kao i ostalih uključenih službi;
3. suradnja s Ministarstvom zdravstva;
4. osiguranje načina plaćanja troškova potrošnog materijala;
5. suradnja s regulatornim tijelom (Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode – HALMED);
6. suradnja s proizvođačem opreme i međusobna suradnja s odjelom za tehničke poslove bolnice;
7. dostupna odgovarajuća tehnologija;
8. dostupna i razrađena edukacija i postupak izvođenja operacijskih zahvata

Ad 1. Dovoljan broj educiranih i obučenih stručnjaka iz različitih područja

U KBC-u Split minimalno invazivna kirurgija ima svoje važno i nezamjenjivo mjesto. U području abdominalne kirurgije sve operacije žučnjaka i crvuljka

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Zdravko Perko, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-4030-6891
Klinički bolnički centar Split, Klinika za kirurgiju, Spinčićeva 1, 21000 Split,
e-pošta: zperko@gmail.com

izvode se laparoskopskim načinom. Izvode se i brojne druge operacije, osobito operacije kila, debeloga crijeva, zajedničkog žučnog voda, želuca, slezene, jetre i slično. Također, na Klinici za kirurgiju izvedene su i prve izuzetno napredne operacije, poput transvaginalnih i transanalnih operacija. Nadalje, iz područja torakalne kirurgije izvodi se velik broj različitih naprednih torakoskopskih i medijastinoskopskih operacija. Slično tomu, i na drugim klinikama KBC-a Split s mogućnostima za korištenje robotskog sustava (za dječju kirurgiju, urologiju, ginekologiju) izvodi se velik broj naprednih minimalno invazivnih kirurških zahvata.

Ad 2. Suradnja i konsenzus vodećih stručnjaka i uprave bolnice, kao i ostalih uključenih službi

Za provođenje ovakvoga kompleksnog projekta mora postojati konsenzus vodećih stručnjaka klinika i ravnateljstva bolnice. Konsenzus mora postojati u predanosti provođenja projekta, kao i u definiranju nužnih potreba bolnice. Konačno, potrebna je tijesna suradnja i s odjelom za tehničke poslove, europske fondove, odijelom nabave i slično.

Ad 3. Suradnja i konsenzus s Ministarstvom zdravstva

Ovaj projekt je bio od strateškog interesa za cijelu Republiku Hrvatsku pa je bilo nužno da Ministarstvo zdravstva bude uključeno u njegovu realizaciju od samoga početka. Konsenzus u provođenju projekta važan je od samog početka realizacije projekta (prijava za financiranje od strane EU fondova) do samoga kraja projekta (poštovanje rokova, implementacija u kliničku praksu, praćenje realizacije s poštivanjem i ispunjenjem prethodno određenih ishoda i slično).

Ad 4. Osiguranje načina plaćanja troškova potrošnog materijala

Robotski asistirana kirurgija povezana je s povećanjem troškova potrošnog materijala po pojedinom operacijskom zahvatu. Zbog toga se i u samom provođenju projekta inzistiralo i na nabavci dostatne količine instrumenata i drugoga potrošnog materijala. Na samom početku projekta uspostavljen je kontakt s Hrvatskim zavodom za zdravstveno osiguranje (HZZO), kako bi se našao način pokrivanja povećanih troškova operacijskih zahvata kod robotski asistirane kirurgije. Prijelazno rješenje je da HZZO prepozna dodatni trošak potrošnog materijala, a konačan cilj je doći do zasebnog šifriranja svih ovakvih operacija.

Ad 5. Suradnja s regulatornim tijelom (HALMED)

U samom početku projekta trebalo je s regulatorima razjasniti koji su nužni uvjeti, odnosno postoje li zapreke ili dodatni zahtjevi kod uvođenju nove tehnologije. Ove informacije su bile važne osobito svim proizvođačima opreme, kako bi se uvjerili da ulazak na hrvatsko tržište neće zahtijevati dodatne troškove ili aktivnosti prema zahtjevima regulatora. Na sreću, s obzirom na to da je oprema već prisutna u Europskoj uniji (EU) i prijavljena regulatoru na razini EU, nije bilo potrebno dodatno usklađivanje. Također, zahvaljujući našim pozitivnim zakonima i propisima, nije bilo potrebno niti prevođenje opsežne popratne dokumentacije ili korisničkih sučelja na hrvatski jezik, a što je proizvođačima opreme bilo od iznimnog značaja u smislu izbjegavanja dodatnih troškova.

Ad 6. Suradnja s proizvođačem opreme i međusobna suradnja s odjelom za tehničke poslove bolnice

Prilikom uvođenja nove tehnologije potrebna je i suradnja sa svim proizvođačima opreme. Ova suradnja se sastoji od razmjene informacija sa svim proizvođačima s utvrđivanjem potreba i usklađivanjem očekivanja, osobito u smislu edukacije bolničkog osoblja te naknadne i trajne tehničke i svekolike druge podrške. Također, potrebna je suradnja tehničkih odjela proizvođača i bolnice, kako bi se utvrdila mogućnost korištenja u samoj bolnici, zahtjevi pri postavljanju i instalaciji, pristupni putovi za opremu, kao i potrebni priključci i priključivanje u energetski i informatički sustav bolnice.

Ad 7. Dostupna odgovarajuća tehnologija

Ova tehnologija od strateškog je interesa ne samo za proizvođače i bolnice, nego i za širu zajednicu. Sami proizvođači imaju svoje strateške planove, u kojima se često ne nalaze manje države poput Republike Hrvatske. Na sreću, zahvaljujući i svesrdnom angažiranju svih dionika, uspjelo se postići da zahvaljujući i ovom projektu u Republici Hrvatskoj postane dostupna sva trenutno prisutna tehnologija iz područja robotski asistirane kirurgije. Ovaj projekt je na svojevrstan način pomogao da dođe do potpunog otvaranja i integracije Republike Hrvatske u elitno društvo svjetske robotski asistirane kirurgije.

Ad 8. Dostupna i razrađena edukacija i postupak izvođenja prvih operacijskih zahvata

Nakon isporuke sustava u samu bolnicu, započelo se s odgovarajućom edukacijom, a što je bila i ugovorna obveza isporučitelja opreme. Na početku se započelo s treningom na simulatoru koji je sastavni dio opreme. Sljedeći korak su bile vježbe u operacijskoj dvorani, s postavljanjem i rastavljanjem operacijskog rasporeda, postavljanjem troakara na modelu i sterilnim oblaganjem robotskih ruku. Najvažniji dio edukacije prvoga operacijskog tima (dva kirurga i instrumentarka) bio je u Orsi Akademiji u Gentu, Belgija, u trajanju od četiri dana. Nakon uvodnog i teoretskog dijela, veći dio treninga sastojao se od vježbi s robotom: postavljanje i

skidanje troakara i robotskih ruku; otklanjanje nedostataka i kvarova tijekom obavljanja operacija; hitne situacije i kako ih prevladati; operiranje na modelima tkiva, svinji i kadaveru. Sastavni dio završnog treninga i početaka operacijskih zahvata jest i nazočnost potrebnoga tehničkog osoblja i proktora za prvo razdoblje izvođenja operacijskih zahvata.[3] Nakon prvog tima, educiran je i urološki tim. Uskoro će biti educiran ginekološki tim, a potom i drugi i dodatni timovi.

HUGO™ RAS System je postavljen i u punoj je funkciji u KBC-u Split. Prve operacije pod nadzorom proktora izvedene su 11. ožujka 2024. godine. U prvom razdoblju od 11. ožujka 2024., kada je napravljena prva operacija, do 20. ožujka 2024. ukupno je operirano šest bolesnika. Do danas je napravljeno više od trideset abdominalnih i uroloških operacijskih zahvata. Tijekom operacija i u poslijeoperacijskom razdoblju nije bilo većih komplikacija.

Robotski asistirani operacijski zahvati sigurno se mogu uvesti u bolnicama gdje postoji razvijena minimalno invazivna kirurgija s dovoljno stručnog osoblja i gdje je već napravljen velik broj minimalno invazivnih operacijskih zahvata. Na temelju našega još uvijek skromnog iskustva uvidjeli smo da je vrijeme postavljanja sustava (engl. *docking time*) i izvođenja operacijskih zahvata nešto dulje u samom početku, ali se operacije mogu izvesti na siguran način i bez komplikacija i u početnom razdoblju uvođenja sustava u primjenu.

Uspješno uvođenje i primjena sustava za robotski asistiranu kirurgiju u KBC-u Split otvorilo je put uvođenju takvih sustava i u drugim bolnicama u Republici Hrvatskoj. Nakon početnog angažmana KBC-a Split u trajanju od nekoliko godina, svega nekoliko mjeseci nakon uvođenja ovog sustava u našoj bolnici, već su postavljena još dva robotska sustava u Republici Hrvatskoj. Također postoje nagovještaji o skorom uvođenju još nekoliko sustava u različitim bolnicama, dok je trenutni potencijal zdravstvenog sustava Republike Hrvatske uvođenje i do osam ovakvih ili sličnih sustava.

Zdravko Perko✉, Radoslav Stipić, Julije Meštrović, Dario Pečenković, Marija Ana Perko

LITERATURA

1. https://planoporavka.gov.hr/UserDocsImages/dokumenti/Prezentacija%20NPOO%20-%20Zdravstvo.pdf?vel=12953069 [Pristupljeno 9. rujna 2024.]
2. https://www.medtronic.com/covidien/en-gb/robotic-assisted-surgery/hugo-ras-system.html [Pristupljeno 9. rujna 2024.]
3. https://www.orsi-online.com [Pristupljeno 9. rujna 2024.]

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

COPAXONE®
(glatiramer acetat)



Život uz MS treba biti pun mogućnosti

Kada je Klari dijagnosticirana multipla skleroza, cijeli njezin svijet se preokrenuo. No nije dopustila da je to uspori ili zaustavi u postizanju onoga što želi u životu.

Jer uz COPAXONE® može planirati budućnost

Neka budućnost pacijenata poput Klare uz COPAXONE® bude i dalje puna mogućnosti

Klara je hipotetski pacijent čije se karakteristike temelje na tipičnom pacijentu kojem je nedavno dijagnosticirana relapsna multipla skleroza.

PLIVA | teva

COPAXONE® je indiciran za liječenje relapsnih oblika multiple skleroze (MS).[1,2]
MS = multipla skleroza; RMS = relapsna multipla skleroza
Reference: 1. Sažetak opisa svojstava lijeka za COPAXONE® 20 mg/ml odobren 29.02.2024. **2.** Sažetak opisa svojstava lijeka za COPAXONE® 40 mg/ml odobren 29.02.2024.

Date of preparation: November 2020 **Job code:** CPX-TPE-00013

Napomena: Upućujemo zdravstvene radnike na posljednji cjelokupni sažetak opisa svojstava lijeka te uputu o lijekovima COPAXONE® 20mg/ml i COPAXONE® 40mg/ml, koji su dostupni na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (www.halmed.hr). **Način izdavanja:** na recept, u ljekarni. **Datum sastavljanja:** rujan 2024., COP-HR-00019

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

rizik koji se ne može isključiti kod semaglutida primijenjenog peroralno. Potreban je oprez pri primjeni semaglutida u bolesnika s dijabetičkom retinopatijom liječenih inzulinom. Te je bolesnike potrebno pažljivo nadzirati i liječiti u skladu s kliničkim smjernicama. Naglo poboljšanje regulacije glukoze povezano je s privremenim pogoršanjem dijabetičke retinopatije, ali drugi mehanizmi se ne mogu isključiti. Dugoročna regulacija glikemije smanjuje rizik od dijabetičke retinopatije. Nema iskustva s peroralnim semaglutidom 25 mg i 50 mg u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 s nekontroliranom ili potencijalno nestabilnom dijabetičkom retinopatijom. Kako bi se postigao optimalan učinak semaglutida preporuča se pridržavanje režima doziranja. Ukoliko je odgovor na liječenje semaglutidom niži od očekivanog, liječnik koji provodi liječenje mora biti svjestan kako je apsorpcija semaglutida vrlo varijabilna i može biti minimalna (2-4% bolesnika neće imati nikakvu izloženost), te da je apsolutna bioraspoloživost semaglutida niska. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. **Plodnost, trudnoća i dojenje:** Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja semaglutidom. Semaglutid se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće niti dojenja. Učinak semaglutida na plodnost u ljudi nije poznat. **Nuspojave:** *Vrlo često*: hipoglikemija kod primjene s inzulinom ili sulfonilurejom; mučnina, proljev; *Često*: hipoglikemija kod primjene s drugim oralnim antidijabeticima, smanjen apetit; omaglica, disestezija; komplikacije dijabetičke retinopatije; povraćanje, bol u abdomenu, distenzija abdomena, konstipacija, dispepsija, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolest, flatulencija; umor; povišena lipaza, povišena amilaza; *Manje često:* preosjetljivost; disgeuzija; povećana srčana frekvencija; eruktacija, odgođeno pražnjenje želuca; kolelitijaza; smanjenje težine; *Rijetko:* anafilaktička reakcija; akutni pankreatitis; *Nepoznato:* opstrukcija crijeva. **Doziranje:** Početna doza semaglutida je 3 mg jednom dnevno tijekom jednog mjeseca. Nakon jednog mjeseca dozu treba povećati na dozu održavanja od 7 mg jednom dnevno. Ako je potrebno, doza se može povećati do sljedeće veće doze nakon najmanje jednog mjeseca na trenutnoj dozi. Preporučene dnevne doze održavanja su 7 mg, 14 mg, 25 mg ili 50 mg jednom dnevno.
Maksimalna preporučena dnevna doza semaglutida je 50 mg jednom dnevno. Rybelsus® uvijek treba primjenjivati u dozi od jedne tablete dnevno. Ne smije se uzimati više od jedne tablete dnevno s ciljem postizanja učinka veće doze. Učinak prelaska između peroralnog i supkutanog semaglutida ne može se predvidjeti jer peroralni semaglutid pokazuje veću farmakokinetičku varijabilnost apsorpcije u usporedbi sa supkutanim semaglutidom. Bolesnici liječeni supkutanim semaglutidom 0,5 mg jednom tjedno mogu prijeći na peroralni semaglutid 7 mg ili 14 mg jednom dnevno. Bolesnici liječeni supkutanim semaglutidom 1 mg jednom tjedno mogu prijeći na peroralni semaglutid 14 mg ili 25 mg jednom dnevno. Bolesnici liječeni supkutanim semaglutidom 2 mg jednom tjedno mogu prijeći na peroralni semaglutid 25 mg ili 50 mg jednom dnevno. Bolesnici mogu početi primjenjivati peroralni semaglutid (Rybelsus®) jedan tjedan nakon zadnje doze supkutanog semaglutida. Kada se semaglutid uzima zajedno s metforminom i/ili inhibitorom suprijenosnika natrija i glukoze 2 ili tiazolidindionom, postojeća doza metformina i/ili inhibitora SGLT2 ili tiazolidindiona može se nastaviti primjenjivati. Kada se semaglutid uzima zajedno sa sulfonilurejom ili inzulinom, može se razmotriti smanjenje doze sulfonilureje ili inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije. Nije potrebno samopraćenje glukoze u krvi radi prilagođavanja doze semaglutida. Samopraćenje razine glukoze u krvi nužno je radi prilagođavanja doze sulfonilureje i inzulina, posebice ako je započeta terapija semaglutidom, a inzulin je smanjen. Preporučuje se smanjenje doze inzulina korak po korak. Ako se doza propusti, propuštenu dozu treba preskočiti, a sljedeću dozu treba uzeti sljedeći dan. Nije potrebno prilagođavanje doze prema dobi. Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Semaglutid se ne preporučuje u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Iskustvo s primjenom semaglutida u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre je ograničeno, stoga je potreban oprez kod liječenja tih bolesnika semaglutidom. Sigurnost i djelotvornost lijeka Rybelsus® u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. **Način primjene:** Rybelsus® je tableta koja se uzima peroralno jednom dnevno, na prazan želudac nakon preporučenog razdoblja natašte u trajanju od najmanje 8 sati. Tabletu treba progutati cijelu s gutljajem vode (najviše pola čaše vode što odgovara količini od 120 ml). Tablete se ne smiju lomiti, drobiti niti žvakati jer nije poznato utječe li to na apsorpciju semaglutida. Bolesnici moraju pričekati najmanje 30 minuta prije obroka, napitka ili uzimanja drugih peroralnih lijekova. Ako ne pričekaju 30 minuta, smanjuje se apsorpcija semaglutida. **Broj odobrenja**: EU/1/20/1430/002, EU/1/20/1430/005, EU/1/20/1430/008, EU/1/20/1430/032, EU/1/20/1430/037. **Način izdavanja**: na recept. **Nositelj odobrenja**: Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danska. **Datum revizije sažetka:** 11/2024.

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

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

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Referenca: Posljednji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka Rybelsus®.

RYBELSUS®
semaglutid tablete

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

novo nordisk®

RYBELSUS®
semaglutid tablete

PRVI I JEDINI ORALNI AGONIST GLP-1 RECEPTORA

Za odrasle osobe sa šećernom bolešću tipa 2



Skraćeni sažetak opisa svojstava lijeka

Naziv lijeka: Rybelsus® 3 mg tablete; Rybelsus® 7 mg tablete; Rybelsus® 14 mg tablete; Rybelsus® 25 mg tablete; Rybelsus® 50 mg tablete **Međunarodni naziv djelatne tvari:** semaglutid. **Odobrene indikacije:** liječenje odraslih osoba s nedostatno kontroliranom šećernom bolešću tipa 2 radi poboljšanja regulacije glikemije, kao dodatak dijeti i tjelovježbi
• kao monoterapija kada se metformin ne smatra prikladnim zbog nepodnošljivosti ili kontraindikacija
• zajedno s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti.
Za rezultate ispitivanja s obzirom na kombinacije, učinke na kontrolu glikemije i kardiovaskularne događaje te ispitivane populacije, vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1 sažetka opisa svojstava lijeka. **Kontraindikacije:** Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:** Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati. Semaglutid se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 niti za liječenje dijabetičke ketoacidoze. Prijavljena je dijabetička ketoacidoza u bolesnika ovisnih o inzulinu nakon brzog prekida ili smanjenja doze inzulina kada se započelo liječenje agonistom GLP-1 receptora. Nema terapijskog iskustva u bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem stupnja IV prema NYHA klasifikaciji pa se stoga primjena semaglutida ne preporučuje u tih bolesnika. Nema terapijskog iskustva s primjenom semaglutida u bolesnika s barijatrijskim kirurškim zahvatima. U bolesnika liječenih agonistima GLP-1 receptora koji su podvrgnuti općoj anesteziji ili dubokoj sedaciji zabilježeni su slučajevi plućne aspiracije. Stoga bi prije provođenja postupaka pod općom anestezijom ili dubokom sedacijom trebalo razmotriti povećan rizik od rezidualnog želučanog sadržaja zbog odgođenog pražnjenja želuca. Primjena agonista receptora GLP-1 može se povezati s gastrointestinalnim nuspojavama koje mogu prouzročiti dehidraciju, što u rijetkim slučajevima može dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije. Bolesnike liječene semaglutidom treba obavijestiti o potencijalnom riziku od dehidracije zbog gastrointestinalnih nuspojava te da poduzmu odgovarajuće mjere opreza kako bi izbjegli gubitak tekućine. Kod primjene agonista GLP-1 receptora primijećen je akutni pankreatitis. Bolesnike treba obavijestiti o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa. Ako se sumnja na pankreatitis, treba prekinuti primjenu semaglutida, a ako se pankreatitis potvrdi, liječenje semaglutidom ne smije se ponovno započeti. Oprez je nužan u bolesnika koji u anamnezi imaju pankreatitis. U bolesnika liječenih semaglutidom u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom moguć je povećani rizik od hipoglikemije. Rizik od hipoglikemije može se smanjiti smanjenjem doze sulfonilureje ili inzulina na početku liječenja semaglutidom.U bolesnika s dijabetičkom retinopatijom liječenih inzulinom i s.c. semaglutidom zabilježen je povećani rizik od komplikacija dijabetičke retinopatije,

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

RYBELSUS®
semaglutid tablete

Apis bik i Rybelsus® su zaštićeni žigovi u vlasništvu društva Novo Nordisk A/S
Novo Nordisk Hrvatska d.o.o. - Ulica D.T. Gavrana 17 - 10020 Zagreb, Hrvatska
HR24RYB00040 Datum sastavljanja: 12/2024.

novo nordisk®